
SIAARTI recommendations on the assessment and treatment of chronic cancer pain

F. AMBROSIO, F. PAOLETTI, G. SAVOIA, B. AMANTEA, E. ARCURI, F. AVOGARO, A. BARBATI, D. BELTRUTTI, L. BRANCA, D. CAMAIONI, F. DE CONNO, A. DE LUCA, A. DI MASSA, M. EVANGELISTA, G. FINCO, S. ISCHIA, C. MATTIA, A. MASCARO, S. MERCADANTE, G. ORLANDINI, R. PALOMBA, A. PASETTO, E. POLATI, W. RAFFAELLI, G. VARRASSI, M. VISENTIN, E. ZUCCO

Generalities

Epidemiology

Worldwide, an estimated 9 million new cases of cancer occur each year, over half of them in developing countries. Within the European community,¹ the annual figure is calculated at 1 292 000 for all forms of cancer (1990). The incidence rates in the 13 areas reporting to Italian the National Tumor Registries are estimated at 250 000 new cases annually. The annual death toll from cancer numbers 150 000, making it the 2nd highest cause of death in Italy.² Five-year-survival rates have increased, accounting for 40% of all malignant tumors. Most of these patients are incurable at diagnosis.

The clinical presentation that most seriously complicates the course of the disease is the pain syndrome. Despite numerous publications on the vast array of therapeutic strategies and the extent of the problem, epidemiological studies have yet to define general incidence rates or specific phases of the illness and conditions of care provided.

All authors emphasize, as do the official reports published by the World Health Organization (WHO),² that pain is present in 30-40% of patients in the initial phases of the disease and in 60-80% of those in the so-called terminal phase.^{3, 4} Studies carried out in English-speaking countries^{5, 6} have estimated that the incidence of terminal phase illness

accounts for approximately 90% of cancer patients and that this phase has an average duration of about 90 days. These data give some idea of how greatly pain affects cancer patients every day and of the many problems related to adequate pain management. Pain remains the most serious problem in 75% of patients on admission to a health care setting.⁶

According to ISTAT data, in Italy an estimated 85% of annual admissions during the advanced stage of the disease is done only to provide support care or pain management.⁷

Geriatric population

A large-scale study conducted on patients with advanced disease reported that the prevalence of severe pain and the use of opioid analgesic agents diminished with patient age.^{5, 6} Age-correlated reduction in opiate pain control was also reported in a study conducted at a general hospital and in the National Hospice Study.⁸ However, the prospect of lower incidence of severe pain in older people does not limit the portent of the problem, since the lower incidence is offset by the exacerbation of the psychodynamic-social discomfort that the pain, although not severe, causes in the geriatric patient. Despite the lack of pertinent data, some authors have reported a prevalence of pain in the population over 60 years of age double that of those under 60. The routine restriction

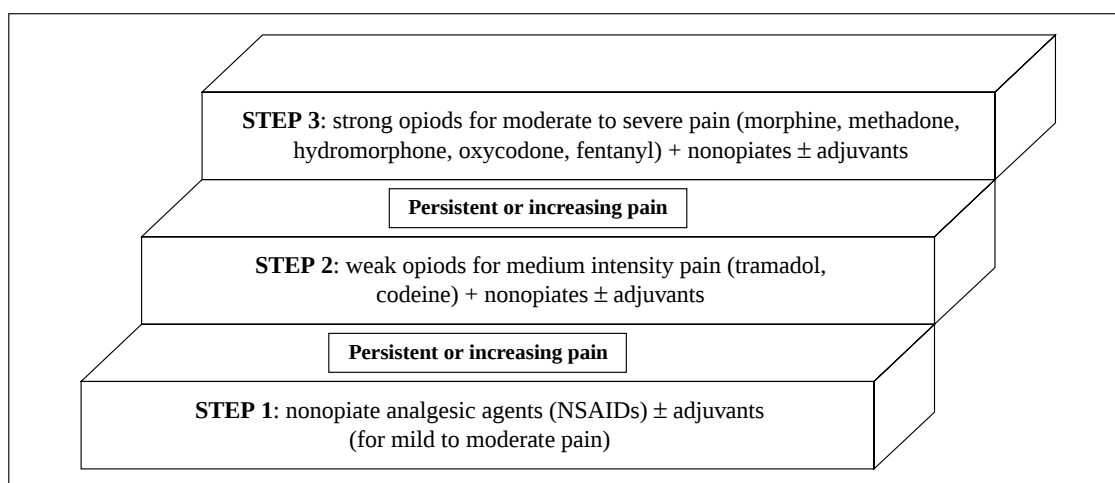


Figure 1.—WHO guidelines for cancer pain relief.

of opiates leads to an underestimation of the need for care.⁹

Pediatric population

Most children with cancer experience pain differently from adults. The pain is more often caused by the treatment rather than the disease. Rarely do children with cancer simulate pain; more likely, they tend to deny or minimize it.^{10, 11}

Treatment efficacy

One finding to emerge from a review of the literature is the enormous range (between 25% and 100%, depending on the source country) of patients receiving no pain relief due to “lack or inadequacy of therapy”.¹² Bonica reported that cancer pain is seldom assessed or treated, but that 40-50% of cancer patients report experiencing moderate or severe pain and that 25-30% suffer severe pain.¹³ Recent studies have shown that, despite educational campaigns and the introduction of a simplified stepped therapy, pain management in cancer patients still remains a huge problem throughout the world today. In 1991 a French study¹⁴ showed that 56% of cancer patients suffered intense pain in 69% of cases and moderate pain in 31% of cases. Moreover, 30% of these patients received no pain treatment, and in 51% of those pre-

scribed analgesics the drugs were ineffective. The survey involved both oncologists and generalist practitioners. In an American study it was found that at least 45% of patients with initial stage and 75% of those with terminal stage disease received inadequate pain treatment.¹⁵

A study conducted by the Eastern Cooperative Oncological Group (ECOG) in 80 specialist centers found an inefficacy index of 40% in pain management with respect to drug used,¹⁶ while WHO sources reported an incidence of 20% of patients requiring complex and sometimes radical pain therapy (2-5%). It is also known that during the months and days immediately preceding death 53-70% of patients require alternative means to the oral route for drug administration.¹

Historic background

Based on these epidemiological data and in order to ensure a sustainable therapeutic approach worldwide, including countries with limited health care resources, in 1986 the WHO published guidelines for cancer pain management formulated on a model of a 3-stepped analgesic ladder^{1, 17-20} (Figure 1).

The model provides a strategy for pain relief in cancer patients through the use of drugs with different properties that can be

variously associated according to modalities and dose regimens defined on the basis of clinical response.

The SIAARTI group proposes that:

- the 1st and 2nd steps on the analgesic ladder be conflated into one single step;
- after the 3rd step a 4th step should be added to include pain management interventions for neurolysis/neuroablation and neuromodulation;
- the WHO model should be accepted but not followed uncritically;
- basic knowledge should be extended and promoted, as should sequential and rational therapies;
- adjuvant drugs comprising those agents that may enhance pain relief or control side effects (*e.g.* antidepressants and anticonvulsants) may be used at each step to improve overall symptoms.

Consensus

The Consensus Conference of the SIAARTI Study Group agrees on the need to have guidelines based on:

- classification systems defined by a better appreciation of the pathogenetic mechanisms of pain;
- better diagnostic accuracy;
- correct use of therapeutic strategies in accordance with the principles of evidence-based medicine.

Methodological approach

A careful evaluation of the major clinical components of pain is needed, including etiopathogenesis and origin, movement/pain dynamics, somatization and/or depression, tolerance, past history of drug and alcohol dependence, before implementation of the therapeutic steps in relation to pain intensity alone.

Staging of the pain syndrome:

Phase I: assessment of the pain characteristics (type, distribution, quality, intensity and duration);

Phase II: development profile (pathogenic hypothesis/choice of therapies alterna-

tive to or in association with pain treatment/general state of health/hypothetical survival time/disorders of the apparatus that may interact with specialist therapies).

Diagnostic approach

Diagnostic assessment

The mechanisms underlying cancer pain are both complex and multifactorial in nature. The IASP task force on cancer pain has published a classification of syndromes and symptoms present at various phases of the disease.¹⁸ Cancer pain response to opioids, whatever the route of administration, depends on an accurate staging of the pathogenetic mechanism of the pain. A recent staging compiled by Ashby *et al.*²¹ subdivides cancer pain into “nociceptive” (superficial somatic, deep somatic, visceral) and “neuropathic”. Such a classification system allows the choice of the best method and/or best treatment association.

For patients with neuropathic cancer pain, different therapeutic regimens may be required because of poor response to opioids. In a recent study, DelleMijn²² reviewed the data reported in the literature on the use of opioids in the management of neuropathic pain. It was found that many clinical trials contain unreliable data due to recruitment of too few patients, poor patient selection, non-individualized doses of opioids and absence of a placebo drug able to mimic the side effects of opioids. Confusion in the use of the terms “efficacy” and “responsiveness” has also contributed to the present controversy surrounding the use of opioids in the treatment of neuropathic pain, and the differences between response to spontaneous pain and evoked pain based on the type and dosage of the opiate analgesic agent and duration of follow-up. What emerges from the study is that new and more precise randomized, controlled clinical trials on use of opioids in the treatment of neuropathic pain are needed. Future studies should include larger patient samples, with rigorously defined comparable neuropathic pain syndromes. These studies

should also be designed to evaluate individualized opiate drug doses that are efficacious in pain management, while taking account of the side effects associated with long-term treatment and the impact the therapy will have on the patient's quality of life.

Clinical evaluation approach

The diagnostic assessment of the pain syndrome should derive dynamically from a precise definition of the pain, while taking account of the following variables:

PATHOGENETIC DEFINITION

Nociceptive pain:

- superficial somatic (skin and mucosa);
- deep somatic (bones, joints, tendons, ligaments, etc.);
- visceral;
- neurogenic (nerve trunk pain) caused by nerve inflammation.

Non-nociceptive pain:

- neuropathic (lesion of nerve structures)
- peripheral;
- central.

Psychogenic (rare in cancer patients).

Mixed (pain arising from more than one underlying pathogenetic mechanism, including those stated above).

TOPOGRAPHY

- Sites.
- Irradiation.
- Projection.

CHRONOLOGY

- Mode of onset.
- Duration.
- Variation in intensity.
- Occurrence (periodic or constant).
- Continuity-intermittence.

CHARACTERISTICS

- Incident, defined as pain that appears following change in posture.
- Breakthrough pain (episodic), defined as pain that appears periodically without a

clear cause in patients receiving opiate therapy to manage underlying symptoms.

In the evaluation of the level of pain intensity, scales based on the patient's subjective reporting of pain intensity and quality can be used (visual analog scale, McGill Pain Questionnaire) or scales that take into account the impact of pain on patient behavior (Brief Pain Inventory). An excellent assessment instrument is the Edmonton Symptom Assessment System which uses visual analog scales to evaluate the severity of 9 different physical and psychosocial symptoms in cancer patients. The intensity of each symptom (pain, activity, nausea, depression, anxiety, somnolence, appetite, well being, dyspnea) can be shown graphically on a human figure.^{23, 24}

Furthermore, it is thought that PET, SPECT, fMRI (functional magnetic resonance imaging) head and neck, abdominal and pelvic echonography, CT, CT- or echo-guided percutaneous biopsy can be useful aids in the assessment of chronic cancer pain.²⁵⁻³⁰

Therapy

After having established the diagnosis, therapy is instituted taking account of the fact that pain treatment will be continuous, so that it is preferable to begin with less invasive and less costly therapies and then adjusting them over time to the patient's needs. Controlled clinical trials and prospective epidemiological studies on the validation of the therapeutic efficacy of the WHO guidelines and other treatment approaches report contrasting data on their real efficacy. The percentage of non responders was found to range between 1% and 10% in initial phases and between 10% and 75% in terminal phases of the illness.

Choice of therapeutic procedures

EVALUATION OF DRUG RESPONSE.—Testing in specialist settings with drugs administered intravenously and/or using other routes of administration. This procedure should also be used in patients with a past history of nonresponder.

NEGATIVE HISTORY FOR DRUG ALLERGIES.—Drug testing should be designed to define the characteristics of the pain syndrome (psychogenic, nociceptive, neuropathic, SIP/SMP), active drugs and their side effects, elective route of administration.

The control drug for starting the tests will be the one hypothesized to be therapeutically efficacious. This will be followed by drugs useful for classifying the major descriptors.

General rules

For the purposes of correct therapeutic conduct, the general rules to be followed during all treatment phases are:

1) Evaluate the patient's current cancer staging and potential development, especially in relation to whether the disease is curable or not.

2) Evaluate whether there is space for treatment directed at eradication, management and slowing of cancer development.

3) Carefully evaluate the patient's clinical history, particularly in relation to previous pain management approaches and the results they attained.

4) Always use paper and/or computerized support systems to document:

- the patient's awareness level of the diagnosis and prognosis;
- the family's awareness level of the diagnosis and prognosis;
- as a minimum, the quantitative and topographic characteristics of the pain (scales);
- main symptoms (scales);
- patient autonomy (scales);
- patient's mental state, especially in advanced phases and in older people (scales);
- previous treatments and their efficacy or inefficacy.

5) Use the same assessment method for each patient. Use a pain classification system that is scientifically recognized, preferably one that includes pathogenetic aspects in addition to etiological factors.

6) Use methods of diagnostic study that can produce reliable benefits in the choice of therapeutic strategies, particularly if the diag-

nostic methods expose the patient to major risks *quoad vitam* or *valetudinem* or if they may cause the patient further suffering.

7) Starting from the 1st visit, work out one or more therapeutic strategies and adjust them during the course of the disease.

8) Increase the patient's level of awareness of the diagnosis and prognosis.

9) Identify those family members/heads or, if no one else from the family is available, a reference person from the extended family with whom the level of awareness can be increased about the patient's diagnosis and prognosis.

