Associazione Italiana di Oncologia Medica

Linee guida

TERAPIA DEL DOLORE IN ONCOLOGIA

Edizione 2017

Aggiornamento 27 ottobre 2017

Coordinatore	Marco Maltoni	Oncologia - Azienda Osped. Morgagni-Pierantoni - Forlì
Segretario	Emiliano Tamburini	Oncologia - Ospedale Degli Infermi - Rimini
Estensori	Vittorina Zagonel	Oncologia Medica 1 - I.O.V. , IRCCS - Padova
	Augusto Caraceni	Cure Palliative, Terapia del Dolore e Riabilitazione - Fondazione IRCCS Istituto Nazionale dei Tumori - Milano
	Alessandra Pigni	Cure Palliative, Terapia del Dolore e Riabilitazione - Fondazione IRCCS Istituto Nazionale dei Tumori - Milano
	Davide Tassinari	Oncologia - Ospedale Degli Infermi - Rimini
	Leonardo Trentin	SC Terapia del Dolore e Cure Palliative - I.O.V. - Padova

Revisori	Caterina Aurilio	AISD	Terapia del Dolore, Tossicologia d'Urgenza e Anestesia - Seconda Università degli Studi di Napoli - Napoli
	Maurizio Cancian	SIMG	ULSS7 - Conegliano Veneto (TV)
	Luigi Cavanna	AIOM	Medicina Oncologica-Ematologia - Az. Osped. Civile - Piacenza
	Vittorio Donato	AIRO	Radioterapia - Azienda Ospedaliera San Camillo-Forlanini - Roma
	Vittorio Franciosi	AIOM	Oncologia Medica - A.O. Universitaria - Parma
	Pierangelo Lora Aprile	SIMG	Responsabile Nazionale SIMG per Dolore e Medicina Palliativa
	Giovanni Zaninetta	SICP	Hospice Domus Salutis - Brescia

Come leggere le raccomandazioni *

Le raccomandazioni cliniche fondamentali vengono presentate in tabelle e vengono corredate dalla qualità delle evidenze a supporto e dalla forza della raccomandazione
Nel caso in cui la qualità delle evidenze sia stata valutata con metodologia SIGN (Scottish Intercollegiate Guidelines Network) la riga d'intestazione della tabella è **verde,** mentre è in **arancione** nel caso di applicazione del metodo GRADE (v. capitolo specifico).

Qualità dell'evidenza SIGN (1)	Raccomandazione clinica (3)	Forza della raccomandazione clinica (2)
B	Nel paziente oncologico in fase avanzata di malattia, con dolore di diversa etiologia, la somministrazione di FANS e paracetamolo dovrebbe essere effettuata per periodi limitati e con attenzione ai possibili effetti collaterali.	**Positiva debole**

(1) Qualità dell'evidenza SIGN: PRECEDE LA RACCOMANDAZIONE

Nell'approccio SIGN, la qualità delle evidenze a sostegno della raccomandazione veniva valutata tenendo conto sia del disegno dello studio sia di come esso era stato condotto: il *Livello di Evidenza* veniva riportato nel testo a lato della descrizione dei soli studi ritenuti rilevanti a sostegno o contro uno specifico intervento.

Livelli di Evidenza SIGN

1	*Revisioni sistematiche e meta-analisi di RCT o singoli RCT*
1 ++	*Rischio di bias molto basso.*
1 +	*Rischio di bias basso.*
1 -	*Rischio di Bias elevato -> i risultati dello studio non sono affidabili.*
2	*Revisioni sistematiche e meta-analisi di studi epidemiologici di caso/controllo o di coorte o singoli studi di caso/controllo o di coorte.*
2 ++	*Rischio di bias molto basso, probabilità molto bassa di fattori confondenti, elevata probabilità di relazione causale tra intervento e effetto.*
2 +	*Rischio di bias basso, bassa probabilità presenza fattori di confondimento, moderata probabilità di relazione causale tra intervento e effetto.*
2 -	*Rischio di Bias elevato -> i risultati dello studio non sono affidabili, esiste un elevato rischio che la relazione intervento/effetto non sia causale.*
3	*Disegni di studio non analitici come report di casi e serie di casi.*
4	*Expert opinion.*

La *Qualità Globale delle Evidenze SIGN* veniva quindi riportata con lettere (A, B, C ,D) che sintetizzavano il disegno dei singoli studi, unitamente all'indicazione sulla diretta applicabilità delle evidenze e alla eventuale estrapolazione delle stesse dalla casistica globale.
Ogni lettera indicava la **"fiducia"** nell'intero corpo delle evidenze valutate a sostegno della raccomandazione; **NON** riflettevano l'importanza clinica della stessa e **NON** erano sinonimo della forza della raccomandazione clinica.

Qualità Globale delle Evidenze SIGN

A	Almeno una meta-analisi o revisione sistematica o RCT valutato 1++ e direttamente applicabile alla popolazione target *oppure*
	Il corpo delle evidenze disponibili consiste principalmente in studi valutati 1+ direttamente applicabili alla popolazione target e con risultati coerenti per direzione e dimensione dell'effetto

B	Il corpo delle evidenze include studi valutati 2++ con risultati applicabili direttamente alla popolazione target e con risultati coerenti per direzione e dimensione dell'effetto.
	Evidenze estrapolate da studi valutati 1++ o 1+
C	Il corpo delle evidenze include studi valutati 2+ con risultati applicabili direttamente alla popolazione target e con risultati coerenti per direzione e dimensione dell'effetto.
	Evidenze estrapolate da studi valutati 2++
D	Evidenze di livello 3 o 4
	Evidenze estrapolate da studi valutati 2+

Dal 2016 le LG AIOM hanno abbandonato il metodo di valutazione delle evidenze secondo SIGN in quanto quest'ultimo ha deciso di integrare il GRADE che suddivide la valutazione della qualità delle evidenze in quattro livelli: MOLTO BASSA, BASSA, MODERATA, ALTA.
Per raccomandazioni prodotte dal 2016, infatti, la tabella delle raccomandazioni subisce delle leggere modifiche e si avvicina a quella derivante da tutto il processo formale GRADE.

Qualità Globale delle evidenze	Raccomandazione	Forza della raccomandazione clinica
ALTA	I pazienti con tumore pN+ oppure sottoposti a intervento resettivo senza adeguata linfoadenectomia (<D2) o anche R1 devono essere sottoposti a radiochemioterapia adiuvante (68,73)	**Positiva forte**

(2) **LA FORZA DELLA RACCOMANDAZIONE CLINICA**

La forza della raccomandazione clinica viene graduata in base all'importanza clinica, su 4 livelli:

Forza della raccomandazione clinica	Terminologia	Significato
Positiva Forte	"Nei pazienti con (criteri di selezione) l'intervento xxx **dovrebbe** essere preso inconsiderazione come opzione terapeutica di prima intenzione"	L'intervento in esame dovrebbe essere considerato come prima opzione terapeutica (evidenza che i benefici sono prevalenti sui danni)
Positiva Debole	"Nei pazienti con (criteri di selezione) l'intervento xxx **può** essere preso in considerazione come opzione terapeutica di prima intenzione, in alternativa a yyy"	L'intervento in esame può essere considerato come opzione di prima intenzione, consapevoli dell'esistenza di alternative ugualmente proponibili (incertezza riguardo alla prevalenza dei benefici sui danni)
Negativa Debole	"Nei pazienti con (criteri di selezione) l'intervento xxx **non dovrebbe** essere preso in considerazione come opzione terapeutica di prima intenzione, in alternativa a yyy"	L'intervento in esame non dovrebbe essere considerato come opzione di prima intenzione; esso potrebbe comunque essere suscettibile di impiego in casi altamente selezionati e previa completa condivisione con il paziente (incertezza riguardo alla prevalenza dei danni sui benefici)
Negativa Forte	"Nei pazienti con (criteri di selezione) l'intervento xxx **non deve** essere preso inconsiderazione come opzione terapeutica di prima intenzione"	L'intervento in esame non deve essere in alcun caso preso in considerazione (evidenza che i danni sono prevalenti sui benefici)

(3) **LA RACCOMANDAZIONE CLINICA**

Deve esprimere l'importanza clinica di un intervento/procedura. Dovrebbe essere formulata sulla base del P.I.C.O.* del quesito (popolazione, intervento, confronto, outcome). In alcuni casi può contenere delle specifiche per i sottogruppi, indicate con il simbolo **√.**

** La descrizione complete delle metodologie applicate alle LG AIOM e la modalità di di formulazione del quesito clinico sono reperibili sul sito www.aiom.it*
SIGN= Scottish Intercollagiate Guidelines Network
GRADE= Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation
Le informazioni complete relative al processo GRADE e le appendici con il *flow* della selezione dei lavori pertinenti sono riportate alla fine del documento.

Indice

1 Figure 7
2. Introduzione 12
3. Prevalenza da dolore da cancro 13
4. Epidemiologia del dolore sottotrattato o non controllato 14
5. Eziopatogenesi del dolore nel paziente oncologico 14
6. Dolore iatrogeno in oncologia 17
7. Valutazione del dolore 20
8. Barriere ad un corretto trattamento del dolore 22
9. Ruolo palliativo ed antalgico delle terapie mediche antitumorali 24
10. Strategia di gestione del dolore 27
11. Farmaci antinfiammatori non steroidei (FANS) e paracetamolo 29
12. Ruolo degli oppioidi 31
13. Gestione degli effetti avversi degli oppioidi 39
14. Farmaci adiuvanti 45
15. Fattori predittivi di dolore difficile 51
16. Dolore episodico intenso 51
17. Cure palliative precoci in presenza di dolore difficile 57
18. Interventi antalgici invasivi 59
19. Dolore oncologico nel paziente anziano 62
20. Quadro sinottico delle raccomandazioni 66
21. Raccomandazioni prodotte con metodologia GRADE 82
22. Bibliografia 85
Allegato: Tabelle GRADE evidence profile 98

1 Figure

Figura 1: Inquadramento

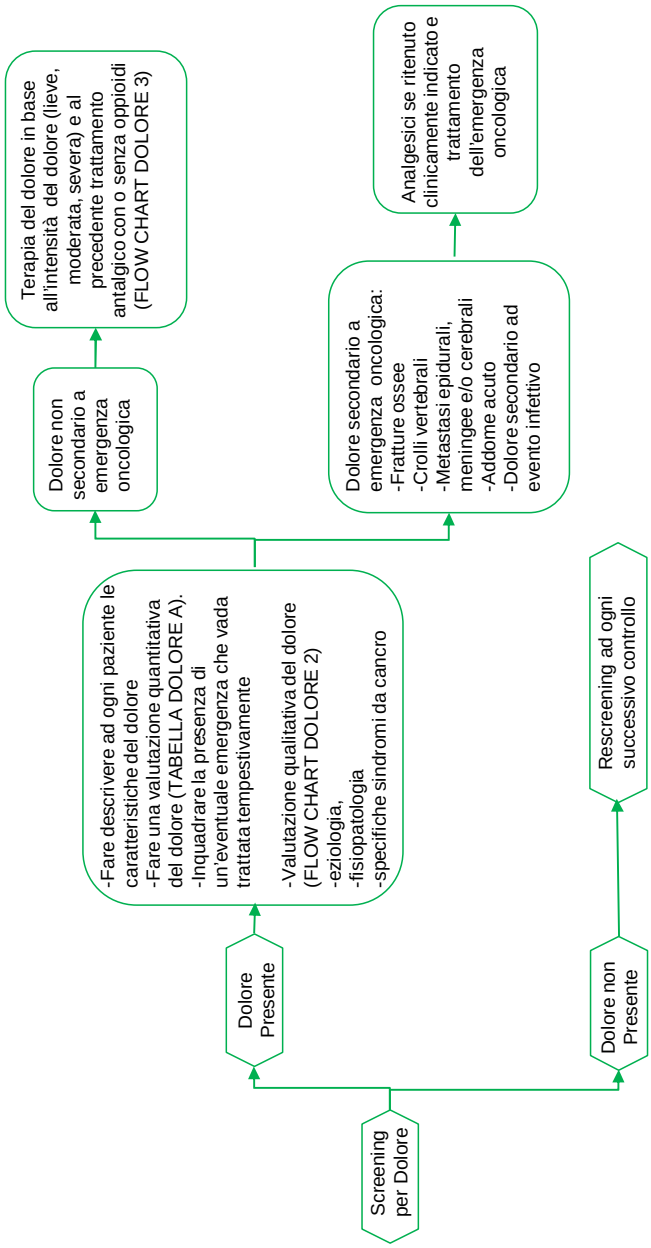


Figura 2: Eziopatogenesi

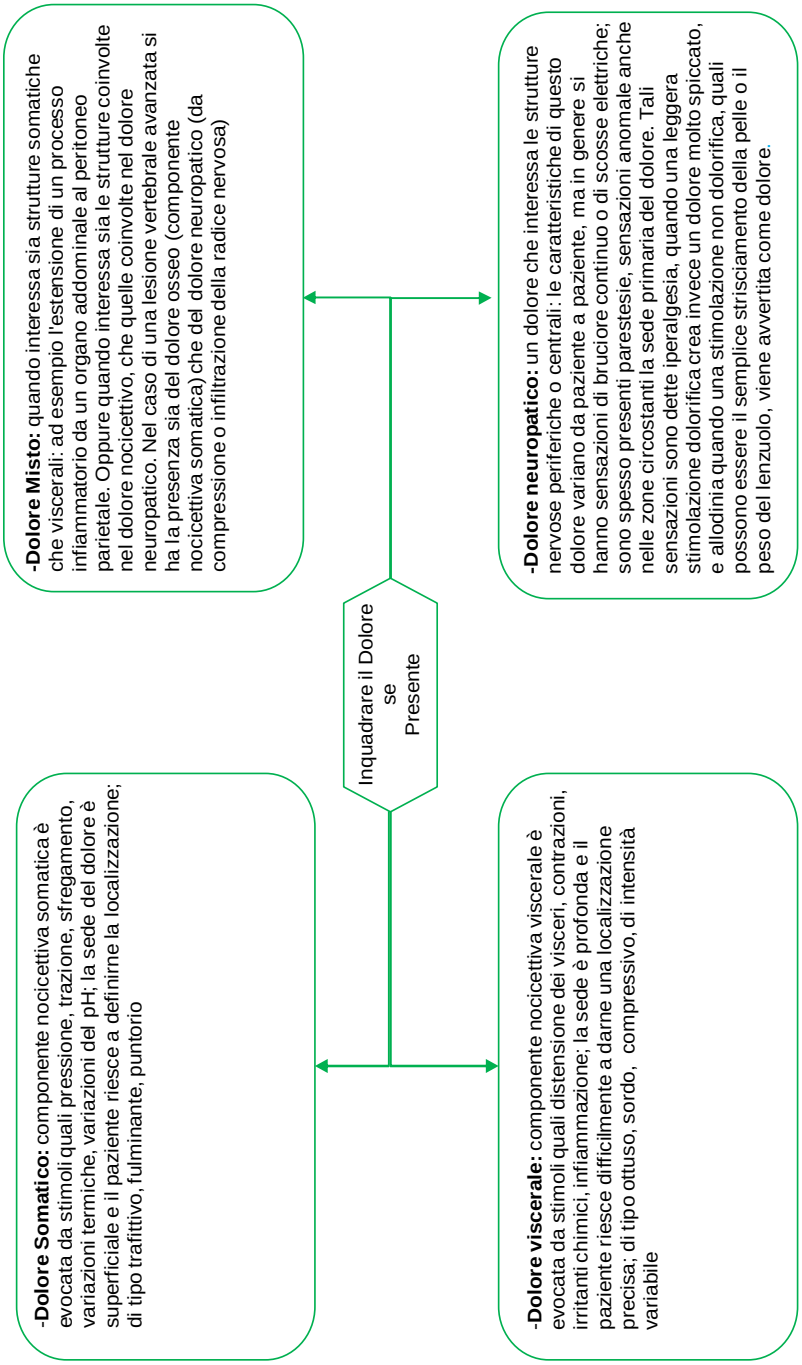


Figura 3: Terapia

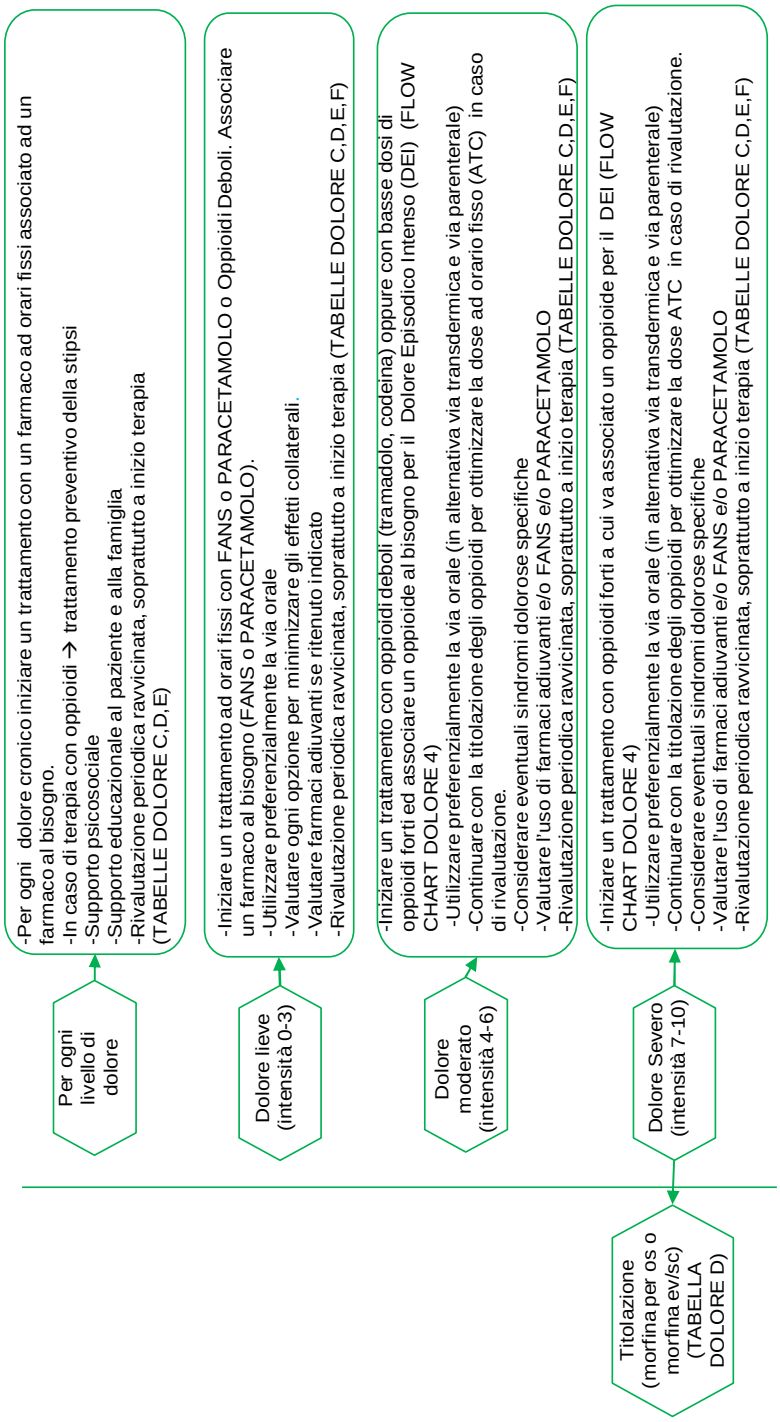


Figura 4: Dolore episodico intenso

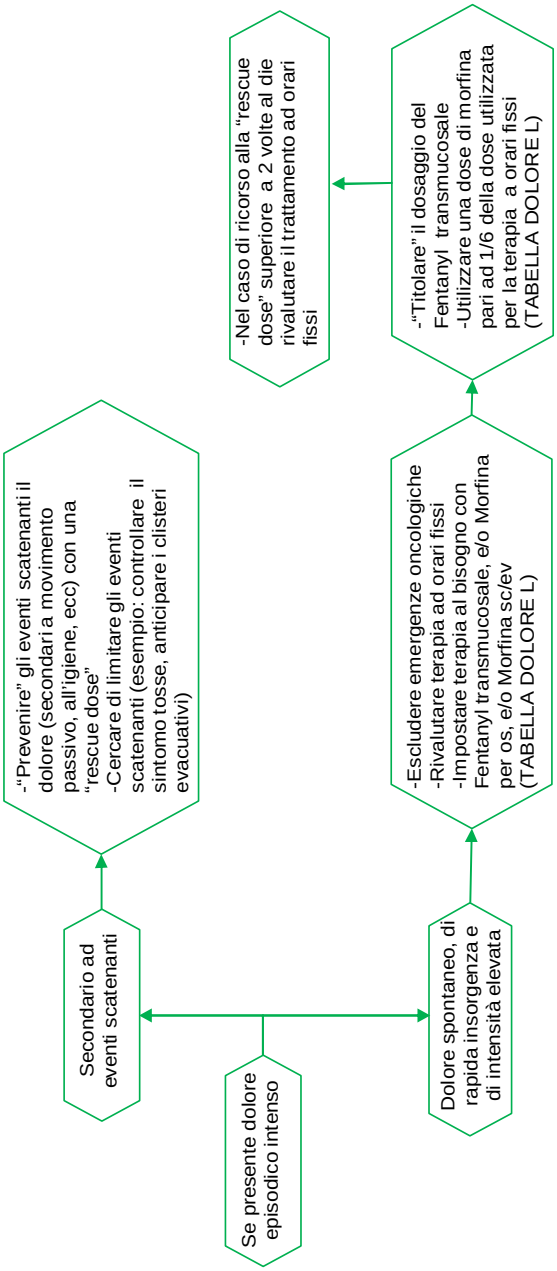
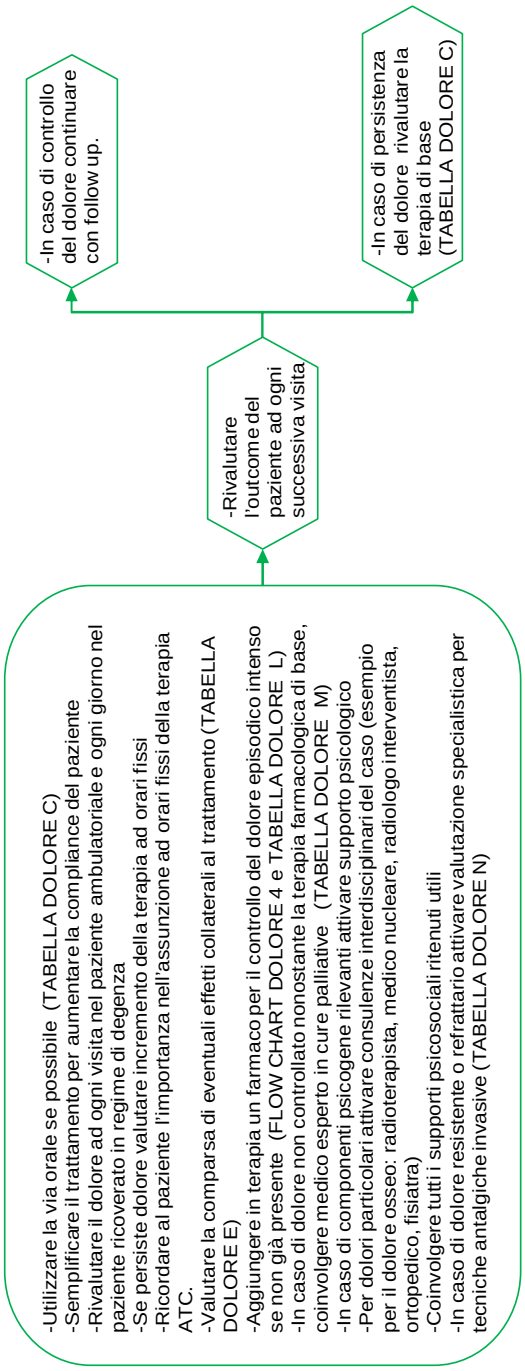


Figura 5: "Continuità di cura"



2. 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 proprio contesto socio-culturale e familiare, il 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. È 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: a) 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); b)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 adeguato approccio terapeutico (7,8); c) il dolore da cancro, specie in fase avanzata, e quello cronico non oncologico, differiscono in modo significativo nelle due dimensioni fondamentali: intensità e interferenza (9); d) il dolore da cancro è nella maggior parte dei casi a fisiopatologia di tipo misto nocicettivo-neuropatico; e) 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; f) 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 (10,11); g) 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 (12); h) le evidenze scientifiche e l'esperienza clinica sistematizzata che ne é 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 (13), il quale deve anche attivare contestuali percorsi specifici nelle situazioni in cui ciò sia appropriato e abbia dimostrato evidenze di efficacia, nel modello della "early palliative care" (14).

3. Prevalenza da 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 poche 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: a) campione dello studio rappresentativo della popolazione oggetto del problema e del trattamento; b) criteri di qualità dei dati; c) 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%: 44%-73%) (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. È verosimile che fra i due gruppi vi siano sovrapposizioni notevoli, per quanto riguarda le condizioni cliniche dei pazienti.

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

STUDI	PAZIENTI	SETTING	PREVALENZA DOLORE	
			MODERATO % (IC 95%)	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

4. 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.
È 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 di affrontare le sofferenze del paziente addirittura in maniera tale da ridurre in modo sostanziale le eventuali richieste di accelerazione della morte (4).

5. 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 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-radiante).

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 viciniori 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 (iperalgesia 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.

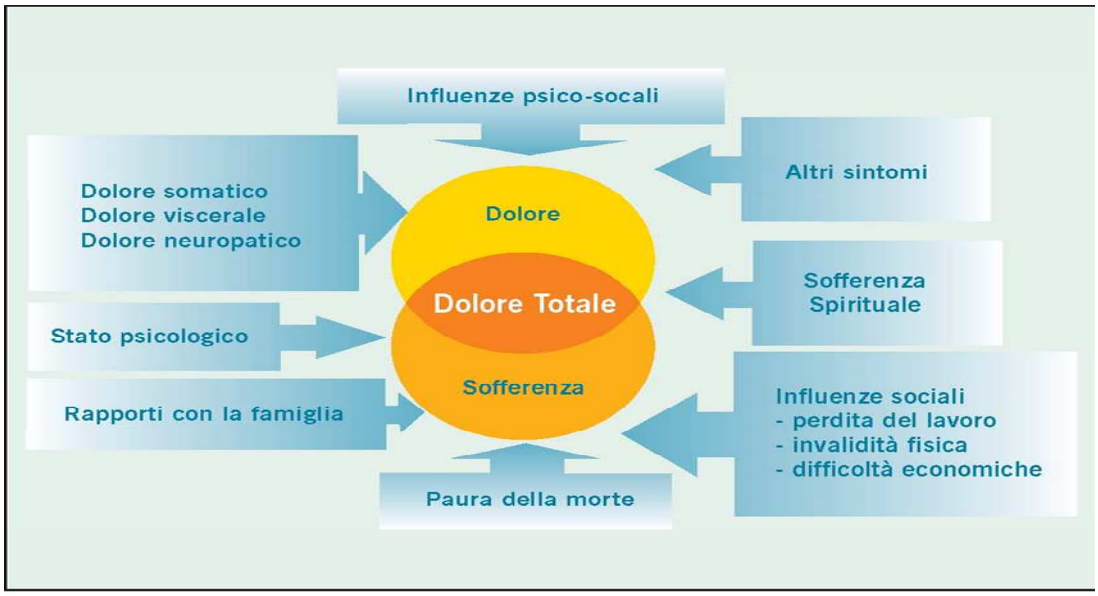


Figura 1 – Dolore totale in oncologia

6. Dolore iatrogeno in oncologia

Numerose sono le condizioni cliniche in cui una componente iatrogena può essere ipotizzata nella genesi di sindromi dolorose complesse; tra queste possono essere identificati, con intenti didattici:

- Il dolore acuto e cronico post-chirurgico;
- Il dolore acuto e cronico post-radioterapia;
- Il dolore acuto e cronico post-chemioterapia;
- Il dolore acuto e cronico da trattamenti integrati (chemio-radioterapia palliativa, chemio-radioterapia adiuvante o neoadiuvante);
- Il dolore da trattamenti di supporto (iperalgesia da oppiacei, dolore da fattori di crescita ematopoietici, cefalea da anti-serotoninergici) (1).

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

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

Il 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, ben più importante 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:

- Dolore da lesione nervosa periferica;
- Dolore da trazione di strutture anatomiche (in condizioni estreme di mancanza di tessuto o cicatrizzazioni detraenti);
- Dolore da intolleranza ad impianto protesico;
- Dolori da sindromi aderenziali addominali;
- Dolori 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 chirurgia addominale, alle intolleranza 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 detraente.
Il dolore cronico post-chirurgico è in genere un dolore complesso, nel quale sono contemporaneamente presenti componenti di dolore somatico e dolore neuropatico, sul quale spesso si concentra la attenzione del paziente (che a quel dolore associa la preoccupazione per una recidiva locale della malattia) e la sottovalutazione del curante (che ritiene quel dolore inevitabilmente correlato ad una procedura terapeutica comunque indispensabile).

Dolore acuto e cronico 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: completamente diversi sono a questo proposito sia i meccanismi patogenetici, sia le implicazioni terapeutiche.

- Il dolore acuto da radioterapia. Le manifestazioni cliniche sono essenzialmente due: dolore secondario a fenomeni di irritazione cutanea o mucosa, dolore da esacerbazione dei fenomeni infiammatori nel trattamento palliativo delle lesioni ossee. In entrambe le manifestazioni cliniche del dolore il meccanismo patogenetico fondamentale è la attivazione di fenomeni flogistici acuti, in ogni caso attivati dall'effetto lesivo delle radiazioni ionizzanti a carico di strutture quali cute, mucose o osso (3-4).
- Il dolore cronico da radioterapia. I meccanismi che stanno alla base del dolore cronico da radioterapia sono legati essenzialmente ai processi di fibrosi o vasculite cronica post attinici. Due a questo proposito le manifestazioni cliniche del dolore cronico post-radioterapia: 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-nervosum delle strutture nervose periferiche (1).

Dolore acuto e cronico da terapie mediche antineoplastiche primarie.

Rappresenta uno dei capitoli più complessi della gestione degli effetti collaterali in oncologia medica. 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 tabella1; a questo proposito alcune considerazioni meritano comunque di essere fatte.
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 parere venosa in corso di infusione); allo stesso modo, alcune strategie di trattamento presentano meccanismi di attivazione dei fenomeni dolorosi che possono essere comuni ad approcci terapeutici anche molto diversi tra loro (caso della mucosite che 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.
Fondamentali a questo proposito sia l'impiego di tutti i trattamenti o le strategie finalizzate 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 tabella 2 sono riassunti i farmaci che più di frequente sono responsabili di un dolore cronico da terapie mediche antineoplastiche, distinguendo tra le 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.

Due a questo proposito i meccanismi patogenetici alla base del dolore cronico neuropatico da farmaci antiblastici:

- Un danno citotossico diretto;
- Un danno a livello microtubulare dell'assone nervoso (5-6).

Senza entrare nel merito delle componenti farmacodinamiche che determinano l'effetto a livello della cellula nervosa, significativi sono comunque alcuni aspetti che meritano di essere tenuti in considerazione nella pratica clinica:

- Per i farmaci a potenziale effetto neurotossico periferico esiste una correlazione diretta tra dose somministrata per singolo ciclo e danno neurologico;
- Il ritmo di somministrazione può influenzare direttamente la insorgenza dell'effetto (nello specifico dei taxani, il danno neurologico è maggiormente frequente nelle somministrazioni settimanali);

- Esiste una correlazione positiva tra effetto tossico e dose cumulativa del farmaco;
- 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;
- 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'iperalgesia 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 colecistokinina a livello del sistema nervoso centrale (7-9).

Tabella 2. - principali farmaci chemioterapici responsabili di dolore acuto o subacuto. revisione sistematica ultimi 40 anni

MOLECOLA	MECCANISMO PATOGENETICO
Citosina Arabinoside Interleukina 2** Interferoni *	Attivazione della fase acute infiammatoria
G-CSF ♯	Attivazione della emopoiesi
Topotecan	Cefalea, meccanismo non noto
Vinorelbina Vinblastina FluoroUracile Adriamicina Clorodesossiadenosina 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
❖ Bortezomib ❖ Carboplatino ❖ Cisplatino ❖ Etoposide ❖ Gemcitabina ❖ Ifosfamide ❖ Interferon-a ❖ Oxaliplatino ❖ Talidomide	❖ Citosina Arabinoside ❖ Docetaxel ❖ Paclitaxel ❖ Epotiloni ❖ Vincristina ❖ Vinblastina ❖ Vinorebina ❖ Vindesina

Il dolore iatrogeno rappresenta un capitolo estremamente eterogeneo nell'ambito delle sindromi dolorose nel paziente oncologico. Alcuni aspetti devono essere tenuti in considerazione nella pratica clinica:

- In presenza di una sintomatologia dolorosa complessa, spesso resistente ai comuni trattamenti antalgici, una componente iatrogena deve sempre essere presa in considerazione;
- In fase diagnostica e di inquadramento del paziente, una valutazione del danno iatrogeno acuto e cronico deve essere sempre tenuta in considerazione, per i potenziali risvolti assistenziali negativi che una sua non-considerazione può comportare;
- 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 (10-11);
- Il dolore iatrogeno deve sempre essere trattato per i possibili effetti negativi che questa tipologia di clinica dolorosa può avere sul paziente.

7. Valutazione del dolore

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

Qualità dell'evidenza SIGN	Raccomandazione clinica R1	Forza della raccomandazione clinica
D	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. (4)	**Positiva forte**

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 (sollievo) sono da considerarsi quelli più comunemente accettati come essenziali e quelli più comunemente inclusi negli strumenti di valutazione esistenti (1; **Livello di evidenza 4)**.
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) 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 lunghi.
Per quanto concerne il riferimento temporale e le cadenze della misurazione, dati disponibili mostrano che una valutazione del dolore da cancro su un periodo di tempo superiore alla settimana può minare la validità della misurazione stessa, mentre valutazioni giornaliere riferite alle 24 ore precedenti costituiscono misurazioni valide e affidabili.

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

Qualità dell'evidenza SIGN	Raccomandazione clinica R2	Forza della raccomandazione clinica
D	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). (2)	**Positiva debole**

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 deldolore: la scala analogica visiva (Visual Analogue Scale, VAS), la scala numerica (Numerical Rating Scale, NRS) e la scala verbale (Verbal Rating Scale, VRS) 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, è sensibile al cambiamento come la VAS (considerata la scala più potente per questo aspetto) (2; **Livello di evidenza 4**).

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).

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

Qualità dell'evidenza SIGN	Raccomandazione clinica R3	Forza della raccomandazione clinica
D	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 a una diagnosi di presenza o assenza di dolore episodico intenso secondo una definizione prestabilita. (4)	**Positiva forte**

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 (3).
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.
Una consensus conference di esperti ha sottolineato come la standardizzazione nella terminologia/definizione del BKP sia condizione necessaria per un adeguato trattamento del problema (4; **Livello di evidenza 4**).
Attualmente esistono due strumenti per la valutazione del BKP: il Breakthrough Pain Questionnaire e l'Alberta Breakthrough Pain Assessment Tool, entrambi in lingua inglese e purtroppo non ancora validati nemmeno nella versione originale.

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

Qualità dell'evidenza SIGN	Raccomandazione clinica R4	Forza della raccomandazione clinica
D	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).	**Positiva forte**

E' stato dimostrato che il sollievo dal dolore costituisce un aspetto distinto dalla differenza aritmetica fra le misurazioni di intensità pre e post trattamento. Riguardo alla scala di misura da utilizzare per il sollievo, non sono emerse differenze rilevanti riguardo alle proprietà psicometriche di scale analogiche visive, scale numeriche e scale verbali. Comunque considerazioni pratiche suggeriscono di utilizzare scale verbali (ad es. nessun sollievo, sollievo leggero, sollievo moderato, sollievo elevato, sollievo completo) al fine di limitare la possibilità che il paziente confonda il sollievo con l'intensità del dolore (**Livello di evidenza 4**).

Materiali e Metodi
Abbiamo eseguito una revisione di letteratura utilizzando PubMed, Embase e la Cochrane Library includendo unicamente i lavori in lingua inglese. Abbiamo utilizzato le seguenti parole chiave: ("neoplasms"[MeSH Terms] OR "neoplasms"[All Fields] OR "cancer"[All Fields]) AND (("pain measurement"[MeSH Terms] OR ("pain"[All Fields] AND "measurement"[All Fields]) OR "pain measurement"[All Fields] OR ("pain"[All Fields] AND "assessment"[All Fields]) OR "pain assessment"[All Fields]) AND tools[All Fields]).

8. 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 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), scarsa dimestichezza con le appropriate indicazioni delle diverse vie di somministrazione (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 nell'affrontare il 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 schiaccianti 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 "multitargeted therapy", per quanto riguarda il bersaglio specifico da raggiungere a livello biomolecolare (12,13).
I motivi di difficoltoso trattamento del dolore oncologico sono sintetizzati nella Tab. 4.

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 "breackthrough pain" degli anglosassoni).
- Variabili individuali: genetiche, ambientali.

9. Ruolo palliativo ed antalgico delle terapie mediche antitumorali

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

Qualità dell'evidenza SIGN	Raccomandazione clinica R5	Forza della raccomandazione clinica
B	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 4).	**Positiva forte**

Qualità dell'evidenza SIGN	Raccomandazione clinica R5bis	Forza della raccomandazione clinica
B	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 (4).	**Negativa debole**

In questo capitolo vogliamo dare un aggiornamento sull'evoluzione del concetto del ruolo palliativo del trattamento medico antitumorale, rinviando alla precedente edizione le ulteriori specifiche considerazioni (1).

Medicina oncologica personalizzata

Lo sviluppo di nuove molecole ad azione su specifici target molecolari, e le innovazioni nella immunoterapia antitumorale, rendono oggi disponibili opzioni di cura anche per malati affetti da tumori fino a pochi anni fa considerati non curabili. Esempi ne sono il melanoma metastatico o l'adenocarcinoma polmonare metastatico, per i quali oggi stiamo assistendo ad un progressivo aumento della durata mediana di sopravvivenza, che supera 12 mesi e in alcuni sottogruppi raggiunge anche i 5 anni. Tutto questo sta notevolmente modificando il concetto di beneficio clinico per i pazienti affetti da tumore in fase avanzata o metastatica, e offre opzioni di cura attive in seconda e terza linea in tumori nei quali solo alcuni anni fa la prima linea di trattamento veniva considerata opzionale rispetto alla sola palliazione (1, 2).

Questo risultato è legato da un lato alla evoluzione dei trattamenti, sempre più orientati alla individuazione di mutazione/i "driver" in sottogruppi di pazienti, e di potenziali farmaci targeted. Ne deriva che, a parità di stadio e di istologia, due pazienti abbiano oggi, per molti tipi di tumore, opzioni di cura diversificate e di conseguenza, sopravvivenza e qualità di vita molto diverse. Il driver pertanto della scelta del trattamento sta shiftando dall'organo di partenza e tipo istologico di tumore, alla caratterizzazione molecolare che identifica un potenziale target biologico di trattamento, e dunque una opzione di cura, indipendentemente dall'origine di partenza del tumore stesso.

L'altro elemento, derivante dalla diffusione sistematica della valutazione multidisciplinare, è costituito dall'incremento di approcci integrati anche in fase metastatica, sia in situazioni di malattia oligometastatica potenzialmente guaribile, ma anche oltre (vedasi per esempio il tumore del colon con metastasi epatiche ma anche polmonari). Tutto questo rende non più generalizzabile come un tempo il concetto di malattia metastatica come non suscettibile di guarigione. Un numero infatti sempre maggiore di pazienti in fase metastatica sono pazienti "potenzialmente" guaribili, e a questi vanno offerte tutte le opzioni di cure attive per perseguire una possibile guarigione.

Necessità di contestualizzare il concetto di beneficio clinico

Alla luce di ciò, anche il ruolo palliativo delle terapie mediche oncologiche deve essere riconsiderato. Se infatti alcuni farmaci hanno cambiato radicalmente la storia naturale di alcuni tipi di tumore e per alcuni sottogruppi di pazienti con malattia avanzata, con impatto significativo sulla sopravvivenza attesa, molto oggi si dibatte su quale sia il vantaggio statisticamente significativo, al quale riferirci per poterlo considerare anche beneficio clinico per il paziente (3). Un recente *paper* ha analizzato gli ultimi 43 studi randomizzati per 12 tipi di tumore e le 23 nuove molecole introdotte nella pratica clinica. Ponendo come criterio ottimale, il miglioramento statisticamente significativo della sopravvivenza globale, solo 2 studi avrebbero superato questo criterio (4). Più ragionevole sembra considerare oggi il beneficio incrementale della sopravvivenza, o sopravvivenza libera da malattia, in relazione alla durata della sopravvivenza attesa per quel tipo di tumore (3) . Il beneficio clinico così valutato costituisce però solo uno dei parametri di valutazione, e deve essere associato alla valutazione sulla qualità della vita, sul controllo dei sintomi, e sulla tossicità riferita dal paziente.

Come valutare e definire il valore della cura del cancro?

Nel 2015 è stata istituita una task force ASCO per condividere una metodologia di attribuzione del valore di una nuova cura del cancro, attraverso la definizione di uno strumento di decision-making basata su parametri obiettivi e trasparenti, utile per medici e pazienti (5). Sono state proposti due score di valutazione distinti per la malattia metastatica e la malattia potenzialmente guaribile (terapia adiuvante). Per la malattia metastatica i tre essenziali parametri presi in considerazione sono:il beneficio clinico (in particolare la valutazione di HR per OS o PFS), la tossicità e il costo. Sulla base di questi parametri sono state proposte e simulate le valutazioni di una serie di nuovi farmaci oggi disponibili (5). Più di recente ASCO ha pubblicato una revisione della metodologia, sulla base di molte osservazioni pervenute al gruppo di lavoro, con aggiunta e integrazione di altri parametri (6). E' interessante notare come il giudizio finale di valore di alcuni farmaci, sia stato significativamente modificato con l'aggiunta di parametri che valutano la qualità della vita e il controllo dei sintomi in corso di terapia, e che hanno contribuito ad aumentare il punteggio attribuito al beneficio clinico ottenuto dal miglioramento di OS. (vedi l'esempio di Enzalutamide per il carcinoma della prostata metastatico). Anche ESMO ha di recente istituito un gruppo di lavoro e proposto una valutazione analoga, considerando in particolare il vantaggio ottenuto in OS del farmaco studiato, rispetto al controllo (trattamento standard) (7). E' sorprendente notare negli studi registrativi la carenza sistematica di utilizzo di test validati per misurare la qualità della vita dei pazienti in fase metastatica, ed il controllo dei sintomi, presenti solo nel 5-6% degli studi presi in considerazione (5-7).
E' stato ampiamente rilevato come i test utilizzati nella pratica clinica per rilevare la tossicità, non sono idonei ad intercettare complessivamente né l'entità né il numero di tossicità rilevate dal paziente. Un recente studio che comparava la tossicità rilevata dai medici e quella riferita dai pazienti entrati in tre studi randomizzati, ha dimostrato infatti come l'entità della sottostima da parte dei medici della tossicità grave varia dal 13 al 50% (8). Ai fini di una corretta valutazione di benefici/rischi/costi di un nuovo farmaco, sarebbe pertanto indispensabile incorporare strumenti di valutazione della qualità della vita, es. EORTC QLQ-C30, in associazione a specifici test per il tipo di tumore, in modo sistematico, e non utilizzare solo i test standard di valutazione delle tossicità. E' evidente che entrambi gli strumenti sono necessari per intercettare tipi diversi di tossicità e risultano pertanto complementari. L'utilizzo sistematico di entrambi i test permette di intercettare non solo il reale disagio del paziente, ma anche a parità di efficacia, far emergere la eventuale preferenza del paziente per un trattamento rispetto ad un altro. Negli ultimi anni, a dimostrare un approccio più centrato sul paziente, sta aumentando il numero di trials clinici che inseriscono i *patient reported autocomes* (PROs) all'interno dei trials clinici per valutare l'efficacia e la safety di nuove molecole (9). E' auspicabile un loro uso sistematico e diffuso, sia nei trials clinici, che nella pratica clinica.
E' auspicabile che questa nuova metodologia proposta dalle società scientifiche, venga applicata in modo sistematico per definire il reale valore di un nuovo farmaco, e porti ad implementare l'uso sistematico di test di qualità della vita e PROs negli studi registrativi dei nuovi farmaci.
Una sintesi e il confronto delle metodologie oggi proposte è stata di recente pubblicata (10). L'uso sistematico e diffuso di tale metodologia potrà anche meglio chiarire quando e a quali pazienti in fase metastatica proporre una seconda o terza linea di trattamento, e con quali benefici attesi.
In accordo al recente update delle linee guida ASCO, sull'integrazione delle cure palliative nel percorso di cura attivo, ai pazienti in fase metastatica va offerta l'opportunità di partecipare a studi clinici che sono vitali per migliorare i risultati in presenza di tumore in fase metastatica. I pazienti arruolati in trial clinici posso beneficiarsi di un cure palliative precoci (11).

Medicina oncologica personalizzata e cure simultanee

A fronte di quanto sopra detto, la medicina oncologica personalizzata deve pertanto intendersi non solo come la terapia orientata alle specifiche caratteristiche biologiche del tumore di quell'individuo, ma una globale visione delle cure personalizzate, basate sulla specificità (bisogni-desideri-credo) della singola persona (12). In questa visione olistica, assume un ruolo fondamentale l'integrazione con il medico palliativista e il rilievo sistematico e controllo dei sintomi del paziente, dolore in particolare per prevenirli e trattarli. Le terapie necessarie per il controllo dei sintomi devono essere impostate indipendentemente dalle scelte del trattamento antitumorale, in ogni linea e tipo di trattamento. Pertanto la terapia antitumorale non può in nessun caso sostituirsi al trattamento antalgico necessario per un adeguato controllo del dolore (11,13). Le cure simultanee devono costituire oggi una modalità culturale ed organizzativa imprescindibile nella presa in carico di questi pazienti, finalizzata ad anticipare a definire un programma personalizzato di presa in carico del singolo paziente, prevenire ed intercettarne tutti i bisogni, e facilitare in graduale passaggio dalla terapie attive alla sola palli azione (14).

Il ruolo dell'oncologo medico rimane quello di garantire una presa in carico globale per dare adeguate risposte a tutti i bisogni che il paziente manifesta (15).

10. 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 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 WHO, e la stessa WHO ha identificato del tutto recentemente aree passibili di ulteriore 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 è rappresentato dall'accusa 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).
Del tutto recentemente è stato pubblicato l'aggiornamento delle Linee-Guida EAPC sull'utilizzo degli oppioidi nel dolore da cancro. La strategia di base rimane quella relativa al WHO, ma con una serie di approfondimenti dettati dalle evidenze cliniche più recenti (9).
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.

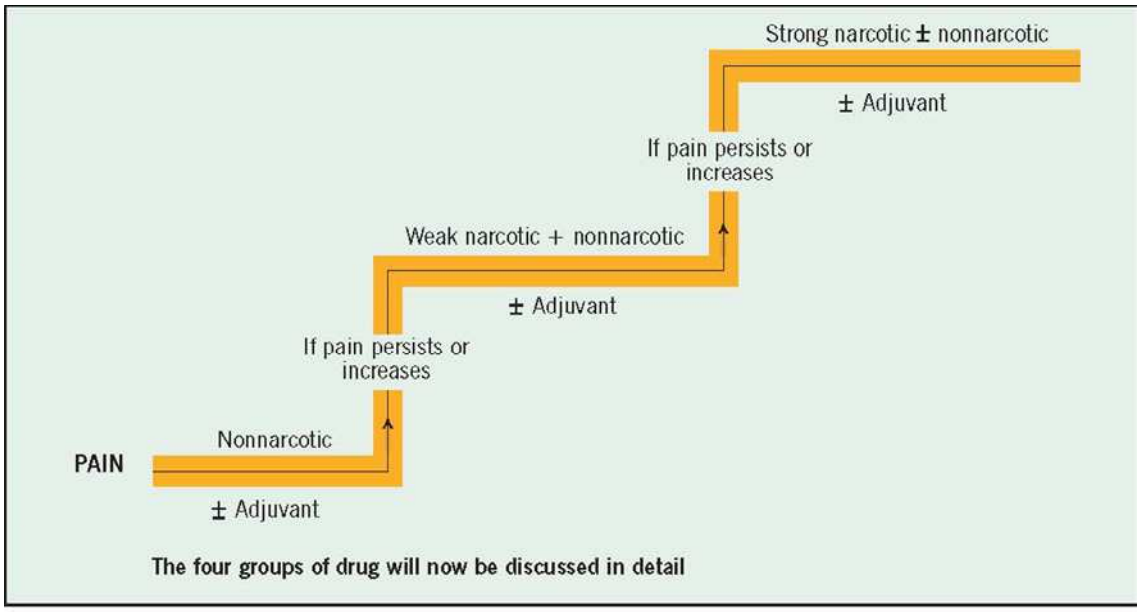


Figura 2 – La scala analgesica OMS a tre gradini nella sua formulazione originale

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

11. Farmaci antinfiammatori non steroidei (FANS) e paracetamolo

Sono raccomandati FANS e paracetamolo nel trattamento del dolore da cancro?

Qualità dell'evidenza SIGN	Raccomandazione clinica R6	Forza della raccomandazione clinica
B	Nel paziente oncologico in fase avanzata di malattia, con dolore di diversa etiologia, la somministrazione di FANS e paracetamolo dovrebbe essere effettuata per periodi limitati e con attenzione ai possibili effetti collaterali.	**Positiva debole**

I FANS ed il paracetamolo (Tab. 5) sono considerati parte integrante della terapia del dolore da cancro (1,2).
La precedente raccomandazione era sostenuta dalla revisione sistematica di McNicol dalla Cochrane Database Syst Rev., ora ritirata.
La review di Nabal et al. (1; **Livello di evidenza 1+**) si pone l'obiettivo di valutare l'efficacia analgesica dei FANS e del paracetamolo nel trattamento dei pazienti oncologici con dolore, confrontando bracci con placebo, oppioidi ed altri FANS.
Non vi sono evidenze sufficienti, allo stato attuale, per raccomandare l'associazione di paracetamolo con oppioidi.
I dati emergenti dalla review non sono sufficienti a trarre affermazioni certe circa la presenza di effetti collaterali nell'uso dei FANS sia per la scarsa numerosità dei pazienti sia per la durata limitata del trattamento.
La qualità degli studi è moderata, visto che è probabile che ulteriori studi possano confermare modificare la fiducia nella stima di effetto.
In conclusione, si può affermare che l'utilizzo del FANS è certamente efficace nel trattamento del dolore da cancro.

Materiali e Metodi

Abbiamo eseguito una revisione di letteratura utilizzando PubMed, Embase e la Cochrane Library includendo unicamente i lavori in lingua inglese. Abbiamo utilizzato le seguenti parole chiave:

("anti-inflammatory agents, non-steroidal"[Pharmacological Action] OR "anti-inflammatory agents, non-steroidal"[MeSH Terms] OR ("anti-inflammatory"[All Fields] AND "agents"[All Fields] AND "non-steroidal"[All Fields]) OR "non-steroidal anti-inflammatory agents"[All Fields] OR "nsaid"[All Fields]) AND ("cancer pain"[MeSH Terms] OR ("cancer"[All Fields] AND "pain"[All Fields]) OR "cancer pain"[All Fields])

Tabella 5. -Farmaci antinfiammatori non steroidei e paracetamolo

FARMACO	FORMA E POSOLOGIA (MG)	DOSE GIORNALIERA MASSIMA RACCOMANDATA (mg)	TEMPO PER PICCO MASSIMO (ore)	EMIVITA (ore)
Paracetamolo	Cp,supposte 500-1000	3000	1	1-4
Acido Propionico				
Ibuprofene	Cp 200-400-600 Cp 800 a rilascio modificato	3200	1-2	1.8-2.5
Ketoprofene	Cp 25-75 Cp a rilascio modificato 100-150-200	300	0.5-2	2-4
Naprossene	Cp 250-375-500	1500	2-4	12-15
Acido acetil salicilico				
Acido Acetil salicilico	Cp 500-1000	3000	1-2	3-5
Acido Acetico				
Diclofenac	Cp 50,100 a lento rilascio, supposte da 100, fl da 75 im	225	2-3	1-2
Fenamati				
Acido Mefenamico	Cps 250-500	1000	2-4	2-4
Agenti non acidici				
Nabumetone	Cp o granuli per os 1000	2000	3-6	24
Oxicam				
Piroxicam	Cp 20	20	3-5	30-86
Meloxicam	Cp 7,5-15	15	5-10	15-20
Coxib				
Celecoxib	Cp 100-200	800	2-4	6-12

12. Ruolo degli oppioidi

OPPIOIDI CLASSIFICATI AL II SCALINO

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

Qualità dell'evidenza SIGN	Raccomandazione clinica R7	Forza della raccomandazione clinica
B	Per i pazienti con dolore da moderato a severo o per quelli il cui dolore non è adeguatamente controllato dal paracetamolo o dai FANS dati regolarmente per os, l'aggiunta di un oppioide del II scalino (es. codeina, tramadolo) somministrato oralmente potrebbe raggiungere un buon sollievo del dolore senza fastidiosi effetti collaterali. Alternativamente basse dosi di un oppioide del III scalino (es. morfina, ossicodone) possono essere usate invece della codeina o del tramadolo (1).	**Positiva debole**

Gli oppioidi del II scalino sono tradizionalmente usati per il dolore moderato da cancro (1)
Una recente revisione sistematica della letteratura sulla codeina, da sola o in aggiunta al paracetamolo, nel trattamento del dolore da cancro ha individuato 15 RCTs.
Gli studi inclusi sono di qualità metodologica adeguata, ma tutti tranne uno sono stati considerati ad alto rischio di bias, a causa della scarsa numerosità campionaria, dei metodi utilizzati per trattare i dati mancanti o per l'elevata percentuale di drop-out.
In dodici studi la codeina era utilizzata come singolo agente e in tre combinata con il paracetamolo. Dieci studi hanno incluso un braccio placebo, e 14 hanno incluso uno o più farmaci comparatori.
I dati disponibili indicano che la codeina è più efficace del placebo, ma con un aumento del rischio di nausea, vomito e stipsi. Incertezza rimane riguardo all'entità dell'effetto analgesico e alla sicurezza e tollerabilità a lungo termine (2; **Livello di evidenza 1+).** L'effetto analgesico additivo del paracetamolo in combinazione con la codeina è stato mostrato in un RCT che comparava 150mg di codeina da sola versus 60mg di codeina più 600mg di paracetamolo, e ha dimostrato che la combinazione somministrata 4 volte al giorno era tanto efficace e sicura della codeina da sola somministrata due volte al giorno (3; **Livello di evidenza 1+**) .
Solo un RCT ha fornito dati diretti sugli oppioidi del II scalino e non ha mostrato differenze in efficacia tra tramadolo, codeina più paracetamolo, e idrocodone più paracetamolo, sebbene il tramadolo fosse associato a più effetti collaterali (4; **Livello di evidenza 1+**). Il tramadolo è stato paragonato alla morfina in un altro RCT, che in maniera prevedibile mostrava una maggior efficacia, ma anche un maggior numero di effetti collaterali per la morfina (5; **Livello di evidenza 1+**). L'utilità degli oppioidi del II scalino WHO (Tabella 6) è stata oggetto di studio in tre trials, ognuno dei quali aveva difetti metodologici significativi, un potere statistico insufficiente e anomalie nella selezione (6-8; **Livello di evidenza 1-**). Uno studio randomizzato pubblicato recentemente su 240 pazienti con dolore moderato da cancro, ha dimostrato che basse dosi di morfina orali riducono significativamente il dolore rispetto agli oppioidi deboli con una simile tollerabilità e un effetto più precoce. (9; Livello di evidenza 1+). L'evidenza emersa da questi studi dimostra che la morfina orale a basse dosi può essere usata nei pazienti con cancro opioid-naive e che in alcuni pazienti il sollievo dal dolore potrebbe essere migliore che in quelli che lo raggiungono con i farmaci del II scalino.

Materiali e Metodi
Abbiamo eseguito una revisione di letteratura utilizzando PubMed, Embase e la Cochrane Library includendo unicamente i lavori in lingua inglese. Abbiamo utilizzato le seguenti parole chiave: (("codeine"[MeSH Terms] OR "codeine"[All Fields]) OR ("tramadol"[MeSH Terms] OR "tramadol"[All Fields])) AND ("neoplasms"[MeSH Terms] OR "neoplasms"[All Fields] OR "cancer"[All Fields]) AND ("pain"[MeSH Terms] OR "pain"[All Fields])

TAPENTADOLO

Il tapentadolo è un farmaco che ripropone la combinazione dell'effetto agonista oppioide con quello di inibizione del reuptake delle catecolamine. Per le caratteristiche di dosaggio si presta a coprire un range sovrapponibile a quello dei farmaci del II scalino e del III scalino fino a dosi moderate. ,
Una revisione della Cochrane (10; **Livello di evidenza 1+**) pubblicata nel 2015 e una più recente pubblicata nel 2017 (11 livello di evidenza 1+) hanno individuato 4 RCTs con 1029 pazienti. Tutti gli studi avevano lo stesso disegno a gruppi paralleli e prevedevano una fase iniziale di titolazione seguita da una di mantenimento. Le informazioni sull'efficacia e la tollerabilità del tapentadolo che si evincono da questi studi sono limitate e di bassa qualità.
Le conclusioni degli autori sono simili in tutti i lavori, cioè è dimostrata la non inferiorità del tapentadolo rispetto al comparator con un miglior profilo gastroenterico, ma bisogna tener conto dei bias che potrebbero influenzare l'interpretazione dei risultati (disegno dello studio, drop out rate, limiti di inferiorità).