10) Always inform the patient, family members or third parties designated by the former to whom clinical information can be given (in conformity with confidentiality legislation) about the expected results of planned treatment/s. Particular attention should be directed at how the therapeutic strategies and individual treatments are proposed. The information should be complete and comprehensible as regards potential toxicity, expected side effects and possible implications for autonomy, keeping to a minimum the psycho-emotional impact this information may have on the patient and their family members.

11) The level of information should be expanded whenever invasive methods are being taken into consideration, particularly if radical in scope (e.g. neurolysis).

12) In cases where non-registered drugs are used, the provisions of current norms and regulations should be followed.

13) The anesthetist-pain specialist, as an interface with other specialists and the patient's generalist practitioner, represents the 1st line consultant in home care and in hospital and hospice settings. Together with the patient, the anesthetist should agree on a therapy plan and inform the other colleagues involved about the plan.

In the choice of therapeutic methods with equal expected outcomes based on evidence-based medicine and clinical evaluations, the following judgement criteria should be used:

- those that are less invasive;
- those that produce minor side effects;

			> 3 months	< 3 months
Nociceptive (somatic, visceral, nerve trunk pain)	Non-incident	Circumscribed	Oral antitumor therapy Drug therapy* Orthopedic-physiotherapy Neurolytic therapy** (rhizotomy, cordotomy, neurotomy)*** Oral antitumor therapy	Drug therapy*
		Multifocal	Drug therapy* Neurolytic therapy** Oral antitumor therapy	Drug therapy*
	Incident	Circumscribed or multifocal	Orthopedic-physiotherapy Neurolytic therapy** (rhizotomy, cordotomy, neurotomy)*** in addition to drug therapy*	Nerve block
Non-nociceptive (neuropathic)			Standard neuropathic pain therapy	Neurolytic therapy** (rhizotomy, cordotomy, neurotomy)*** in addition to drug therapy* Standard neuropathic pain therapy

*) Systemic or perimedullar. **) Prioritized in expert hands and with correct indication. ***) Celiac.

*) Systemic or perimedullar. **) Prioritized in expert hands and with correct indication. ***) Celiac.

Figure 2.—Therapeutic strategy according to pathogenetic type of pain and life expectancy of the patient.

- those preferred by the patient;
- those that are less costly.

The patient and their family should know who their reference person is in the clinic, in the treatment team and in the organization of medical services.

Figure 2 illustrates the correct pathway to be followed in cancer pain management.

References

1. Cancer Pain Relief: with a guide to opioid availability. 2nd ed. Geneva: OMS 1996. * Italian edition: Quaderni di Sanità Pubblica 1998;21 N104.
2. Piano Sanitario Nazionale 1998-2000. DDL 28-12-98 N 450. Dati sulle morti per grandi gruppi di cause. In: Italia in cifre. Roma: Ed. Istituto Nazionale di Statistica; 1999.
3. Brescia FJ, Adler D, Gray G, Ryan MA, Cimino J, Mantani R. Hospitalised advanced cancer patients: a profile. *J Pain Symptom Manage* 1990;5:221-7.
4. Regan JM, Pega P. Neurophysiology of cancer pain. *Cancer Control* 2000;7:111-9.
5. Mc Cusker J. The terminal period of cancer: definition and descriptive epidemiology. *J Chron Dis* 1984;37:377-85.
6. Laure F, Colleau S, Brasseur L. Multicentre study of cancer pain and its treatment. *BMJ* 1995;310:1034-7.
7. Terracini B, Puntoni R. Controllo dei tumori in Italia alla soglia degli anni novanta. *Federazione Medica* 1990;2: 106-15.
8. Goldberg RJ, Mor V, Wiemann M, Greer DS, Hiris J. Analgesic use in terminal patients: report from the National Hospice Study. *J Chronic Dis* 1986;39:37-45.
9. Portenoy KA. Pain management in the older cancer patient. *Oncology* 1992;6:86-98.
10. McGrath PA. Pain in children: nature, assessment, and treatment. New York: The Guilford Press; 1990.
11. Miser AW, Dothage JA, Wesley RA, Miser JS. The prevalence of pain in a pediatric and young adult cancer population. *Clin J Pain* 1987;29:73-83.
12. Sbanotto A. Dolore e cancro. Ginevra: OMS; 1988.
13. Bonica JJ. Cancer pain. In: Bonica JJ, editor. The management of pain. 2nd ed. Vol 1. Philadelphia: Lea and Febiger; 1990.p.400-60.
14. Brasseur L. Cancer pain. Barriers to effective care. In: Refresher course syllabus of 7th World Congress of Pain (Paris 1993). Seattle: IASP Publications; 1999.p.191-2.
15. F. Cleary. Cancer pain management. *Cancer Control* 2000;7:120-31.
16. Cleeland CS, Gonin R, Hatfield AK, Edmonson JH, Blum RH, Stewart JA *et al*. Pain and its treatment in outpatients with metastatic cancer. *N Engl J Med* 1994;330:592-6.
17. World Health Organization. Cancer pain relief. Geneva: WHO; 1986.
18. A report by the American Society of Anesthesiologists Task Force on pain management, cancer pain section. Practice guidelines for cancer pain management. *Anesthesiology* 1996;84:1243-57.
19. Grond S, Radbruch L, Meuser T, Sabatowski R, Loick G, Lehmann KA. Assessment and treatment of neuropathic cancer pain following WHO guidelines. *Pain* 1999;79:15-20.
20. Mercadante S. Medicina basata sull'evidenza: trattamento del dolore nei pazienti oncologici e validazione della scala analgesica OMS. *Minerva Anestesiol* 2000;66 Suppl 4:16-20.

21. Ashby MA, Fleming BG, Brooksbank M, Rounsefell B, Runuman WB, Jackson K *et al.* Description of a mechanistic approach to pain management in advanced cancer: preliminary report. *Pain* 1992;51:153-61.
22. Dellemijn P. Are opioids effective in relieving neuropathic pain? *Pain* 1999;80:453-62.
23. Bruera E, Macmillan K, Hanson J, MacDonald RN. The Edmonton staging system for cancer pain: preliminary report. *Pain* 1989;37:203-9.
24. Bruera E, MacDonald S. Audhit methods: The Edmonton Symptom Assessment System. In: Higginson I, editor. *Clinical audit in palliative care*. Oxford: Radcliffe Medical Press; 1993.p.61-77.
25. Iadarola MJ, Coghill RC. Imaging of pain: recent developments. *Curr Opin Anaesthesiol* 1999;12:583-9.
26. Ploghaus A, Tracey I, Gati JS, Clare S, Menon RS, Matthews PM *et al.* Dissociating pain from its anticipation in the human brain. *Science* 1999;284:197-8.
27. Rainville P, Hofbauer RK, Paus T, Duncan GH, Bushnell MC, Price DD. Cerebral mechanisms of hypnotic induction and suggestion. *J Cogn Neurosci* 1999;11:110-25.
28. Zubieta JK, Dannals RF, Frost JJ. Gender and age influences on human brain mu-opioid receptor binding measured by PET. *Am J Psychiatry* 1999;156:842-8.
29. Lever JR, Ilgin N, Musachio JL, Scheffel U, Finley PA, Flesher JE *et al.* Autoradiographic and SPECT imaging of cerebral opioid receptors with an iodine-123 labeled analogue of diprenorphine. *Synapse* 1998;29:172-82.
30. Caraceni A, Portenoy RK, a working group of the IASP Task Force on Cancer Pain. An international survey of cancer pain characteristics and syndromes. *Pain* 1999;82:263-74.
31. Insel PA. Analgesic-antipyretic and anti-inflammatory agents and drugs employed in the treatment of gout. In: Hardman JG, Limbird LE, editors. *The pharmacological basis of therapeutics*. 9th ed. New York: Mc Graw Hill; 1996.p.617-58.
32. Vale JA, Meredith TJ. Acute poisoning due to non-steroidal anti-inflammatory drugs. *Med Toxicol* 1986;1:12-31.
33. Eisenberg E, Berkey CS, Carr DB, Mosteller F, Chalmers TC. Efficacy and safety of nonsteroidal antiinflammatory drugs for cancer pain: a meta-analysis. *J Clin Oncol* 1994;12:2756-65.
34. Minotti V, de Angelis V, Righetti E, Celani MG, Rossetti R, Lupatelli M *et al.* Double-blind evaluation of short-term analgesic efficacy of orally administered diclofenac, diclofenac plus codeine, and diclofenac plus imipramine in chronic cancer pain. *Pain* 1998;74:133-7.
35. Minotti V, Betti M, Ciccarese G, Fumi G, Tonato M, Del Favero A. A double-blind study comparing two single-dose regimens of ketorolac with diclofenac in pain due to cancer. *Pharmacotherapy* 1998;18:504-8.
36. Pannuti F, Robustelli della Cuna G, Ventafridda V, Strocchi E, Camaggi CM. A double-blind evaluation of the analgesic efficacy and toxicity of oral ketorolac and diclofenac in cancer pain. The TD/10 recordati Protocol Study Group. *Tumori* 1999;85:96-100.
37. Yalcin S, Gullu IH, Tekuzman G, Davas C, Firat D. A comparison of two nonsteroidal antiinflammatory drugs (diflunisal *versus* dipyrrone) in the treatment of moderate to severe cancer pain: a randomized crossover study. *Am J Clin Oncol* 1998;21:185-8.
38. Raskin JB, White RH, Jackson JE, Weaver AL, Tindall EA, Lies RB *et al.* Misoprostol dosage in the prevention of non steroidal anti-inflammatory drug-induced gastric and duodenal ulcer: a comparison of three regimens. *Ann Intern Med* 1995;123:344-50.
39. Grond S, Meuser T. Weak opioids-an educational substitute for morphine? *Curr Opin Anesthesiol* 1998;11:559-65.
40. Budd K. Chronic pain-challenge and response. *Drugs* 1994;47 Suppl 1:33-8.
41. Edwards JE, McQuay HJ, Moore RA, Colins SL. How to assess harm: lessons from acute postoperative pain. In: Mitchell M, editor. *Pain 1999. An update review*. Seattle: IASP Press; 1999.p.423-30.
42. Savoia G, Loreto M, Scibelli G. Revisione sistematica dei trials sull'impiego del tramadolo nel trattamento del dolore acuto e cronico. *Minerva Anestesiol* 2000;66:713-31.
43. Hanks GW, de Conno F, Cherny N, Hanna M, Kolso E, McQuay HJ *et al.* Morphine and alternative opioids in cancer pain: the EAPC recommendations. *Br J Cancer* 2001;84:587-93.
44. Walsh D. Pharmacological management of cancer pain. *Semin Oncol* 2000;27:45-63.
45. Kloeke M, Hoffken K, Olbrich H, Schmidt CG. Anti-depressants and anti-convulsants for the treatment of neuropathic pain syndromes in cancer patients. *Onkologie* 1991;14:40-3.
46. Caraceni A, Zecca E, Martini C, De Conno F. Gabapentin as an adjuvant to opioid analgesia for neuropathic cancer pain. *J Pain Symptom Manage* 1999;17:441-5.
47. Ventafridda V, Bianchi M, Ripamonti C, Sacerdote P, De Conno F, Zecca E *et al.* Studies on the effects of anti-depressant drugs on the antinociceptive action of morphine and on plasma morphine in rat and man. *Pain* 1990;43:155-62.
48. Max MB, Schafer SC, Culnane M, Smoller B, Dubner R, Gracely RH. Amitriptyline, but not lorazepam, relieves postherpetic neuralgia. *Neurology* 1988;38:1427-32.
49. Kalso E, Rasmyth T, Neuvonen PJ. Amitriptyline effectively relieves neuropathic pain following treatment of breast cancer. *Pain* 1996;64:293-302.
50. Max MB, Cullane M, Schafer SC, Gracely RH, Walther DJ, Smoller B *et al.* Amitriptyline relieves diabetic neuropathy pain in patients with normal or depressed mood. *Neurology* 1987;37:589-96.
51. Linee-guida di pratica clinica. *Terapia del dolore da cancro*. Department of Health and Human Services Public Health Service Agency for Health Care Policy and Research, editor. Ed. ital. Milano: Informedical Consultants; 1999.p.64.
52. Matoba M, Hoka S. Difficulties in cancer pain management. In: Yanagida H, Hanaoka K, Yuge O, editors. *Management of pain: a world perspective*. Bologna: Monduzzi Editore; 2000.p.37-42.
53. Hogan Q, Haddox JD, Abram S, Weissman D, Taylor ML, Janian N. Epidural opiates and local anesthetic for the management to cancer pain. *Pain* 1991;46:271-9.
54. Busins MJ, Bridenbaugh PO. *Neural blockade in clinical anesthesia and management of pain*. Philadelphia: J.B. Lippincott Williams and Wilkins; 1980.
55. Paterson AHG, Ernst DS, Powles TJ, Ashley S, McCloskey EV, Kanis JA. Treatment of skeletal disease in breast cancer with clodronate. *Bone* 1991;12 Suppl 1: S25-30.
56. Cleeland CS, Gonin R, Hatfield AK, Edmont JH, Blum RH, Stewart JA *et al.* Pain and its treatment in outpatient with metastatic cancer: the Eastern co-operative oncology group's outpatient study. *N Engl J Med* 1994;330:592-6.
57. Finley RS. Bisphosphonates in the treatment of bone metastases. *Semin Oncol* 2002;29 (1 Suppl 4):132-8.
58. Dougherty PM, Staats PS. Intrathecal drug therapy for chronic pain. *Anesthesiology* 1999;91:1891-918.
59. Cousins MJ, Suellen MW. Neural blockade and pain management. In: Mitchell M, editor. *Pain 1999. An update review*. Seattle: IASP Press; 1999.p.289-91.
60. DuPen SL. Epidural techniques for cancer pain management: when, why and how? *Curr Rev Pain* 1999;3:183-9.