Materiali e Metodi
Abbiamo eseguito una revisione di letteratura utilizzando PubMed, Embase e la Cochrane Library includendo unicamente i lavori in lingua inglese. Abbiamo utilizzato le seguenti parole chiave:
("tapentadol"[Supplementary Concept] OR "tapentadol"[All Fields]) AND ("neoplasms"[MeSH Terms] OR "neoplasms"[All Fields] OR "cancer"[All Fields]) AND ("pain"[MeSH Terms] OR "pain"[All Fields])

OPPIOIDI CLASSIFICATI AL III SCALINO

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

Qualità dell'evidenza SIGN	Raccomandazione clinica R8	Forza della raccomandazione clinica
A	I dati non mostrano importanti differenze tra morfina, ossicodone, e idromorfone somministrati per via orale; uno qualsiasi di questi tre farmaci può essere usato come oppioide di prima scelta del III scalino per il dolore moderato-severo da cancro (1-8)**.**	**Positiva debole**

Qualità dell'evidenza SIGN	Raccomandazione clinica R9	Forza della raccomandazione clinica
A	Il metadone ha un complesso profilo farmacocinetico con una imprevedibilmente lunga emivita. Può essere utilizzato come oppioide di prima o successiva scelta del III scalino per il dolore da moderato a severo da cancro. Dovrebbe essere utilizzato solo da professionisti esperti (9,10).	**Negativa debole**

Qualità dell'evidenza SIGN	Raccomandazione clinica R10	Forza della raccomandazione clinica
A	Il fentanil e la buprenorfina transdermici sono alternativi agli oppioidi per via orale. Entrambe i farmaci possono essere gli oppioidi preferiti del III scalino per alcuni pazienti. Per i pazienti che non riescono a deglutire, essi rappresentano un dispositivo efficace e non invasivo (11-13)	**Positiva debole**

Gli oppioidi forti sono elencati in Tabella 7. Tre revisioni sistematiche della letteratura, una sulla morfina, una sull'ossicodone e una sull'idromorfone supportano l'uso di questi oppioidi orali per il trattamento del dolore da cancro (1; **Livello di evidenza 1+**) (2; **Livello di evidenza 1+)** (3; **Livello di evidenza 1+**). Queste revisioni includono nove studi randomizzati che hanno confrontato la somministrazione orale di morfina, ossicodone e idromorfone e hanno coinvolto 654 pazienti. Otto sono stati disegnati come studi di superiorità e sette di questi non hanno mostrato differenze significative in termini di efficacia. Risultati simili sono stati riportati nella sola meta-analisi sull'ossicodone rispetto alla morfina o all'idromorfone in quattro studi (4). Uno studio non pubblicato ha mostrato una leggera differenza significativa a favore della morfina rispetto all'idromorfone. Uno studio ha dimostrato equivalenza tra morfina e idromorfone (5). Il confronto dei profili di tollerabilità dei tre oppioidi era simile.
Una revisione sistematica della Cochrane pubblicata nel 2016 sull'uso della morfina nel dolore da cancro ha individuato 62 studi per un totale di 4241 pazienti. Gli autori concludono che vi sono evidenze qualitative sufficienti per poter affermare che la morfina orale ha la stessa efficacia di altri oppioidi. (6; **Livello di evidenza 1+**). Anche una recente revisione sistematica della Cochrane (2015) sull'uso di ossicodone nel trattamento del dolore da cancro conclude che questo oppioide offre simili livelli di sollievo del dolore e di effetti collaterali di altri oppioidi del III scalino compresa la morfina (7; **Livello di evidenza 1+**). Ad una simile conclusione sono arrivati gli Autori di due studi randomizzati che comparavano ossicodone orale versus morfina orale. Nei 383 pazienti totali arruolati non si sono state evidenziate differenze statisticamente significative in termini di efficacia e di effetti collaterali (8,9).
Una revisione della Cochrane del 2016 è giunta alla conclusione che anche l'idromorfone orale non ha un profilo dissimile da morfina e ossicodone in termini di efficacia analgesica nel trattamento del dolore da cancro (10).
In una revisione sistematica di Cherny (11; **Livello di evidenza 1+**) e in una più recente della Cochrane (12) sei RCTsriguardavano il confronto tra metadone e un altro oppioide del III scalino. Per quanto riguarda il sollievo dal dolore non sembrano esserci differenze tra metadone e morfina, però il metadone è associato a un maggior numero di effetti collaterali (soprattutto sonnolenza, stipsi e secchezza delle fauci) talvolta di intensità tale da indurre il paziente a sospendere la terapia .
In una revisione della Cochrane sul fentanil transdermico pubblicata nel 2013 (13; **Livello di evidenza 1+**) sono stati individuati nove studi con 1244 pazienti randomizzati, di cui 1.197 avevano dati valutabili. Nel complesso, 600 partecipanti sono stati trattati con cerotti transdermici di fentanil, 382 con varie formulazioni di morfina, 36 con il metadone, e 221 con paracetamolo più codeina. I vari studi presentavano diversi potenziali bias, compresa la mancanza di cecità, una numerosità campionaria limitata e un modo poco coerente di riportare i dati. Non sono stati confrontati i dati in un'analisi significativa per quanto riguarda gli eventi avversi quali nausea, dolori addominali, sanguinamento gastrointestinale, e confusione perché possono essere attribuibili al processo di malattia di base. Gli autori concludono che la letteratura sui trials randomizzati per l'efficacia del fentanil transdermico è limitata, ma che è un farmaco importante. La maggior parte degli studi ha arruolato meno di 100 partecipanti e non forniscono dati appropriati per una meta-analisi. Solo pochi riportarono quanti pazienti aveva un buon sollievo del dolore, ma, dove sono stati riportati i dati, la maggioranza non ha avuto un dolore peggiore di lieve entro un periodo di tempo ragionevolmente breve. I dati indicano una riduzione significativa della stitichezza per fentanil transdermico rispetto a morfina.
Una revisione sistematica su fentanil e buprenorfina transdermici per il dolore da cancro da moderato a severo (14) include i risultati di una meta-analisi di quattro RCT (15; **Livello di evidenza 1+**) che confrontano la morfina orale con fentanil o buprenorfina e uno studio randomizzato a tre bracci paralleli che confronta morfina orale versus fentanil e metadone (16). Nessuna differenza significativa in termini di efficacia è emersa tra preparazione transdermica e altri oppioidi, ma una differenza a favore della formulazione transdermica è stata riscontrata per la stipsi e per la preferenza dei pazienti, il che suggerisce che in alcuni casi gli oppioidi transdermici sono appropriati ed efficaci in pazienti che non hanno ricevuto in precedenza oppioidi del III scalino. Nessuno di questi studi era in cieco, alcuni erano di bassa qualità metodologica e due sono stati condotti in pazienti che già assumevano oppioidi del III scalino. Così, l'evidenza su questo argomento è di basso livello e in parte indiretta. Tra i diversi studi che hanno confrontato buprenorfina transdermica e placebo, solo uno era un RCT in doppio cieco, che ha coinvolto 189

malati di cancro e ha mostrato una differenza significativa nelle percentuali di risposta tra buprenorfina e placebo, a favore della buprenorfina (17).
Una meta analisi pubblicata nel 2014 sull' efficacia e la tollerabilità della buprenorfina nel dolore da cancro indipendentemente dalla via di somministrazione ha incluso 16 RCTs (1.329 pazienti): 8 con buprenorfina transdermica, 5 con buprenorfina sublinguale, 2 con buprenorfina intramuscolare, 1 con buprenorfina sottocute e 1 dove veniva valutata la buprenorfina sottocute con quella intramuscolare.
Gli endpoint primari erano intensità del dolore e dolore riferito dal paziente.
Solo pochi studi hanno riportato lo stesso risultato in modo simile, creando difficoltà nel raggruppare i dati di outcome. Molti studi avevano un alto rischio di bias.
A causa del piccolo numero di partecipanti in un piccolo numero di studi, i risultati della meta analisi forniscono prove insufficienti per posizionare adeguatamente la buprenorfina nel trattamento del dolore da cancro e gli Autori concludono che sono necessari soprattutto studi randomizzati ben disegnati per la buprenorfina transdermica. (18)
La combinazione di un oppioide (ossicodone) e di un antagonista dei recettori degli oppioidi è stata studiata per contrastare gli effetti gastrointestinali (soprattutto stipsi) degli oppioidi. L'efficacia di questa formulazione sulla stipsi è comprovata da diversi studi e il suo utilizzo in tale situazione sarà trattato nel capitolo seguente, ma la sua efficacia analgesica è stata testata in un solo studio randomizzato su pazienti oncologici (19). Ahmedzai e coll hanno confrontato la combinazione ossicodone/naloxone versus ossicodone da solo in uno studio in doppio cieco su 184 pazienti con dolore moderato-severo. I risultati finali depongono per una sovrapponibilità dei due farmaci per quando riguarda il sollievo del dolore, con un miglior profilo gastrointestinale della combinazione dei due farmaci. Le possibilità di bias sono legate alla percentuale di drop-out (28% circa) e alla presenza dello sponsor.

LA TITOLAZIONE DEL TRATTAMENTO INIZIALE CON OPPIOIDI FORTI

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?

Qualità dell'evidenza SIGN	Raccomandazione clinica R11	Forza della raccomandazione clinica
D	Le formulazioni orali di morfina, ossicodone, idromorfone a immediato e a lento rilascio possono essere utilizzate per la titolazione della dose. Gli schemi di titolazione per entrambi i tipi di formulazione dovrebbero essere integrati con oppioidi orali a rilascio immediato somministrati al bisogno(1).	**Positiva debole**

La pratica consolidata di utilizzare morfina orale a rilascio immediato ogni 4 ore per iniziare la somministrazione della morfina non si basa su studi clinici controllati, ma sul profilo farmacocinetico di questa formulazione (tmax <1 h;t1/2β 2-3 ore; durata dell'effetto di circa 4 ore) (1-3; **Livello di evidenza 3**).
La personalizzazione della dose di oppioidi si ottiene a partire da una dose bassa facendo poi degli ulteriori incrementi fino al raggiungimento dell'effetto desiderato. Con l'introduzione degli oppioidi sia orali che transdermici a lento rilascio, i clinici sono stati incoraggiati inizialmente a titolare un oppioidi a rilascio immediato per poi passare a una formulazione a rilascio modificato (4).
Le formulazioni a rilascio immediato sono molto più flessibili delle preparazioni a lunga durata d'azione, sia per quanto riguarda il periodo di titolazione della dose sia quando il dolore è scarsamente controllato **(Livello di evidenza 3**).
Con l'aumento dell'utilizzo delle formulazioni a lunga durata d'azione, molti professionisti hanno esplorato il loro uso all'inizio del trattamento con oppioidi per via orale nei pazienti a domicilio, e hanno trovato che questo approccio funziona bene.
Un revisione sistematica della letteratura ha identificato solo due studi clinici che specificatamente tratta i diversi approcci per la titolazione della dose quando si inizia la morfina per via orale (5). Un RCT ha incluso 40 pazienti e non ha mostrato significative differenze tra titolazione con morfina orale a rilascio immediato e

rilascio modificato (6: **Livello di evidenza 1+**). L'altro studio era in aperto su 62 pazienti e ha dimostrato che la titolazione con la morfina per via endovenosa ha permesso un più rapido raggiungimento del controllo del dolore rispetto alla morfina orale, e che entrambi i trattamenti sono stati ben tollerati (7).
L'aggiornamento della Cochrane del 2013 sull'uso della morfina orale nel dolore da cancro rinforza la tesi secondo cui è possibile utilizzare la morfina a rilascio modificato per titolare l'effetto analgesico (8; **Livello di evidenza 1+).**

L'USO DELLE VIE TRANSDERMICA, SOTTOCUTANEA ED ENDOVENOSA

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

Qualità dell'evidenza SIGN	Raccomandazione clinica R12	Forza della raccomandazione clinica
A	La via sottocutanea è semplice ed efficace per la somministrazione di morfina e dovrebbe essere la prima scelta di via alternativa per pazienti che non possono ricevere oppioidi per via orale o transdermica; l'infusione endovenosa deve essere considerata quando l'infusione sottocutanea è controindicata (ad esempio, a causa di edema periferico, disturbi della coagulazione, deficit della circolazione periferica, esigenza di elevati volumi e dosi, ecc); la somministrazione endovenosa deve essere usata per la titolazione degli oppioidi, quando è richiesto un rapido controllo del dolore(1).	**Positiva forte**

Qualità dell'evidenza SIGN	Raccomandazione clinica R13	Forza della raccomandazione clinica
A	Le vie endovenosa e sottocutanea possono essere usate per raggiungere un controllo ottimale del dolore nei pazienti non in grado di ottenere un'adeguata analgesia con oppioidi orali e transdermici; tecniche per una analgesia controllata dal paziente possono essere adottate per via sottocutanea ed endovenosa in pazienti che sono in grado e disposti ad avere il controllo delle dosi al bisogno; quando si passa dalla somministrazione orale di morfina a quella sottocutanea o endovenosa, la potenza analgesica relativa è la stessa per entrambe le vie ed è tra 3:1 e 2:1; sebbene gli oppioidi per via rettale siano efficaci, formulazioni appropriate spesso non sono facilmente reperibili e per molti pazienti non sono accettabili, perciò questa via di somministrazione deve essere utilizzata solo come trattamento di seconda scelta agli oppioidi orali(1).	**Positiva debole**

La somministrazione parenterale di oppioidi potrebbe essere necessaria per i pazienti che non sono in grado di deglutire, per quelli con nausea e vomito o per quelli in fin di vita incapaci di assumere farmaci per via orale a causa della debolezza o della stanchezza. Una revisione sistematica della letteratura ha trovato 18 studi di confronto tra diverse vie di somministrazione per il controllo del dolore oncologico (1; **Livello di**

evidenza 1+). Inoltre tre revisione sistematiche sono state giudicate rilevanti per questo argomento (2-4; **Livello di evidenza 1+**).
Quattro studi hanno confrontato l'infusione di oppioidi per via sottocutanea ed endovenosa, ma solo uno era di alta qualità, in doppio cieco, con 99 pazienti arruolati. Questi studi hanno dimostrato efficacia simile e tollerabilità con entrambi i tipi di somministrazione e nessuna differenza nella dose utilizzata, ma il sollievo dal dolore è stato più veloce con la via endovenosa. Questi risultati sono stati confermati in quattro studi in cui la somministrazione era ruotata in sequenza da endovenosa a sottocutanea. In uno di questi studi, i pazienti che avevano ricevuto dosaggi elevati del farmaco per via endovenosa avevano bisogno che la dose sottocutanea fosse aumentata. Gli studi rimanenti riguardavano più di 1100 pazienti ed erano studi osservazionali non controllati.

La somministrazione endovenosa è stata presa in considerazione per una titolazione rapida in caso di dolore severo non trattabile (1) e paragonata all'infusione sottocutanea (5). In uno studio la titolazione per via endovenosa con 1,5 mg di morfina ogni 10 min è stata confrontata con la titolazione con morfina orale (5-10 mg) ogni 4 h. Il controllo del dolore potrebbe essere raggiunto entro 1 ora con una somministrazione per via endovenosa nella maggior parte dei pazienti (1).
Il rapporto della potenza relativa tra morfina orale ed endovenosa nei pazienti in trattamento cronico per dolore da cancro era 2,9. Il rapporto è simile per morfina orale e sottocutanea (6).
La somministrazione di morfina rettale è stata studiata in due RCT in confronto con la somministrazione orale e sottocutanea, e ha mostrato simile sollievo dal dolore e più veloce insorgenza dell'effetto **Livello di evidenza 1+ 7-8**). L'uso di infusione endovenosa o sottocutanea di oppioidi con la somministrazione controllata dal paziente è stato studiata in pochi studi, tra cui due trials controllati non in cieco, e molte serie di casi non controllati (9-14)

LA ROTAZIONE DEGLI OPPIOIDI

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

Qualità dell'evidenza SIGN	Raccomandazione clinica R14	Forza della raccomandazione clinica
D	I pazienti che ricevono un oppioide del III scalino senza raggiungere una adeguata analgesia e abbiano effetti collaterali severi e/o ingestibili, potrebbero trarre beneficio da una rotazione ad un oppioide alternativo (1-3).	**Positiva debole**

Una revisione sistematica della letteratura aggiornata (1; **Livello di evidenza 3**) e una revisione della cochrane (2) non hanno individuato nessuno studio randomizzato che sostenesse la pratica della rotazione degli oppioidi. Gli studi non controllati disponibili coinvolgono 679 pazienti e mostrano che la rotazione degli oppioidi è utilizzata più spesso quando il dolore non è ben controllato e gli effetti collaterali limitano l'aumento della dose rispetto a quando il dolore non è controllato, ma gli effetti collaterali sono tollerabili. La percentuale di apparente successo della rotazione varia da 40 a 80% e la rotazione più frequente è da morfina, idromorfone o fentanil a metadone.
Negli ultimi anni sono stati pubblicati degli studi sulla rotazione a metadone (3) che confermano il suo utilizzo in caso di dolore non controllato da altro oppioide o in caso di effetti collaterali non altrimenti gestibili. Per una corretta rotazione è necessario l'utilizzo ragionato di fattori di conversione per il passaggio da un oppioide ad una altro, o da una via di somministrazione ad un'altra (Tabella 8).

INSUFFICIENZA RENALE

Nei pazienti con insufficienza renale, quali oppioidi sono preferibili?

Qualità dell'evidenza SIGN	Raccomandazione clinica R15	Forza della raccomandazione clinica
B	Nei pazienti con grave insufficienza renale (velocità di filtrazione glomerulare <30 ml/min) gli oppioidi dovrebbero essere usati con cautela. L'escrezione prevalentemente fecale della buprenorfina potrebbe farla preferire, anche se la sua formulazione transdermica a lento rilascio ne rende la clearance poco prevedibile. Interventi alternativi, per esempio riduzione della dose o della frequenza di somministrazione di morfina, potrebbero rappresentare una strategia adeguata a breve termine (1).	**Positiva debole**

Una revisione sistematica della letteratura di Sande e colleghi (1; **Livello di evidenza 2**) ha identificato 18 studi, su 2422 pazienti, che specificamente avevano come obbiettivo l'efficacia degli oppioidi nei pazienti con dolore da cancro e insufficienza renale. Tutti questi studi, tuttavia, erano di bassa qualità.
Sono disponibili più osservazioni per la morfina che per altri oppioidi, e sulla base delle evidenze attuali la morfina dovrebbe essere usata con cautela in questi pazienti..
Le linee guida, finora, perciò, si sono basate su criteri generali di cautela e su evidenze farmacologiche indirette.

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

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

Tabella 7. I farmaci analgesici oppioidi

FARMACI PER VIA ORALE	DURATA (h)	EMIVITA (h)	DOSAGGI DISPONIBILI (mg)	INIZIO EFFETTO (MIN O ORE)
Agonisti puri				
Codeina	**3-6**	**2-3**	**30***	**30m**
Tramadolo IR*	**4-6**		**50,100**	**30m**
Tramadolo CR**	**12**		**100,150,200**	**60-120m**
Ossicodone IR	**3-6**	**2-3**	**5,10,20**	**40m**
Tapentadolo+	**12**	**4**	**50,100,150,200,250**	**60m**
Ossicodone CR	**12**	**2-3**	**5,10,20,40,80**	**40m**
Idromorfone Oros	**24**	**12-15**	**4,8,16,32**	**60m**
Morfina IR	**4-6**	**2-3**	**10,30,60,100**	**30m**
Morfina CR	**12**	**2-3**	**10,30,60,100**	**60-120m**
Metadone	**4-8**	**15-57**	**1mg/ml, 5mg/ml**	**60m**
ROO	**2**		**50,100,200,400,800,1200,1600µg**	**5-15m**
Agonisti Parziali				
Buprenorfina sublinguale	**6-8**	**2-5**	**0,2**	**30m**

FARMACI PER VIA TRANSDERMICA				
Agonisti puri				
Sistema transdermico di fentanyl	**60-72**	**24-40**	**12,25,50,75,100 µg/h**	**6-12 ore ****
Agonisti Parziali				
Sistema transdermico di buprenorfina	**72**	**25-36**	**35-52,5-70 µg/h**	**12-24ore ****
***in associazione a paracetamolo 500mg; **dipende anche dalla dose (maggiore la dose più breve l'intervallo all'inizio dell'effetto; +sono farmaci con effetto oppioide combinato a inibizione del reuptake della serotonina (tramadolo) e noradrenalina (tapentadolo)**				
IR= immediate release; CR= controlled release; ROO=Rapid Onset Opioid				

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
120	150		12	15	6		30	15	10	1,5/0,15	5	
240	300	35	25	30	12	15	60	30	20	3,0/0,3	10	5/3,3
		52,5		45	18		90	45	30	4,5/0,45	15	
		70	50	60	24	20	120	60	40	6,0/0,6	20	10/6,6
			75	90	36		180	90	60	9,9/0,9	30	
			100	120	48		240	120	80	12/1,2	40	
						30	300				50	

*Rapporto codeina/morfina basato su letteratura ed esperienza degli autori
°Rapporto idromorfone/morfina su formulazione retard di idromorfone presente in Italia
**Rapporto morfina/metadone non è lineare, ma cambia all'aumentare della dose di morfina
NB. Non sono stati inseriti i ROO in quanto, per il momento, non sono codificati rapporti fissi di conversione , ma resta sempre necessaria la titolazione

Legenda
Cod = codeina ; Tram = tramadolo ; 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

CANNABINOIDI

Una revisione sistematica della letteratura sull'uso dei cannabinoidi nel dolore da cancro pubblicata nel 2017 ha individuato 8 RCTs, tutti controllati con placebo, su un totale di 681 pazienti. Cinque studi sono stati condotti negli anni '70 e 3 negli anni 2000. Gli studi più datati riguardano il tetraidrocannabinolo (THC) o suoi analoghi, mentre i più recenti il nabiximols (sativex), anche se lo studio di Lynch è condotto su pazienti con un dolore neuropatico persistente post chemioterapia quindi su un dolore indotto da trattamento oncologico e non dalla malattia. Evidenze di bassa qualità suggeriscono che il THC e analoghi non siano un analgesico efficace nel dolore da cancro. Da non sottovalutare la frequenza e la severità degli effetti collaterali. Per quanto riguarda il nabiximols gli studi riportano una diminuzione del dolore sebbene abbiano anch'essi un alto rischio di bias (**1; livello di evidenza 1+**).

Materiali e Metodi
Abbiamo eseguito una revisione di letteratura utilizzando PubMed, Embase e la Cochrane Library includendo unicamente i lavori in lingua inglese. Abbiamo utilizzato le seguenti parole chiave:
(analgesia OR pain) AND (marijuana OR cannabis OR cannabinoids OR dronabinol OR nabiximols OR nabilone OR sativex OR sativa OR tetrahyocannabinol OR cannabinol) AND cancer.

13. Gestione degli effetti avversi degli oppioidi

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.

Sedazione

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

Qualità dell'evidenza SIGN	Raccomandazione clinica R16	Forza della raccomandazione clinica
B	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 (in Italia uso off-label).(1)	**Positiva debole**

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 numerosi studi prospettici e una revisione sistematica di letteratura **(Livello di evidenza 1+)** hanno valutato l'impatto dell'utilizzo di psicostimolanti (metilfenidato o destroamfetamine) e altri approci farmacologici (donepezil, nalmefene, naloxone, desametazone, droperidolo, e ketamina) nel controllo della sedazione indotta da oppioidi (1-8). 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.

Depressione respiratoria

Qualità dell'evidenza SIGN	Raccomandazione clinica R17	Forza della raccomandazione clinica
B	L'utilizzo di farmaci antagonisti del recettore mu nel trattamento della depressione respiratoria da oppioidi deve essere posto in essere tempestivamente(3-9,11).	**Positiva forte**

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

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; **Livello di evidenza 1+**).
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.

Delirium

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

Qualità dell'evidenza SIGN	Raccomandazione clinica R18	Forza della raccomandazione clinica
D	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. (3)	**Positiva debole**

In letteratura alcune revisioni indicano l'aloperidolo o l'associazione di aloperidolo 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'aloperidolo sono stati valutati nel controllo del delirio indotto dagli oppioidi (3; **Livello di evidenza 3**).
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 piu generali per il paziente con delirium, tenendo conto della situazione particolare dal 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 possibilie etiologie e la terapia sintomatica con aloperidolo, 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'aloperidolo 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.

Stipsi

E'raccomandabile l'utilizzo profilattico di lassativi nel controllo della stipsi indotta da oppioidi?
Sono raccomandabili gli antagonisti del mu-recettore nel controllo della stipsi indotta dagli oppioidi?

Qualità dell'evidenza SIGN	Raccomandazione clinica R19	Forza della raccomandazione clinica
C	L'utilizzo dei lassativi nel controllo della stipsi indotta da oppioidi deve essere effettuato in somministrazione profilattica (2,3,13-16,25)	**Positiva forte**

Qualità dell'evidenza SIGN	Raccomandazione clinica R20	Forza della raccomandazione clinica
B	L'utilizzo di naloxone (in associazione all'ossicodone) e methylnaltrexone nel controllo della stipsi indotta da oppioidi può essere preso in considerazione. (17,25)	**Positiva debole**

Qualità dell'evidenza SIGN	Raccomandazione clinica R20bis	Forza della raccomandazione clinica
B	L'utilizzo dell'Alvimopan nel controllo della stipsi indotta da oppioidi non dovrebbe essere preso in considerazione. (17,25)	**Negativa debole**

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 (2,3,13-16,25). 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 due meta-analisi hanno valutato l'efficacia degli antagonisti del recettore mu nel controllo della stipsi indotta dagli oppioidi (17-25; **Livello di evidenza 1**+). 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, mentre la recente revisione Cochrane (25) sembra sottolineare come il Metylnaltrexone possa rappresentare una valida opzione nel trattamento della stipsi quando i normali lassativi siano insufficienti. Futuri studi controllati e randomizzati saranno necessari per confrontare le differenti molecole e per ottimizzare dosi e tempi di trattamento.

Prurito

Esistono trattamenti raccomandati per il prurito da oppioidi?

Qualità dell'evidenza SIGN	Raccomandazione clinica R21	Forza della raccomandazione clinica
B	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. (2,3,26,27)	**Positiva debole**

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 (2,3,26,27; **Livello di evidenza 1+**) . 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 oppiodi. Altri farmaci possono essere testati, ma solo in via sperimentale.

Nausea e Vomito

Esistono trattamenti raccomandati per il vomito da oppioidi?

Qualità dell'evidenza SIGN	Raccomandazione clinica R22	Forza della raccomandazione clinica
B	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. (28,29)	**Positiva debole**

Ad un'analisi di letteratura numerosi studi randomizzati, 2 meta analisi e una recente revisione sistematica di letteratura 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 (28,29; **Livello di evidenza 1+**). 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.

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

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

Tabella 10. Gestione degli eventi avversi indotta dagli oppioidi

SINTOMO	APPROCCIO TERAPEUTICO	QUALITÀ DEGLI STUDI	RACCOMANDAZIONI
SEDAZIONE	Farmaci psicostimolanti	Bassa	Positiva debole
DEPRESSOINE RESPIRATORIA	Antagonisti degli oppioidi	Bassa	Positiva forte
DELIRIUM	Approccio farmacologico	Molto bassa	Positiva debole

SINTOMO	APPROCCIO TERAPEUTICO	QUALITÀ DEGLI STUDI	RACCOMANDAZIONI
STIPSI	Lassativi	Bassa	Positiva debole
	Antagonisti del mu-recettore	Moderata	Positiva debole (Naloxone e Methylnaltrexone) Negativa debole (Alvimopam)
PRURITO	Farmaci vari	Moderata	Positiva dedole
NAUSEA VOMITO	Farmaci vari	Moderata	Positiva dedole

14. Farmaci adiuvanti

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 (vengono talora definiti coanalgesici) (Tabella 11).
In questo ambito verrà trattato solo il gruppo di farmaci dotati di attività analgesica intrinseca, cioè quello degli adiuvanti analgesici proposti nel controllo di vari tipi di dolore cronico e 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.
La stragrande maggioranza di questi farmaci sono già stati dimostrati utili nel trattamento delle sindromi non neoplastiche. Le difficoltà intrinseche nell'esecuzione di studi controllati randomizzati nel dolore neuropatico da cancro hanno tradizionalmente giustificato l'accettazione di farmaci già noti per essere efficaci delle sindromi non neoplastiche, nonostante la mancanza di dati rilevanti di alta qualità.
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.

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.

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

Nel paziente oncologico in fase avanzata di malattia, con dolore neuropatico é 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)?

Qualità dell'evidenza SIGN	Raccomandazione clinica R23	Forza della raccomandazione clinica
D	Essendo il dolore oncologico misto e non a componente solo neuropatica, il trattamento con soli adiuvanti non dovrebbe essere effettuato .	**Negativa debole**

Qualità dell'evidenza SIGN	Raccomandazione clinica R24	Forza della raccomandazione clinica
B	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 .	**Positiva debole**

Guan et al. **(1; Livello di evidenza 1++)** nella loro metanalisi hanno evidenziato che l'associazione di anticonvulsivanti o antidepressivi con altri farmaci riducono il dolore neuropatico nei pazienti affetti da cancro rispetto ai trattamenti senza anticonvulsivi o antidepressivi. Gli effetti erano coerenti tra i differenti modelli di studio e le assunzioni statistiche e non si manifestava alcuna eterogeneità (I^2=0%).
Nella review di Jongen et al (2; Livello di evidenza 2++) sull'uso dei diversi adiuvanti evidenzia una prevalenza dell'effetto analgesico sugli effetti collaterali, anche se erano studi di bassa qualità per problemi metodologici e mancanza di potenza statistica, con casistiche di patologie disomogenee, spesso a prevalente presenza non oncologica.
In una revisione sistematica di studi randomizzati a doppio cieco secondo il metodo GRADE, in cui il dolore neuropatico associato a componenti nocicettive (ad es. sindromi neoplastiche) è stato incluso a condizione che l'esito primario fosse il dolore neuropatico, Finnerup et al. (3; Livello di evidenza 1+) hanno riportato una raccomandazione forte per antidepressivi, pregabalin, gabapentin ed una raccomandazione debole per gli oppioidi forti; mentre i dati relativi ai cannabinoidi, ad altri antiepilettici e farmaci topici non consentono conclusioni definitive.
Chu et al. (4) in una ricerca sistematica di RCT sull'uso di antidepressivi ed anticonvulsivanti nel trattamento del dolore neuropatico da chemioterapia hanno sottolineato la scarsità di evidenze.

Materiali e Metodi

Abbiamo eseguito una revisione di letteratura utilizzando PubMed, Embase e la Cochrane Library includendo unicamente i lavori in lingua inglese. Abbiamo utilizzato le seguenti parole chiave:
("antidepressive agents"[Pharmacological Action] OR "antidepressive agents"[MeSH Terms] OR ("antidepressive"[All Fields] AND "agents"[All Fields]) OR "antidepressive agents"[All Fields] OR "antidepressant"[All Fields]) AND neuropathy[All Fields] AND ("cancer pain"[MeSH Terms] OR ("cancer"[All Fields] AND "pain"[All Fields]) OR "cancer pain"[All Fields])("anticonvulsants"[Pharmacological Action] OR "anticonvulsants"[MeSH Terms] OR "anticonvulsants"[All Fields] OR "anticonvulsant"[All Fields]) AND neuropathy[All Fields] AND ("cancer pain"[MeSH Terms] OR ("cancer"[All Fields] AND "pain"[All Fields]) OR "cancer pain"[All Fields])

Antidepressivi

La revisione di RCT di Saarto et al. su antidepressivi triciclici vs placebo (5; **Livello di evidenza 1+**) nei pazienti con dolore neuropatico da cancro, non rilevano alcuna efficacia analgesica, né variazioni del consumo di oppioidi e della qualità di vita.

Anticonvulsivanti

Una significativa riduzione del dolore medio, quale outcome primario, e delle disestesie, quale outcome

secondario, è emersa nello studio che comparava l'associazione 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.

Oppioidi

Nella review di Eisenberg (1; **Livello di evidenza 1+**) la metanalisi dei risultati del trattamento con oppioidi ha riportato una riduzione significativa dell'intensità del dolore. Gli autori concludevano per una dubbia evidenza di efficacia analgesica degli oppioidi da soli nella somministrazione a breve termine, mentre vi era significativitá statistica con rilevanza clinica nell'uso a medio termine, con effetti collaterali frequenti, ma non rilevanti.

Nella revisione di Dworkin (3), 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 e sistemici

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

Materiali e Metodi

Abbiamo eseguito una revisione di letteratura utilizzando PubMed, Embase e la Cochrane Library includendo unicamente i lavori in lingua inglese. Abbiamo utilizzato le seguenti parole chiave:

("anesthetics, local"[Pharmacological Action] OR "anesthetics, local"[MeSH Terms] OR ("anesthetics"[All Fields] AND "local"[All Fields]) OR "local anesthetics"[All Fields] OR ("local"[All Fields] AND "anesthetic"[All Fields]) OR "local anesthetic"[All Fields] OR "anesthesia, local"[MeSH Terms] OR ("anesthesia"[All Fields] AND "local"[All Fields]) OR "local anesthesia"[All Fields] OR ("local"[All Fields] AND "anesthetic"[All Fields])) AND neuropathy[All Fields] AND ("cancer pain"[MeSH Terms] OR ("cancer"[All Fields] AND "pain"[All Fields]) OR "cancer pain"[All Fields])

Associazioni

Il lavoro di Martin et al. (1) conferma l'elevata frequenza di coesistenza di dolore neuropatico e nocicettivo. L'associazione di oppioidi e di adiuvanti, nell'ambito di un algoritmo terapeutico è proponibile per "l'opioid-sparing effect".

L'ipotesi di tale associazione viene sostenuta da Keskinbora et al. (2) in uno studio comparativo in cui i pazienti ebbero una riduzione maggiore nel gruppo con gabapentin ed oppioidi rispetto al gruppo con soli oppioidi.

Bennet (3) ipotizza un'azione sinergica degli adiuvanti in cui gli oppioidi mantengono il loro ruolo principale con incremento dell'efficacia analgesica.

Cannabinoidi

Johnson et al (1; **livello di evidenza 2+)** in uno studio randomizzato in doppio cieco contro placebo hanno evidenziato come purtroppo, siano pochi i dati a supporto dell'uso dei cannabinoidi in confronto agli analgesici convenzionali nel dolore da cancro e il suggerimento di associazione di cannabinoidi ed oppioidi non ha condotto ad alcuna riduzione del dosaggio di questi ultimi.

Una ricerca sistematica (Tsang et al) (2; livello di evidenza 2-) ha messo in evidenza RCT, studi prospettici ed una revisione retrospettiva che compongono una casistica rappresentata da estesa eterogeneità di patologie.

Materiali e Metodi

Abbiamo eseguito una revisione di letteratura utilizzando PubMed, Embase e la Cochrane Library includendo unicamente i lavori in lingua inglese. Abbiamo utilizzato le seguenti parole chiave:
("dronabinol"[MeSH Terms] OR "dronabinol"[All Fields]) AND ("cancer pain"[MeSH Terms] OR ("cancer"[All Fields] AND "pain"[All Fields]) OR "cancer pain"[All Fields]) AND ("dronabinol"[MeSH Terms] OR "dronabinol"[All Fields] OR "thc"[All Fields])

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

Glicocorticoidi

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

Qualità dell'evidenza SIGN	Raccomandazione clinica R25	Forza della raccomandazione clinica
B	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.	**Negativa debole**

Una review di Paulsen et al. (1; **Livello di evidenza 2+**) mette in evidenza la scarsità in letteratura di studi con casistiche limitate e dati inadeguati ed aneddotici, disomogeneità degli outcome. Nel solo studio randomizzato emerge una riduzione statisticamente significativa (p=0.01) dell'intensità di dolore e l'assenza di effetti collaterali maggiori, con l'incremento della qualità di vita.
Successivamente dello stesso Autore (2; **livello di evidenza 1+**) uno studio randomizzato in doppio cieco verso placebo non ha evidenziato alcuna differenza nell'intensità del dolore tra i due gruppi, sia in valore assoluto che relativo.
Una metanalisi di Haywood et al. (3; **livello di evidenza 2+)** su sei studi di breve durata si sostiene una debole evidenza circa l'efficacia degli steroidi nel controllo del dolore, ma 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.

Materiali e Metodi
Abbiamo eseguito una revisione di letteratura utilizzando PubMed, Embase e la Cochrane Library includendo unicamente i lavori in lingua inglese. Abbiamo utilizzato le seguenti parole chiave:
("glucocorticoids"[Pharmacological Action] OR "glucocorticoids"[MeSH Terms] OR "glucocorticoids"[All Fields]) AND ("cancer pain"[MeSH Terms] OR ("cancer"[All Fields] AND "pain"[All Fields]) OR "cancer pain"[All Fields])

Bisfosfonati

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

Qualità dell'evidenza SIGN	Raccomandazione clinica R26	Forza della raccomandazione clinica
B	I bisfosfonati a scopo antalgico nel dolore da cancro possono essere utilizzati quali farmaci adiuvanti, insieme ai farmaci antalgici della scala WHO, ma non quali unici farmaci antidolorifici. (6)	**Positiva debole**

Nella sua revisione sistematica della letteratura Porta-Sales et al. (1; **Livello di evidenza 1**+) hanno evidenziato che la maggior parte degli RCT non riportavano alcun effetto analgesico degli bisfosfonati, né gli studi sul denosumab valutavano l'effetto analgesico del farmaco. Per tale motivo è possibile affermare che non vi sia un effetto analgesico diretto dei bisfosfonati, ma solo nel prevenire il dolore ritardando l'insorgenza del dolore osseo
Nella meta-analisi di Wong et al. la valutazione degli effetti dei bisfosfonati e del denosumab circa l'incidenza di SRE, la stima della sopravvivenza e lo sviluppo di metastasi ossee (2; **Livello di evidenza 1**+)

ha evidenziato il miglioramento del dolore in pazienti con metastasi ossee quando associati a chemioterapia od ormonoterapia.
La review di Ford et al. (3; **Livello di evidenza 1++**) sull'uso del denosumab afferma di non poter associare la riduzione degli eventi scheletrici secondari al miglioramento del dolore e della qualità della vita, anche se si rileva un maggior ritardo dell'insorgenza del dolore sia nelle pazienti con cancro della mammella, sia nei pazienti con tumori solidi (tranne tumore della prostata) trattati con denosumab rispetto allo zolendronato.

Materiali e Metodi
Abbiamo eseguito una revisione di letteratura utilizzando PubMed, Embase e la Cochrane Library includendo unicamente i lavori in lingua inglese. Abbiamo utilizzato le seguenti parole chiave:
("diphosphonates"[MeSH Terms] OR "diphosphonates"[All Fields] OR "biphosphonate"[All Fields]) AND ("cancer pain"[MeSH Terms] OR ("cancer"[All Fields] AND "pain"[All Fields]) OR "cancer pain"[All Fields])

Ketamina

Nel paziente oncologico in fase avanzata di malattia vi è evidenza di efficacia dell'utilizzo della ketamina come farmaco adiuvante?

Abbiamo eseguito una revisione di letteratura utilizzando PubMed, Embase e la Cochrane Library includendo unicamente i lavori in lingua inglese. Abbiamo utilizzato le seguenti parole chiave:
("ketamine"[MeSH Terms] OR "ketamine"[All Fields]) AND neuropathy[All Fields] AND ("cancer pain"[MeSH Terms] OR ("cancer"[All Fields] AND "pain"[All Fields]) OR "cancer pain"[All Fields])

Nella review di Jonkman et al. (1; **Livello di evidenza 2++**) gli RCT evidenziano l'inefficacia clinica della ketamina o la mancata riduzione del consumo di oppioidi nel trattamento del dolore da cancro, mentre un ampio numero di case reports, studi retrospettivi e serie di casi ne considerano l'efficacia.
Nonostante l'aggiornamento della review di Bell (2) non sono emersi nuovi lavori significativi circa l'efficacia analgesica della ketamina in associazione con morfina nel dolore refrattario da cancro, anche se alcuni dati riportati indicano, comunque, la presenza di popolazioni di "good responders" .
La scarsità di studi clinici randomizzati, l'eterogeneicità e la scarsità del campione non permettono una corretta valutazione del rapporto rischio/beneficio della ketamina come adiuvante degli oppioidi nel controllo del dolore da cancro.

Qualità Globale delle evidenze GRADE	Raccomandazione clinica R27	Forza della raccomandazione clinica
Molto Bassa	*La ketamina orale o parenterale come adiuvante della morfina nel dolore refrattario da cancro non dovrebbe essere utilizzata* ** La valutazione complessiva della qualità delle evidenze ad oggi disponibili circa "l'efficacia della ketamina come farmaco adiuvante", la valutazione del rapporto tra i benefici ed i rischi correlati e la formulazione della raccomandazione relativa al quesito posto, sono state analizzate secondo metodologia GRADE (vedere capitolo 21).*	**Negativa debole**

15. 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 a 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 livello 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 (4,5).
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 siano indicati 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 (6,7).

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 we predict the need for specialist input?

16. 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 due sottogruppi:

- Dolore scatenato da fattori come il movimento;
- Dolore spontaneo che si manifesta in assenza di uno specifico fattore scatenante.

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 40% all' 80% 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 (28).
2) utilizzo di rescue medications, ossia di dosi supplementari di farmaci, in genere oppioidi, al regime analgesico di base. 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, effetti collaterali limitati, facilità di assunzione (specie nell'ambiente domiciliare), e costi contenuti.
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 tre 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;
- Utilizzo di nuove biotecnologie per rendere maggiormente efficaci molecole note.

Il fentanyl per le sue caratteristiche (4) è apparsa 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.

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

Ad una revisione di letteratura sono stati evidenziati diciotto studi randomizzati (5-20,34-39) e quattro meta-analisi (21,22,32,33) che hanno valutato l'impatto di differenti formulazioni di fentanyl rispetto ad altre strategie terapeutiche, nel controllo del DEI.

Ricerca elettronica

E' stata eseguita una revisione sistematica di MEDLINE, EMBASE, del database Cochrane Systematic reviews e del database dei trial clinici controllati e randomizzati (clinicaltrial.gov) nel periodo compreso tra gennaio 1966 e giugno 2017 indipendentemente da due Autori (ET e DT). La ricerca ha previsto l'utilizzo delle seguenti parole chiave: (Breakthrough or transient or episodic or incident or transitory) pain (free text), (cancer or neoplasm or malignant) pain (free text), fentanyl[mesh] AND pain[mesh], (fentanyl buccal tablet or intranasal fentanyl or fentanyl buccal solubile film or OTCF or fentanyl orally disintegratine tablet) AND pain (free text).

Ulteriori risorse di ricerca

Di tutti gli articoli selezionati è stata valutata in maniera sistematica la bibliografia riportata
dagli Autori, ed a questa è stata aggiunta una analisi sistematica di tutte le comunicazioni presentate nei principali congressi di oncologia e di cure palliative nel periodo compreso tra gli anni 2010-2017. E' stata

inoltre eseguita una ricerca sui siti di alcune aziende biofarmaceutiche: Archimedes Pharma, Biodelivery Science, Nycomed pharma, Prostrakan pharma, Cephalon pharma.

Lingua

La ricerca effettuata ha incluso sia lavori in lingua inglese sia lavori in lingua differente da quella inglese.

Selezione degli studi inclusi

Tutti gli abstract considerati interessanti sono stati letti. Qualora, dalla lettura dell'abstract il trial risultasse non includibile veniva escluso dall'analisi; se dopo la lettura dell'abstract, non fosse chiaro se lo studio era includibile o meno nell'analisi si procedeva con la lettura del full text. Ogni studio considerato eligibile all'analisi veniva letto in full text. Gli studi sono stati valutati in maniera indipendente da due revisori (ET e DT) e qualora emergessero discrepanze nella valutazione fra i 2 Autori queste venivano discusse con un terzo Autore (MM) per arrivare ad un consenso finale.

Due studi randomizzati confrontavano il fentanil spray nasale verso il placebo (5,6), uno confrontava il fentanyl spray nasale verso la morfina a pronto rilascio (7) e uno studio il fentanyl spray nasale verso il citrato di fentanyl transmucosale (OTCF)(8); uno studio confrontava il fentanil somministrato attraverso un polimero bioerodibile, il Bema (FBSF) verso placebo (9), due studi il fentanyl transmucosale sublinguale (ODT) verso il placebo (10,34), uno studio l'ODT verso la morfina a pronto rilascio (38), cinque studi il fentanil "buccal tablet" (FBT) verso il placebo(11-14, 39), uno studio il fentanil Buccal tablet verso l'ossicodone (35), uno studio il fentanyl sublingual spray verso placebo (20); in sei studi il citrato di fentanil transmucosale (OTCF) veniva confrontato rispettivamente con il placebo in uno studio (15), con la morfina a pronto rilascio in due studi (18,36), con la morfina endovena in uno studio (19) e con altri opioidi in due studi (16,17).

In uno studio, è stato confrontata una nuova formulazione orale di fentanyl citrato (FCSL) contro il placebo (37).

Due studi hanno incluso pazienti con dolore cronico non cancro correlato mentre diciotto 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.

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 già dopo i primi 5 minuti (5,7,8,20,36,37), 10 minuti (6,10-13) e 15 minuti (9,15-18) vedi Tabella 1.

In letteratura esiste un solo studio di confronto tra le differenti biotecnologie veicolanti il fentanyl nel controllo del dolore episodico intenso (8): i dati sembrerebbero evidenziare come la formulazione nasale sia più rapida nel controllare il dolore episodico intenso fin dal 5° minuto rispetto all'OTCF.

A tal riguardo, interessante sottolineare i risultati del lavoro di Vissers e collaboratori, che sembra evidenziare come le formulazioni nasali possano avere una maggiore efficacia nel controllo del dolore rispetto alle altre formulazioni e rispetto alla morfina orale.

Qualità Globale delle evidenze GRADE	Raccomandazione clinica R28	Forza della raccomandazione clinica
Moderata	*L'utilizzo del fentanyl transmucosale nel controllo del dolore episodico intenso rispetto alla morfina dovrebbe essere preso in considerazione. Non vi sono al momento evidenze di letteratura sufficienti ad orientare nella scelta della formulazione di fentanyl.* Nei confronti con la morfina la rapidità d'azione pare significativamente migliore, a fronte di un non aumentato rischio di effetti collaterali. Non vi sono al momento evidenze in letteratura sufficienti a orientare la scelta della formulazione di Fentanyl. (Vedi paragrafo 21).	**Positiva debole**

Qualità Globale delle evidenze GRADE	Raccomandazione clinica R28	Forza della raccomandazione clinica
Bassa	*L'utilizzo del fentanyl transmucosale nel controllo del dolore episodico intenso rispetto al placebo deve essere preso in considerazione. Non vi sono al momento evidenze di letteratura sufficienti ad orientare nella scelta della formulazione di fentanyl* Nel confronto con il placebo l'efficacia del farmaco è significativamente migliore, senza una presenza di effetti collaterali maggiori. Non vi sono al momento evidenze in letteratura sufficienti a orientare la scelta della formulazione di Fentanyl. (vedi paragrafo 21)	**Positiva forte**

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

Qualità dell'evidenza SIGN	Raccomandazione clinica R29	Forza della raccomandazione clinica
A	L'utilizzo della titolazione della rescue dose di fentanyl transmucosale nel trattamento del DEI dovrebbe essere presa in considerazione (15-19).	**Positiva debole**

Ad una revisione di letteratura sono stati evidenziati tre studi randomizzati (16,17, 31), due meta-analisi (21,23) con l'obiettivo di identificare una singola dose di fentanyl adeguata al trattamento del DEI. Quattro studi randomizzati (11,15,18,19) e uno studio osservazionale (22) hanno valutato il dosaggio adeguato del fentanil nel trattamento del DEI come endpoint secondario (**Livello di evidenza 1+ 21,23**).
I dati di letteratura sottolineano come non sembrerebbe esistere 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. Tuttavia in due studi (19,31) sottolineano come l'uso del fentanil transmucosale ad una dose proporzionale alla dose basale di oppioidi potrebbe essere efficace nel controllo del DEI. Un elemento clinicamente significativo sembrerebbe l'età dei pazienti: infatti dalla pooled analysis di Hagen e collaboratori (23) viene sottolineato come, nonostante l'enorme variabilità interindividuale, la dose di fentanil per il controllo del DEI decresca all'aumentare dell'età. L'incoerenza dei risultati negli studi disegnati ad hoc non sembrano dirimere circa la migliore modalità di titolazione del fentanyl transmucosale nel controllo del DEI.

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

Qualità dell'evidenza SIGN	Raccomandazione clinica R30	Forza della raccomandazione clinica
D	L'utilizzo della morfina o di altri oppioidi per via orale a rapido rilascio, o della morfina per via parenterale nel controllo del DEI dovrebbe essere preso in considerazione. (25-28)	**Positiva debole**

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 (25).
Recenti esperienze sembrano sottolineare come la morfina endovenosa (26,27) o il metadone sublinguale (28) 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 (25-28; **Livello di evidenza 3**).

Studi di confronto tra varie molecole. Ad una revisione di letteratura sono stati identificati tredici studi (16-19,7,8,27,35,36,38,40) randomizzati, quattro metanalisi (21,22,32,33) e uno studio caso controllo (30) che hanno confrontato differenti strategie terapeutiche nel DEI. Uno studio ha confrontato il fentanyl transmucosale OTCF con la morfina endovena (19), due studi il fentanyl transmucosale OTCF con la morfina a pronto rilascio (18,36), uno studio il fentanyl ODT verso la morfina a pronto rilascio(38), uno studio il fentanil buccal tablet con l'ossicodone (35), due studi il fentanyl transmucosale OTCF con altri oppioidi (16,17), uno studio ha confrontato la morfina a pronto rilascio con la morfina endovena (29), uno studio la morfina in compresse effervescenti con la morfina a pronto rilascio (30), due studi hanno confrontato il fentanyl intranasale rispettivamente con la morfina a pronto rilascio (7) e con il fentanyl transmucosale OTCF (8), uno studio (40) ha inoltre confrontato le due formulazioni di fentanyl intranasale. Due studi hanno inoltre confrontato la morfina orale rispettivamente con il fentanil "buccal tablet" (FBT) (41) e con il fentanyl intranasale (42). 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 (16-18,36,38,41,42) 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 sembrerebbe 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 sembrino sovrapponibili (29). 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 (26). Negli studi di confronto con fentayl intranasale, la formulazione ha evidenziato maggiore rapidità di azione sia nel confronto con morfina a pronto rilascio che nel confronto con fentanyl transmucosale OTCF. Non sembrerebbero invece esserci differenze né in safety né in efficacia fra le 2 differenti formulazioni nasali (40). Appaiono anche molto interessanti i recenti lavori di Mercadante e collaboratori (41,42) in cui 2 differenti formulazioni di fentanyl, il fentanyl buccal tablet (41) e il fentanyl pectin nasal spray (42) quando somministrate in dosi proporzionali al trattamento ATC, sembrano avere, rispetto alla morfina orale, una maggiore efficacia antalgica in termini di riduzione di intensità di dolore sia a 15 che a 30 minuti.
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 esiste in letteratura due solo trial di confronto tra le differenti formulazioni di fentanyl. Tuttavia la meta analisi di Vissers e collaboratori (22) sembra sottolineare come la formulazione di fentanyl nasale possa avere maggiore efficacia nel controllo del dolore rispetto al FBT, morfina a pronto rilascio e all'OTCF.
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.
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.

Tabella 14. Risultati dei trial randomizzati di confronto tra fentanyl transmucosale ed altre strategie terapeutiche

TRIAL	Confronto	PID 5 min	PID 10 min	PID 15 min
Farrar 1998	OTCF vs placebo			+
Coluzzi 2001	OTCF vs IMRS			+
Christie 1998	OTCF vs altri			+
Portenoy 1999	OTCF vs altri			+
Mercadante 2007	OTCF vs morfina ev			-
Simpson 2007	FBT vs placebo		+	+
Portenoy 2007	FBT vs placebo			+
Portenoy 2006	FBT vs placebo	=	+	+
Slatkin 2007	FBT vs placebo	=	+	+
Rauck 2010	FBSF vs placebo		=	+
Rauck 2009	ODT vs placebo		+	+
Portenoy 2010	FPNS vs placebo	**= (p=0,07)**	+	+
Kress 2009	INFS vs placebo		+	
Fallon 2009	FPNS vs IMRs	+	+	+
Mercadante 2009	INFS vs OTCF	+	+	+
Rauck 2012	FSS vs placebo	+	+	+
Ashburn 2013	FBT vs Oxycodone	+	+	+
Shimoyama 2014	ODT vs placebo			=
Kosugi 2014	FBT vs placebo		+	+
Rivera 2014	ODT vs IMRs			
Novotna 2014	FCSL vs placebo	**+ (6 min)**	+	+
Bhatnagar 2014	OTFC vs IMRs	+	+	+
Mercadante 2014	IFNS vsFPNS	=	=	
Mercadante 2015	FBT vs IMRs			+
Mercadante 2016	FPNS vs IMRS			+

Nessun differenza	***Vantaggio significativo del fentanyl***	***Non valutato/descritto***	***Vantaggio significativo dello standard***

Legenda: PID= pain intensity difference; OTFC= oral transmucosal fentanyl citrate; FBT=fentanyl buccal tablet; FBSF= fentanyl buccal soluble film; ODT= oral disintegrating tablet; FPNS=fentanyl pectin nasal spray; IFNS=intranasal fentanyl spray; IMRs immediate-release morphine sulphat (*tablets****); FE = fentanyl Ethypharm.***

17. Cure palliative precoci in presenza di dolore difficile

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

Qualità dell'evidenza SIGN	Raccomandazione clinica R31	Forza della raccomandazione clinica
D	In presenza di dolore difficile da cancro, l'interazione con un'equipe di cure palliative trova indicazione(5).	**Positiva forte**

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). 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.
La revisione sistematica più mirata, ai fini del presente lavoro (5; **Livello di evidenza** 3) 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.
Anche 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.
La revisione sistematica, quella di Zimmermann e coll. (9; **Livello di evidenza 3)**, riferiva un impatto limitato di servizi di cure palliative sul dolore; anche in questo caso 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 in 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, alcuni rispondevano pienamente alla definizione data dagli autori al servizio specialistico di cure palliative, cioè al braccio sperimentale. 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 recente (11; **Livello di evidenza 3),** 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. 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).
Anche negli ultimi anni ulteriori lavori originali e revisioni sistematiche di letteratura hanno evidenziato che fra gli outcome sui quali le cure palliative precoci hanno impatto positivo (qualità di vita, tono dell'umore, soddisfazione di pazienti e familiari, utilizzo di risorse appropriate, pianificazione anticipata dei trattamenti e decision making condiviso, sopravvivenza globale), vi sono anche i sintomi e, fra essi, il dolore (13,14). L'insieme degli outcome indagati per i quali è evidenziata efficacia dell'intervento comunemente definito di di "Early Palliative Care" è stato chiamato sinteticamente come il "triplo obiettivo": migliore salute, migliorata cura, costi inferiori (15).
L'evidenza è maggiore negli studi originali più recenti, a metodologia più corretta, e quanto più il braccio sperimentale di cure palliative consisteva nella erogazione di vere e proprie cure palliative specialistiche (16, 17, 18).
Tutti questi dati hanno suscitato proposte di vari modelli di integrazione tra oncologia medica e cure palliative (19); tra questi, quello definito come "integrated care model" è quello che, idealmente, raccoglie il maggior consenso ed è ritenuto come il più efficace (20) (Tabella 15). Anche se l'integrazione precoce di cure palliative e oncologia medica è considerata universalmente appropriata, la permanenza di ostacoli che non ne hanno finora consentito l'applicazione diffusa (15, 21), ha suggerito ad alcuni autori lo sviluppo di

strumenti di valutazione che favoriscano lo screening delle necessità più cogenti di cure palliative precoci (21, 22) (Tabella 16).
La presa d'atto delle evidenze di letteratura sulla efficacia ed efficienza delle "Early Palliative Care", infine, ha condotto alla formulazione di linee guida nazionali e internazionali che ne raccomandano la massima diffusione (1, 2, 13, 23).
Tutte le evidenze soprariportate sono state recentemente confermate da una serie di lavori originali e di revisioni di letteratura prodotti nell'ultimo periodo (24,25,26,27,28,29)

Tabella 15. Modelli di integrazione proposti da Bruera (20), elaborati da Zagonel – Franciosi.

Il Modello C "Integrated Care Model" è da preferire tutte le volte che sia possibile

MODELLO A: "Solo Practice Model"	Gli oncologi cercano di soddisfare tutti i problemi del paziente
MODELLO B: "Congress Practice Model"	Gli oncologi si concentrano sugli aspetti strettamente collegati alla valutazione del tumore e sulla terapia antiblastica e inviano il paziente ai vari specialisti (consulenti) per gli altri problemi
MODELLO C: "Integrated Care Model"	Gli oncologi collaborano strettamente con il team delle cure palliative per realizzare una cura globale del paziente

Tabella 16. Proposta di screening per selezionare il paziente da avviare subito a supporto palliativo (22), elaborata da Zagonel. Un cut-off di 5 o superiore rende indicata l'attivazione delle cure palliative precoci.

	SCREENING ITEMS	Punteggio
1	Presenza di metastasi o malattia localmente avanzata	**2**
2	ECOG Performance Status	**0-4**
3	Presenza di una o più complicanze in genere associate a prognosi < a 12 mesi (metastasi cerebrali, ipercalcemia, delirio, compressione midollare, cachessia)	**1**
4	Presenza di una o più comorbidità gravi in genere associate a prognosi scarsa (moderata o severa insuff. cardiaca congestizia, malattia polmonare cronica ostruttiva, demenza, AIDS, insuff renale grave, cirrosi epatica conclamata)	**1**
5	Presenza di problemi che richiedono supporto palliativo - Sintomi non controllati da terapie standard - Moderato o severo distress del paziente o familiari correlato alla diagnosi del cancro o alla terapia - Problemi del paziente o familiari correlati alla evoluzione del tumore e decisioni in merito - Richiesta del palliativista da parte del paziente o dei familiari - Richiesta del palliativista da parte del team per decisioni complesse o specifici obiettivi di cura	 **1** **1** **1** **1** **1**
	TOTALE	**0-13**

18. Interventi antalgici invasivi

Le correnti indicazioni al trattamento invasivo, esclusa la neurolisi del plesso celiaco e dei nervi splancnici, sono la persistenza di un dolore refrattario ai trattamenti sistemici e/o la manifestazione di effetti collaterali non tollerabili. Eidelman (1) sostiene che la carenza di studi randomizzati e controllati è determinata dalla mancanza di indicazione e di appropriata selezione dei pazienti.
Ancora oggi, però, compaiono in letteratura studi (2) con casistiche limitate a poche unità di pazienti, non statisticamente significativi (3) 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…".
Nel complesso, si può affermare che si tratta di studi metodologicamente eccepibili, che non forniscono evidenze sostenibili e sono fortemente intrise di rischi di errori.

1.Oppioidi e/o anestetici locali intrarachidei

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?

Qualità dell'evidenza SIGN	Raccomandazione clinica R32	Forza della raccomandazione clinica
D	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. (9)	**Negativa debole**

La revisione sistematica di RCT, studi prospettici e "case reports" effettuata da Kurita et al. (9; **Livello di evidenza 3**) rileva la mancanza di attendibilità/consistenza, di strumenti oggettivi di valutazione dell'intensità del dolore e di distinzione tra effetti collaterali transitori e protratti. Le conclusioni riportavano che il trattamento epidurale ed intratecale con oppioidi è efficace, ma può essere complicato da numerosi problemi tecnici.
In generale, la qualità delle prove sull'effiicacia 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.
Una review di Myers (2; **Livello di evidenza 4**) ha osservato che negli studi randomizzati considerati solo 3 comparavano l'analgesia spinale vs quella sistemica. Di questi, due non mostravano differenze nel controllo del dolore, e uno mostrava una differenza borderline di incerto significato clinico. Tutti e tre gli studi presentavano una serie di insufficienze metodologiche, ed erano sponsorizzati da aziende produttrici di device per la terapia spinale.

Materiali e Metodi

Abbiamo eseguito una revisione di letteratura utilizzando PubMed, Embase e la Cochrane Library includendo unicamente i lavori in lingua inglese. Abbiamo utilizzato le seguenti parole chiave:
(intrathecal[All Fields] AND ("analgesia, epidural"[MeSH Terms] OR ("analgesia"[All Fields] AND "epidural"[All Fields]) OR "epidural analgesia"[All Fields] OR ("epidural"[All Fields] AND "analgesia"[All Fields])) AND ("organization and administration"[MeSH Terms] OR ("organization"[All Fields] AND "administration"[All Fields]) OR "organization and administration"[All Fields] OR "management"[All Fields] OR "disease management"[MeSH Terms] OR ("disease"[All Fields] AND "management"[All Fields]) OR "disease management"[All Fields]) AND ("cancer pain"[MeSH Terms] OR ("cancer"[All Fields] AND "pain"[All Fields]) OR "cancer pain"[All Fields])

2. Neurolisi del plesso celiaco

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?