61. Ventafridda V, Tamburini M, Caraceni A, De Conno F, Naldi F. A validation study of the WHO method for cancer pain relief. *Cancer* 1987;59:850-6.
62. Ischia S, Finco G, Gottin L, Tannini L, Polati E. EBM e neurolesione. *Minerva Anestesiol* 2000;66 Suppl. 4:21-6.
63. De Leon-Casasola A, Kent E, Lema MJ. Neurolytic superior hypogastric plexus block for chronic pelvic pain associated with cancer. *Pain* 1993;54:145-51.
64. Gauthier-Lafaye P. *Manuale di anestesia locoregionale*. Milano: Masson; 1991.
65. Bonezzi C, Orlandini E. Principi di diagnosi e terapia del dolore in oncologia. 2° ed. In: Bonezzi C, Orlandini E, editors. *Progressi in oncologia clinica*. Pavia: Edimes, 1992.
66. Ischia S, Ischia A, Luzzani A, Toscano D, Steele A. Results up to death in the treatment of persistent cervicotoracic (Pancoast) and thoracic malignant pain by unilateral percutaneous cervical cordotomy. *Pain* 1985;21:339-55.
67. Moricca G. Chemical hypophysectomy for cancer pain. In: Bonica JJ, editor. *Advances in neurology*. New York: Raven Press; 1974.p.704-14.
68. Fujita T. Present status of neuroadenolysis of the pituitary gland (NALP) for the relief of terminal cancer pain in Japan. *Masui* 1987;36:1696-705.
69. Sindou M, Merckens P, Wael M. Microsurgical drezotomy for pain due to spinal cord and/or cauda equina injuries: long-term results in a series of 44 patients. *Pain* 2001;92:159-71.
70. Hoskin PJ. Radiotherapy in the management of bone pain disease. *Clin Orthopaed Res* 1995;312:105-19.
71. De Wald RL, Bridwell KH, Prodromas C, Rodta MF. Reconstructive surgery as palliation for metastatic malignancies of the spine. *Spine* 1985;10:21-6.
72. Harrington KD. *Orthopaedic management of metastatic bone disease*. St Louis, USA: Mosby Company; 1988.
73. Carey D, Bailie G, Corcoran BA. The evidence base for surgical intervention in the management of cancer pain. In: Hillier R, Finlay I, Welsh J, Miles A, editors. *The effective management of cancer pain*. London: Aesculapius Medical Press; 2000.p.107-15.

APPENDICES

Appendix 1 - Classification of pain symptoms

A classification of pain symptoms is shown in Figure 3.

Type of pain		Lesion site	Clinical syndrome
Tissue pain	Superficial	Skin and/or mucosa	Tumor invasion of the skin and/or mucosa
		Viscera and parenchyma	Thoracic visceral syndrome
	Deep visceral		Diffuse abdominal syndrome
			Upper abdomen syndrome
			Pelvic visceral syndrome
			Armored chest
			Frozen abdomen
	Deep somatic	Parietal somatic structures	Frozen pelvis
			Ano-parietal pain
			Endocranial hypertension headache
			Meningeal carcinomatosis
Neurogenic pain		Bones	Tumor invasion of bone
		Arteries, veins, lymph vessels	Neoplastic arteriopathy
			Large arm syndrome
			Elephantiasis of lower limbs
		Cranial, thoracic and derivations from brachial and lumbosacral plexus	Infiltration/compression of peripheral nerves
			Cervical radiculopathy
			Latero-cervical pain
			Brachial radiculopathy
		Radicular nerves	Thoracic radiculopathy
			Lumbosacral radiculopathy
		Myelo-radicular infiltration/compression syndrome	
	Plexus	Brachial plexopathy	
		Lumbosacral plexopathy	

Figure 3.—Classification of pain symptoms.

Appendix 2 - Brief Pain Questionnaire

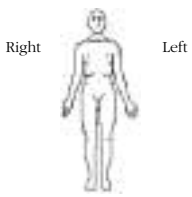
The SIAARTI Study Group believes that, in current clinical practice, the Brief Pain Questionnaire may be useful in the assessment of pain quality in cancer patients (Figure 4).

Name	Date
------------	------------

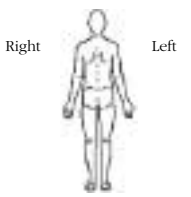
1. Over the course of our lives, most of us may experience pain on any given day (headache, toothache). During the past 8 days, have you suffered pain other than this familiar type?
 Yes ☐ No ☐

2. Fill in the area of the diagram where you feel pain. Mark an X where the pain is most intense.

Front



Front



3. Circle the number that best describes the most intensive pain you have felt during the past 24 hours.
 0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10
 No pain Worst pain imaginable

4. Circle the number that best describes the mildest pain you have felt during the past 24 hours.
 0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10
 No pain Worst pain imaginable

5. Circle the number that best describes the pain in general.
 0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10
 No pain Worst pain imaginable

6. Circle the number that best describes the pain you feel right now.
 0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10
 No pain Worst pain imaginable

7. Which therapies or medicines are you taking for the pain?

8. Last week, how much relief did the therapy or medicines give you? Circle the percentage of improvement you felt.
 0% 10% 20% 30% 40% 50% 60% 70% 80% 90% 100%
 No improvement Complete improvement

9. Circle the number that best corresponds to the phases below. Last week, the pain interfered with:

A) General activities:
 0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10
 Did not interfere Interfered completely

B) Mood
 0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10
 Did not interfere Interfered completely

C) Ability to walk
 0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10
 Did not interfere Interfered completely

D) Routine work (including work inside and outside the home)
 0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10
 Did not interfere Interfered completely

E) Sleep
 0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10
 Did not interfere Interfered completely

F) Enjoyment of life
 0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10
 Did not interfere Interfered completely

Figure 4.—Brief Pain Questionnaire.

Appendix 3 - Edmonton Symptom Assessment System (ESAS)^{23, 24}

The SIAARTI Study Group believes that, in current clinical practice, the Edmonton Symptom Assessment System may be useful in the evaluation of pain symptoms in cancer patients (Figure 5).

Symptom assessment		
Name		
Room no.	Time	
Mark the line at the point that best describes:		
No pain	_____	Strong pain
Very active	_____	Inactive
No nausea	_____	Severe nausea
No depression	_____	Severe depression
No anxiety	_____	Severe anxiety
No somnolence	_____	Strong somnolence
Good appetite	_____	No appetite
Good sense of well being	_____	Poor sense of well being
No dyspnea	_____	Severe dyspnea
Assessed by		

Figure 5.—Assessment of pain symptoms.

Appendix 4 - NSAIDs therapy

NSAIDs are widely used in cancer pain treatment. Most NSAIDs work mainly by inhibiting cyclooxygenase (COX), a key enzyme in the formation of prostaglandin, prostacyclin and thromboxanes, starting from arachidonic acid. Conventionally, NSAIDs are attributed a peripheral action. However, evidence from animal and human trials has suggested an analgesic action of these drugs at the spinal and supraspinal levels; the central mechanism of action of this drug class has not yet been completely determined.³¹⁻³⁵ Given NSAIDs' potent biological activity, clinical trials using a single or multiple doses have demonstrated a significant analgesic effect on cancer pain.³⁶

Inhibition of the COX-1 isoenzyme is probably responsible for the numerous side effects associated with the use of NSAIDs. The identification of a 2nd isoenzyme (COX-2), which is induced during inflammation, has suggested a possible selective inhibition by these drugs, with a reduction in side effects.³⁷ However, no clinical evidence exists on the

clinical efficacy of selective COX-2 inhibitors in the treatment of cancer pain. Moreover, experimental models suggest that these inhibitors may also have a residual potential toxicity on the gastrointestinal and renal systems. Further clinical studies are therefore needed to clarify these problems and to define a more appropriate role for new generation NSAIDs in the treatment of cancer pain syndromes.³⁸

Paracetamol (acetaminophen) in cancer pain

Paracetamol is an efficacious nonopioid analgesic-antipyretic with weak anti-inflammatory action. Unlike aspirin and other NSAIDs, paracetamol is not an acidic drug, is not distributed to the sites of inflammation but rather into the tissues, including the central nervous system. It exerts an inhibitory action on the cyclooxygenase enzyme (COX1 and COX2) and a weak reduction of prostaglandin biosynthesis, which diminishes further in the presence of elevated concentrations of peroxides released during inflammation.

The analgesic effect of paracetamol works at the level of the central nervous system

rather than at the periphery by inhibiting an isoform of the cyclooxygenase enzyme predominant in the epithelial cells of the brain.

The recommended dose of paracetamol by the oral or rectal route should not exceed 4 g/24 hours in adults. The pediatric dose is 10 mg/kg in a single administration; no more than 5 administrations per day should be given.

At normal therapeutic doses, paracetamol is usually well tolerated, does not cause gastrointestinal damage and does not interfere with platelet function. The few side effects concern mild stipsis and potentially slight elevation of liver enzymes, which is reversible, during chronic administration. Drug interactions include possible potentiation of anticoagulants. The most severe effect of acute overdose is hepatic necrosis, which is dose-dependent. This is due to the formation of the metabolite N-acetyl-benzoquinone which, when produced in elevated quantities, can cause depletion of hepatic glutathione and major interactions with the sulfhydryl groups of liver proteins, with ensuing necrosis (Focus pharmacovigilance bulletin). Chronic alcohol abusers and those concomitantly taking isoniazide, zidovudine or a barbiturate are at major risk for developing liver damage after moderate overdose of the drug.³⁹

Paracetamol is used alone or in association with codeine (products containing a fixed dosage of 30 mg of codeine and 500 mg of paracetamol), with oxycodone in galenic preparations.

It is indicated in the treatment of mild to moderate pain (1st to 2nd step in the WHO analgesic ladder),²⁰ in cases of hemorrhagic diathesis or thrombocytopenia, in patients with peptic ulcer or gastric intolerance to acetylsalicylic acid and NSAIDs.

Appendix 5 - Opiate therapy

It is recommended that weak opioids be used correctly, at full daily doses, according to administrations times and ceiling effect, and be substituted with stronger opioids when their analgesic effect is ineffective (Δ VAS <50%).

The WHO guidelines recommend the use of weak opioids at the 2nd step for cancer pain. Weak opioids are important substitutes for low-dose morphine; however, their analgesic efficacy is lower than that of nonopioids³³ and strong opioids. Their use is more easily managed due to a better profile of side effects.

Codeine is often found in formulations with paracetamol and is rarely used in slow-release preparation. Its analgesic efficacy has recently been examined in 3 systematic reviews.³⁹

Dextropropoxyphene is a synthetic analgesic commonly used in association with paracetamol; it has a limited analgesic efficacy in postoperative pain management; in association with carbamazepine it may cause side effects on the central nervous system.

Dihydrocodeine, often used in delayed-release formulations, is less efficacious than other analgesics when administered in a single dose, whereas in long-term treatment (>4 weeks) its efficacy is considered very good in 41% and good in 47% of patients.

Tramadol is a racemic mixture. The S (+) enantiomer exerts an opioid-type effect, while the S (-) enantiomer interacts with the reuptake/release of serotonin. It has an analgesic effect greater than the sum of the effects of each enantiomer. It is efficacious and safe in the treatment of acute and chronic pain. Oral administration produces a good analgesic effect, though sometimes accompanied by a minor incidence of side effects such as profuse sweating and nausea.⁴⁰ In the management of chronic pain, the slow-release formulations have been shown to be more efficacious than immediate-release preparations.^{41, 42}

As concerns strong opioids, the consensus conference has adopted the recommendations of the European Association for Palliative Care (EAPC)⁴³ on the administration of morphine and other opioids.

1) The opioid of 1st choice for moderate to severe cancer pain is morphine.

2) Oral administration of morphine is the optimum route. Two types of formulations are available: immediate release (for dose titration) and controlled release (for maintenance therapy).

3) The simplest method of dose titration is the use of a dose of immediate-release morphine given every 4 hours and at the same dose to block intermittent pain. This rescue dose may be administered as needed; the maximum daily dose should be reviewed every day. The regular dose can be modified on the basis of the rescue doses administered.

4) If pain returns with strong intensity before the new regular dose is given, the regular dose must be increased. Generally, immediate-release morphine should be administered no more than every 4 hours and controlled-release morphine no more than every 12 or 24 hours (depending on the duration of the formulation).

5) The immediate-release formulation, which is needed for optimal pain management, is not used in many countries. A different strategy is required when treatment is initiated with controlled-release morphine. The regular dose should not be modified during the first 48 hours because the phase of dose titration lasts longer.

6) Patients receiving immediate-release morphine every 4 hours should be given a double dose late in the evening to prevent the patient from being woken up by pain.

7) Many controlled-release formulations are available; there is no evidence suggesting that they differ substantially in duration of the effect or in relative analgesic potency.

8) If a patient is unable to take drugs by mouth, the preferred route of administration is the subcutaneous route. Generally, there is no indication for the intramuscular administration of morphine in the treatment of chronic cancer pain since the subcutaneous route is simpler and less painful.

9) The relation between the potency of orally and subcutaneously administered morphine is 1:2 and 1:3 (e.g. a dose of 20-30 mg of morphine given orally is equianalgesic to a dose of 10 mg of morphine injected subcutaneously).

10) In patients requiring continuous parenteral morphine administration, subcutaneous infusion is the preferred route of administration.

11) Intravenous infusion of morphine is preferred in patients who:

- already have a central access or peripheral line;
- develop erythema, local edema or sterile abscess after subcutaneous administration;
- have coagulation disorders;
- have poor peripheral circulation.

12) The relation between the potency of oral morphine and intravenous administration is 1:2 and 1:3.

13) Morphine administration *via* the transoral or sublingual routes or by aerosol is not recommended because no clinical evidence has demonstrated advantages to these routes over conventional administration.

14) Transoral administration of fentanyl citrate (OTFC) is an efficacious treatment for "intermittent pain" in stabilized patients with regular administration of morphine or another type of an oral opiod in step 3.

15) The success of pain management with opiods requires an adequate analgesic devoid of excessive side effects. The application of the WHO and EAPC guidelines through the use of these criteria allows an efficacious management of chronic cancer pain in most patients. In nonresponders to opiods, an adequate pain relief devoid of excessive side effects may depend on the use of an alternative opiod agent, spinal administration of analgesics or nonpharmacological methods of pain management.

16) In certain patients who, before reaching an adequate level of pain relief, develop intolerable side effects from oral morphine (associated appropriately with non-opiod analgesics and adjuvant drugs), the use of an alternative opiod can be considered or an alternative route of administration.

17) Hydromorphone or oxycodone are efficacious alternatives to oral morphine when available in formulations for immediate and delayed release.

18) Methadone is an efficacious alternative but its management may be more complex than that of other opiods because it displays remarkable interindividual differences in plasma half life, analgesic potency and

duration of action. Its use in non expert hands is not recommended.

19) Transdermal fentanyl is an efficacious alternative to oral morphine but is better suited to patients whose opioid requirements are stable. It may be advantageous for patients unable to take oral morphine or as an alternative to subcutaneous infusion.

20) Spinal administration (epidural or intrathecal) of analgesic opioids in association with local anesthetics or with clonidine may be considered in patients with inadequate analgesia or those experiencing intolerable side effects despite optimal use of systemic opioid and nonopioid agents.

Appendix 6 - Coadjuvant therapy

Adjuvant drugs may be associated with common analgesics in the treatment of cancer pain. When used correctly, they constitute a valuable therapeutic instrument. They are usually used to enhance the analgesic efficacy of opioids and to diminish their toxicity, to treat types of pain less responsive to proper analgesics and symptoms related to cancers or therapies. These drugs should be adequately titrated in order to obtain the minimum efficacious dose.

Particular attention should be directed at their discontinuation in order to avoid rebound effects (*e.g.* epileptic attacks after abrupt suspension of anticonvulsants).

The most commonly used adjuvants include: anticonvulsants, antidepressants, benzodiazepine, local anesthetics, corticosteroids, neuroleptics, psychostimulants, antihistamines, neuromuscular relaxants, bisphosphonates, anticholinergics, clonidine, baclofen and topical capsaicin.⁴⁴⁻⁴⁷

Anticonvulsants

Although no controlled studies exist on the efficacy of anticonvulsants in the treatment of cancer pain, it is thought that they contribute to good management of the neuropathic component of pain.⁴⁵ Carbamazepine is considered a drug of 1st choice, but it should be used with caution in patients presenting with compromised hemopoiesis of

bone marrow or those receiving hemopoietic inhibitors (chemotherapy, radiotherapy). Recently, new epileptics have been introduced such as gabapentin⁴⁶ and topiramate, which do not interact with bone marrow function and seem to have an analgesic efficacy similar or superior to that of carbamazepine. Other anticonvulsants that are useful in the treatment of cancer pain include phenytoin, valproate and clonazepam.

Antidepressants

Tricyclic antidepressants are useful in the treatment of cancer pain since they can enhance mood, potentiate opioid action⁴⁷ and exert a direct analgesic action.

Clinical evidence reported in the literature shows that amitriptyline,⁴⁸ because of its direct analgesic effect, is the most useful antidepressant for pain relief. A direct analgesic action has not yet been demonstrated for other antidepressants such as nortriptyline, desipramine and imipramine. When used concomitantly with opioids, tricyclic antidepressants should be given with caution because they may lead to added toxicity, especially in debilitated patients and older people. No relation has been demonstrated between serum concentrations of amitriptyline and analgesic action. The clinical effects begin 1 or 2 weeks after the start of therapy and the maximum clinical efficacy after 6 weeks. In case of intolerable side effects, other molecules can be used such as desipramine or nortriptyline.⁴⁸⁻⁵⁰ Recently introduced antidepressants (bicyclics and SSRIs) have been shown to be efficacious in the treatment of neuropathic pain, although, as for other antidepressants, a direct analgesic effect on the cancer patient has not yet been demonstrated.

Corticosteroids

The rationale for the use of corticosteroids in the treatment of cancer pain is based on the observation that these drugs possess anti-inflammatory and anti-emetic actions, enhance mood and appetite. They are efficacious in the relief of pain from bone involvement or compression of nerves or nerve plex-

us (brachial or lumbosacral plexopathy), reduce cerebral and spinal edema, making them essential in the treatment of endocranial hypertension and epidural spinal cord compression.⁵¹ Dexamethasone and prednisone are the most commonly used steroids.

The most feared side effects comprise hyperglycemia, weight gain, water retention and gastric disorders. However, the beneficial effect of steroids on the kinesthesia of the terminal cancer patient warrant their use.

Neuroleptics

Neuroleptics are used to treat nausea, anxiety and psychosis of the cancer patient. A direct analgesic effect has been demonstrated only for methotrimeprazine but not for other phenothiazines. The analgesic effect is most likely mediated by α -adrenergic block. Methotrimeprazine does not inhibit intestinal motility and is therefore indicated in patients presenting with stipsis during a course of opioid therapy. Phenothiazine therapy may cause side effects such as sedation and hypotension.⁵²

Local anesthetics

Local oral or topical anesthetics may be useful in the treatment of neuropathic cancer pain.⁵³ Oral anesthetics should be given only when tricyclic antidepressants and anticonvulsants have proven inefficacious, whereas topical anesthetics provide a valuable aid in many peripheral neuropathic pain syndromes.⁵⁴

Medroxyprogesterone

A useful drug in the treatment of cancer pain is medroxyprogesterone acetate (MPA), a derivative of progesterone and active both by oral and/or parenteral routes of administration.

When administered at pharmacological doses (200-400 mg/*die*), its "antitumor" action is exerted at the level of the hypothalamic-pituitary-gonad axis, on estrogen receptors and on steroid metabolism at the tissue level.

When used at doses required in the treat-

ment of certain forms of tumors (500-100 mg/*die*), a corticoid-like action can manifest. Treatment with MPA is indicated especially in the management (adjuvant and/or palliative therapy) of endometrial carcinoma and metastatic breast cancer.

In recent years, high-dose MPA (2 000 mg/*die*) has been used in palliative therapy also in non hormone-sensitive cancers, with an objective reduction of pain, improved cenesthesia (performance/status) and return of appetite.

Bisphosphonates

Bisphosphonates are used in the targeted treatment of bone metastasis accompanied by pain symptoms. These drugs work chiefly by inhibiting bone resorption induced by osteoclasts. Clinically, these drugs have a tropism for bone tissue (areas of major turnover), with an action on osteoclastic populations (direct and indirect mechanisms), with inhibition of abnormally accelerated bone resorption in metastatic bone disease.

In patients with major pain symptoms caused by metastatic bone lesions (normal or hypercalcemic), disodic clodronate (300 mg/i.v. for 7 days, then 100 mg/i.m. for 40 days) has demonstrated pain relief after the first 2 weeks of treatment (reduced consumption of analgesics) and improved quality of life.⁵⁵ Clinically, slower progress and/or stabilization of osteolytic lesions has been shown (scintigraphy and radiography) and normalization of calcemia.

Disodic pamhydrionate is another bisphosphonate that has been clinically shown to be more active and potent than other compounds. In various studies the drug was administered chiefly by the slow intravenous route (90 mg in 3-4 h every 4 weeks for 12 cycles of therapy). Various authors studying the drug have found it to possess the following characteristics:

- objective and demonstrable improvement (VAS) of pain symptoms, with reduced consumption of analgesics and improved quality of life (Karnofsky Performance Status).
- a statistically significant reduction in skeletal complications (fractures, hypercal-

TABLE I.—*Most commonly used adjuvants.*

Adjuvant drugs	Indications
Antiepileptics	Neuropathic pain
Antidepressants	Neuropathic pain, depression
Local anesthetics administered systemically	Neuropathic pain
Corticosteroids	Bone pain, neurogenic pain
Neuroleptics	Neuropathic pain
Bisphosphonates	Bone pain
Anticholinergics	Visceral pain
Clonidine	Neuropathic pain
Calcitonin	Bone pain, neuropathic pain
Baclofen	Neuropathic pain
Antihistamines	Emesis
Topical capsaicin	Neuropathic pain

chemia, bone marrow compression) and progression of the disease.

— efficacious management and reduction of hypercalcemia; demonstrated sklerotizing action on osteolytic metastases.

The drug may also have a “protective” action on bone surfaces, making the bone less subject to osteoclastic resorption.

Several authors ^{56, 57} have found the drug to exert an inhibitory action on the production of prostaglandin E₂ and proteolytic enzymes.

Other adjuvants

Baclofen is thought to be efficacious in trigeminal neuralgia, and therefore also in other types of neuropathic pain as well. Actually, however, no studies have proven its real efficacy in the treatment of cancer pain (Table I).

Appendix 7 - Neuromodulation

Intraventricular opiod agents

First used in 1981 (Leavitus), this route of administration is indicated for craniofacial pain or when placement of a subarachnoid catheter is inefficacious due to the presence of spinal block. The procedure is carried out with local or general anesthesia. Opiate agents given *via* this route act both at the supraspinal and spinal levels.⁵⁸

Indications for spinal opiate agents

In the treatment of severe cancer pain, recent guidelines of the American Society of Anesthesiology (ASA) call for the use of inva-

sive techniques such as spinal administration of drugs and neuroablation.⁵⁹ The spinal administration of drugs uses opioids and local anesthetics directly injected near the nerve tissue in order to reduce the side effects deriving from systemic administration of drugs.

The ASA guidelines include general and specific recommendations for the correct use of this technique.

GENERAL RECOMMENDATIONS

The direct administration of drugs should be considered:

- when an adequate level of analgesia is not attained;
- when the side effects associated with other modes of administration (oral or parenteral) become intolerable.

Spinal administration is contraindicated in the following cases:

- individuals who are unmotivated, uncooperative or unable to assess the risks and benefits of this technique;
- lack of appropriate health care system (in long-term therapies an adequate organization is needed to provide the patient with proper care both in hospital and extrahospital settings).

SPECIFIC RECOMMENDATIONS

Spinal administration should be used:

- when severe pain can no longer be managed with systemic drugs because the higher doses of the required analgesic agent are associated with elevated toxicity;

- when local anesthetics are needed (neurogenic pain);
- after neuroablation has failed;
- when the patient expresses a preference.

The technique of spinal administration (epidural, subarachnoid or intraventricular) can be performed using a percutaneous or tunneled catheter connected to an external terminal, a subcutaneous port or a totally implanted subcutaneous pump for continuous or intermittent drug infusion. The choice between epidural or subarachnoid catheterization is determined by the patient's life expectancy and the presence of metastasis. When life expectancy is long, systems are preferred that are less subject to occlusion (subarachnoid catheters), whereas when peridural metastasis is present a subarachnoid catheter is the only possible choice.

The literature contains numerous data confirming the efficacy of this technique and evaluates the pharmacokinetic and pharmacodynamic parameters of opiod administration *via* the spinal route.⁶⁰

Before insertion of a spinal system, the efficacy and appropriate dose range of a drug should be determined using a trial injection or with temporary administration systems (trial period). Intraventricular opiod administration should be considered in patients with head and neck cancer, in which case neuroablation may be performed prior to spinal administration only if the patient so desires.

Chronic cancer pain control *via* the spinal route should be managed in ways that differ from the management of acute pain:

- implantation of the infusion pump for subarachnoid administration should always be preceded by a test trial of a couple of days;
- peridural catheters for the treatment of cancer pain placed longer than 8 days should be tunneled for at least 20 cm and regularly and scrupulously checked; implantation of long-term catheters should be preceded by placement of a non-tunneled test catheter preferably for several days;
- in treatment lasting over 3-4 months, the use of subcutaneous systems connected to internal devices for continuous or inter-

mittent automatic administration seems reasonable.

Since cancer pain that is no longer responsive to oral opiod therapy, whether or not associated with adjuvant drugs, is generally mixed in nature, chronic treatment with spinal analgesia with morphinics alone can rarely be proposed; instead, various types of drug associations will be necessary.

The administration of a drug combination, whose effects are not antagonized, can, in fact, produce an additive effect (produced effect equal to the sum of effects of the single drugs), potentiation (a drug which at a certain dosage has no effect but is able to increase the potency of a second drug) or synergic (the produced effect is greater than the sum of effects of the single drugs), and may limit the side effects because each drug is used at low doses.

A comparison of data from studies on the analgesic efficacy after administration of opioids *via* the epidural or subarachnoid or intracerebroventricular route suggests that the various routes of administration are of equal efficacy (pain relief was excellent in 58-75% of patients). Clinical trials were also performed to evaluate the efficacy of opioids alone and opioids combined with other drugs. The combination of opioids with nonopiod analgesic agents and sometimes with local anesthetics was found to be more efficacious, particularly in the management of neuropathic or acute pain. However, the data did not comprise the toxicity associated with these types of associations.⁶¹

It should be remarked that informed consent must be obtained for the spinal administration of drugs not conforming to the product information sheet approved by the Ministry of Health.

Appendix 8 - Neurolysis

Indications for neurolysis

Neurolytic therapy aims, by working at various levels of the nervous system, to abolish the transmission of nociceptive impulses through irreversible destruction of central or peripheral nerve pathways by the use of mechanical, chemical or physical means. It is

indicated in the treatment of chronic benign pain (percutaneous neurolysis of trigeminal neuralgia) and in chronic cancer pain. It is not indicated in the treatment of non-nociceptive pain, including central and deafferent pain, which originate from the anomalous activity of central neurons or from an anatomical lesion of the central nervous system or morphofunctional modifications following deafferentation (*e.g.* thalamic syndrome, phantom limb pain), because in these situations there is no pathophysiological substrate (nociception) that responds to this type of treatment.⁶²

The neurolytic techniques most widely used today in the treatment of chronic malignant pain include percutaneous cervical cordotomy and neurolytic block of the celiac plexus. In chronic malignant pain there are certain types of pain that do not always respond efficaciously to drug therapy. Patients with neurogenic pain due to infiltration of the nerve plexus by a neoplastic mass (lumbosacral plexus in tumors of the lower abdomen and brachial plexus in tumors of the lung apex) or by transient incident pain (*e.g.* bone metastasis associated with pathologic fractures, vertebral collapse, colic visceral pain) respond poorly to drug therapy. In these patients, which make up 20-25% of cases⁶³ also early recourse to neurolytic methods of pain management are indicated. These techniques produce a permanent lesion in a nerve structure connected with the nociceptive system in order to interrupt the transmission of pain sensation.