Qualità dell'evidenza SIGN	Raccomandazione clinica R33	Forza della raccomandazione clinica
B	Nel paziente oncologico in fase avanzata di malattia, con dolore da infiltrazione pancreatica o delle strutture viscerali celiache la neurolisi del celiaco dovrebbe essere presa in considerazione. (13,14)	**Positiva debole**

La metanalisi di Nagels et al. (1; Livello di Evidenza 1+) evidenzia una riduzione dell'intensità del dolore, associata ad ridotto consumo di oppioidi e di effetti collaterali.
Non si evidenziava significatività statistica circa la qualità di vita, né emergeva una variazione della durata della vita
L'esecuzione della neurolisi del plesso celiaco per via endoscopica la review di Arcidiacono riporta una drastica riduzione degli eventi avversi gravi, una riduzione di dolore e consumo di oppiodi rispetto al gruppo di controllo, con una statisticamente minima superiorità della tecnica neurolitica rispetto alla somministrazione di analgesici
Per quanto riguarda l'efficacia della 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.

Materiali e Metodi

Abbiamo eseguito una revisione di letteratura utilizzando PubMed, Embase e la Cochrane Library includendo unicamente i lavori in lingua inglese. Abbiamo utilizzato le seguenti parole chiave:
("coeliac plexus"[All Fields] OR "celiac plexus"[MeSH Terms] OR ("celiac"[All Fields] AND "plexus"[All Fields]) OR "celiac plexus"[All Fields]) AND neurolysis[All Fields] AND ("cancer pain"[MeSH Terms] OR ("cancer"[All Fields] AND "pain"[All Fields]) OR "cancer pain"[All Fields])

3.Neurolisi chimiche e fisiche

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

Qualità dell'evidenza SIGN	Raccomandazione clinica R34	Forza della raccomandazione clinica
D	Nel paziente oncologico in fase avanzata di malattia, con dolore di diversa etiologia, l'esecuzione di una neurolisi chimica o fisica non deve di norma essere effettuata. (15)	**Negativa forte**

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.
Vayne-Bossert et al. (1; **Livello di evidenza 3)** riportano come siano molto pochi gli RCT sulle tecniche analgesiche invasive e la qualità delle prove in questo ambito è molto bassa., dovendo quindi valutare la loro efficacia, le complicanze ed ilfollow up solo in ampie serie di casi.

Materiali e Metodi

Abbiamo eseguito una revisione di letteratura utilizzando PubMed, Embase e la Cochrane Library includendo unicamente i lavori in lingua inglese. Abbiamo utilizzato le seguenti parole chiave:
(neurolysis[All Fields] AND ("cancer pain"[MeSH Terms] OR ("cancer"[All Fields] AND "pain"[All Fields]) OR "cancer pain"[All Fields]) interventional[All Fields] AND ("analgesia"[MeSH Terms] OR "analgesia"[All Fields]) AND ("organization and administration"[MeSH Terms] OR ("organization"[All Fields] AND "administration"[All Fields]) OR "organization and administration"[All Fields] OR "management"[All Fields] OR "disease management"[MeSH Terms] OR ("disease"[All Fields] AND "management"[All Fields]) OR "disease management"[All Fields]) AND ("cancer pain"[MeSH Terms] OR ("cancer"[All Fields] AND "pain"[All Fields]) OR "cancer pain"[All Fields])

19. Dolore oncologico nel paziente anziano

Introduzione

Numerose segnalazioni di letteratura sottolineano come nei paesi occidentali si stia assistendo ad un progressivo invecchiamento della popolazione generale, con la inevitabile conseguenza di un aumento della prevalenza dei principali quadri morbosi tipici dell'età anziana (1). In questo contesto, il problema della prevalenza delle malattie neoplastiche nella popolazione anziana merita particolare attenzione per tutte le possibili implicazioni riguardo ai trattamenti antineoplastici, alle terapie di supporto, ed ai trattamenti palliativi in senso stretto (1-3). Due aspetti meritano di essere tenuti in considerazione riguardo al problema del trattamento del dolore nel paziente anziano con tumore: la identificazione, la valutazione ed il monitoraggio della sintomatologia dolorosa del paziente anziano e il trattamento della problematica dolorosa, ed il suo follow up nel tempo (4-5).
Il problema del trattamento del dolore da cancro nel paziente anziano è stato solo in parte studiato in letteratura, e le raccomandazioni della British Geriatric Society, riviste ed aggiornate nel 2013, sono in gran parte desunte da osservazioni fatte nella popolazione adulta ed estrapolate nello specifico alla realtà della popolazione anziana (6-8).
Il controllo del dolore viene identificato quale outcome importante ed essenziale (per il quale si esprime un giudizio sulla qualità delle evidenze e sulla forza delle raccomandazioni) (premessa 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 (premessa 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") (premessa clinica). Il rapporto beneficio/rischio di un trattamento analgesico nel paziente anziano deve comunque tenere in considerazione la potenziale fragilità del paziente anziano secondaria al fisiologico declino correlato all'invecchiamento, alle comorbidità potenzialmente presenti ed alle politerapie frequentemente in uso in questa categoria di pazienti (premessa clinica).
La scala analgesica WHO può essere considerata il gold standard nel trattamento del dolore da cancro nel paziente anziano?

Qualità dell'evidenza SIGN	Raccomandazione clinica R35	Forza della raccomandazione clinica
D	La scala analgesica WHO dovrebbe essere utilizzata come gold standard nel trattamento del dolore da cancro nel paziente anziano. (7)	**Positiva debole**

La Scala analgesica WHO nel trattamento del dolore da cancro è efficace nel trattamento del dolore da cancro in oltre 80% dei pazienti (9; **Livello di evidenza 4)**; parimenti, un 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, assumendo una significativa efficacia (60%-80%) per una tossicità complessivamente contenuta e gestibile clinicamente si esprime la seguente raccomandazione

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

Qualità dell'evidenza SIGN	Raccomandazione clinica R36	Forza della raccomandazione clinica
B	L'impiego del paracetamolo come primo farmaco del primo gradino della Scala WHO potrebbe essere raccomandato (ad eccezione che per i pazienti in insufficienza epatica e con epatopatia cronica).(7)	**Positiva debole**

Qualità dell'evidenza SIGN	Raccomandazione clinica R36 bis	Forza della raccomandazione clinica
B	L'impiego dei FANS come primo farmaco del primo gradino della Scala WHO non dovrebbe essere utilizzato. (7)	**Negativa debole**

Qualità dell'evidenza SIGN	Raccomandazione clinica R36 ter	Forza della raccomandazione clinica
B	L'impiego dei FANS in pazienti con comorbidità clinicamente significative o politerapie non deve essere utilizzato (7)	**Negativa forte**

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 (11), 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 (7; **Livello di evidenza 1+**).
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 i 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 gli altri FANS, sottolineando come la priorità all'impiego clinico debba essere attribuita al paracetamolo rispetto a tutti gli altri 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. Facendo proprie le raccomandazioni della AGS in termini di tollerabilità, e mutuando queste considerazioni in un rapporto rischio/beneficio la raccomandazione all'impiego dei FANS quale primo gradino della scala analgesica WHO può essere così modulata.
A questo vanno peraltro aggiunte una serie di considerazioni ulteriori per la pratica clinica. Tutti gli stati di insufficienza epatica grave (con o senza segni di scompenso acuto) rappresentano una controindicazione all'uso del paracetamolo nel trattamento del dolore da cancro.
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.
La dose giornaliera massima per il paracetamolo nel paziente anziano non deve superare i 4 grammi. 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.

I farmaci del III gradino possono essere raccomandati nel trattamento del dolore moderato/severo dell'anziano?

Qualità dell'evidenza SIGN	Raccomandazione clinica R37	Forza della raccomandazione clinica
D	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. (7)	**Positiva forte**

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 anziana, con una qualità che può essere considerata di grado MODERATA (7; **Livello di evidenza 4**).
Una serie di considerazioni meritano di essere fatte prima di entrare nello specifico del rapporto benefici/rischi. Non esistono evidenze di letteratura a sostegno del dilazionare l'inizio di un trattamento con oppioidi (deboli o forti) incrementando le dosi dei singoli FANS o associando più FANS. 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 equianalgesiche" 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 metaboliti attivi, la forma farmaceutica, la compliance del paziente e la preferenza del paziente rappresentano i criteri per una scelta differenziale [6-7]. Di seguito riportiamo alcune sottolineature per la pratica clinica. 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.

Quale ruolo per i farmaci adiuvanti nel trattamento del dolore da cancro dell'anziano?

Qualità dell'evidenza SIGN	Raccomandazione clinica R38	Forza della raccomandazione clinica
D	Il trattamento del dolore nel paziente anziano può prevedere un approccio con farmaci adiuvanti in associazione al trattamento analgesico	**Positiva debole**

Le evidenze a sostegno della efficacia dei farmaci adiuvanti nel trattamento del dolore da cancro nel paziente anziano sono piuttosto modeste e scarsamente significative (7; **Livello di evidenza 4**), in quanto estratte da esperienze fatte o in popolazioni di pazienti adulti nelle quali la percentuale di pazienti anziani era piuttosto modesta, o in pazienti anziani con dolore non-oncologico. Un giudizio sulla qualità complessiva delle evidenze può essere definito come MOLTO BASSO.
Significativo a questo proposito il rapporto benefici/rischi, 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. Il trattamento del dolore neuropatico nel paziente anziano dovrebbe prevedere un approccio con farmaci adiuvanti in associazione al trattamento analgesico. Gli antidepressivi triciclici (amitriptilina, imipramina, doxepina) presentano un profilo di tollerabilità non favorevole nel paziente anziano ed andrebbero utilizzati unicamente in condizioni di effettiva necessità. 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 a farmaci oppioidi). 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 non andrebbero effettuate (con la eccezione dell'impiego in associazione di farmaci steroidei in dolori con componente infiammatoria).
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.

20. Quadro sinottico delle raccomandazioni

Qualità dell'evidenza SIGN	Raccomandazione clinica	Forza della raccomandazione clinica
D	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.	**Positiva forte**
D	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)".	**Positiva forte**
D	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.	**Positiva forte**
D	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).	**Positiva forte**
D	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). 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.	**Positiva Forte** **Negativa debole**
B	R6. Nel paziente oncologico in fase avanzata di malattia, con dolore di diversa etiologia, la somministrazione di FANS e paracetamolo dovrebbe essere effettuata per periodi limitati e con attenzione ai possibili effetti collaterali.	**Positiva debole**
B	R7. Per i pazienti con dolore da moderato a severo o per quelli il cui dolore non è adeguatamente controllato dal paracetamolo o dai FANS dati regolarmente per os, l'aggiunta di un oppioide del II scalino (es. codeina, tramadolo) somministrato oralmente potrebbe raggiungere un buon sollievo del dolore senza fastidiosi effetti collaterali. Alternativamente basse dosi di un oppioide del III scalino (es. morfina, ossicodone) possono essere usate invece della codeina o del tramadolo.	**Positiva debole**

Qualità dell'evidenza SIGN	Raccomandazione clinica	Forza della raccomandazione clinica
B	R8. I dati non mostrano importanti differenze tra morfina, ossicodone, ed idromorfone somministrati per via orale; uno qualsiasi di questi tre farmaci può essere usato come oppioide di prima scelta del III scalino per il dolore moderato-severo da cancro.	**Positiva debole**
A	R9. Il metadone ha un complesso profilo farmacocinetico con una imprevedibilmente lunga emivita. Può essere utilizzato come oppioide di prima o successiva scelta del III scalino per il dolore da moderato a severo da cancro. Dovrebbe essere utilizzato solo da professionisti esperti.	**Negativa debole**
A	R10. Il fentanil e la buprenorfina transdermici sono alternativi agli oppioidi per via orale. Entrambi i farmaci possono essere gli oppioidi preferiti del III scalino per alcuni pazienti. Per i pazienti che non riescono a deglutire, essi rappresentano un dispositivo efficace e non invasivo.	**Positiva debole**
D	R11. Le formulazioni orali di morfina, ossicodone, idromorfone a immediato e a lento rilascio possono essere utilizzate per la titolazione della dose. Gli schemi di titolazione per entrambi i tipi di formulazione dovrebbero essere integrati con oppioidi orali a rilascio immediato somministrati al bisogno.	**Positiva debole**
A	R12. La via sottocutanea è semplice ed efficace per la somministrazione di morfina e dovrebbe essere la prima scelta di via alternativa per pazienti che non possono ricevere oppioidi per via orale o transdermica; l'infusione endovenosa deve essere considerata quando l'infusione sottocutanea è controindicata (ad esempio, a causa di edema periferico, disturbi della coagulazione, deficit della circolazione periferica, esigenza di elevati volumi e dosi, ecc); la somministrazione endovenosa deve essere usata per la titolazione degli oppioidi, quando è richiesto un rapido controllo del dolore.	**Positiva forte**
	R13. Le vie endovenosa e sottocutanea possono essere usate per raggiungere un controllo ottimale del dolore nei pazienti non in grado di ottenere un'adeguata analgesia con oppioidi orali e transdermici; tecniche per una analgesia controllata dal paziente possono essere adottate per via sottocutanea ed endovenosa in pazienti che sono in grado e disposti ad avere il controllo delle dosi al bisogno; quando si passa dalla somministrazione orale di morfina a quella sottocutanea o endovenosa, la potenza analgesica relativa è la stessa per entrambe le vie ed è tra 3:1 e 2:1; sebbene gli oppioidi per via rettale siano efficaci, formulazioni appropriate spesso non sono facilmente reperibili e per molti pazienti non sono accettabili, perciò questa via di somministrazione deve essere utilizzata solo come trattamento di seconda scelta agli oppioidi orali.	**Positiva debole**

Qualità dell'evidenza SIGN	Raccomandazione clinica	Forza della raccomandazione clinica
D	R14. I pazienti che ricevono un oppioide del III scalino senza raggiungere una adeguata analgesia e abbiano effetti collaterali severi e/o ingestibili, potrebbero trarre beneficio da una rotazione ad un oppioide alternativo.	**Positiva debole**
B	R15. Nei pazienti con grave insufficienza renale (velocità di filtrazione glomerulare <30 ml/min) gli oppioidi devono essere usati con cautela. L'escrezione prevalentemente fecale della buprenorfina potrebbe farla preferire, anche se la sua formulazione transdermica a lento rilascio ne rende la clearance poco prevedibile. Interventi alternativi, per esempio riduzione della dose o della frequenza di somministrazione di morfina, potrebbero rappresentare una strategia adeguata a breve termine.	**Positiva debole**
B	R16. 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 (in Italia uso off-label).	**Positiva debole**
B	R17. L'utilizzo di farmaci antagonisti del recettore mu nel trattamento della depressione respiratoria da oppioidi deve essere posto in essere tempestivamente.	**Positiva forte**
D	R18. 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.	**Positiva debole**
C	R19.L'utilizzo dei lassativi nel controllo della stipsi indotta da oppioidi deve essere effettuato in somministrazione profilattica.	**Positiva forte**
B	R20. L'utilizzo di naloxone e methylnaltrexone nel controllo della stipsi indotta da oppioidi può essere preso in considerazione. R20 bis. L'utilizzo dell'Alvimopan nel controllo della stipsi indotta da oppioidi non dovrebbe essere preso in considerazione.	**Positiva debole** **Negativa debole**
B	R21. Si raccomanda di affrontare il prurito da oppioidi con i farmaci (antistaminici, 5HT3 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.	**Positiva debole**
B	R22. Si raccomanda di affrontare il vomito da oppioidi in modo tempestivo. Alcuni farmaci sono in uso nella pratica clinica	**Positiva debole**

Qualità dell'evidenza SIGN		Raccomandazione clinica	Forza della raccomandazione 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.	
D		R23. Essendo il dolore oncologico misto e non a componente solo neuropatica, il trattamento con soli adiuvanti non dovrebbe essere effettuato.	**Negativa debole**
B		R24. 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.	**Positiva debole**
B		R25 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.	**Negativa debole**
B		R26. I bisfosfonati a scopo antalgico nel dolore da cancro possono essere utilizzati quali farmaci adiuvanti, insieme ai farmaci antalgici della scala WHO, ma non quali unici farmaci antidolorifici.	**Positiva debole**
Nel paziente oncologico in fase avanzata di malattia vi è evidenza di efficacia dell'utilizzo della ketamina come farmaco adiuvante?	MOLTO BASSA	R27. La ketamina orale o parenterale come adiuvante della morfina nel dolore refrattario da cancro non dovrebbe essere utilizzata (non sufficienti evidenze, al momento).	**Negativa debole**
Nei pazienti affetti da tumore e' raccomandabile l'utilizzo del fentanyl transmucosale vs morfina per il controllo del dolore episodico intenso ?	MODERATA	R28. L'utilizzo del fentanyl transmucosale nel controllo del dolore episodico intenso dovrebbe essere preso in considerazione. Non vi sono al momento evidenze di letteratura sufficienti ad orientare nella scelta della formulazione di fentanyl.	**Positiva debole**
Nei pazienti affetti da tumore e' raccomandabile l'utilizzo del fentanyl transmucosale vs placebo per il controllo del dolore episodico intenso?	BASSA	R28bis. L'utilizzo del fentanyl transmucosale nel controllo del dolore episodico intenso rispetto al placebo deve essere preso in considerazione. Non vi sono al momento evidenze di letteratura sufficienti ad orientare nella scelta della formulazione di fentanyl.	**Positiva forte**

Qualità dell'evidenza SIGN	Raccomandazione clinica	Forza della raccomandazione clinica
A	R29. L'utilizzo della titolazione della rescue dose di fentanyl transmucosale nel trattamento del DEI dovrebbe essere presa in considerazione.	**Positiva debole**
D	R30. L'utilizzo della morfina o di altri oppioidi per via orale a rapido rilascio, o della morfina per via parenterale nel controllo del DEI dovrebbe essere preso in considerazione.	**Positiva debole**
D	R31. In presenza di dolore difficile da cancro, l'interazione con un'equipe di cure palliative trova indicazione.	**Positiva forte**
D	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.	**Negativa debole**
B	R33. Nel paziente oncologico in fase avanzata di malattia, con dolore da infiltrazione pancreatica o delle strutture viscerali celiache la neurolisi del celiaco deve essere presa in considerazione.	**Positiva debole**
D	R34. Nel paziente oncologico in fase avanzata di malattia, con dolore di diversa etiologia é raccomandabile l'esecuzione di una neurolisi chimica o fisica non devono di norma essere effettuate.	**Negativa forte**
D	R35. La scala analgesica WHO dovrebbe essere utilizzata come gold standard nel trattamento del dolore da cancro nel paziente anziano.	**Positiva debole**
B	R36. L'impiego del paracetamolo come primo farmaco del primo gradino della Scala WHO potrebbe essere raccomandato (ad eccezione che per i pazienti in insufficienza epatica e con epatopatia cronica). R36 bis. L'impiego dei FANS come primo farmaco del primo gradino della Scala WHO non dovrebbe, di norma, essere utilizzato. R 36 ter. Impiego dei FANS in pazienti con comorbidità clinicamente significative o politerapie non dovrebbe, di norma, essere utilizzato.	**Positiva debole** **Negativa debole** **Negativa forte**
D	R37. 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.	**Positiva forte**
D	R38. Il trattamento del dolore nel paziente anziano può 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.	**Positiva debole**

VALUTAZIONE DEL DOLORE

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
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
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
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

Dolore A

RUOLO PALLIATIVO ED ANTALGICO DELLE TERAPIE MEDICHE ANTITUMORALI

SITUAZIONE CLINICA	VALUTAZIONE	TRATTAMENTO
Prima linea metastatica*	Rilevare i sintomi, PS, prognosi, visione del malato, età, rete familiare	TA + TP
Seconda linea metastatica°	Come sopra + valutazione reale beneficio delle TA sulla OS e QoL	TP +/-TA
Terza linea metastatica e oltre^	Privilegiare il controllo sintomi, TA solo se reale beneficio sulla QoL e/o OS	TP

*Il dolore è presente in ogni fase della malattia oncologica e necessita della competenza dell'oncologo medico per un corretto rilievo e controllo, attraverso l'utilizzo sistematico di test validati (31-33). Il controllo dei sintomi rimane per molti pazienti il principale obiettivo in fase metastatica (34,35). Nei pazienti che all'esordio di malattia si presentano in fase avanzata, in particolare se affetti da tumore polmonare non microcitoma, è indicata l'attivazione concomitante delle TA e delle TP (approccio di cure simultanee) (36-39). Il vantaggio statistico di un farmaco non si traduce automaticamente in un beneficio clinico (BC) per il paziente (40). Il BC deve'essere sempre valutato, attraverso test multidimensionali che valutino il reale impatto delle TA sulla qualità della vita del paziente (es. ESAS), in particolare sul dolore (35,36).

Ai pazienti in fase metastatica va offerta l'opportunità di partecipare a studi clinici. I pazienti arruolati in studi clinici posso beneficiarsi di un cure palliative precoci.

°^La decisione di effettuare una seconda o terza linea di TA deve essere supportata da:

1. una valutazione realistica dell'efficacia della TA.

2. una accurata valutazione dello stato di salute globale del malato (in particolare PS e comorbidità);
3. un colloquio franco con il paziente che esplori le sue attese, dopo una realistica valutazione della prognosi, dei reali benefici e degli effetti indesiderati delle TA. Ciò al fine di evitare inutili trattamenti in fase avanzata-terminale di malattia, e ritardare adeguate TS per il controllo dei sintomi (36,38, 41-43)*.
TA=Terapie antitumorali TP=terapie palliative

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

Dolore B

***Vedi Bibliografia del capitolo numero 8 RUOLO PALLIATIVO ED ANTALGICO DELLE TERAPIE MEDICHE ANTITUMORALI.**

FARMACI ANTINFIAMMATORI NON STEROIDEI (FANS) E PARACETAMOLO

Paracetamolo:
- non evidenze di incremento dell'effetto analgesico nella somministrazione congiunta con oppioidi
- evitare di somministrare in dosi maggiori di 4 g/die, con particolare attenzione alla eventuale concomitante associazione con oppioidi deboli, per la tossicitá epatica.

FANS:
- analgesici efficaci nel trattamento del dolore da cancro
- usare con cautela e per brevi periodi nei pazienti con co-morbiditá renale, G-I, cardiovascolare e coagulopatie o terapie anticoagulanti
- non somministrare congiuntamente due FANS
- evidenze di incremento dell'effetto analgesico nella somministrazione congiunta con oppioidi e di effetti collaterali G-I
- gli oppioidi sono una valida alternativa analgesica

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

Dolore C

RUOLO DEGLI OPPIOIDI

R7. Per i pazienti con dolore da moderato a severo o per quelli il cui dolore non è adeguatamente controllato dal paracetamolo o dai FANS dati regolarmente per os, l'aggiunta di un oppioide del II scalino WHO (es. codeina, tramadolo) somministrato per via orale potrebbe ottenere un buon sollievo del dolore senza fastidiosi effetti collaterali. **RACCOMANDAZIONE POSITIVA DEBOLE**
R8. I dati non mostrano importanti differenze tra morfina, ossicodone, ed idromorfone somministrati per via orale; uno qualsiasi di questi tre farmaci può essere usato come oppioide di prima scelta del III scalino WHO per il dolore moderato-severo da cancro. **RACCOMANDAZIONE POSITIVA DEBOLE**
R9. Il metadone ha un complesso profilo farmacocinetico con una emivita imprevedibilmente lunga. Può essere utilizzato come oppioide di prima o successiva scelta del III scalino per il dolore da moderato a severo da cancro. Dovrebbe essere utilizzato solo da professionisti esperti. **RACCOMANDAZIONE NEGATIVA DEBOLE**
R10. Il fentanil e la buprenorfina transdermici sono alternativi agli oppioidi per via orale. Entrambi e i farmaci possono essere gli oppioidi di scelta del III scalino WHO per alcuni pazienti. Per i pazienti che non riescono a deglutire, essi rappresentano un dispositivo efficace e non invasivo. **RACCOMANDAZIONE POSITIVA DEBOLE**
R11. Le formulazioni orali di morfina, ossicodone, idromorfone a immediato e a lento rilascio possono essere utilizzate per la titolazione della dose. Gli schemi di titolazione per entrambi i tipi di formulazione dovrebbero essere integrati con oppioidi orali a rilascio immediato somministrati al bisogno. **RACCOMANDAZIONE POSITIVA DEBOLE**
R12. La via sottocutanea è semplice ed efficace per la somministrazione di morfina e dovrebbe essere la prima scelta di via alternativa per pazienti che non possono ricevere oppioidi per via orale o transdermica; l'infusione endovenosa deve essere considerata quando l'infusione sottocutanea è controindicata (ad esempio, a causa di edema periferico, disturbi della coagulazione, deficit della circolazione periferica, esigenza di elevati volumi e dosi, ecc); la somministrazione endovenosa deve essere usata per la titolazione degli oppioidi, quando è richiesto un rapido controllo del dolore. **RACCOMANDAZIONE POSITIVA FORTE**
R13. Le vie endovenosa e sottocutanea possono essere usate per raggiungere un controllo ottimale del dolore nei pazienti non in grado di ottenere un'adeguata analgesia con oppioidi orali e transdermici; tecniche per una analgesia controllata dal paziente possono essere adottate per via sottocutanea ed endovenosa in pazienti che sono in grado e disposti ad avere il controllo delle dosi al bisogno; quando si passa dalla somministrazione orale di morfina a quella sottocutanea o endovenosa, la potenza analgesica relativa è la stessa per entrambe le vie ed è tra 3:1 e 2:1; sebbene gli oppioidi per via rettale siano efficaci, formulazioni appropriate spesso non sono facilmente reperibili e per molti pazienti non sono accettabili, perciò questa via di somministrazione deve essere utilizzata solo come trattamento di seconda scelta agli oppioidi orali. **RACCOMANDAZIONE POSITIVA DEBOLE**
R14. I pazienti che ricevono un oppioide del III scalino senza raggiungere una adeguata analgesia e abbiano effetti collaterali severi e/o ingestibili, potrebbero trarre beneficio da una rotazione ad un oppioide alternativo. **RACCOMANDAZIONE POSITIVA DEBOLE**
R 15. Nei pazienti con grave insufficienza renale (velocità di filtrazione glomerulare <30 ml/min) gli oppioidi devono essere usati con cautela. L'escrezione prevalentemente fecale della buprenorfina potrebbe farla preferire, anche se la sua formulazione transdermica a lento rilascio ne rende la clearance poco prevedibile. Interventi alternativi, per esempio riduzione della dose o della frequenza di somministrazione di morfina, potrebbero rappresentare una strategia adeguata a breve termine. **RACCOMANDAZIONE POSITIVA DEBOLE**

Dolore D

GESTIONE DEGLI EFFETTI AVVERSI DEGLI OPPIOIDI

• SEDAZIONE: Se la sedazione continua a 1 settimana dall'inizio del trattamento con opioidi -escludere concause **R16. Considerare l'utilizzo di psicostimolanti (metilfenidato o destroamfetamine) (in Italia uso off-label)** **RACCOMANDAZIONE POSITIVA DEBOLE**	• DEPRESSIONE RESPIRATORIA: **R17.Se insorge depressione respiratoria va posto in essere tempestivamente l'utilizzo di antagonisti del recettore mu (naloxone).** **RACCOMANDAZIONE POSITIVA FORTE** -In caso di inefficacia di naloxone dopo 10 minuti dall'infusione di almeno 1 mg, considerare altre cause di depressione respiratoria
• DELIRIUM -escludere concause (ipercalcemia, metastasi SNC ecc) **R18. Considerare l'uso di aloperidolo o risperidone** **RACCOMANDAZIONE POSITIVA DEBOLE**	
• STIPSI: Misure preventive: -Mantenere adeguato introito di liquidi -Mantenere adeguato introito di fibre con la dieta -Eseguire esercizio fisico **R19. Usare lassativi stimolanti o emollienti (senna/docusato)** **(RACCOMANDAZIONE POSITIVA FORTE**) -Aumentare la dose dei lassativi quando si incrementa la dose degli opioidi Se si sviluppa la stipsi: -considerare l'uso di adiuvanti per ridurre l'uso degli opioidi -Titolare la dose di lassativi efficace -Trattare eventuali concause	Se persiste la stipsi: -considerare l'aggiunta di altri agenti (bisacodile, lattulosio, sorbitolo) -Considerare clistere evacuativo -Considerare l'uso di agenti procinetici (metoclopramide) **R20. Qualora la risposta alla terapia coi lassativi non sia efficace nella stipsi indotta da oppioidi considerare l'uso del Methylnaltrexone.** **(RACCOMANDAZIONE POSITIVA DEBOLE)**
• PRURITO: Se compare prurito: -Escludere concause **R21. Valutare l'utilizzo di antistaminici (RACCOMANDAZIONE POSITIVA DEBOLE)** Se persiste prurito: **-Valutare la rotazione degli oppioidi** -Valutare l'aggiunta al trattamento di naloxone, nalbuphina, o 5HT3 agonisti	• NAUSEA/VOMITO: Se si sviluppa nausea/vomito: -Escludere concause **R22. Considerare l'utilizzo di metoclopramide o aloperidolo (RACCOMANDAZIONE POSITIVA DEBOLE)** **-in caso di persistenza della nausea considerare l'utilizzo di altre molecole (ondansetron, granisetron, naloxone, desametazone) o la rotazione degli oppioidi.** **(RACCOMANDAZIONE POSITIVA DEBOLE).**

Dolore E

FARMACI ADIUVANTI

• Gli adiuvanti analgesici possono contribuire al controllo del dolore in associazione con gli oppioidi, anche se con possibile incremento degli effetti collaterali. • L'associazione di oppioidi ed antidepressivi presenta scarsa efficacia analgesica ed un'alta frequenza di effetti collaterali. • L'associazione di oppioidi e gabapentin induce una riduzione dell'intensitá del dolore e delle disestesie. • Nel malato oncologico la differenziazione tra dolore neuropatico e nocicettivo é spesso solo teorica e quindi di scarsa utilitá, sia quando fondata su base soggettiva del paziente, sia quando origina da valutazioni cliniche del medico. L'associazione di oppioidi e di adiuvanti, nell'ambito di un algoritmo terapeutico, é quindi fortemente proponibile.
• Gli anticonvulsivanti e gli antidepressivi sembrano manifestare una minore 'efficacia analgesica nel dolore neuropatico oncologico (DNO) rispetto al dolore neuropatico non oncologico (DNNO). • L'eterogeneicità metodologica degli studi sul dolore neuropatico nei pazienti (oncologici e non) non consente una meta-analisi. • Nelle 2 popolazioni di pazienti con dolore neuropatico (oncologici e non oncologici) esiste sia un'evidenza di diversa grandezza dei NNT (DNO > DNNO) e dei NNH (DNO<DNNO), sia la minore differenza (NNT-NNH) nei pazienti con dolore neuropatico oncologico rispetto ai non oncologici. Per tale motivo si suggerisce di non omologare i risultati ottenuti con gli adiuvanti nei diversi gruppi di pazienti. NNT: Number Needed to Treat NNH: Number Needed to Harm DNO: Dolore Neuropatico Oncologico DNNO:Dolore Neuropatico Non Oncologico

R23. Essendo il dolore oncologico misto e non esclusivamente neuropatico, il trattamento con soli adiuvanti non dovrebbe essere effettuato. RACCOMANDAZIONE NEGATIVA DEBOLE
R24. Pur tenendo conto che la maggior parte dei lavori sul dolore neuropatico tratta di 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

Dolore F

GLUCOCORTICOIDI

• Una revisione sistematica della letteratura (4*) non ha evidenziato alcuno studio, né evidenza sull'effetto analgesico degli steroidi, né indicazioni sul tipo di dolore, né sul tipo di steroide da utilizzare.