We have already pointed out that, given the complexity of the mechanisms underlying the perception and processing of pain, no single technique can allow complete and definitive relief of pain in such complex and dynamic situations as those deriving from cancer. However, it is possible to identify stages of the disease and types of pain where neurolysis may aid in reducing the drug burden, thus limiting negative effects, while allowing better compliance of the patient to palliative care.

Certain rules should be followed to improve treatment outcome:

— accurate pain diagnosis, since not all types of pain respond to neurolysis;

— well-identified sites in a single topographic area.

In these cases, the indication should be established whenever other strategies of pain management have been exhausted and whenever the cost in terms of side effects is excessively high.

The chief neurolytic techniques are:

- 1) Spinal neurolysis (peridural, subarachnoid).
- 2) Neurolysis of the celiac plexus and splanchnic nerves.
- 3) Neurolysis of the superior hypogastric plexus.
- 4) Trigeminal thermorhizotomy.
- 5) Percutaneous cervical cordotomy.
- 6) DREZ.
- 7) NALP.

NEUROLYSIS OF THE CELIAC PLEXUS AND SPLANCHNIC NERVES

The plexus is formed by 2 to 4 or 5 ganglia on each side of the aorta. The ganglia are connected just below the point of origin of the celiac axis of the aorta, usually in front of the medial or inferior 3rd of the 1st lumbar vertebra, external to the peritoneum, opposite the crura of the diaphragm. The afferent nerve structures are:

— preganglionic sympathetic fibers of the T5-T12 segment coming from the splanchnic ganglia which form synapses with the postganglionic nerves;

— postganglionic sympathetic fibers of the lumbar ganglia;

— preganglionic parasympathetic fibers.

They receive afferents from the abdominal viscera: stomach, liver, gall bladder and biliary ducts, pancreas, large and small intestine up to the transverse colon. The plexus regulates functions of abdominal vessel tone and visceral sensation. It can be accessed *via* anterior or posterior approach.

The use of neurolytic agents for neural blockade of the celiac plexus is indicated in patients with tumors of the upper abdomen (pancreas, liver, gall bladder, biliary ducts), in which the pain derives from the involvement of the afferent nerves which from these

organs join the ganglia of the celiac plexus. In these patients, nerve blocks have been shown to eliminate pain up to patient death in 10-24% of cases when used alone and in 80-90% of cases when associated with other forms of treatment (drug, chemotherapy or radiotherapy).⁶⁴ These data cast doubt on the precedent indication for the use of neurolytic agents in neural blockade of the celiac plexus only in those cases in which visceral celiac pain cannot be controlled with drug therapy. It has recently been demonstrated, in fact, that early intervention is better than late intervention. Institution of therapy in the first phases of pain manifestation is important, because in the early phases the pain is still likely to be only visceral in nature. If in addition to celiac visceral pain there is also somatic pain due to the progressive involvement of new visceral structures by the tumor, celiac nerve block will partially eliminate the pain, namely that due only to the visceral component. In these cases, celiac nerve block produces brief pain relief. Analgesia is complete only when the pain spares the extravisceral structures.

Complications correlated with celiac nerve block are chiefly transient in nature, of short duration, and are due to sympathetic denervation (hypotension in 36% of cases, diarrhea in 44% of cases) or to irritation of the adjacent structures (local pain, shoulder pain, dysesthesia, compromised ejaculation, diaphragm paralysis, pneumothorax). The most severe and incapacitating complication for the patient is the onset of paraplegia. So far, the literature has reported 11 cases (8 with Moore's retrocaval technique and 3 with the Ischia transaortic technique). The cause of paraplegia is not yet clear; however, the use of fluoroscopy is of fundamental importance during the execution of neural blockade, in order to follow the needle trajectory and to identify the probable diffusion of the neurolytic block once the set target has been reached.⁶⁵

It is recommended that neurolytic methods be performed within a correct diagnostic-therapeutic pathway; these methods should be carried out in qualified centers by expert operators under safety conditions that

ensure the lowest possible incidence of technical and procedural errors referable to the method.

NEUROLYTIC SUPERIOR HYPOGASTRIC PLEXUS BLOCK

The plexus is located in the retroperitoneum in front of the lower portion of the L5 and the upper portion of the 1st sacral vertebra. From the plexus the right and left hypogastric nerves descend to join the lower plexus. It receives afferents from the sigmoid, retrosigmoid junction, the ureteric, testicular (or ovarian) plexus and the common and internal iliac arteries. The sympathetic fibers conduct sensation from the pelvic viscera.

Neurolytic superior hypogastric plexus block is indicated for pain accompanied by secondary intrapelvic lesions or tumor invasion or postsurgical or postactinic sequelae. Clinical efficacy is reported in about 70% of cases. Nonresponse may be attributable to the somatic component, which responds well to opioid agents.

CERVICAL PERCUTANEOUS CORDOTOMY

Cervical percutaneous cordotomy causes, through radiofrequency thermolysis, the interruption of the lateral thalamo-spinal bundle, the chief conduction pathway of the nociceptive stimulus at the spinal cord level. It produces deep analgesia to pinching in the hemisoma contralateral to the lesion and is able to manage any type of nociceptive pain (somatic, visceral, cutaneous or neurogenic), both continuous and incident pain, up to death in 80% of patients.⁶⁶ The resulting analgesia is accompanied by a series of side effects whose incidence is closely correlated with operator experience. Permanent sequelae comprise mainly motor disorders (paresis in 0-15% of cases, depending on various case series), urinary retention (2-18% of cases), altered respiratory function, death (0-5%).

Cordotomy is indicated in neoplastic pain syndromes (Pancoast syndrome, costo-pleural pain, lumbosacral plexopathy) in which the pain, in addition to a nociceptive pathophysiological mechanism and an incident-type transient pattern, is unilateral in most cases and requires rapid increase of analge-

sic drug doses. It is contraindicated in patients with non-cancer chronic pain and with normal life expectancy, due to the risk of a late-onset deafferentation syndrome. The best phase of the disease in which cordotomy should be performed is when the patient still has a good performance status and in which nociception is still unilateral, since in these conditions cervical cordotomy can eliminate pain almost completely, thus obtaining a real benefit for the patient. During the terminal phase of the illness, when cancer spread to other structures makes recourse to complex multidrug therapy necessary, cordotomy becomes less useful. For bilateral pain the method is indicated only if elimination of nociception in a hemisomus really does reduce the drug burden in the treatment of residual pain in the other hemisomus.

NEUROADENOLYSIS OF THE PITUITARY GLAND (ALP)

Introduced by Moricca in 1968,⁶⁷ NALP has been carried out in thousands of patients worldwide. The technique originated from the observation that after hypophysectomy patients with hormone-dependent tumors experienced pain relief.

The intervention comprises the introduction of a neurolytic agent (ethanol) into the thoracic sella, using one or more needles *via* rhinotransphenoid access. The hypothesis is that the agent acts at the hypothalamic level on pain pathways, with increased neuronal inhibitory activity. Despite the highly satisfactory results reported by almost all authors, the technique was eventually abandoned because of uncertainty concerning its mode of action and side effects. However, it has been reviewed by several Japanese authors, who have reported good results using microdoses of alcohol (1.0 ml), with negligible complications.⁶⁸ The method may be indicated in the treatment of dull or multifocal pain.

DREZ

This technique has been studied to resolve the problem of ataxia secondary to complete radicular denervation. By separating

large from small diameter fibers at the entry of the nerve root posterior to the spinal cord, a ventral incision allows the interruption of the painful fibers, leaving intact the proprioceptive and the tactile fibers.

Given the extension of the lesion also to the 2nd neuron, the technique is also efficacious in deafferentation pain.⁶⁹ It is indicated in the treatment of pain following avulsion of nerve plexus, lesions of the cauda equina, spinal injury, postamputation and posttraumatic injury. The technique can be performed using CO₂ laser radiofrequency. It is usually preceded by laminectomy. A more selective microsurgical technique (MDT) can also be used. Possible associated complications comprise hypotonia, hyposthenia, paresthesia and onset of pain in other sites.

Appendix 9 - Radiotherapy

Bone metastasis often develops in many forms of advanced tumors and is responsible for diverse complications that impact negatively on the quality of life of these patients. Metastasis is more frequent in malignant neoplasia starting from the breast, prostate, lung, kidney and thyroid.

The complications associated with bone metastasis frequently include pain, hypercalcemia and pathologic fractures. The pain syndrome is intense, incapacitating and interferes with activities of daily living. It is a dull, continuous pain that is exacerbated on movement (incident pain) and is often refractory to treatment. In cancer patients treated according to a pain protocol (WHO analgesic ladder), acute pain (breakthrough pain) is strongly suggestive of the presence of bone metastasis. Usually, the metastases are multifocal and involve various skeletal segments simultaneously. Metastasis localized in the spine can lead to bone marrow compression and the cauda equina syndrome (emergency intervention of decompression/stabilization). It has been demonstrated that osteoclast activation underlies the development and progression of bone metastasis, although in rare cases neof ormation of bone tissue may also be found (osteoblastic activity).

During this phase, the coordination of specialists (radiotherapist, oncologist, pain therapy specialist) treating the cancer patient is important. Classic diagnostic imaging studies (scintigraphy, CAT, MRI) and new biochemical markers of bone metabolism are available (pyridinoline).

In 75-80% of patients with bone metastasis the pain symptoms are significant and incapacitating. The pain is associated chiefly with the involvement of periostalic receptors (enlargement of tumor mass, inflammatory edema).

Recently, the role of chemical mediators in the genesis of pain has been demonstrated (production/release of prostaglandins, peptides, potassium ions). These mediators further sensitize the periostalic nociceptors and lower the stimulation threshold. Conventional treatment of metastatic bone disease includes radiotherapy of the bone lesions in association with systemic treatment (hormone or chemotherapy) and support therapy with analgesics.⁷⁰

Radiotherapy can be performed also on large fields (hemibody irradiation). Recently, remarkable success has been achieved with radiometabolic therapy. The administration of osteotropic β -radionuclide-labeled radiopharmaceuticals is able to determine elevated local irradiation.

Appendix 10 - Surgery

The use of surgery in cancer pain control concerns the treatment of pain associated with bone metastasis and pathologic fractures. Few data from evidence-based trials support the use of radical surgery, particularly the more aggressive neuroablative procedures for the control of intractable cancer pain.

Pain control through the prophylactic implantation of long bones or decompression of the collapsed spine^{71, 72} is gaining significance. New techniques and less invasive approaches (e.g. TEM or transnasal endoscopic microsurgery) or multidisciplinary management of the patient with cancer pain seem to be more efficacious in the control of pain. The adoption of and adhesion to restric-

tive criteria of operability in surgical oncology may influence the type of treatment necessary for the management of postoperative chronic cancer pain.⁷³

Palliative approach

MANAGEMENT OF THE TERMINAL PHASE

Treatment of chronic cancer pain in the terminal phase should be integrated with systems of palliative care centered on the principle of continuity and comprehensiveness in pain management, and set within a model that integrates in- and extrahospital care (home, hospice, day hospital, outpatient clinics), according to organizational models that are being implemented in many regions throughout Italy.

Palliative care goes beyond medicine based on pharmacologic management. It comprises the ability to face patients, the ability to understand them, gain their trust, give them a sense of security, to give and receive something much more important in caring for a suffering human being, namely, real communication. The interaction between physician and patient and health care setting (or care unit) is fundamental for the achievement of certain objectives. Palliative medicine means caring for the cancer patient, while taking into account the patient's real needs. It also has the aim of improving the patient's residual quality of life; it means not only physical rehabilitation but especially emotional support, because the cancer patient requires hope, trust and security. At the same time, it is also a rigorous field of care-giving that places great importance on everything known to be able to enhance the patient's quality of life. It seeks to attain flexible objectives set according to the patient's needs. It is a type of medicine that does not impose but rather includes targeted and balanced interventions that take into account the patient's clinical, mental and emotional status. It also respects the patient's cultural and societal values. It is reviewed day by day (dynamic medicine) and monitors results by caring for patients in a continuous manner.

Raccomandazioni SIAARTI per la valutazione ed il trattamento del dolore cronico nel paziente oncologico

Premesse generali

Aspetti epidemiologici

Si stima che ogni anno vi siano, nel mondo, circa 9 000 000 di nuovi casi di tumore e di essi più del 50% nei Paesi in via di sviluppo. Nella Comunità Europea ¹ si calcola che ogni anno (riferimento 1990) vi siano 1 292 000 casi di tutte le forme di cancro. I tassi di incidenza calcolati nelle 13 aree dei Registri Tumori Nazionali stimano che ogni anno circa 250 000 persone si ammalino di tumore in Italia. Inoltre, ogni anno, 150 000 persone muoiono per tumore e il cancro rappresenta la 2^a causa di morte in Italia ².

La sopravvivenza, a 5 anni, è in lieve aumento ed è pari al 40% per l'insieme dei tumori maligni. La maggior parte di tali pazienti è inguaribile già al momento della diagnosi.

La sindrome dolorosa è il quadro clinico che complica in maggior misura l'evoluzione della malattia neoplastica.

Nonostante numerose pubblicazioni circa le strategie terapeutiche e la rilevanza del problema, non vi sono studi epidemiologicamente precisi che ne definiscano sia l'incidenza *in toto* che le specificità nei singoli momenti della malattia e nelle diverse condizioni di assistenza.

È notorio e riferito abitualmente da tutti gli Autori e riportato nei testi ufficiali dell'OMS ², come il dolore sia presente nel 30-40% dei pazienti nella fase iniziale della malattia e nel 60-80% dei soggetti nella cosiddetta «fase terminale» in tutte le forme di neoplasie ^{3, 4}. Studi effettuati presso i Paesi di lingua inglese ^{5, 6} hanno stimato che l'incidenza della fase terminale è di circa il 90% nei pazienti tumorali e che tale fase ha una durata media di circa 90 giorni. Da questi dati si può desumere facilmente quanto incida quotidianamente il dolore in questa popolazione di pazienti e quanti problemi di corretto controllo esistano. Esso è ancor'oggi il problema più grave nel 75% dei pazienti al momento del ricovero ⁶.

In Italia dati ISTAT stimano che l'85% dei ricoveri annui siano effettuati in fase di malattia avanzata solo per cure di supporto o a causa del dolore ⁷.

Età geriatrica

Una vasta indagine condotta su pazienti con malattia avanzata ha riportato che sia la prevalenza del dolore grave, sia l'uso di oppioidi diminuivano fra gli anziani ^{5, 6} e riduzioni età-correlate nell'uso degli oppiacei sono state messe in evidenza anche durante un'indagine presso un ospedale generale e nel National Hospice Study ⁸. La possibilità di una minor incidenza di dolore grave nel paziente anziano non

riduce la vastità del problema, giacché questa minor incidenza specifica viene compensata all'aggravamento del disagio psicodinamico-sociale che il dolore, ancorché non grave, induce nel paziente geriatrico. Nonostante la mancanza di studi in materia, vi sono Autori che riportano una prevalenza del dolore nelle popolazioni sopra i 60 anni del doppio rispetto a quelle di età inferiore ai 60 anni. Il comportamento usuale di restrizione nell'uso di oppiacei porta a sottostimare il bisogno di cura ⁹.

Età pediatrica

La maggior parte dei bambini malati di cancro prova dolore ed esso è diverso da quello degli adulti. Esso è spesso provocato più dal trattamento che dalla malattia. Raramente i bambini malati di cancro simulano il dolore, anzi è possibile che lo neghino o lo minimizzino ^{10, 11}.

L'efficacia delle cure

Da quanto si verifica in letteratura, drammaticamente, il 25% o il 100% dei pazienti, a seconda del Paese considerato, non riceve alcun sollievo dal dolore per «mancanza o inadeguatezza» della terapia ¹².

Bonica riporta che il dolore da cancro è poco valutato e trattato, infatti, il 40-50% dei malati di tumore riferisce dolori moderati o gravi e ben il 25-30% soffre di algie molto gravi ¹³. Indagini recenti hanno dimostrato come ancora oggi, nonostante le campagne informative e la nota semplificazione della terapia a «scalini», la cura del dolore nel paziente neoplastico sia un problema rilevante in tutti i Paesi: nel 1991 uno studio francese ¹⁴ ha evidenziato che il 56% dei pazienti neoplastici soffriva di dolori a intensità forte nel 69% dei casi e moderata nel 31%. Inoltre, dato rilevante, il 30% di questi pazienti non assumeva alcuna terapia analgesica e nel 51% di quelli a cui erano stati prescritti analgesici questi ultimi risultavano inefficaci. L'intervista coinvolgeva sia oncologi sia medici di famiglia. Uno studio americano stima che almeno il 45% dei pazienti oncologici nelle fasi iniziali della malattia e il 75% nelle fasi avanzate presentino un inadeguato controllo del dolore ¹⁵.

Il Gruppo Oncologico dell'Est America (ECOG) ha indagato 80 centri specialistici ritrovando un indice di inefficacia, dolore-farmaco usato, del 40% ¹⁶.

Fonti OMS riportano un'incidenza del 20% di pazienti che necessitano di terapie antalgiche complesse e talora cruenta (2-5%) e, rispetto all'utilizzo della via orale, si sa che, nei giorni o mesi prima del decesso, il 53-70% dei pazienti necessita di vie alternative per la somministrazione di farmaci ¹.

Analisi storica e del pregresso

In base a tali premesse epidemiologiche e al fine di garantire un approccio terapeutico erogabile a livello mondiale, anche da parte di Paesi con sistemi sanitari a limitate risorse, nel 1986 l'Organizzazione Mondiale della Sanità (OMS) ha pubblicato linee guida per il trattamento del dolore da cancro basate su una scala analgesica a 3 gradini^{1, 17-20} (Figura 1).

La scala fornisce una strategia per alleviare il dolore nel paziente neoplastico mediante l'utilizzo di farmaci, dalle caratteristiche differenti, fra loro associabili, secondo modalità e progressioni predefinite in base alla risposta clinica.

Il gruppo SIAARTI propone che:

- il 1° e il 2° gradino siano considerati un solo gradino;
- al 3° gradino sia affiancato un 4° gradino costituito dagli interventi antalgici di neurolesione/neuroablazione e neuromodulazione;
- la scala OMS va accettata ma non seguita in maniera meccanicistica;
- vanno aumentate le conoscenze di base e promosse terapie sequenziali e razionali;
- i farmaci adiuvanti, che comprendono sostanze che possono migliorare l'analgesia o controllare gli effetti collaterali (come gli antidepressivi e gli anti-convulsivanti) possono essere utilizzati a ogni step per migliorare la sintomatologia complessiva.

Impegno della Consensus

La Consensus Conference del Gruppo di Studio SIAARTI concorda sulla necessità di avere linee-guida basate su:

- impiego di sistemi tassonomici definiti da una migliore comprensione dei meccanismi patogenetici del dolore;
- maggiore accuratezza diagnostica;
- uso corretto delle strategie terapeutiche e rispetto dei criteri della Evidence Based Medicine (EBM).

Approccio metodologico

È necessaria una valutazione attenta delle maggiori componenti cliniche del dolore, quali eziopatogenesi e origine, dinamica movimento/dolore, somatizzazione e/o depressione, tolleranza, anamnesi di farmacodipendenza e alcolismo, prima ancora di applicare gli step terapeutici della scala in funzione della sola intensità del dolore.

Stadiazione della sindrome algica:

I fase: inquadramento delle caratteristiche del dolore (sua tipologia, distribuzione, qualità, intensità e durata);

II fase: schema evolutivo (ipotesi patogenetica/ scelte terapeutiche alternative o associate alla terapia antalgica/stato generale del paziente/ipotesi tempo di sopravvivenza/disturbi di apparato che possano integrare con le terapie specialistiche).

Approccio diagnostico

Inquadramento diagnostico

I meccanismi alla base del dolore neoplastico sono complessi e multifattoriali. La task-force della IASP sullo studio del dolore da cancro ha proposto e pubblicato¹⁸ una classificazione delle sindromi e dei sintomi presenti nelle varie fasi della malattia.

La responsività del dolore da cancro agli oppiacei, per qualunque via somministrati, dipende indubbiamente da un'accurata stadiazione del meccanismo patogenetico del dolore.

Una recente stadiazione di Ashby *et al.*²¹ suddivide il dolore da cancro in «nocicettivo» (somatico superficiale, somatico profondo, viscerale) e «neuropatico». Una tale classificazione permette di scegliere il miglior metodo e/o la miglior associazione terapeutica.

Per i pazienti con dolore oncologico neuropatico si possono rendere necessari schemi terapeutici diversi per la scarsa risposta agli oppiacei. A tale riguardo in un recente studio di Dellemijn²² è stata effettuata una revisione dei dati riportati in letteratura sull'utilizzo degli oppioidi per il controllo del dolore neuropatico.

Molti trial clinici eseguiti sull'argomento contengono dati non attendibili per reclutamento di un insufficiente numero di pazienti, per errata selezione dei pazienti, per utilizzo di oppioidi a dosi non individuali e per l'assenza di un farmaco placebo in grado di mimare gli effetti collaterali degli oppioidi. Anche la confusione nell'uso dei termini «efficacia» e «responsività» ha contribuito alla corrente controversia sull'utilizzo degli oppioidi nel dolore neuropatico, nonché la differenza nelle risposte tra dolore spontaneo ed evocato, in base al tipo e alla dose di oppioide utilizzato e alla durata del follow-up. Dallo studio di Dellemijn appare evidente che nuovi e più precisi trial clinici controllati randomizzati sull'uso di oppioidi nel dolore neuropatico devono essere ancora eseguiti. Questi studi dovranno includere campioni di pazienti di numero maggiore, con sindromi da dolore neuropatico omogenee definite rigorosamente e mirare soprattutto alla valutazione della dose individuale di oppioide efficace nel controllo del dolore, tenendo conto anche degli effetti collaterali legati alla lunga durata del trattamento e dell'influenza sulla qualità di vita del paziente.

Approccio valutativo clinico

L'inquadramento diagnostico della sindrome algica deve derivare in modo dinamico da una precisa definizione del dolore che contenga almeno le seguenti variabili:

DEFINIZIONE PATOGENICA

Dolore nocicettivo:

- Somatico superficiale (cutaneo e mucoso).
- Somatico profondo (ossa, articolazioni, tendini, legamenti, ecc.).

- Viscerale.
- Neurogeno (nerve trunk pain) da flogosi nervosa.

Dolore non nocicettivo:

- Neuropatico (da lesione delle strutture nervose).
- Periferico.
- Centrale.

Psicogeno (di riscontro eccezionale nel paziente oncologico).

Misto (inteso come dolore che riconosca più meccanismi patogenetici di base, tra quelli precedentemente descritti).

TOPOGRAFIA

- Sedi.
- Irradiazione.
- Proiezione.

CRONOLOGIA

- Modalità di esordio.
- Durata.
- Variazioni dell'intensità.
- Periodicità (periodico e senza remissioni).
- Continuità-intermittenza.

CARATTERI

— Incidente (sinonimo: Incident), intendendo come tale l'algia che compare in seguito a modifica posturale.

— Breakthrough pain (sinonimo: episodico). Intendendo come tale il dolore che compare in modo intervallare senza chiari rapporti causali, nei pazienti nei quali è in atto un trattamento con oppioidi in grado di controllare la sintomatologia di base.

Per quanto riguarda la valutazione del livello d'intensità del dolore si possono utilizzare scale basate sulla valutazione soggettiva del paziente dell'intensità e della qualità del dolore (Scala Visiva Analogica – VAS, McGill Pain Questionnaire – MPQ) o scale che tengono conto dell'impatto del dolore sul comportamento del paziente, sulle sue attività (Brief Pain Inventory). È considerato ottimale il Sistema di Valutazione dei Sintomi di Edmonton (Edmonton Symptom Assessment System – ESAS) che utilizza scale analogiche visive per valutare la gravità di 9 differenti sintomi fisici e psicosociali in pazienti portatori di tumori, l'intensità di ciascun sintomo (dolore, attività, nausea, depressione, ansia, sonnolenza, appetito, benessere, dispnea) può essere mostrata graficamente sul diagramma del paziente^{23, 24}.

Si ritiene, inoltre, che PET, SPECT, fMRI (risonanza magnetica nucleare funzionale), ecografia testa e collo, addome e pelvi, CT, biopsia percutanea TC o eco guidata e studi con radioligandi possano essere d'ausilio per la valutazione del dolore cronico oncologico²⁵⁻³⁰.

Terapia

Dopo aver posto la diagnosi, la terapia viene stabilita tenendo conto del fatto che il trattamento del dolore dovrà essere continuo, per cui è preferibile partire sempre con terapie meno invasive e meno costose e modificarle nel tempo secondo le richieste del paziente.

I trial clinici controllati e i lavori prospettici epidemiologici, finalizzati alla validazione dell'efficacia terapeutica delle linee guide dell'OMS e di altri approcci terapeutici, presentano dati contrastanti sulla reale efficacia degli stessi. La percentuale dei pazienti non responsivi è compresa tra l'1% e il 10% nelle fasi di stato e il 10-75% nelle fasi terminali.

Scelta delle procedure terapeutiche

VALUTAZIONE DELLA RISPOSTA FARMACOLOGICA

Test da effettuarsi in ambiente specialistico mediante somministrazione di farmaci e.v. e/o per altre vie.

Procedura da effettuarsi anche nei pazienti con anamnesi remota di non responder.

ANAMNESI NEGATIVA PER ALLERGIE AGLI STESSI

I test farmacologici devono servire a definire i caratteri della sindrome algica (psicogenica - nocicettiva - neuropatica - SIP/SMP), i farmaci attivi e i loro effetti collaterali, la via di somministrazione elettiva.

Il farmaco di riferimento con cui iniziare i test corrisponderà a quello ipotizzato terapeuticamente efficace. Seguiranno i farmaci utili nel categorizzarne gli elementi descrittivi maggiori.

Regole generali

Al fine di adottare una corretta condotta terapeutica vanno rispettate in ogni fase del trattamento le seguenti regole generali:

1) Valutare la stadiazione oncologica attuale del paziente e l'evoluitività, soprattutto in relazione alla guaribilità o inguaribilità.

2) Valutare se vi è spazio per eventuali trattamenti volti all'eradicazione, al controllo ed al rallentamento dell'evoluitività neoplastica.

3) Valutare attentamente la storia clinica del paziente, con particolare riferimento ai precedenti approcci analgici e ai risultati ottenuti.

4) Utilizzare sempre un supporto cartaceo e/o informatico che permetta di registrare in modo dinamico:

- livello di consapevolezza del paziente per diagnosi e prognosi;
- livello di consapevolezza di famigliari per diagnosi e prognosi;
- valutazione almeno quantitativa e topografica del dolore (scale);

- valutazione dei sintomi principali (scale);
- valutazione dell'autonomia del paziente (scale);
- valutazione dello stato mentale, soprattutto nelle fasi e nelle età avanzate (scale);
- indicazione dei trattamenti pregressi e della relativa efficacia e inefficacia.

5) Utilizzare per ciascun paziente lo stesso metodo di valutazione. Utilizzare una tassonomia del dolore condivisa a livello scientifico, privilegiando, quando possibile, gli aspetti patogenetici oltre a quelli etiologici.

6) Utilizzare metodiche di approfondimento diagnostico che possano determinare sicuri benefici nella scelta delle strategie terapeutiche, in particolare se le metodiche diagnostiche espongono il paziente a rischi importanti *quoad vitam* o *valetudinem* o se possono causare ulteriore sofferenza al paziente.

7) Elaborare sin dalla 1° visita una o più strategie terapeutiche, adeguandole nel tempo all'evoluzione della patologia.

8) Approfondire il livello di consapevolezza del paziente in relazione alla diagnosi e alla prognosi.

9) Identificare il/i familiare/i leader o, in assenza, una figura di riferimento nella «famiglia allargata» con la quale approfondire il livello di consapevolezza in relazione alla diagnosi e alla prognosi del paziente.