R25. 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

Dolore G

***Vedi Bibliografia del capitolo numero 13 FARMACI ADIUVANTI**

BISFOSFONATI

• L'utilizzo di "bone-modifying agents" (BMA) nelle metastasi ossee può ridurre il dolore, migliorare la qualità di vita e ridurre significativamente il rischio di sviluppare metastasi ossee.
• Le recenti linee guida dell'ASCO affermano il ruolo secondario dei "BMA" nel controllo del dolore, escludono evidenze sulla prevalenza di efficacia di alcuni BMA su altri e propongono:
  • Un protocollo odontoiatrico di prevenzione dell' OsteoNecrosi Mandibolare (ONM).
  • La modifica della definizione da bisfosfonati a BMA
  • L'introduzione di una nuova molecola (denosumab).

• L'azione analgesica (NNT: 1 paziente ogni 6 trattati) e gli effetti collaterali (NNH: 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; per il trattamento del paziente con dolore osseo metastatico i BMA vanno associati ad altre metodiche terapeutiche.

R26. I bisfosfonati a scopo antalgico nel dolore da cancro possono essere utilizzati quali farmaci adiuvanti, insieme ai farmaci antalgici della scala WHO, ma non quali unici farmaci antidolorifici.
RACCOMANDAZIONE POSITIVA DEBOLE

Dolore H

KETAMINA

La ketamina è comunemente utilizzata come agente anestetico, ma a dosaggi minori è anche somministrato come adiuvante degli oppioidi nel trattamento del dolore da cancro refrattario.La ketamina è anche nota per la manifestazione di effetti collaterali centrali (allucinazione, disforia, ipotensione).Nonostante l'aggiornamento della review di Bell (1*) non sono emersi nuovi lavori significativi circa l'efficacia analgesica della ketamina in associazione con morfina nel dolore refrattario da cancro, anche se alcuni dati riportati indicano, comunque, la presenza di popolazioni di "good responders" (2*).La scarsità di studi clinici randomizzati, l'eterogeneicità e la scarsità del campione non permettono una corretta valutazione del rapporto rischio/beneficio della ketamina come adiuvante degli oppioidi nel controllo del dolore da cancro.
R27. La ketamina orale o parenterale come adiuvante della morfina nel dolore refrattario da cancro non dovrebbe essere utilizzata (non sufficienti evidenze, al momento).
Raccomandazione Negativa Debole

***Vedi bibliografia del capitolo numero 13 FARMACI ADIUVANTI**

Dolore I

DOLORE EPISODICO INTENSO

• Il dolore episodico intenso è tipicamente di rapida insorgenza, spontaneo e di intensità elevata
• Qualora sia presente dolore episodico cercare di identificare se sia un episodio spontaneo o causato da fattori scatenanti
• Prevenire gli eventi scatenanti il dolore con una rescue dose e cercare di limitare gli eventi scatenanti
• Escludere sempre che si tratti di una emergenza oncologica
• Impostare sempre a fianco della terapia ATC una terapia al bisogno
• Nei pazienti in trattamento con oppioidi maggiori vi è indicazione ad impostare un trattamento al bisogno con fentanyl transmucosale o morfina sia per os che sc o ev
• Qualora il ricorso alla rescue dose sia maggiore a 2 volte al giorno, utile rivalutare il trattamento ATC

R 28. L'utilizzo del fentanyl transmucosale nel controllo del dolore episodico intenso rispetto alla morfina dovrebbe essere preso in considerazione. Non vi sono al momento evidenze di letteratura sufficienti ad orientare nella scelta della formulazione di fentanyl. RACCOMANDAZIONE POSITIVA DEBOLE

R 28bis. L'utilizzo del fentanyl transmucosale nel controllo del dolore episodico intenso rispetto al placebo deve essere preso in considerazione. Non vi sono al momento evidenze di letteratura sufficienti ad orientare nella scelta della formulazione di fentanyl. RACCOMANDAZIONE POSITIVA FORTE

R 29 . L'utilizzo della titolazione della rescue dose di fentanyl transmucosale nel trattamento del DEI dovrebbe essere presa in considerazione RACCOMANDAZIONE POSITIVA DEBOLE
R 30. L'utilizzo della morfina o di altri oppioidi per via orale a rapido rilascio, o della morfina per via parenterale nel controllo del DEI dovrebbe essere preso in considerazione. RACCOMANDAZIONE POSITIVA DEBOLE

Dolore L

CURE PALLIATIVE PRECOCI IN PRESENZA DI DOLORE DIFFICILE

Coinvolgimento precoce medico esperto di cure palliative
Elevato rischio di insufficiente controllo del dolore o di presenza di dolore difficile o di dolore resistente ai trattamenti effettuati:
• Dolore neuropatico
• Dolore indotto da localizzazioni tumorali ossee
• Dolore Episodico Intenso o Breakthrough Pain o dolore incidente

• Elevato distress psicosociale e familiare
• Storia di abuso di alcool o di farmaci
• Ridotte funzioni cognitive
• Età giovanile
• Dolore di elevata intensità alla diagnosi
• Precoce tolleranza ed elevato indice di escalation dell'oppioide
• Elevati effetti collaterali degli oppioidi
• Intolleranza a più oppioidi
• Rotazione dell'oppioide
• Iperalgesia indotta dagli oppioidi
• Utilità di approcci fisici, occupazionali, riabilitativi
• Necessità di sedazione palliativa per dolore refrattario di fine vita
Altri motivi, diversi dal dolore
• Altri sintomi fisici, diversi dal dolore, resistenti ai trattamenti
• Scarse opzioni di trattamento antitumorale
• Distress psicologico
• Storia di disordini psichiatrici
• Disagio sociale
• Richiesta eutanasica ripetuta
• Distress esistenziale e spirituale
• Distress familiare
• Utilità di pianificazione anticipata condivisa dei trattamenti e del decision making

R31. In presenza di dolore difficile da cancro, l'interazione con un'equipe di cure palliative trova indicazione
RACCOMANDAZIONE POSITIVA FORTE

Dolore M

INTERVENTI ANTALGICI INVASIVI

• **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**
• Nonostante l'applicazione delle procedure previste dalla Scala WHO, il 3-20% dei pazienti con cancro non ottiene un adeguato controllo del dolore. La proposta di introduzione di un 5° scalino (terapie invasive) è limitato dalla carenza di studi randomizzati e controllati, dalla mancanza di indicazioni, di appropriata selezione dei pazienti e l'assenza di evidenze sostenibili. • Gli studi manifestano la presenza di molte "imperfezioni" metodologiche che ne limitano fortemente l'attendibilità, tanto che i risultati ottenuti sono definiti di "...molto bassa qualità": disomogeneitá per disegno, obiettivi di studio e per eziologia del dolore, campionatura limitata (18)

• **R33. La neurolisi del celiaco deve essere presa in considerazione.** • **Raccomandazione Positiva Debole**
• La neurolisi del plesso celiaco migliora il controllo del dolore da cancro del pancreas, rispetto agli oppioidi sistemici, a breve ed a lungo termine senza differenza statisticamente significativa per la qualità di vita, nè per il consumo di oppioidi e la durata della sopravvivenza. • Una recente revisione sistematica sottolinea la riduzione dell'intensità del dolore ed il minor consumo di oppioidi, mentre non appaiono evidenze sul vantaggio dell'effettuazione preventiva della neurolisi del celiaco (19).
• **R34. Le neurolisi chimiche o fisiche non devono di norma essere effettuate.** • **Raccomandazione Negativa Forte**
• I risultati degli studi proposti sono definiti di "...molto bassa qualità", per carenze metodologiche, campionatura limitata di pazienti e mancanza di randomizzazione. Non è presente in letteratura alcuna revisione, meta-analisi 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 di nervi cranici,la fenolizzazione intratecale della cauda (20) *

Dolore N

***Vedi Bibliografia del capitolo numero 17 INTERVENTI ANTALGICI INVASIVI**

IL TRATTAMENTO DEL DOLORE DA CANCRO NEL PAZIENTE ANZIANO

SCALA ANALGESICA WHO
• La forza delle raccomandazioni al trattamento del dolore da cancro nel paziente anziano secondo la scala analgesica WHO può essere definita come POSITIVA DEBOLE.
RUOLO PER I FARMACI DEL PRIMO GRADINO
• Tutti gli stati di insufficienza epatica grave (con o senza segni di scompenso acuto) rappresentano una controindicazione all'uso del paracetamolo nel trattamento del dolore da cancro. • 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. • La dose giornaliera massima per il paracetamolo nel paziente anziano non deve superare i 4 grammi.
RUOLO PER I FARMACI DEL TERZO GRADINO
• Non esistono evidenze di letteratura a sostegno del ritardare l'inizio di un trattamento con oppioidi (deboli o forti) incrementando le dosi dei singoli FANS o associando più FANS. • 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 le 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 di avviare 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. • 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 deve 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 è appropriato 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.

QUALE RUOLO PER I FARMACI ADIUVANTI

- Il trattamento del dolore neuropatico nel paziente anziano dovrebbe prevedere un approccio con farmaci adiuvanti in associazione al trattamento analgesico.
- Gli antidepressivi triciclici (amitriptilina, imipramina, doxepina) presentano un profilo di tollerabilità non favorevole nel paziente anziano ed andrebbero utilizzati unicamente in condizioni di effettiva necessità.
- 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 a farmaci oppioidi).
- 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 non andrebbero effettuate (con la eccezione dell'impiego in associazione di farmaci steroidei in dolori con componente infiammatoria).

R35. La scala analgesica WHO dovrebbe essere utilizzata come gold standard nel trattamento del dolore da cancro nel paziente anziano. RACCOMANDAZIONE POSITIVA DEBOLE

R36. L'impiego del paracetamolo come primo farmaco del primo gradino della Scala WHO potrebbe essere raccomandato (ad eccezione che per i pazienti in insufficienza epatica e con epatopatia cronica). RACCOMANDAZIONE POSITIVA DEBOLE.

R 36 bis. L'impiego dei FANS come primo farmaco del primo gradino della Scala WHO non dovrebbe, di norma, essere utilizzato. RACCOMANDAZIONE NEGATIVA DEBOLE.

R36 ter. L'impiego dei FANS in pazienti con comorbidità clinicamente significative o politerapie non dovrebbe, di norma, essere utilizzato:
RACCOMANDAZIONE NEGATIVA FORTE.

R37. 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.

R38. Il trattamento del dolore nel paziente anziano può prevedere un approccio con farmaci adiuvanti in associazione al trattamento analgesico RACCOMANDAZIONE POSITIVA DEBOLE.

Dolore O

21. Raccomandazioni prodotte con metodologia GRADE

QUESITO 1: Nei pazienti affetti da tumore è raccomandabile l'utilizzo del fentanyl vs morfina nel controllo del dolore episodico intenso o Breakthrough cancer pain (BtcP)?

RACCOMANDAZIONE: L'utilizzo del fentanyl transmucosale nel controllo del dolore episodico intenso rispetto alla morfina **dovrebbe essere** preso in considerazione

Forza della raccomandazione**: POSITIVA DEBOLE**

Motivazioni/Commenti al bilancio Beneficio/Danno: Nei confronti con la morfina la rapidità d'azione pare significativamente migliore, a fronte di un non aumentato rischio di effetti collaterali. Non vi sono al momento evidenze in letteratura sufficienti a orientare la scelta della formulazione di Fentanyl.

Votazione forza raccomandazione				**Votazione bilancio Beneficio/Danno**		
Positiva forte	Positiva debole	Negativa debole	Negativa forte	Favorevole	Incerto	Sfavorevole
	7			**6**	**1**	

Implicazioni per le ricerche future: Sono auspicabili trial di fase III vs morfina ad IR con analisi per ITT, formale calcolo del sample size e allocazione adeguata nel paziente con dolore episodico intenso da cancro

Qualità delle Evidenze
La qualità globale delle evidenze è stata giudicata **MODERATA** in quanto tali evidenze derivano da studi affetti da limitazioni metodologiche: carenza di analisi per intenzione al trattamento, allocation concealment non adeguata, sostanziali perdite al follow-up e campioni di piccole dimensioni senza un formale calcolo del sample size

Qualità globale delle evidenze: MODERATA

Questa raccomandazione è stata prodotta con metodo GRADE.
In appendice online: quesito clinico all'origine della raccomandazione, votazione della criticità degli outcome, tabella GRADE completa e caratteristiche del panel.

QUESITO 2: Nei pazienti affetti da tumore è raccomandabile l'utilizzo del fentanyl vs placebo nel controllo del dolore episodico intenso o Breakthrough cancer pain (BtcP)?

RACCOMANDAZIONE: L'utilizzo del fentanyl transmucosale nel controllo del dolore episodico intenso rispetto al placebo **deve essere** preso in considerazione

Forza della raccomandazione: POSITIVA FORTE

Motivazioni/Commenti al bilancio Beneficio/Danno:
Nel confronto con il placebo l'efficacia del farmaco è significativamente migliore, senza una presenza di effetti collaterali maggiori. Non vi sono al momento evidenze in letteratura sufficienti a orientare la scelta della formulazione di Fentanyl.

Votazione forza raccomandazione				**Votazione bilancio Beneficio/Danno**		
Positiva forte	Positiva debole	Negativa debole	Negativa forte	Favorevole	Incerto	Sfavorevole
6	**1**			**7**		

Implicazioni per le ricerche future:. Difficilmente ulteriori studi vs placebo modificheranno la forza delle raccomandazioni; non sono pertanto auspicabili ulteriori studi vs placebo bensì verso molecole attive ad IR con adeguato disegno statistico nel paziente con dolore episodico intenso da cancro.

Qualità delle Evidenze:
La qualità globale delle evidenze è stata giudicata **BASSA**. Le evidenze derivano da studi affetti da limitazioni metodologiche: carenza di analisi per intenzione al trattamento, allocation concealment non adeguata e popolazioni selezionate. Inoltre gli outcome critici suggeriti dal panel non erano riportati nella maggior parte degli studi considerati

Qualità globale delle evidenze: BASSA

Questa raccomandazione è stata prodotta con metodo GRADE.
In appendice online: quesito clinico all'origine della raccomandazione, votazione della criticità degli outcome, tabella GRADE completa e caratteristiche del panel.

QUESITO 3: Nel paziente oncologico in fase avanzata di malattia è raccomandabile vi è evidenza di efficacia dell'utilizzo della ketamina come farmaco adiuvante?

RACCOMANDAZIONE: Nel paziente oncologico in fase avanzata di malattia la Ketamina come farmaco adiuvante **non dovrebbe essere utilizzata.**

Forza della raccomandazione: NEGATIVA DEBOLE

Motivazioni/Commenti al bilancio Beneficio/Danno:
L'utilizzo di ketamina orale o parenterale come adiuvante della morfina nel dolore refrattario da cancro non è per ora sostenuta da sufficienti evidenze in letteratura. Inoltre, considerando l'assenza negli studi considerati degli outcome votati dal panel come critici per la decisione clinica, non è possibile trarre un bilancio tra benefici e danni.

Votazione forza raccomandazione				Votazione bilancio Beneficio/Danno		
Positiva forte	Positiva debole	Negativa debole	Negativa forte	Favorevole	Incerto	Sfavorevole
		6	**1**		**6**	**1**

Implicazioni per le ricerche future:. Sono auspicabili trial di fase III prospettici e randomizzati in doppio cieco con analisi secondo ITT e con adeguato campione per valutare l'efficacia della ketamina come farmaco adiuvante nel paziente con dolore da cancro.

Qualità delle Evidenze
La qualità delle evidenze è stata giudicata dal panel MOLTO BASSA in quanto tali evidenze derivano da studi affetti da limitazioni metodologiche: numero limitato di pazienti arruolato negli studi, prevalenza di disegni con crossover (spesso senza il necessario periodo di wash-out). Negli studi valutati non viene mai riportata in modo corretto l'allocation concealment e la generazione della sequenza di randomizzazione. Vi è carenza di analisi secondo il principio dell'intenzione al trattamento e assenza di calcolo dell' ampiezza campionaria.

Qualità globale delle evidenze: MOLTO BASSA

Questa raccomandazione è stata prodotta con metodo GRADE.
In appendice online: quesito clinico all'origine della raccomandazione, votazione della criticità degli outcome, tabella GRADE completa e caratteristiche del panel.

22. Bibliografia

CAPITOLO 1: INTRODUZIONE

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. Fayers PM, Hjermstad MJ, Klepstad P et al he dimensionality of pain: palliative care and chronic pain patients differ in their reports of pain intensity and pain interference. Pain. 2011; 152(7):1608-1620
10. Maltoni M. Opioids, pain, and fear. Ann Oncol 2008; 19: 5-7
11. Hojsted J, Sjogren P. Addiction to opioids in chronic pain patients: a literature review. Eur J Pain 2007; 11: 490-518
12. World Health Organization: Cancer Pain Relief. World Health Organization, Geneva, 1986
13. Zagonel V, Cavanna L, Cetto PL, et al. Medical oncologist's role in palliative care: the AIOM's position. Tumor i 2009; 95: 652-654
14. Temel JS, Greer JA, Muzikansky A, et al. Early palliative care for patients with metastatic non-small-cell lung cancer. N Engl J Med. 2010 Aug 19;363(8):733-42

CAPITOLO 2: PREVALENZA DEL DOLORE DA CANCRO

1. Bonica JJ. Treatment of cancer pain: current status and future needs. In F FHLDRC (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

CAPITOLO 3: EPIDEMIOLOGIA DEL DOLORE SOTTOTRATTATO O NON CONTROLLATO

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: interrelationships 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 "Rhone-Alpes" region. Palliat Med 2005; 19:587–593

CAPITOLO 4: EZIOPATOGENESI DEL DOLORE NEL PAZIENTE ONCOLOGICO

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

CAPITOLO 5: DOLORE IATROGENO IN ONCOLOGIA

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 Alchool 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

CAPITOLO 6 : VALUTAZIONE DEL DOLORE

1. Jensen MP. The validity and reliability of pain measures in adults with cancer. J Pain 2003; 4:2-21
2. 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
3. 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
4. Kaasa S, Apolone G, Klepstad P, et al. Expert conference on cancer pain assessment and classification-the need for international consensus: working proposal on international standards. BMJ Supportive & Palliative care 2011; 1:281-287

CAPITOLO 7: BARRIERE AD UN CORRETTO TRATTAMENTO DEL DOLORE

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 survery 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 2009,95(6):652-4.
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
13. Klepstad P, Fladvad T, Skorpen F, et al. Influence from genetic variability on opioid use for cancer pain: a European genetic association study of 2294 cancer pain patients Pain. 2011;152:1139-45.

CAPITOLO 8: RUOLO PALLIATIVO ED ANTALGICO DELLE TERAPIE MEDICHE ANTITUMORALI

1. AIOM Linee guida dolore ed 2012
2. Peppercorn JM, Smith TJ, Helft PR, Debono DJ, Berry SR, Wollins DS, et al. American Society of Clinical Oncology statement: toward individualized care for patients with advanced cancer. J Clin Oncol 2011; 29:755-60.
3. Sobrero A et al. Incremental advance or seismic shift? The need to raise the bar of efficacy for drug approval. J Clin Oncol 27:5868-73, 2009.
4. Sobrero A et al. Raising the bar for antineoplastic agents: how to choose threshold values for superiority trials in advanced solid tumors Clin Cancer Res 21:1036-1043, 2015
5. Schnipper L et al. American Society of clinical oncology steatement: a conceptual framework to assess the value of cancer treatment optionas J Clin Oncol June 2, 2015.
6. Schnipper L et al. Updating the American Society of Clinical Oncology value Framework: revisions and reflections in response to comments received J Clin Oncol May 31, 2016.
7. Cherny N et al. A standardized, generic, validated approach to stratify the magnitude of clinical benefit that can be anticipated from anti-cancer therapies: the European society for medical oncology mangnitude of clinical benefit scale (ESMO-MCBS) Ann Oncol 26:1547-1573, 2015.
8. Di Maio M et al. Symptomatic toxicities experienced during anticancer treatment: agreement between patient physician reporting in three randomized trials. J Clin Oncol Jan 26, 2015
9. Basch E.et al New frontiers in patient-reported outcomes: adverse event reporting, comparative effectiveness, and quality assessment Ann Rev Med 65:307-317, 2014.
10. Schnipper L et al. New frameworks to assess value of cancer care: Strengths and limitations. Oncologist 21:654-658, 2016.
11. Ferrell BR, Temel JS, Temin S et al. Integration of palliative care into standard oncology care:american society of clinical oncology clinical practice guideline update. JCO 2016, October 31.

12. Cherny NI, de Vries EG, Emanuel L, Fallowfield L, Francis PA, Gabizon A, et al. Words matter: distinguishing "personalized medicine" and "biologically personalized therapeutics". J Natl Cancer Inst. 2014; 106 (12): dju321.
13. Zagonel V, Torta R, Franciosi V et al. Early integratiuon of palliative care in oncology practice:results of the Italian association of medical oncology (AIOM) Survey. J cancer 7:1968-78, 2016.
14. Haun M.W. et al. Early palliative care for improving quality of life and survival time in adults with advanced cancer: meta-analytical findings from Cochrane review. Proc Abstract N. 10132, ASCO Annual Meeting June 3-7 Chicago 2016.
15. Zagonel V , Franciosi V, Brunello A et al. Position papero f the Italiano fMedical Oncology on early palliative care in oncology practice (simultaneous care). Tumori 103:9-14, 2017.

CAPITOLO 9: STRATEGIA DI GESTIONE DEL DOLORE

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 2006: 304-315
9. Caraceni A, Hanks G, Kaasa S, et al. Use of opioid analgesics in the treatment of cancer pain: evidence-based recommendations from the EAPC. Lancet Oncol. 2012 Feb;13(2):e58-68.

CAPITOLO 10: FARMACI ANTIINFIAMMATORI NON STEROIDEI (FANS) E PARACETAMOLO

1. Nabal M., Librada S., Redondo M.J. et al.: The role of the paracetamol and nonsteroidal anti-inflammatory drugs in addition to WHO Step III opioids in the control of pain in advanced cancer. A systematic review of the literature. Palliat Med, 2012, 26: 305-312.
2. Israel FJ, Parker G., Charles M. et al.: Lack of benefit from paracetamol for palliative cancer patients requiring high-dose strong opioids: a randomized double-blind placebo-controlled, crossover trial. J Pain Symptom Manage, 2010, 39: 548-554

CAPITOLO 11: RUOLO DEGLI OPPIOIDI

OPPIOIDI CLASSIFICATI AL II SCALINO

1. Caraceni A, Hanks G, Kaasa S, et al. Use of opioid analgesics in the treatment of cancer pain: evidence-based recommendations from the EAPC. Lancet Oncol. 2012 Feb;13(2):e58-68. Review
2. Straube C, Derry S, Jackson KC, Wiffen PJ, Bell RF, Strassels S, Straube S. Codeine, alone and with paracetamol (acetaminophen), for cancer pain. Cochrane Database Syst Rev. 2014 Sep 19;9:CD006601
3. Chary S, Goughnour BR, Moulin DE, Thorpe WR, Harsanyi Z, Darke AC. The dose-response relationship of controlled-release codeine (Codeine Contin) in chronic cancer pain. J Pain Symptom Manage 1994; 9(6): 363-71.
4. Rodriguez RF, Bravo LE, Castro et al. Incidence of weak opioids adverse events in the management of cancer pain: a double-blind comparative trial. J Palliat Med 2007; 10: 56–60.
5. Wilder-Smith CH, Schimke J, Osterwalder B, Senn HJ. Oral tramadol, a μ-opioid agonist and monoamine reuptake-blocker, and morphine for strong cancer-related pain. Ann Oncol 1994; 5: 141–46.
6. Maltoni M, Scarpi E, Modonesi C, et al. A validation study of the WHO analgesic ladder: a two-step vs three-step strategy. Support Care Cancer 2005; 13: 888–94.
7. Marinangeli F, Ciccozzi A, Leonardis M, et al. Use of strong opioids in advanced cancer pain: a randomized trial.J Pain Symptom Manage 2004; 27: 409–16.
8. Mercadante S, Salvaggio L, Dardanoni G, Agnello A, Garofalo S. Dextropropoxyphene versus morphine in opioid-naive cancer patients with pain. J Pain Symptom Manage 1998; 15: 76–81.

9. Bandieri E, Romero M, Ripamonti CI et al. Randomized Trial of Low-Dose Morphine Versus Weak Opioids in Moderate Cancer Pain. J Clin Oncol. 2016 Feb 10;34(5):436-42.
10. Wiffen PJ, Derry S, Naessens K, et al. Oral tapentadol for cancer pain.Cochrane Database Syst Rev. 2015 Sep 25;(9):CD011460.
11. Carmona-Bayonas A, Jiménez Fonseca P, Virizuela Echaburu J. Tapentadol for Cancer Pain Management: A Narrative Review. Pain Pract. 2017 Jan 13.

OPPIOIDI CLASSIFICATI AL III SCALINO

1. Caraceni A, Pigni A, Brunelli C. Is oral morphine still the first choice opioid for moderate to severe cancer pain? A systematic review within the European Palliative Care Research Collaborative guidelines project. Palliat Med 2011; 25: 402–09.
2. King SJ, Reid C, Forbes K, Hanks G. A systematic review of oxycodone in the management of cancer pain. Palliat Med 2011; 25: 454–70.
3. Pigni A, Brunelli C, Caraceni A. The role of hydromorphone in cancer pain treatment: a systematic review. Palliat Med 2011; 25: 471–77.
4. Reid CM, Martin RM, Sterne JA, Davies AN, Hanks GW. Oxycodone for cancer-related pain: meta-analysis of randomized controlled trials. Arch Intern Med 2006; 166: 837–43.
5. Hanna M, Thipphawong J, the 118 study group. A randomized, double-blind comparison of OROS® hydromorphone and controlled-release morphine for the control of chronic cancer pain. BMC Palliat Care 2008; 7: 17.
6. Wiffen PJ, Wee B, Moore RA. Oral morphine for cancer pain. Cochrane Database of Systematic Reviews 2013, Issue 7. Art. No.: CD003868. DOI: 10.1002/14651858.CD003868.pub3.
7. Schmidt-Hansen M, Bennett MI, Arnold S, Bromham N, Hilgart JS. Oxycodone for cancer-related pain. Cochrane Database Syst Rev. 2015 Feb 27;2:CD003870
8. Riley J, Branford R, Droney J et al. Morphine or oxycodone for cancer-related pain? A randomized, open-label, controlled trial. J Pain Symptom Manage. 2015 Feb;49(2):161-72
9. Zecca E, Brunelli C, Bracchi P, Biancofiore G, De Sangro C, Bortolussi R, Montanari L, Maltoni M, Moro C, Colonna U, Finco G, Roy MT, Ferrari V, Alabiso O, Rosti G, Kaasa S, Caraceni A. Comparison of the Tolerability Profile of Controlled-Release Oral Morphine and Oxycodone for Cancer Pain Treatment. An Open-Label Randomized Controlled Trial. J Pain Symptom Manage. 2016 Dec;52(6):783-794.e6.
10. Bao YJ, Hou W, Kong XY, Yang L, Xia J, Hua BJ, Knaggs R. Hydromorphone for cancer pain. Cochrane Database Syst Rev. 2016 Oct 11;10:CD011108
11. Cherny N. Is oral methadone better than placebo or other oral/transdermal opioids in the management of pain? Palliat Med 2011; 25: 488–93.
12 .Nicholson AB, Watson GR, Derry S, Wiffen PJ. Methadone for cancer pain. Cochrane Database Syst Rev. 2017 Feb 8;2:CD003971.
13. Hadley G, Derry S, Moore RA, Wiffen PJ. Transdermal fentanyl for cancer pain. Cochrane Database of Systematic Reviews 2013, Issue 10. Art. No.: CD010270. DOI: 10.1002/14651858.CD010270.pub2.
14. Tassinari D, Drudi F, Rosati M, Maltoni M. Transdermal opioids as front line treatment of moderate to severe cancer pain: a systemic review. Palliat Med 2011; 25: 478–87.
15. 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 Palliat Med 2008; 11: 492
16. 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: 1040–46.
17. Poulain P, Denier W, Douma J, et al. Efficacy and safety of transdermal buprenorphine: a randomized, placebo-controlled trial in 289 patients with severe cancer pain. J Pain Symptom Manage 2008; 36: 117–25.
18. Naing C, Yeoh PN, Aung K. A meta-analysis of efficacy and tolerability of buprenorphine for the relief of cancer pain. Springerplus. 2014 Feb 13;3:87. doi: 10.1186/2193-1801-3-87. eCollection 2014.
19. Ahmedzai SH, Nauck F, Bar-Sela G, Bosse B, Leyendecker P, Hopp M. A randomized, double-blind, active controlled, double-dummy, parallel-group study to determine the safety and efficacy of oxycodone/naloxone prolonged-release tablets in patients with moderate/severe chronic cancer pain. Palliat Med. 2012 Jan;26(1):50-60.

LA TITOLAZIONE DEL TRATTAMENTO INIZIALE CON OPPIOIDI FORTI

1. Caraceni A, Hanks G, Kaasa S, et al. Use of opioid analgesics in the treatment of cancer pain: evidence-based recommendations from the EAPC. Lancet Oncol. 2012 Feb;13(2):e58-68. Review

2. Gourlay GK, Cherry DA, Cousins MJ. A comparative study of the efficacy and pharmacokinetics of oral methadone and morphine in the treatment of severe pain in patients with cancer. Pain 1986; 25: 297–312.
3. Hoskin PJ, Hanks GW, Aherne GW, Chapman D, Littleton P, Filshie J. The bioavailability and pharmacokinetics of morphine after intravenous, oral and buccal administration in healthy volunteers. Br J Clin Pharmacol 1989; 27: 499–505.
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: 587–93.
5. Klepstad P, Kaasa S, Borchgrevink PC. Starting step III opioids for moderate to severe pain in cancer patients: dose titration: a systematic review. Palliat Med 2011; 25: 424–30.
6. De Conno F, Ripamonti C, Fagnoni E, et al. The MERITO Study: a multicentre trial of the analgesic effect and tolerability of normal-release oral morphine during 'titration phase' in patients with cancer pain. Palliat Med 2008; 22: 214–21.
7. Klepstad P, Kaasa S, Jystad A, Hval B, Borchgrevink PC. Immediate- or sustained-release morphine for dose finding during start of morphine to cancer patients: a randomized, double-blind trial. Pain 2003; 101: 193–98.
8. Wiffen PJ, Wee B, Moore RA. Oral morphine for cancer pain. Cochrane Database of Systematic Reviews 2013, Issue 7. Art. No.: CD003868. DOI: 10.1002/14651858.CD003868.pub3.

L'USO DELLE VIE TRANSDERMICA, SOTTOCUTANEA ED ENDOVENOSA

1. Radbruch L, Trottenberg P, Elsner F, Kaasa S, Caraceni A. Systematic review of the role of alternative application routes for opioid treatment for moderate to severe cancer pain: an EPCRC opioid guidelines project. Palliat Med 2011; 25: 578–96.
2. Wiffen PJ, McQuay HJ. Oral morphine for cancer pain. Cochrane Database Syst Rev 2007; 4: CD003868.
3. Quigley C. Hydromorphone for acute and chronic pain. Cochrane Database Syst Rev 2002; 1: CD003447.
4. Anderson SL, Shreve ST. Continuous subcutaneous infusion of opiates at end-of-life. Ann Pharmacother 2004; 38: 1015–23.
5. Elsner F, Radbruch L, Loick G, Gartner J, Sabatowski R. Intravenous versus subcutaneous morphine titration in patients with persisting exacerbation of cancer pain. J Palliat Med 2005; 8: 743–50.
6. Takahashi M, Ohara T, Yamanaka H, Shimada A, Nakaho T, Makoto Y. The oral-to-intravenous equianalgesic ratio of morphine based on plasma concentrations of morphine and metabolites in advanced cancer patients receiving chronic morphine treatment. Palliat Med 2003; 17: 673–78.
7. De Conno F, Ripamonti C, Saita L, MacEachern T, Hanson J, Bruera E. Role of rectal route in treating cancer pain: a randomized crossover clinical trial of oral versus rectal morphine administration in opioid-naive cancer patients with pain. J Clin Oncol 1995; 13(4): 1004-8.
8. Mizguchi K, Takeda F, Hiraga K, Nakashima M. Utility evaluation of morphine hydrocloride suppository in the treatment of cancer pain. Rinshou Igaku 1990; 6: 2357-76.
9. Ferrell BR, Nash CC, Warfield C. The role of patient-controlled analgesia in the management of cancer pain. J Pain Symptom Manage 1992; 7: 149–54.
10. Bruera E, Brenneis C, Michaud M, MacMillan K, Hanson J, MacDonald RN. Patient-controlled subcutaneous hydromorphone versus continuous subcutaneous infusion for the treatment of cancer pain. J Natl Cancer Inst 1988; 80: 1152–54.
11. Vanier MC, Labrecque G, Lepage-Savary D, Poulin E, Provencher L, Lamontagne C. Comparison of hydromorphone continuous subcutaneous infusion and basal rate subcutaneous infusion plus PCA in cancer pain: a pilot study. Pain 1993; 53: 27–32.
12. Citron ML, Johnston-Early A, Boyer M, Krasnow SH, Hood M, Cohen MH. Patient-controlled analgesia for severe cancer pain. Arch Intern Med 1986; 146: 734–36.
13. Swanson G, Smith J, Bulich R, New P, Shiffman R. Patient-controlled analgesia for chronic cancer pain in the ambulatory setting: a report of 117 patients. J Clin Oncol 1989; 7: 1903–08.
14. Meuret G, Jocham H. Patient-controlled analgesia (PCA) in the domiciliary care of tumour patients. Cancer Treat Rev 1996; 22 (suppl A): 137–40.

LA ROTAZIONE DEGLI OPPIOIDI

1. Dale O, Moksnes K, Kaasa S. European Palliative Care Research Collaborative pain guidelines: opioid switching to improve analgesia or reduce side effects. A systematic review. Palliat Med 2011; 25: 494–503.
2. Quigley C. Opioid switching to improve pain relief and drug tolerability. Cochrane Database Syst Rev 2004; CD004847.
3. Rogers A. A systematic review and guidelines for palliative care professionals on switching to oral methadone for the treatment of cancer pain. BMJ Support Palliat Care 2014 4: A23-A24

INSUFFICIENZA RENALE

1. Sande TA, Laird BJ, Fallon MT. The use of opioids in cancer patients with renal impairment-a systematic review. Support Care Cancer. 2017 Feb;25(2):661-675.

CANNABINOIDI

1. Tateo S. State of the evidence: Cannabinoids and cancer pain-A systematic review. J Am Assoc Nurse Pract. 2017 Feb;29(2):94-103.

CAPITOLO 12: GESTIONE DEGLI EFFETTI AVVERSI DEGLI OPPIOIDI

1. Tiseo PJ, Thaler HT, Lapin J et al: Morphine-6-glucoronide 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 repiratory depression in humans. Clinic Pharmacol Ther 2007; 81: 5968
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 disfunction 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. McNicol ED, Boyce D, Schumann R, Carr DB: Mu-opioid antagonists for opioid-induced bowel dysfunction. Cochrane Database Syst Rev. 2008 Apr 16;(2):CD006332.
26. 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
27. Kjellberg F, Tramer MR: Pharmacological control of opioid induced pruritus: a quantitative systematic review of randomized trials. Eur J Anaesthesiol 2001; 18: 346-357
28. 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
29. 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
30. 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
31. 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
32. Murphy D, Sutton JA, Prescott LF,et al: Opioid-induced delay in gastric emptying: a peripheral mechanism. Anesthesiology 1997; 87: 765-770
33. 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

CAPITOLO 13: FARMACI ADIUVANTI

1. Guan J. et al.: Anticonvulsants or Antidepressants in Combination Pharmacotherapy for Treatment of Neuropathic Pain in Cancer Patients: A Systematic Review and Meta-analysis. Clinical J Pain, 32 (8): 719-725.
2. Jongen JL et al.: The Evidence for Pharmacologic Treatment of Neuropathic Cancer Pain: Beneficial and Adverse Effects. J Pain Symptom Manage. 2013 Feb 12. pii: S0885-3924(12)00834-2.
3. Nanna B Finnerurp, Nadine Attal, Simon Haroutounian et al: Pharmacotherapy for neuropathic pain in adults: a systematic review and meta-analysis. Lancet Neurol 2015; 162-173.
4. Chu SH et al.: Current use of drugs affecting the central nervous system for chemotherapy-induced peripheral neuropathy in cancer patients: a systematic review. Support Care Cancer. 2015 Feb;23(2):513-24. doi: 10.1007/s00520-014-2408-8. Epub 2014 Sep 26.
5. Saarto T, Wiffen PJ. Antidepressants for neuropathic pain. Cochrane Database of Systematic Reviews 2007, Issue 4. Art No.: CD005454. Edited (no change to conclusions), published in "The Cochrane Library, Issue 1, 2010"
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

OPPIOIDI

1. Eisenberg E, McNicol ED, Carr DB. Opioids for neuropathic pain. Cochrane Database Syst Rev2006, Issue 3. Art. No.: CD006146
2. Dworkin RH, O'Connor AB., Backonja M, et al. Pharmacologic management of neuropathic pain: Evidence-based recommendations. Pain 2007; 132: 237–251

ANESTETICI LOCALI E SISTEMICI

1. 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

ASSOCIAZIONI

1. Martin LA, Hagen NA: Neuropathic pain in cancer patients: mechanisms, sindrome and clinical controversies. J Pain Symptom Manage, 1997; 14 : 99-117
2. 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
3. Bennett MI . Effectiveness of antiepileptic or antidepressant drugs when added to opioids for cancer pain: systematic review. Palliat Med. 2011; 25:553-559

CANNABINOIDI

1. Tsang CC, Giudice MG: Nabilone for the Management of Pain. Pharmacotherapy. 2016 Mar;36(3):273-86. doi: 10.1002/phar.1709. Epub 2016 Feb 29.
2. Johnson JR, Burnell-Nugent M, Lossignol D, et al.: Multicenter, double-blind, randomized, placebo-controlled, parallel-group study of the efficacy, safety, and tolerability of THC:CBD extract and THC extract in patients with

intractable cancer-related pain. J Pain Symptom Manage 2010;39:167–79.

GLICOCORTICOIDI

1. Paulsen O, Aass N, Kaasa S, Dale O.: Do Corticosteroids Provide Analgesic Effects in Cancer Patients? J Pain Symptom Manage. 2012 Nov 10. pii: S0885-3924(12)00441-1. doi: 10.1016/j.jpainsymman. 2012.06.019.
2. Paulsen Ø, Klepstad P, Rosland JH, et al: Efficacy of methylprednisolone on pain, fatigue, and appetite loss in patients with advanced cancer using opioids: A randomized, placebo-controlled, double-blind trial. J Clin Oncol 32:3221-3228, 2014
3. Haywood A, Good P, Khan S, Leupp A, Jenkins-Marsh S, Rickett K, Hardy JR. Corticosteroids for the management of cancer-related pain in adults. Cochrane Database of Systematic Reviews 2015, Issue 4. Art. No.: CD010756. DOI: 10.1002/14651858.CD010756.pub2.

BIFOSFONATI

1. Porta-Sales J, Garzón-Rodríguez C, Llorens-Torromé S, Brunelli C, Pigni A, Caraceni A: Evidence on the analgesic role of bisphosphonates and denosumab in the treatment of pain due to bone metastases: A systematic review within the European Association for Palliative Care guidelines project. Palliat Med. 2017 Jan;31(1):5-25. doi: 10.1177/0269216316639793. Epub 2016 Jul 10
2. Wong MHF, Stockler MR, Pavlakis N. Bisphosphonates and other bone agents for breast cancer. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2012, Issue 2. Art. No.: CD003474. DOI: 10.1002/14651858.CD003474.pub3. 30 April 2011.
3. Ford JA, Jones R, Elders A, et al. Denosumab for treatment of bone metastases secondary to solid tumours: Systematic review and network meta-analysis. Eur J Cancer (2013) 49, 416– 430

KETAMINA

1. Jonkman K, van de Donk T, Dahan A.: Ketamine for cancer pain: what is the evidence?Curr Opin Support Palliat Care. 2017 Mar 16. doi: 10.1097/SPC.0000000000000262. [Epub ahead of print]
2. Bell RF, Eccleston C, Kalso EA. Ketamine as ana adjuvant to opioids for cancer pain. Cochrane Database of Systematic Reviews 2012, Issue 11. Art No: CD003351. DOI: 10.1002/14651858. CD003351.pub2. Review content assessed as up-to-date: 24 may 2012

CAPITOLO 14: FATTORI PREDITTIVI DI DOLORE DIFFICILE

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. Knudsen AK, Brunelli C, Kaasa S, et al. Which variables are associated with pain intensity and treatment response in advanced cancer patients?--Implications for a future classification system for cancer pain. Eur J Pain. 2011 (3):320-327
6. Fainsinger RL, Nekolaichuk CL.Cancer pain assessment—can we predict the need for specialist input? Eur J Cancer. 2008;44(8):1072-1077
7. 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

CAPITOLO 15: DOLORE EPISODICO INTENSO

3. Mercadante S, Radbruch L, Caraceni A et al: Episodic (breakthrough) pain. Consensus conference of an expert working group of the European Assiciation for palliative care. Cancer 2002; 94: 832-839
4. Mercadante S, Marchetti P, Caraceni A et al: Breacktrough pain and its treatment: critical review and reccomandations of IOPS (Italian Oncologic Pain Survey) expert group. Support Care Cancer 2016; 24: 961-968.
5. 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
6. Mercadante S, Marchetti P, Cuomo A et al: Breakthrough pain and its treatment: critical review and recommendations of IOPS (Italian Oncologic Pain Survey) expert group. Support Care Cancer 2016; 24: 961-968.
7. 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

8. Kress HG, Oronska A, Zaczmarek Z et al: Efficacy and tolerability of intranasal fentanyl spray 50 to 200ng for breakthrough pain in patients with cancer: a phase III multinational randomized, double blind, placebo-controlled, crossover trial with a 10-month, open label extension treatment period. Clinical Therapeutics 2009; 31(6): 1177-1191.
9. Fallon M, Gatti A, Davies A et al: Efficacy, safety an patient acceptability of fentanyl pectin nasal spray compared with immediate-release morphine sulphate tablets in the treatment of breakthrough cancer pain: a multicentre, double blind, double dummy, multiple crossover study. European Journal of Cancer Supplements 2009; 7(3): page 15.
10. Mercadante S, Radbruch L, Davies A et al: A comparison of intranasal fentanyl spray with oral transmucosal fentanyl citrate for the treatment of breakthrough cancer pain: an open-label, randomized, crossover trial. Current Medical Research and Opinion 2009: 25(11); 2805-2815.
11. 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
12. Rauck R, Tark M, Reyes E et al: Efficacy and long term tolerability of sublingual fentanyl orally disintegrating tablet in the treatment of breakthrough cancer pain. Current Medical Research and Opinion 2009; 25(12): 2877-2885.
13. 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
14. 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
15. 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
16. 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
17. 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
18. Christie JM, Simmmonds 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
19. 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
20. 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
21. Mercadante S, Villari P, Ferrera P et al: Transmucosal fentayl vs intravenous morphine in doses proportional to basal opioid regimen for episodic-breakthrough pain. Brit J Cancer 2007; 96:1828-1833
22. Rauck R, Reynolds L, Geach J et al: Efficacy and safety of fentanyl sublingual spray for the treatment of breakthrough cancer pain: a randomized double blind, placebo controlled study. Curr Med Res Opin 2012 apr 5. [Epub ahead of print]
23. Zeppetella G, Ribeiro MDC: Opioids for the management of breakthrough (episodic) pain in cancer patients. Cochrane Database of Systematic reviews 2006; issue 1
24. Vissers D, Stam W, Nolte T et al: efficacy of intranasal fentanyl spray versus other opioids for breakthrough pain in cancer. Curr Med Res Opin 2010 May; 26(5): 1037-45.
25. 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
26. Good P, Jackson K, Brumley D, Ashby M: Intranasal sufentanil for cancer-associated breakthrough pain. Palliat Med 2009; 23: 54-58
27. 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
28. 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
29. 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
30. Hagen NA, Fisher K: Sublingual methadone for the management of cancer-related breakthrough pain: a pilot study. J Palliat Med 2007; 10: 331-337
31. 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

32. 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
33. Mercadante S, Gatti A, Porzio G et al: dosing fentanyl buccal tablet for breakthrough cancer pain: dose titration versus proportional doses. Curr Med Res Opin 2012 Apr 5. [Epub ahead of print]
34. Tamburini E,Tassinari D,Maltoni et al: Transmucosal Fentanyl (TF) and breakthrough pain (BP): systematic review of literature and meta-analysis of randomized clinical trials (RCTs). J Clin Oncol 2011; abst e19672.
35. Zeppetella G, Davies A, Eijgelshoven I et al: a Network Meta-Analysis of the efficacy of opioid analgesics for the management of breakthrough cancer pain episodes. J of Pain and Symp Manag 2013 Article in Press.
36. Shimoyama N, Gomyo I, Katakami N et al: Efficacy and safety of sublingual fentanyl orally disintegrating tablet at doses determined by titration for the treatment of breackthrough pain in Japanese cancer patients: a multicenter, randomized, placebo-controlled,double-blind phase III trial. Int J Clin Oncol 2014, May 20 [Epub ahead of print]
37. Ashburn MA, Slevin KA, Messina J et al: The Efficacy and Safety of Fentanyl Buccal Tablet Compared with Immediate-Release Oxycodone for theManagement of Breakthrough Pain in Opioid-Tolerant Patients with Chronic Pain. Pain Med 2013; 112(3): 693-702
38. Bhatnagar S, Devi S, Vinod Nk et al: Safety and efficacy of Oral Transmucosal Fentanyl Citrate Compared to Morphine Sulphate Immediate Release Tablet in Management of Breakthough Cancer Pain. Indian j palliative care 2014;20(3):182-187.
39. Novotna S, Valentova K, Fricova J, et al. A Randomized, Placebo-Controlled Study of a New Sublingual Formulation of Fentanyl Citrate (Fentanyl Ethypharm) for Breakthrough Pain in Opioid-Treated Patients With Cancer. Clin Ther. 2014 Mar 1;36(3):357-67
40. Velázquez Rivera I, Muñoz Garrido JC, García Velasco P et al. Efficacy of sublingual fentanyl vs. oral morphine for cancer-related breakthrough pain. Adv ther 2014;31(1):107-117
41. Kosugi T, Hamada S, Takigawa C et al: A randomized, double-blind, placebo-controlled study of fentanyl buccal tablets for breakthrough pain: efficacy and safety in Japanese cancer patients. J pain symptom manage 2014;47(6):990-1000
42. Mercadante S, Prestia G, Adile C et al: Intranasal fentanyl versus fentanyl pectin nasal spray for the management of breakthrough cancer pain in doses proportional to basal opioid regimen. J Pain. 2014; 15(6): 602-7
43. Mercadante S, Adile C, Cuomo A et al: Fentanyl Buccal Tablet vs Oral Morphine in doses proportional to the Basal Opioid Regimen for the Management of Breakthrough cancer Pain: A randomized, Crossover, Comparison Study. J Pain Symp Man 2015; 50(5): 579-586.
44. Mercadante S, Aielli F, Adile C et al: Fentanyl Pectin Nasal Spray vs Oral Morphine in doses proportional to the Basal Opioid Regimen for the Management of Breakthrough cancer Pain: A comparative Study. J Pain Symp Man 2016 pii: S0885-3924(16)30074-4. Doi: 10.1016/J.Jpainsymman.2016.01.010 [epub ahead of print].

CAPITOLO 16: CURE PALLIATIVE PRECOCI IN PRESENZA DI DOLORE DIFFICILE

1. Zagonel V, Cavanna L, Cetto PL, et al. Medical oncologist's role in palliative care: the AIOM's position. Tumor i 2009; 95: 652-654
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

13. Smith TJ, Temin S, Alesi ER et al.. American Society of Clinical Oncology provisional clinical opinion: the integration of palliative care into standard oncology care. J Clin Oncol. 2012;30(8):880-887
14. El-Jawahri A, Greer JA, Temel JS. Does palliative care improve outcomes for patients with incurable illness? A review of the evidence. J Support Oncol 2011; 9(3): 87-94
15. Parikh RB, Kirch RA, Smith TJ, Temel JS. Early specialty palliative care--translating data in oncology into practice. N Engl J Med. 2013; 369: 2347-2451
16. Temel JS, Greer JA, Muzikansky A, et al. Early palliative care for patients with metastatic non-small-cell lung cancer. N Engl J Med. 2010; 363:733-742
17. Bakitas M, Lyons KD, Hegel MT, et al. Effects of a palliative care intervention on clinical outcomes in patients with advanced cancer: the Project ENABLE II randomized controlled trial. JAMA. 2009; 302:741-749
18. Zimmermann C, Swami N, Krzyzanowska M, et al. Early palliative care for patients with advanced cancer: a cluster-randomised controlled trial. Lancet. 2014 Feb 18. pii: S0140-6736(13)62416-2. doi: 10.1016/S0140-6736(13)62416-2
19. Greer JA, Jackson VA, Meier DE, Temel JS. Early integration of palliative care services with standard oncology care for patients with advanced cancer. CA Cancer J Clin. 2013 ;63: 349-363
20. Bruera E, Hui D. Integrating supportive and palliative care in the trajectory of cancer: establishing goals and models of care. J Clin Oncol. 2010; 28: 4013-4017
21. Dalgaard KM, Bergenholtz H, Nielsen ME, Timm H. Early integration of palliative care in hospitals: A systematic review on methods, barriers, and outcome. Palliat Support Care. 2014, Mar 13:1-19
22. Glare PA. Early implementation of palliative care can improve patient outcomes. J Natl Compr Canc Netw. 2013 Mar;11 Suppl 1:S3-9
23. Cherny N[1], Catane R, Schrijvers D, et al. European Society for Medical Oncology (ESMO) Program for the integration of Oncology and Palliative Care: a 5-year review of the Designated Centers' incentive program. Ann Oncol. 2010; 21: 362-369
24. Tassinari D, Drudi F, Monterubbianesi MC, et al. Early palliative care in advanced oncologic and non-oncologic chronic diseases. A systematic review of the literature. Rev Rec Clin Trials 2016; 11: 63-71
25. Haun MW, Estel S, Rücker G, et al. Early palliative care for adults with advanced cancer. Cochrane Database Syst Rev. 2017 Jun 12;6:CD011129. doi: 10.1002/14651858.CD011129.pub2
26. Maltoni M, Scarpi E, Dall'Agata M, et al. Systematic versus on-demand early palliative care: A randomised clinical trial assessing quality of care and treatment aggressiveness near the end of life. Eur J Cancer. 2016; 69 :110-118
27. Maltoni M, Scarpi E, Dall'Agata M, et al. Systematic versus on-demand early palliative care: results from a multicentre, randomised clinical trial. Eur J Cancer. 2016; 65: 61-8
28. Zagonel V, Franciosi V, Brunello A, et al. AIOM Simultaneous and Continuous Care (SCC), Task Force: ESMO Italian DCs. Position paper of the Italian Association of Medical Oncology on early palliative care in oncology practice (Simultaneous Care). Tumori. 2017; 103: 9-14.
29. Kavalieratos D, Corbelli J, Zhang D, et al. Association Between Palliative Careand Patient and Caregiver Outcomes A Systematic Review and Meta-analysis JAMA. 2016 Nov 22;316(20):2104-2114. doi: 10.1001/jama.2016.16840. Review.

CAPITOLO 17: INTERVENTI ANTALGICI INVASIVI

1. Eidelman A, White T, . Interventional therapies for cancer pain management: important adjuvants to systemic analgesics. J Natl Compr Canc Netw 2007; 5:753-760
2. 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
3. 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

OPPIOIDI E ANESTETICI LOCALI INTRARACHIDEI

1. Kurita GP, Kaasa S, Sjogren P: Spinal opioids in adults with cancer pain: a systematic review : a European Palliative Care Research Collaborative (EPCRC) opioid Guideline Project. Palliat Med 2011, 25(5): 560-577.
2. Myers J, Chan V, Jarvis V, Walker-Dilks C. Intraspinal techniques for pain management in cancer patients: a systematic review. Support Care Cancer 2010; 18: 137-149

NEUROLISI DEL PLESSO CELIACO

1. Nagels W, Pease N, Bekkering G, Cools F, Dobbels P.: Celiac plexus neurolysis for abdominal cancer pain: a systematic review. Pain Med. 2013 Aug;14(8):1140-63. doi: 10.1111/pme.12176. Epub 2013 Jun 26.

2. Arcidiacono P.G., Calori G., Carrara S. et al.: Celiac plexus block for pancreatic cancer pain in adults. Cochrane Database of Systematic Reviews, 2011, Issue 3, Art. No: CD007519

NEUROLISI CHIMICHE E FISICHE

1. Vayne-Bossert P, Afsharimani B, Good P et al: Interventional options for the management of refractory cancer pain-what is the evidence? Support Care Cancer 2016; 24(3): 1429-38.

CAPITOLO 18: DOLORE ONCOLOGICO NEL PAZIENTE ANZIANO

1. Yancik R, Reis LA. Cancer in older person: an international issue in an aging world. Semin Oncol 2004; 31: 125-296.
2. Mattioli R, et al. Linee guida AIOM 2014. Tumori dell'anziano (parte generale) http//www.aiom.it/area+pubblica/area+medica/prodotti+scientifici/linee+guida/1%2C333%2C1%2C
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, distress, 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 Pharmacological Management of Persistent Pain in Older Persons. JAGS 2009; 57: 1331-1346.
7. Abdulla A, Adams N, Bone M et al: Guidance on the management of pain in Older people. Age Ageing 2013 Mar; 42 Suppl 1:i1-57.
8. Thoms J Smith. Symptom Management in the older adult 2015 update. Clin Geriatr Med 2015; 31(2): 155-175.
9. Levy MH, Samuel TA. Management of cancer pain. Semin Oncol 2005: 32: 179-193.
10. Marinangeli F, Ciccozzi A, Leonardis M, et al. Use of strong opioids in advanced cancer pain: a randomized trial. J Pain Symprom Manage 2004; 27: 409-416.
11. 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.
12. Pergolizzi J, Boger RH, Budd K, et al. Opioids and the management of chronic severe pain in the elderly: consensus statement of an international espert panel with focus on the six clinically most often used World Health Organization step III opioids (buprenorphine, fentanyl, hydromorphone, methadone, morphine, oxycodone). Pain Pract 2008; 8(4): 287-313.