10) Informare sempre il paziente, i familiari o terze persone alle quali egli indichi possano essere date informazioni cliniche, (in conformità alla legge sulla privacy), in relazione ai risultati attesi dal/i trattamento/i programmato/i. Deve essere posta particolare attenzione alle modalità comunicative sulle strategie terapeutiche proposte e sui singoli trattamenti.

L'informazione deve essere completa e comprensibile in relazione alla tossicità potenziale, agli effetti collaterali attesi e alle possibili sequele sull'autonomia, limitando però al minimo l'eventuale impatto psico-emotivo sul paziente e sui familiari.

11) Il livello informativo deve essere approfondito qualora si intendano utilizzare metodiche invasive, in particolare se lesive (ad es. neurolesione).

12) Nel caso di uso non registrato di farmaci, si raccomanda di rispettare le disposizioni contenute nella normativa vigente.

13) L'anestesista algologo si interfaccia con gli altri specialisti e con il medico di medicina generale e, per le problematiche attinenti al dolore, rappresenta il consulente di 1° scelta, sia a domicilio che nelle strutture ospedaliere e residenziali. Egli deve concordare con il paziente il piano terapeutico e informarne gli altri Colleghi interessati.

Tra le metodiche terapeutiche, a parità di risultati attesi in base all'EBM e alle valutazioni cliniche, devono essere utilizzate:

- quelle meno invasive;
- quelle gravate da minori effetti collaterali;
- le metodiche terapeutiche più gradite al paziente;
- le meno costose.

Deve essere offerto al paziente e alla famiglia un preciso riferimento in relazione al responsabile clinico, all'équipe terapeutica e all'organizzazione del servizio.

Si raccomanda di osservare la strategia espressa nella Figura 2 ai fini di un corretto percorso terapeutico nel dolore da cancro.

ALLEGATI

Allegato 1 - Classificazione della sintomatologia dolorosa

Nella Figura 3 viene proposta una classificazione della sintomatologia dolorosa.

Allegato 2 - Brief Pain Questionnaire

Il gruppo di studio SIAARTI ritiene che, nella pratica clinica corrente, sia utile adottare il Brief Pain Questionnaire per la valutazione della qualità del dolore nel paziente oncologico (Figura 4).

Allegato 3 - Sistema di valutazione dei sintomi di Edmonton (ESAS) ^{23, 24}

Il gruppo di studio SIAARTI ritiene che, nella pratica clinica corrente, sia utile adottare la scala di Edmonton per la valutazione dei sintomi associati al dolore nel paziente oncologico (Figura 5).

La dose di paracetamolo consigliata per via orale e rettale non deve superare nell'adulto, i 4 g nelle 24 ore. La dose pediatrica è 10 mg.

Allegato 4 - Terapia con FANS

FANS

I FANS hanno un largo utilizzo nel trattamento del dolore neoplastico. La maggior parte dei FANS esercita la sua azione principalmente per inibizione della ciclossigenasi (COX), enzima chiave nella formazione di prostaglandine, prostacicline e tromboxani, a partire dall'acido arachidonico.

Tradizionalmente si attribuisce ai FANS un meccanismo d'azione periferico. Tuttavia, vi sono evidenze sperimentali, nell'animale e nell'uomo, che sostengono un'azione analgesica dei FANS anche a livello spinale e soprasspinale; il meccanismo d'azione centrale non è stato ancora chiarito con certezza ³¹⁻³⁵.

In accordo con la loro potente attività biologica, studi clinici condotti utilizzando una dose unica, o dosi multiple, hanno dimostrato un significativo effetto analgesico nel dolore da cancro ³⁶.

L'inibizione dell'isoenzima COX-1 è verosimilmente responsabile di numerosi effetti collaterali conseguenti all'uso dei FANS.

L'identificazione di un 2° isoenzima (COX-2), che è indotto in condizioni di flogosi ³⁷, ha fatto intravedere la possibilità di un'inibizione selettiva da parte di questi farmaci, minimizzando in tal modo gli effetti collaterali.

Tuttavia, finora mancano evidenze d'efficacia clinica nel dolore oncologico per tali inibitori selettivi della COX-2; d'altra parte, i modelli sperimentali suggeriscono che anch'essi siano dotati di un potenziale residuo di tossicità gastrointestinale e renale.

Sono, quindi, necessari ulteriori studi clinici per chiarire queste problematiche e definire il ruolo più appropriato dei nuovi FANS rispetto ai «vecchi» nelle sindromi dolorose neoplastiche ³⁸.

Paracetamolo nel dolore da cancro

Il paracetamolo è un efficace analgesico non oppioide, un antipiretico ma solo un debole antinfiammatorio. A differenza dell'aspirina e degli altri FANS, il paracetamolo non è un farmaco acido, non si distribuisce nelle sedi infiammate e si distribuisce in tutti i tessuti, compreso il Sistema Nervoso Centrale (SNC). La sua attività inibitoria sull'enzima cicloossigenasi (COX1 e COX2) e la conseguente riduzione della sintesi delle prostaglandine è debole e diminuisce ulteriormente in presenza di elevate concentrazioni di perossidi che si liberano durante il processo infiammatorio.

L'effetto analgesico del paracetamolo si esplicherebbe quindi non a livello periferico, ma a livello del SNC, attraverso l'inibizione di una isoforma dell'enzima cicloossigenasi predominante nelle cellule endoteliali del cervello.

La dose di paracetamolo consigliata per via orale e rettale non deve superare, nell'adulto, i 4 g nelle 24 ore. La dose terapeutica è 10 mg/kg per singola somministrazione ed è raccomandato di non superare le 5 somministrazioni al giorno.

Alle normali dosi terapeutiche il paracetamolo è di solito ben tollerato, non è gastrolesivo e non interferisce con la funzione piastrinica. I pochi effetti collaterali riguardano una lieve stipsi e un possibile lieve rialzo degli enzimi epatici, reversibile, durante la assunzione cronica. Tra le interazioni farmacologiche è da segnalare il possibile potenziamento di farmaci anticoagulanti.

Il più grave effetto da sovradosaggio acuto di paracetamolo è la necrosi epatica, dose dipendente: essa è dovuta alla formazione del metabolita N-acetilbenzochinonimina il quale, prodotto in elevate quantità, provoca deplezione del glutatone epatico e una maggiore interazione con i gruppi sulfidrilici delle

proteine epatiche con conseguente necrosi (bollettino di farmacovigilanza Focus).

I soggetti alcolisti e quelli che assumono contemporaneamente isoniazide, zidovudina o un barbiturico sono quelli maggiormente a rischio di sviluppare lesioni epatiche dopo un sovradosaggio di moderata entità ³⁹.

Il paracetamolo viene utilizzato da solo o in associazione con codeina (prodotti contenuti dosaggio fisso di 30 mg di codeina e 500 mg di paracetamolo), con ossicodone in preparazioni galeniche.

Trova indicazione nel dolore da lieve a moderato (I-II gradino della scala OMS) ²⁰, nei casi di diatesi emorragica o trombocitopenia, nei pazienti con ulcera peptica o con intolleranza gastrica all'acido acetil-salicilico e ai FANS.

Allegato 5 - Terapia con oppioidi

Si raccomanda che gli oppiacei deboli vengano utilizzati in maniera corretta, a dosi piene giornaliere, rispettando i tempi di somministrazione e l'effetto «tetto», interrompendone la somministrazione in presenza di manifesta inefficacia antalgica (Δ VAS <50%), passando agli oppiacei forti.

Le linee guida dell'OMS prevedono l'uso di oppioidi deboli al II gradino della scala analgesica per il dolore oncologico. Gli oppioidi deboli sono importanti sostituti della morfina adoperata a basse dosi, tuttavia, la loro efficacia analgesica è più bassa rispetto ai farmaci non oppioidi ³³ o agli oppioidi forti, il loro utilizzo risulta maneggevole per il miglior profilo degli effetti collaterali.

La Codeina si trova spesso in formulazioni con il paracetamolo ed è raramente utilizzata in preparazioni a lento rilascio. L'efficacia analgesica della codeina è stata recentemente analizzata in 3 review sistematiche ³⁹.

Il Destropropossifene è un analgesico sintetico, usato comunemente in associazione con il paracetamolo ha dimostrato efficacia analgesica limitata nel controllo del dolore postoperatorio; in associazione con la carbamazepina si possono avere effetti collaterali a livello del SNC.

Diidrocodone, spesso utilizzata in formulazioni a rilascio ritardato, è meno efficace di altri analgesici quando somministrata come dose singola mentre nei trattamenti prolungati (almeno 4 settimane) l'efficacia è stata ritenuta molto buona nel 41% e buona nel 47% dei pazienti trattati.

Il tramadolo è una miscela racemica: l'enantiomero S(+) svolge attività oppioide e inibisce il re-uptake della serotonina, mentre l'enantiomero S(-) è un inibitore del re-uptake della serotonina. Esso possiede un effetto analgesico superiore alla somma dell'effetto di ciascun enantiomero. È efficace e sicuro nel trattamento del dolore acuto e cronico. La somministrazione del tramadolo per via orale produce un buon effetto analgesico talora anche con una minore incidenza di effetti collaterali quali sudorazione

profusa e nausea ⁴⁰; inoltre nel controllo del dolore cronico, le formulazioni a lento rilascio risultano più efficaci rispetto a quelle a rilascio immediato ^{41, 42}.

Per quanto riguarda gli oppioidi forti, la Consensus Conference fa proprie le raccomandazioni per la somministrazione della morfina e degli altri oppioidi dell'European Association for Palliative Care (EAPC) ⁴³.

1) L'oppioide di 1° scelta per il dolore da cancro da moderato a severo è la morfina.

2) La via di somministrazione ottimale della morfina è orale. Sono disponibili 2 tipi di formulazioni: a rilascio immediato (per la titrazione della dose) e a rilascio controllato (per trattamenti di mantenimento).

3) Il metodo più semplice di titrazione della dose è l'utilizzo di una dose di morfina a rilascio immediato somministrata ogni 4 ore e della stessa dose per bloccare il dolore intervallare. Questa dose di salvataggio può essere somministrata ogni volta che viene richiesto e la dose massima giornaliera di morfina deve essere rivalutata ogni giorno. La dose regolare può essere modificata in base alle dosi di salvataggio somministrate.

4) Se il dolore ritorna con forte intensità prima della nuova dose regolare è necessario aumentare la dose regolare. In linea generale, la morfina a rilascio immediato deve essere somministrata non più spesso che ogni 4 ore e quella a rilascio controllato non più spesso di ogni 12 o 24 ore (secondo la durata della formulazione).

5) Molti Paesi non utilizzano la formulazione di morfina a rilascio immediato, che è necessaria per il controllo ottimale del dolore. Una differente strategia è necessaria quando il trattamento venga iniziato con la morfina a rilascio controllato; la dose regolare non deve essere modificata prima delle 48 ore poiché la fase della dose di titrazione durerà più a lungo.

6) Per i pazienti che ricevono morfina a rilascio immediato ogni 4 ore, una dose doppia deve essere somministrata di sera tardi, questa è una maniera efficace per evitare che il paziente venga svegliato dal dolore.

7) Molte formulazioni a rilascio controllato sono disponibili, non c'è evidenza che esse differiscano tra di loro sostanzialmente nella durata dell'effetto e nella potenza analgesica relativa.

8) Se i pazienti sono incapaci di assumere farmaci per os la via di somministrazione alternativa preferita è quella sottocutanea; generalmente non c'è alcuna indicazione per la somministrazione di morfina per via intramuscolare nel dolore cronico oncologico poiché la somministrazione sottocutanea è più semplice e meno dolorosa.

9) Il rapporto relativo di potenza della morfina orale nei confronti di quella sottocutanea è tra 1:2 e 1:3 (per esempio una dose di 20-30 mg di morfina per via orale è equianalgesica a una dose di 10 mg iniettata sottocute).

10) Nei pazienti che richiedono morfina per via parenterale continua, la via di somministrazione preferita è l'infusione sottocutanea.

11) L'infusione endovenosa di morfina deve essere preferita in pazienti:

- che hanno già un accesso centrale o una linea periferica;
- con edema generalizzato;
- che sviluppano eritema, edema locale, o ascesso sterile dopo somministrazione sottocutanea;
- con disturbi della coagulazione;
- con cattiva circolazione periferica.

12) Il rapporto relativo di potenza della morfina orale nei confronti della somministrazione endovenosa è tra 1:2 e 1:3.

13) La somministrazione della morfina per via transorale, sublinguale o per nebulizzazione non è raccomandata perché non esistono evidenze cliniche di vantaggi rispetto alle somministrazioni convenzionali.

14) Il fentanyl citrato per via transorale (OTFC) è un trattamento efficace per il «dolore intervallare» in pazienti stabilizzati con la regolare somministrazione di morfina o di un altro oppioide dello step 3 per via orale.

15) Il successo del controllo del dolore con oppioidi richiede un'analgesia adeguata senza eccessivi effetti collaterali. L'applicazione delle linee guida della WHO e dell'EAPC mediante l'utilizzo di questi criteri permette un efficace controllo del dolore cronico oncologico in un'elevata percentuale di pazienti. Nei pazienti non responsivi agli oppioidi l'adeguato sollievo dal dolore senza eccessivi effetti collaterali può dipendere dall'utilizzo di un oppioide alternativo, dalla somministrazione spinale di analgesici o da metodi non-farmacologici di controllo del dolore.

16) In certi pazienti che, prima di raggiungere un adeguato sollievo dal dolore, sviluppano effetti collaterali intollerabili con la morfina orale (associata appropriatamente ad analgesici non-oppioidi e farmaci adiuvanti) si può considerare l'utilizzo di un oppioide alternativo o una diversa via di somministrazione.

17) L'idromorfone o l'oxicodone sono alternative efficaci alla morfina orale, quando disponibili nelle formulazioni per la somministrazione orale a rilascio immediato e ritardato.

18) Il metadone è un'efficace alternativa ma il suo utilizzo può essere più complesso rispetto ad altri oppioidi poiché presenta differenze interindividuali notevoli dell'emivita plasmatica, della potenza analgesica relativa e della durata dell'azione. Non è raccomandato il suo utilizzo in mani non esperte.