Allegato: Tabelle GRADE evidence profile

Author(s): MC IM
Date: 2015-06-15
Question: Should Fentanyl vs morphine be used for breakthrough cancer pain?
Settings:
Bibliography: Vissers 2010 - Current medicakl research & Opinion 26:5; 1037-1045 Coluzzi, Pain 91 (2001) 123-130 Mercadante, British Journal of Cancer (2007) 96, 1828 – 1833 Fallon, J Support Oncol 2011;9:224–231 Bhatnagar Indian J Palliat Care 2014;20:182-187 Velasquez-Rivera Adv Ther (2014) 31:107-117

Quality assessment							No of patients		Effect		Quality	Importance
No of studies	Design	Risk of bias	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Other considerations	Fentanyl	Morphine	Relative (95% CI)	Absolute		
Pain intensity difference (15 minutes) (Coluzzi 2001) (Better indicated by lower values)												
1	randomised trials	serious[1]	no serious inconsistency	no serious indirectness	no serious imprecision	none	[2]			MD 0 higher (0.6 lower to 0.6 higher)[3]	⊕⊕⊕O MODERATE	CRITICAL
Pain intensity difference (15 minutes) (Mercadante 2007) (Better indicated by lower values)												
1	randomised trials	serious[4]	no serious inconsistency	no serious indirectness	serious[5]	none	[6]			MD 0.80 higher (1.7 lower to 3.3 higher)[7,8]	⊕⊕OO LOW	CRITICAL
Pain intensity difference (15 minutes) (Fallon 2011) (Better indicated by lower values)												
1	randomised trials	serious[9]	no serious inconsistency	no serious indirectness	no serious imprecision	none	[10]			MD 0.33 higher (0.24 to 0.42 higher)[11,12]	⊕⊕⊕O MODERATE	CRITICAL
Pain intensity difference (15 minutes) (Bhatnagar 2014) (Better indicated by lower values)												
1	randomised trials	no serious risk of bias	no serious inconsistency	no serious indirectness	no serious imprecision	none	95	91		MD 0.53 higher (0.12 to 0.94 higher)[11]	⊕⊕⊕⊕ HIGH	CRITICAL
Pain intensity difference (15 minutes) (Velasquez-Rivera 2014) - not reported[13]												
												CRITICAL
Sum of pain intensity difference (60 minutes) (Coluzzi 2001) - not reported												
												IMPORTANT
Sum of pain intensity difference (60 minutes) (Mercadante 2007) - not reported												
												IMPORTANT
Sum of pain intensity difference (60 minutes) (Fallon 2011) (measured with: summed PID[15]; Better indicated by higher values)												
1	randomised trials	serious[9]	no serious inconsistency	no serious indirectness	no serious imprecision	none	[10]			[16]	⊕⊕⊕O MODERATE	IMPORTANT
Sum of pain intensity difference (60 minutes) (Bhatnagar 2014) - not reported												
												IMPORTANT
Sum of pain intensity difference (60 minutes) (Velasquez-Rivera 2014) - not reported												
												IMPORTANT
Pain intensity (15 minutes) (Coluzzi 2001) (measured with: 0-10 scale[17]; Better indicated by higher values)												
1	randomised trials	serious[1]	no serious inconsistency	no serious indirectness	no serious imprecision	none	[2]	-	-	[18]	⊕⊕⊕O MODERATE	CRITICAL

Pain intensity (15 minutes) (Mercadante 2007) (measured with: 0-10 scale[17]; Better indicated by lower values)												
1	randomised trials	serious[4]	no serious inconsistency	no serious indirectness	no serious imprecision	none	[6]			mean 4.1 higher (3.5 to 4.7 higher)[7]	⊕⊕⊕O MODERATE	CRITICAL
Pain intensity (15 minutes) (Fallon 2011) (measured with: 0-10 scale[15]; Better indicated by lower values)												
1	randomised trials	serious[9]	no serious inconsistency	no serious indirectness	no serious imprecision	none	[10]			mean 3.02 higher (1.15 to 4.89 higher)[19]	⊕⊕⊕O MODERATE	CRITICAL
Pain intensity (15 minutes) (Bhatnagar 2014) - not reported												
												CRITICAL
Pain intensity (15 minutes) Velasquez-Rivera2014) - not reported												
												CRITICAL
Timeliness of effect (Coluzzi 2001) - not reported												
												CRITICAL
Timeliness of effect (Mercadante 2007) - not reported												
												CRITICAL
Timeliness of effect (Fallon 2011) - not reported												
												CRITICAL
Timeliness of effect (Bhatnagar 2014) - not reported												
												CRITICAL
Timeliness of effect (Velasquez-Rivera 2014) - not reported												
												CRITICAL
lenght of pain control (Coluzzi 2001) - not reported												
												IMPORTANT
lenght of pain control (Mercadante 2007) - not reported												
												IMPORTANT
lenght of pain control (Fallon 2011) - not reported												
												IMPORTANT
lenght of pain control (Bhatnagar 2014) - not reported												
												IMPORTANT
lenght of pain control (Velasquez-Rivera 2014) - not reported												
												IMPORTANT
Adverse events (Coluzzi 2001)[17]												
1	randomised trials	serious[1]	no serious inconsistency	no serious indirectness	no serious imprecision	none	[2]		[20]		⊕⊕⊕O MODERATE	NOT IMPORTANT
Adverse events (Mercadante 2007)[17]												
1	randomised trials	serious[4]	no serious inconsistency	no serious indirectness	no serious imprecision	none	[6]		[21]		⊕⊕⊕O MODERATE	NOT IMPORTANT
Adverse events (Fallon 2011)[15]												
1	randomised trials	serious[9]	no serious inconsistency	no serious indirectness	no serious imprecision	none	[10]		[22]		⊕⊕⊕O MODERATE	NOT IMPORTANT

Adverse events (Bhatnagar 2014)												
1	randomised trials	no serious risk of bias	no serious inconsistency	serious[23]	no serious imprecision	none			[24]		⊕⊕⊕O MODERATE	NOT IMPORTANT
Adverse events (Velasquez-Rivera 2014)												
1	randomised trials	no serious risk of bias	no serious inconsistency	no serious indirectness	no serious imprecision	none	20	20	[25]		⊕⊕⊕⊕ HIGH	NOT IMPORTANT

[1] Missing data accounted with the Last Observation Carried Forward. This method gives a biased estimate of the treatment effect and underestimates the variability of the estimated result. If all time points of the episode were entirely unavailable, the primary outcome data, global performance evaluation, and measurement of additional breakthrough pain medication were deleted.
[2] The authors did not report the number of patients allocated to each arm but only the total (n=93)
[3] a positive value reflects an improvement
[4] Patients were planned to receive IV-MO and OTFC for each couple of breakthrough pain events. The order of administration was computer-generated to produce equivalent sequence orders, 50– 50%. Patients who repeated the sequence on another day received the opposite sequence. This produced an inadequate allocation concealment of the randomization process
[5] Too small sample size to reveal a precise result
[6] The authors did not report the number of patients allocated to each arm but only the total (n=25)
[7] In episodes treated with OTFC, pain intensity decreased from 6.9 (95% CI 6.6–7.2) to 4.1 (95% CI 3.6–4.7). In episodes treated with IV-MO, pain intensity decreased from 6.9 (95% CI 6.6–7.2) to 3.3 (95% CI 2.7–3.8). A statistical difference between the two treatments was found at T1 (P=0.013, univariate repeated measures analysis ANOVA) but the change from baseline at 15 minutes between groups was not statistically significant
[8] Mercadante did not provide this information. Hence, it was calculated using mean and standard deviation of change from baseline for both groups
[9] Statistical analysis used a modified intent-to-treat (mITT) approach that included all patients in the randomized population who treated at least one pain episode with FPNS and oral placebo and at least one pain episode with IRMS and nasal spray placebo and, for each of these episodes, had at least one baseline and one postbaseline PI measurement. Any exclusion of patients from the analysis compromises the randomization and may lead to bias in the results.
[10] The authors did not report the number of patients allocated to each arm but only the total (n=79)
[11] The change from baseline at 15 minutes between groups was statistically significant
[12] Fallon did not provide this information. Hence, it was calculated using mean and standard deviation of change from baseline for both groups
[13] Authors stated the result was not significant
[14] significantly more episodes had a 2-point mean reductions in SPID score at 10 minutes after FPNS than after IRMS administration (P < 0.05).
[15] fentanyl pectin nasal spray
[16] significantly more episodes had a 2-point mean reductions in SPID score at 10 minutes after FPNS than after IRMS administration (P < 0.05).
[17] oral transmucosal fentanyl citrate
[18] During the treatment phase, mean PI scores at each time point were lower (indicating less pain) for OTFC than MSIR (P-values at each time point 0.033). PI scores for the ITT population were consistent with scores from the efficacy population, OTFC produced significantly lower PI scores than MSIR at all-time points after baseline (P-values at each time point 0.019).
[19] p-value for comparison between groups <0.05
[20] Most adverse events reported during the study were considered unrelated or unlikely to be related to study medication. The more frequent drug-related adverse events included somnolence (reported by 20 of 134 patients, 15%), nausea (18/134, 13%), constipation (14/134, 10%), and dizziness (10/134, 7%). These events were generally mild to moderate in intensity. The design of this study was such that patients' MSIR doses were adjusted before their entry into the study. Therefore, all adverse events and withdrawals occurred during either the OTFC titration phase or double-blind phase, at which time patients were receiving concomitant around-the-clock opioids as well as OTFC and MSIR. As a result, it was difficult to attribute an adverse event to OTFC or MSIR.
[21] In most patients, the level of adverse effects after the study medication was undistinguishable from that owing to basal opioid analgesia. Moderate adverse effects in episodes treated with OTFC were: nausea (four episodes), drowsiness (seven episodes), and confusion (one episode). Moderate adverse effects in episodes treated with IV-MO were: nausea (two episodes), drowsiness (10 episodes), confusion (three episodes)
[22] The most commonly reported treatment-emergent AEs following last treatment with Fentanyl were vomiting, somnolence, dehydration, and nausea. 1 death was assessed as possibly related to the study drug (circulatory insufficiency, hypotension, anuria following last treatment with FPNS)
[23] Indian patients
[24] None of patient in either group experienced any adverse events during study period
[25] Vomiting was more frequent in patients treated with OM and somnolence for those treated with SLF

Author(s): MC IM
Date: 2015-06-15
Question: Should Fentanyl vs placebo be used for breakthrough cancer pain?
Settings:
Bibliography: Farrar, Journal of the National Cancer Institute, 90: 8,(1998); 611-616 Portenoy, Clin J Pain 2006;22:805–811 Slatkin, Support Oncol 2007, 5(7):327-34 Rauck, Curr Med Res & Opin 25: 12; 2009, 2877-2885 Rauck, Annals of Oncology 21: 1308–1314,2010 Portenoy, PAIN 151 (2010) 617–624 Shimoyama , Int J Clin Oncol (2015) 20:198-206 Kosugi J of Pain and Symptom Management (2014)vol. 47(6):990-1000

Quality assessment							No of patients		Effect		Quality	Importance
No of studies	Design	Risk of bias	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Other considerations	Fentanyl	Placebo	Relative (95% CI)	Absolute		
Pain intensity difference (15 minutes) (Farrar 1998) (Better indicated by higher values)												
1	randomised trials	serious[1]	no serious inconsistency	no serious indirectness	no serious imprecision	none	[2]			MD 0.58 higher (0.35 to 0.89 higher)	⊕⊕⊕O MODERATE	CRITICAL
Pain intensity difference (15 minutes) (Portenoy 2006) – not reported												
												CRITICAL
Pain intensity difference (15 minutes) (Slatkin 2007) - not reported												
												CRITICAL
Pain intensity difference (15 minutes) (Rauck 2009) - not reported												
												CRITICAL
Pain intensity difference (15 minutes) (Rauck 2010) (Better indicated by higher values)												
1	randomised trials	serious[1]	no serious inconsistency	serious[4]	no serious imprecision	none	[5]			[6]	⊕⊕OO LOW	CRITICAL
Pain intensity difference (15 minutes) (Portenoy 2010) (Better indicated by higher values)												
1	randomised trials	serious[1]	no serious inconsistency	serious[7]	no serious imprecision	none	[8]			[6]	⊕⊕OO LOW	CRITICAL
Pain intensity difference (15 minutes) (Kosugi 2014) - not reported[9]												
												CRITICAL
Pain intensity difference (15 minutes) (Novotna 2014) (Better indicated by lower values)												
1	randomised trials	serious[10]	no serious inconsistency	no serious indirectness	no serious imprecision	none	[14]			[15]	⊕⊕⊕O MODERATE	CRITICAL
Pain intensity difference (15 minutes) (Shimoyama 2015) (Better indicated by lower values)												
1	randomised trials	serious[16]	no serious inconsistency	serious[17]	serious[18]	none	[19]			MD 1.80 higher (6.06 lower to 9.66 higher)	⊕OOO VERY LOW	CRITICAL
Sum of pain intensity difference (60 minutes) (Farrar 1998) (Better indicated by higher values)												
1	randomised trials	serious[1]	no serious inconsistency	no serious indirectness	no serious imprecision	none	[2]			MD 0.66 higher (0.29 to 1.1 higher)	⊕⊕⊕O MODERATE	IMPORTANT

Sum of pain intensity difference (60 minutes) (Portenoy 2006) (Better indicated by higher values)												
												IMPORTANT
Sum of pain intensity difference (60 minutes) (Slatkin 2007) (Better indicated by higher values)												
1	randomised trials	no serious risk of bias	no serious inconsistency	no serious indirectness	no serious imprecision	none	[20]			MD 4.80 higher (4.56 to 5.04 higher)	⊕⊕⊕⊕ HIGH	IMPORTANT
Sum of pain intensity difference (60 minutes) (Rauck 2009) (Better indicated by higher values)												
1	randomised trials	serious[21]	no serious inconsistency	no serious indirectness	no serious imprecision	none	[22]			[23]	⊕⊕⊕O MODERATE	IMPORTANT
Sum of pain intensity difference (60 minutes) (Rauck 2010) (Better indicated by higher values)												
1	randomised trials	serious[1]	no serious inconsistency	serious[4]	no serious imprecision	none	[5]			[24]	⊕⊕OO LOW	IMPORTANT
Sum of pain intensity difference (60 minutes) (Portenoy 2010) (Better indicated by higher values)												
1	randomised trials	serious[1]	no serious inconsistency	serious[7]	no serious imprecision	none	[8]			[25]	⊕⊕OO LOW	IMPORTANT
Sum of pain intensity difference (60 minutes) (Kosugi 2014) - not reported												
												IMPORTANT
Sum of pain intensity difference (60 minutes) (Novotna 2014) (Better indicated by higher values)												
1	randomised trials	serious[10]	no serious inconsistency	no serious indirectness	no serious imprecision	none	[29]			[28,30]	⊕⊕⊕O MODERATE	IMPORTANT
Sum of pain intensity difference (60 minutes) (Shimoyama 2015) (Better indicated by higher values)												
0	No evidence available	[26]				none	0[27]			MD 1 higher (0.2 to 1.8 higher)[28]		IMPORTANT
Pain intensity (15 minutes) (Farrar 1998) (measured with: 0-10 scales[31]; Better indicated by higher values)												
1	randomised trials	serious[1]	no serious inconsistency	no serious indirectness	no serious imprecision	none	[2]			[32]	⊕⊕⊕O MODERATE	CRITICAL
Pain intensity (15 minutes) (Portenoy 2006) – not reported												
												CRITICAL
Pain intensity (15 minutes) (Slatkin 2007) – not reported												
												CRITICAL
Pain intensity (15 minutes) (Rauck 2007) – not reported												
												CRITICAL
Pain intensity (15 minutes) (Rauck 2010) – not reported												
												CRITICAL
Pain intensity (15 minutes) (Portenoy 2010) (measured with: data not shown in the paper[35]; Better indicated by higher values)												
1	randomised trials	serious[1]	no serious inconsistency	serious[7]	no serious imprecision	none	[8]			[25]	⊕⊕OO LOW	CRITICAL
Pain intensity (15 minutes) (Kosugi 2014) - not reported												
												CRITICAL

Pain intensity (15 minutes) (Novotna 2014) - not reported												
												CRITICAL
Pain intensity (15 minutes) (Shimoyama 2015) - not reported												
												CRITICAL
Timeliness of effect (Farrar 1998) - not reported												
												CRITICAL
Timeliness of effect (Portenoy 2006) - not reported												
												CRITICAL
Timeliness of effect (Slatkin 2007) - not reported												
												CRITICAL
Timeliness of effect (Rauck 2009) - not reported												
												CRITICAL
Timeliness of effect (Rauck 2010) - not reported												
												CRITICAL
Timeliness of effect (Portenoy 2010) - not reported												
												CRITICAL
Timeliness of effect (Kosugi 2014) - not reported												
												CRITICAL
Timeliness of effect (Novotna 2014) - not reported												
												CRITICAL
Timeliness of effect (Shimoyama 2015) - not reported												
												CRITICAL
lenght of pain control (Farrar 1998) - not reported												
												IMPORTANT
lenght of pain control (Portenoy 2006) - not reported												
												IMPORTANT
lenght of pain control (Slatkin 2007) - not reported												
												IMPORTANT
lenght of pain control (Rauck 2009) - not reported												
												IMPORTANT
lenght of pain control (Rauck 2010) - not reported												
												IMPORTANT
lenght of pain control (Portenoy 2010) - not reported												
												IMPORTANT

lenght of pain control (Kosugi 2014) - not reported												
												IMPORTANT
lenght of pain control (Novotna 2014) - not reported												
												IMPORTANT
lenght of pain control (Shimoyama 2015) - not reported												
												IMPORTANT
Adverse events (Farrar 1998) (Better indicated by higher values)												
1	randomised trials	serious[1]	no serious inconsistency	no serious indirectness	no serious imprecision	none	[2]			[37,38]	⊕⊕⊕O MODERATE	NOT IMPORTANT
Adverse events (Portenoy 2006) (Better indicated by higher values)												
1	randomised trials	serious[39]	no serious inconsistency	no serious indirectness	no serious imprecision	none	[40]			[41]	⊕⊕⊕O MODERATE	NOT IMPORTANT
Adverse events (Slatkin 2007) - not reported												
												NOT IMPORTANT
Adverse events (Rauck 2009) (Better indicated by higher values)												
1	randomised trials	serious[21,42]	no serious inconsistency	no serious indirectness	no serious imprecision	none	[43]			[44]		NOT IMPORTANT
Adverse events (Rauck 2010) (Better indicated by higher values)												
1	randomised trials	serious[39]	no serious inconsistency	serious[4]	no serious imprecision	none	[45]			[46]	⊕⊕OO LOW	NOT IMPORTANT
Adverse events (Portenoy 2010) (measured with: 0-3 scale[35]; Better indicated by higher values)												
1	randomised trials	serious[39]	no serious inconsistency	serious[7]	no serious imprecision	none	[8]			[47]	⊕⊕OO LOW	NOT IMPORTANT
Adverse events (Kosugi 2014)												
1	randomised trials	no serious risk of bias	no serious inconsistency	serious[17]	no serious imprecision	none			[48]		⊕⊕⊕O MODERATE	NOT IMPORTANT
Adverse events (Novotna 2014)												
1	randomised trials	serious[26]	no serious inconsistency	no serious indirectness	no serious imprecision	none	[29]		[49]		⊕⊕⊕O MODERATE	NOT IMPORTANT
Adverse events (Shimoyama 2015)												
1	randomised trials	serious[16]	no serious inconsistency	serious[17]	no serious imprecision	none			[50]		⊕⊕OO LOW	NOT IMPORTANT

[1] Although the authors stated: “an intention-to-treat analysis is presented first and includes all data from all patients who took at least one active and one placebo dose", this approach is not considered as an intention to treat analysis
[2] The total number of patients analyzed for this outcome was 89
[3] fentanyl buccal tablet
[4] This study has the limitation of being done in an enriched population of patients, those who responded during the open label titration phase of the study. Thus, the results may not apply to all patients seen in clinical practice
[5] The total number of patients analyzed for this outcome was 80
[6] No data provided by the authors. It was impossible to extrapolate results from the relative figure
[7] this study selected patients with painful episodes likely to provide meaningful data. Patients were studied for a short period overall and the multiple-crossover design meant that there were relatively brief periods between

blinded doses, which complicates efforts to identify and interpret the relationship of emergent AEs to treatment.
[8] The total number of patients analyzed for this outcome was 73
[9] Authors stated the result was not significant
[10] Statistical analysis used a modified intent-to-treat (mITT) approach that included all patients in the randomized population who treated at least one pain episode with FPNS and oral placebo and at least one pain episode with IRMS and nasal spray placebo and, for each of these episodes, had at least one baseline and one postbaseline PI measurement. Any exclusion of patients from the analysis compromises the randomization and may lead to bias in the results.
[11] The authors did not report the number of patients allocated to each arm but only the total (n=79)
[12] The change from baseline at 15 minutes between groups was statistically significant
[13] Fallon did not provide this information. Hence, it was calculated using mean and standard deviation of change from baseline for both groups
[14] The authors did not report the number of patients allocated to each arm but only the total (n=76)
[15] At 15 minutes, 58.4% of BTP episodes treated with FE and 38.4% of those managed with placebo had a >33% reduction in pain scores (p< 0.0001).
[16] Possible performance bias due to the difference in numbers of evaluations (evaluation frequency), missing evaluation are due to discontinuation of trial, use of oral rescue prior to evaluation or failure to record evaluation in subject diary.
[17] Japanese patients
[18] Wide confidence interval.
[19] The authors did not report the number of patients allocated to each arm but only the total (n=37)
[20] The total number of patients analyzed for this outcome was 87
[21] Results derived from an interim analysis.
[22] The total number of patients analyzed for this outcome was 61 (reached in the interim analysis)
[23] The authors reported only the p-value for the comparison between groups (p=0.0002)
[24] The authors reported only the p-value for the comparison between groups (p<0.001)
[25] The authors reported only the p-value for the comparison between groups (p<0.0001)
[26] Missing data accounted with the Last Observation Carried Forward. This method gives a biased estimate of the treatment effect and underestimates the variability of the estimated result. If all time points of the episode were entirely unavailable, the primary outcome data, global performance evaluation, and measurement of additional breakthrough pain medication were deleted.
[27] The authors did not report the number of patients allocated to each arm but only the total (n=93)
[28] a positive value reflects an improvement
[29] The authors did not report the number of patients allocated to each arm but only the total (n=73)
[30] The mean SPID were significantly higher for FE compared with placebo at 60 minutes' postdose (p<0.0001)
[31] oral transmucosal fentanyl citrate
[32] None of the variability measures was provided by the authors
[33] sublingual fentanyl orally disintegrating tablet
[34] Fentanyl buccal soluble film
[35] fentanyl pectin nasal spray
[36] During the treatment phase, mean PI scores at each time point were lower (indicating less pain) for OTFC than MSIR (P-values at each time point 0.033). PI scores for the ITT population were consistent with scores from the efficacy population, OTFC produced significantly lower PI scores than MSIR at all time points after baseline (P-values at each time point 0.019).
[37] The more frequent opioid-related adverse events reported as possibly related to OTFC were dizziness (17%), nausea (14%), somnolence (8%), constipation (5%), asthenia (5%), confusion (4%), vomiting (3%), and pruritus (3%).
[38] Only adverse events that were considered by the investigator to be at least possibly related to the study drug and that occurred on days when an OTFC unit was used are included.
[39] The AE data could not be attributed to the treatment received since patients had received both active treatment and placebo, often during the same day. Bias due to crossover
[40] The total number of patients analyzed for this outcome was 77
[41] The most commonly reported AEs were those associated with opioid use: nausea, vomiting, dizziness, constipation, and somnolence. Most of these AEs were mild to moderate in severity. Four percent of patients withdrew from the study as a result of nausea and/or vomiting, and 2% withdrew because of dizziness.
[42] the limitation of the study is that slower than planned recruitment triggered the use of a prespecified interim analysis of the primary efficacy endpoint.
[43] The total number of patients analyzed for this outcome was 72
[44] The most common study drug reactions were nausea (16/131,12.2%), vomiting (7/131, 5.3%) and somnolence (6/131, 4.6%). The incidence of mucositis was low, with only one patients experiencing stomatitis assessed as possibly or probably related to sublingual fentanyl ODT.
[45] The total number of patients analyzed for this outcome was 70
[46] None of the serious AEs were considered to be related to the study drug. Treatment-emergent AEs reported during the double-blind phase included nausea (9.9%), vomiting (9.9%), and headache (1.2%).
[47] The most common study drug reactions were nausea (8.8%), vomiting (10.6%), somnolence (3.5%), dizziness (8.0%) and Epistaxis (4.4%).
[48] The incidence of AEs in the safety population was 82.2 (60/73 subjects) during the double-blind period
[49] No adverse events were reported during the double-blind phase.
[50] The most common reaction was somnolence, followed by constipation, nausea, and vomiting. No other drug reactions were experienced

Author(s): MC, IM
Date: 2012-07-09
Question: Should Ketamine vs placebo or active-control be used for advanced cancer pain as adjvant treatment ?[1]
Settings:
Bibliography: Bell (2009), Cochrane Review; Yang, CAN J ANAESTH 1996 - 43:4;379-83; Mercadante, J pain and symptom management 2000 - 20:4;246-252; Salas, J Palliative Medicine 2012 - 15:3;287-293

Quality assessment							No of patients		Effect		Quality	Importance
No of studies	Design	Risk of bias	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Other considerations	Ketamine	Placebo or active-control	Relative (95% CI)	Absolute		
Pain intensity (Yang 1996) (measured with: 0-10 numeric rating scale; range of scores: 0-10; Better indicated by lower values)												
1	randomised trials	very serious[2]	no serious inconsistency	serious[3]	serious[4]	none	-	[5]	-	mean 1.95 lower (2.34 to 1.56 lower)[6]	⊕OOO VERY LOW	CRITICAL
Pain intensity (Mercadante 2000) (measured with: 0-10 numeric rating scale after 30 minutes (ketamine 0.25 mg/kg); Better indicated by lower values)												
1	randomised trials	very serious[7]	no serious inconsistency	no serious indirectness	serious[8]	none	-	[9]	-	mean 1.4 lower (2.58 to 0.22 lower)[10]	⊕OOO VERY LOW	CRITICAL
Pain intensity (Mercadante 2000) (measured with: 0-10 numeric rating scale after 30 minutes (ketamine 0.50 mg/kg); Better indicated by lower values)												
1	randomised trials	very serious[7]	no serious inconsistency	no serious indirectness	serious[8]	none	10	10[9]	-	mean 0.2 lower (0.59 lower to 0.19 higher)[11]	⊕OOO VERY LOW	CRITICAL
Pain intensity (Salas 2012) (measured with: 0-10 numeric rating scale [12]; range of scores: 0-10; Better indicated by lower values)												
1	randomised trials	serious[13]	no serious inconsistency	no serious indirectness	serious[4]	none	11	9	-	MD 1.95 lower (7.48 lower to 3.58 higher)[14]	⊕⊕OO LOW	CRITICAL
Pain relief (Yang 1996) (measured with: not reported)												
0	No evidence available						-	-	-	-		CRITICAL
Pain relief (Mercadante 2000) (measured with: not reported)												
0	No evidence available						-	-	-	-		CRITICAL
Pain relief (Salas 2012) (measured with: not reported)												
0	No evidence available						-	-	-	-		CRITICAL
Patient satisfaction (Yang 1996) (assessed with: not reported)												
0	No evidence available						-	-	-	-		IMPORTANT
Patient satisfaction (Mercadante 2000) (assessed with: not reported)												
0	No evidence available						-	-	-	-		IMPORTANT

Patient satisfaction (Salas 2012) (measured with: Pain Treatment Satisfaction Scale (PTSS) ; range of scores: 0-100; Better indicated by higher values)												
1	randomised trials	serious[13]	no serious inconsistency	no serious indirectness	serious[4]	none	11	9	-	mean 7.80 higher (3.2 to 12.4 higher)	⊕⊕OO LOW	IMPORTANT
Quality of life (Yang 1996) (assessed with: not reported)												
0	No evidence available						-	-	-	-		IMPORTANT
Quality of life (Mercadante 2000) (assessed with: not reported)												
0	No evidence available						-	-	-	-		IMPORTANT
Quality of life (Salas 2012) (assessed with: not reported)												
0	No evidence available						-	-	-	-		IMPORTANT
Sedation/drowsiness (Yang 1996) (assessed with: not reported)												
0	No evidence available						-	-	-	-		IMPORTANT
Sedation/drowsiness (Mercadante 2000) (assessed with: 0–3 scale: not at all, slight, a lot, awful) (data not shown in the paper)												
1	randomised trials	very serious[7]	no serious inconsistency	no serious indirectness	serious[8]	none	-	-	-	**15**	⊕OOO VERY LOW	IMPORTANT
Sedation/drowsiness (Salas 2012) (assessed with: 0–24 ESS score)												
1	randomised trials	serious[13]	no serious inconsistency	no serious indirectness	serious[4]	none	-	-	-	**16**	⊕⊕OO LOW	IMPORTANT
Agitation (Yang 1996) (assessed with: not reported)												
0	No evidence available						-	-	-	-		IMPORTANT
Agitation (Mercadante 2000) (assessed with: not reported)												
0	No evidence available						-	-	-	-		IMPORTANT
Agitation (Salas 2012) (assessed with: not reported)												
0	No evidence available						-	-	-	-		IMPORTANT
Confusion (Yang 1996) (assessed with: not reported)												
0	No evidence available						-	-	-	-		IMPORTANT
Confusion (Mercadante 2000) (assessed with: 0–3 scale: not at all, slight, a lot, awful)												
1	randomised trials	very serious[7]	no serious inconsistency	no serious indirectness	serious[8]	none	-	-	-	**17**	⊕OOO VERY LOW	IMPORTANT
Confusion (salas 2012) (assessed with: not reported)												
0	No evidence available						-	-	-	-		IMPORTANT

Hallucination (Yang 1996) (assessed with: not reported)												
0	No evidence available						-	-	-	-		IMPORTANT
Hallucination (Mercadante 2000) (assessed with: not reported)												
0	No evidence available						-	-	-	-		IMPORTANT
Hallucination (Salas 2012) (assessed with: not reported)												
0	No evidence available						-	-	-	-		IMPORTANT
Nausea (Yang 1996) (assessed with: not reported)												
0	No evidence available						-	-	-	-		IMPORTANT
Nausea (Mercadante 2000) (assessed with: not reported)												
0	No evidence available						-	-	-	-		IMPORTANT
Nausea (Salas 2012) (assessed with: not reported)												
0	No evidence available						-	-	-	-		IMPORTANT
Vomiting (Yang 1996) (assessed with: not reported)												
0	No evidence available						-	-	-	-		IMPORTANT
Vomiting (Mercadante 2000) (assessed with: not reported)												
0	No evidence available						-	-	-	-		IMPORTANT
Vomiting (Salas 2012) (assessed with: not reported)												
0	No evidence available						-	-	-	-		IMPORTANT

[1] The small number of trials, small number of patients recruited and heterogeneity of data meant that quantitative analysis was not possible (Bell 2009). So we considered the two included studies separately
[2] Although the authors stated that patients were randomized, a that low number of patients makes the randomization predictable. The study used a crossover design (no wash-out period before crossing) but the authors did not mention any ITT analysis that prevent from bias due to crossover. The time scale of the trial was not specified.
[3] Morphine dose was titrated until patients' pain relief had been stable for 48 hours, then patients randomly crossed over (no washout period) to morphine plus ketamine (1.0 mg/kg dose) or continued on morphine (control), administered intrathecally twice a day.
[4] Only 20 patients were included in this study. With more patients, the effect would have been more precise
[5] These 20 patients were the same of intervention arm. They have taken both control and intervention drug
[6] Mean and 95%CI for pain intensity after ketamine 1 mg/kg
[7] Although the authors stated that patients were randomized, a that low number of patients makes the randomization predictable. The study used a crossover design (no wash-out period before crossing was mentioned) but the authors did not mention any ITT analysis that prevent from bias due to crossover.
[8] Only 10 patients were included in this study. With more patients, the effect would have been more precise
[9] These 10 patients were the same of intervention arm. They have taken both control and intervention drug
[10] Mean and 95%CI for pain intensity after ketamine 0.25 mg/kg
[11] Mean and 95%CI for pain intensity after ketamine 0.50 mg/kg
[12] Patients with cancer pain refractory to standard opiates regardless of the nature of primary cancer
[13] Although the authors stated that patients were randomized, a that low number of patients makes the randomization predictable.
[14] Mean difference in the ketamine group 24 hours after baseline. P-value for comparison ketamine versus placebo 0.21
[15] These adverse effects could not be attributed specifically to the study treatments as some were present prior to the commencement of the study.
[16] There were no adverse effects imputable to ketamine. With regard to the sedative effects, there was no significant differences between the ESS values in the two groups
[17] At T30, a significant level of confusion was reported in both active groups ($P<0.05$)