19) Il fentanyl transdermico è un'efficace alternativa alla morfina orale ma è meglio riservarlo ai pazienti nei quali le richieste di oppioidi sono stabili. Può essere vantaggioso per i pazienti incapaci di assumere morfina per via orale o come alternativa all'infusione sottocutanea.

20) La somministrazione spinale (epidurale o intratecale) di oppioidi analgesici in associazione agli anestetici locali o alla clonidina può essere presa in considerazione nei pazienti con inadeguata analgesia o colpiti da effetti collaterali intollerabili nonostante l'uso ottimale di oppioidi e non-oppioidi per via sistemica.

Allegato 6 - Terapia con adiuvanti

I farmaci adiuvanti possono essere associati ai comuni analgesici nel trattamento del dolore oncologico e costituiscono, se correttamente impiegati, un valido strumento terapeutico. Solitamente vengono impiegati per supportare l'efficacia analgesica degli oppioidi e diminuirne la tossicità, trattare tipologie di dolore poco responsive agli analgesici propriamente detti e sintomi correlati alla patologia neoplastica o alle terapie. Tali farmaci debbono essere adeguatamente titolati in modo da raggiungere le dosi minime efficaci.

Un'attenzione particolare deve essere posta nella loro sospensione onde evitare effetti rebound (per esempio crisi epilettiche dopo sospensione acuta di anticonvulsivanti).

Gli adiuvanti più comunemente impiegati sono: gli anticonvulsivanti, gli antidepressivi, le benzodiazepine, gli anestetici locali, i corticosteroidi, i neurolettici, gli psicostimolanti, gli antiistaminici, i rilassanti neuromuscolari, i bifosfonati, gli anticolinergici, la clonidina, il baclofene e la capsaicina ⁴⁴⁻⁴⁷.

Anticonvulsivanti

Pur non essendoci studi controllati sull'efficacia dell'impiego degli anticonvulsivanti nel dolore oncologico, si ritiene che essi determinino un buon controllo della sua componente neuropatica ⁴⁵. La carbamazepina è considerata farmaco di 1° scelta, ma deve essere impiegata con cautela in tutti quei pazienti che presentino una compromissione della funzione emopoietica del midollo osseo o che siano sottoposti a terapie inibenti tale funzione (chemioterapia, radioterapia). Da qualche anno sono entrati nell'impiego clinico nuovi antiepilettici quali il gabapentin ⁴⁶ e il topiramato, che non interagiscono con la funzionalità midollare e sembrano possedere un'efficacia analgesica simile o superiore alla carbamazepina. Infine, altri anticonvulsivanti utilizzabili nel trattamento del dolore oncologico di tipo neuropatico sono la fenitoina, il valproato e il clonazepam.

Antidepressivi

Gli antidepressivi triciclici sono utili nel trattamento del dolore oncologico in quanto sono in grado di migliorare il tono dell'umore, potenziano l'azione degli oppioidi ⁴⁷ e posseggono un'azione analgesica diretta.

Vi sono evidenze cliniche in letteratura che dimostrano che l'amitriptilina ⁴⁸, possedendo effetto analgesico diretto, è il farmaco antidepressivo più utile a fini antalgici. Un'azione analgesica diretta non è stata invece ancora dimostrata per gli altri antidepressivi triciclici quali la nortriptilina, la desipramina e l'imipramina. In caso di contemporaneo utilizzo di oppioidi, gli antidepressivi triciclici devono essere impiegati con prudenza per la possibilità che si verifichino fenomeni di tossicità additiva, in particolare nei pazienti debilitati e negli anziani. Nel dolore oncologico non è stata dimostrata una relazione tra concentrazione di amitriptilina nel siero e grado di analgesia. Gli effetti clinici iniziano dopo 1 o 2 settimane dall'inizio della terapia e la massima efficacia clinica si evidenzia dopo 6 settimane. In casi di effetti collaterali non tollerati, si può ricorrere all'impiego di altre molecole quali la desipramina o la nortriptilina ⁴⁸⁻⁵⁰.

Gli antidepressivi di recente introduzione (biciclici e SSRI) risultano anch'essi efficaci nel dolore neuropatico, benché, come per i precedenti, non sia stato ancora dimostrato un loro effetto analgesico diretto nel paziente oncologico.

Corticosteroidi

L'impiego dei corticosteroidi nel dolore oncologico trova un suo razionale nell'osservazione che questi farmaci possiedono attività antinfiammatoria e antiemetica e, inoltre, migliorano il tono dell'umore e stimolano l'appetito. Risultano efficaci nel lenire il dolore da interessamento osseo o da compressione di nervi o plessi nervosi (plessopatia brachiale o lombosacrale), riducono l'edema cerebrale e del midollo spinale, risultando quindi fondamentali nel trattamento dell'ipertensione endocranica e della compressione del midollo spinale epidurale ⁵¹. Il desametasone e il prednisone sono gli steroidi maggiormente impiegati.

Gli effetti collaterali più temibili sono: iperglicemia, aumento di peso, ritenzione idrica e patologie gastriche. Tuttavia, gli effetti benefici degli steroidi sulla cinestesi del paziente oncologico terminale ne giustificano ampiamente l'impiego.

Neurolettici

I neurolettici sono impiegati per trattare la nausea, l'ansia e le psicosi nel paziente oncologico. Un effetto analgesico diretto è stato dimostrato solo per la metotrimeprazina, ma non per le altre fenotiazine. L'effetto analgesico è probabilmente mediato da un blocco α -adrenergico. La metotrimeprazina non inibisce la motilità intestinale ed è, pertanto, indicata in quei pazienti che presentano stipsi importante associata all'uso di farmaci oppioidi. La terapia con fenotiazine può provocare effetti collaterali quali sedazione e ipotensione ⁵².

Anestetici locali

Gli anestetici locali per via orale o per via topica possono risultare utili nel trattamento del dolore oncologico di tipo neuropatico ⁵³. Per via orale dovrebbero essere impiegati esclusivamente quando siano risultati inefficaci antidepressivi triciclici e anticonvulsivanti. Per via topica invece rappresentano una valida soluzione in molte sindromi di dolore neuropatico periferico ⁵⁴.

Medrossiprogesterone

Un farmaco utile nel trattamento del paziente oncologico è il medrossiprogesterone acetato (MPA). È un derivato del progesterone, attivo per via orale e/o parenterale.

La sua attività «antitumorale» quando somministrata alle dosi farmacologiche (200-400 mg/die) è dovuta all'azione svolta a livello dell'asse ipotalamo-ipofisogonadi, a livello dei recettori per gli estrogeni e sul metabolismo degli steroidi a livello tissutale.

Quando utilizzato alle alte dosi richieste dal trattamento di alcune forme tumorali (500-1 000 mg/die) si può manifestare una attività simil-corticoide. Il trattamento con MPA è indicato soprattutto nel trattamento (terapia additiva e/o palliativa) del carcinoma endometriale e mammario metastatizzato.

Negli ultimi anni, il MPA ad alte dosi (2 000 mg/die) è utilizzato nella terapia «palliativa» anche delle forme neoplastiche non ormono-sensibili con una oggettiva diminuzione del dolore, miglioramento della cenesi (performance/status) e aumento dell'appetito.

Bifosfonati

Il trattamento più specifico e mirato nel trattamento delle metastasi ossee accompagnate da sintomatologia algica prevede il ricorso ai bifosfonati.

I bifosfonati agiscono soprattutto determinando un'inibizione del riassorbimento osseo indotto dagli osteoclasti. Dal punto di vista clinico, queste molecole hanno tropismo per il tessuto osseo (aree a maggior turnover) con un'azione sulle popolazioni osteoclastiche (meccanismo diretto e indiretto) a un'inibizione del riassorbimento osseo abnormemente accelerato nella malattia metastatica ossea.

In pazienti con sintomatologia algica importante da lesioni metastatiche ossee (normo o ipercalcemiche) il clodronato disodico (300 mg e i.v. per 7 giorni, successivamente 100 mg/i.m. per 40 giorni) ha evidenziato un «pain relief» sin dalle prime 2 settimane di trattamento (riduzione del consumo di analgesici) e un miglioramento della qualità di vita ⁵⁵. Dal punto di vista clinico, è stato evidenziato un rallentamento e/o una stabilizzazione delle lesioni osteolitiche (documentazione scintigrafica e radiografica) e una normalizzazione della calcemia.

Il pamidronato disodico è un altro bifosfonato dimostratosi clinicamente molto più attivo e potente rispetto ad altri composti.

Nei diversi studi il pamidronato disodico è stato somministrato prevalentemente per via endovenosa lenta (90 mg in 3-4 ore ogni 4 settimane per 12 cicli di terapia).

I diversi Autori che hanno utilizzato il farmaco evidenziano i seguenti aspetti:

- vi è un miglioramento obiettivo ed evidenzabile (VAS) della sintomatologia algica, con riduzione del consumo di analgesici e miglioramento della qualità di vita (Karnof-sky Performance Status).

- vi è una riduzione statisticamente significativa delle complicanze scheletriche (fratture, ipercalcemia, compressione midollare) e della progressione della malattia.

- vi è un efficace controllo e riduzione dell'ipercalcemia ed è stata documentata un'azione sclerotizzante sulle metastasi osteolitiche.

Il farmaco potrebbe avere anche un'azione «protettiva» sulla superficie ossea rendendola meno recettiva al riassorbimento osteoclastico.

Alcuni Autori ^{56, 57} hanno evidenziato e dimostrato da parte del farmaco un'azione di inibizione sulla produzione di prostaglandine E₂ e di enzimi proteolitici.

Altri audiuvanti

Il baclofen è ritenuto essere efficace nella nevralgia trigeminale e conseguentemente anche in altre tipologie di dolore neuropatico. In realtà non vi sono studi che provino una reale efficacia nel trattamento del dolore oncologico (Tabella I).

Allegato 7 - Neuromodulazione

Oppiacei intraventricolari

L'utilizzo di questa via ha avuto inizio nel 1981 (Leavus). L'indicazione è costituita da dolori a topografia cranio-facciale o da quei casi in cui il posizionamento di un catetere subaracnoideo sia inefficace per presenza di blocco midollare. L'intervento viene eseguito in anestesia locale (AL) o generale. Gli oppiacei per questa via agiscono sia a livello sovraspinale che spinale ⁵⁸.

Indicazioni per gli oppiacei spinali

Le recenti linee-guida della Società Americana di Anestesiologia prevedono, per il trattamento del dolore severo da cancro l'utilizzo di tecniche invasive, quali la somministrazione spinale di farmaci e la neuroablazione ⁵⁹.

La somministrazione spinale di farmaci utilizza oppioidi e anestetici locali che sono iniettati direttamente in vicinanza del tessuto nervoso, in tal modo risultano ridotti gli effetti collaterali derivanti dall'utilizzo del farmaco per via sistemica.

Le linee-guida ASA prevedono raccomandazioni generali e raccomandazioni specifiche per un corretto utilizzo della tecnica:

Raccomandazioni generali

il sistema di somministrazione diretta dei farmaci deve essere preso in considerazione:

- quando non si raggiunge un adeguato livello di analgesia;
- quando gli effetti collaterali, legati ad altri metodi di somministrazione (via orale o parenterale), diventano intollerabili;

la somministrazione spinale è controindicata nei seguenti casi:

- individui non motivati, non collaboranti o incapaci di valutare i rischi e i benefici della tecnica;
- mancanza di un appropriato sistema assistenziale (nelle terapie di lunga durata è necessaria un'adeguata organizzazione per permettere al paziente cure adeguate sia in ambiente ospedaliero che extra-ospedaliero).

Raccomandazioni specifiche

la somministrazione spinale deve essere utilizzata:

- quando il dolore severo non può essere controllato con farmaci per via sistemica poiché le alte dosi di analgesico richieste, sarebbero legate a elevata tossicità;
- quando c'è necessità di utilizzare anestetici locali (dolore neurogenico);
- dopo fallimento della neuroablazione;
- se il paziente ne esprime la preferenza.

La tecnica di somministrazione spinale (sia essa epidurale, subaracnoidea o intraventricolare) può essere eseguita attraverso catetere percutaneo o tunnelizzato, collegato, a sua volta, a un terminale esterno, a una porta sottocutanea o ad una pompa sottocutanea totalmente impiantata e permette l'infusione continua o intermittente del farmaco. La scelta tra cateterizzazione epidurale o subaracnoidea è determinata dall'aspettativa di vita del paziente e dalla presenza di metastasi; quando l'aspettativa di vita è lunga si preferiscono sistemi che meno facilmente vanno incontro a ostruzioni (cateteri subaracnoidei), quando, invece, sono presenti metastasi peridurali il catetere subaracnoideo diventa l'unico possibile.

La letteratura contiene numerosi dati che confermano l'efficacia e valutano i parametri farmacocinetici e farmacodinamici della somministrazione degli oppioidi per via spinale ⁶⁰.

Prima dell'inserzione di un sistema spinale, l'efficacia e il range di dose appropriata di un farmaco devono essere stabiliti con un «trial injection» o con sistemi di somministrazione temporanea (periodo di prova). La somministrazione intraventricolare di oppioidi deve essere considerata in pazienti con cancro alla testa o al collo, in tali casi, la neuroablazione può essere eseguita prima della somministrazione spinale soltanto se il paziente ne esprime la volontà.

Si raccomanda che il controllo del dolore cronico oncologico per via spinale avvenga con modalità differenti da quelle del dolore acuto:

— l'impianto di pompe di infusione per via subaracnoidea dovrebbe sempre essere preceduto da un trial di prova di alcuni giorni;

— i cateteri peridurali per il trattamento del dolore oncologico di durata superiore a 8 giorni dovrebbero essere tunnelizzati per circa 20 cm, controllati regolarmente e scrupolosamente, l'impianto di quelli a lunga durata dovrebbe essere preceduto dall'impianto di un catetere di prova non tunnelizzato preferibilmente per alcuni giorni;

— per i trattamenti di durata superiore ai 3-4 mesi il ricorso a impianti sotto cute collegati a dispositivi interni di somministrazione automatica continua o intermittente appare equilibrato.

Dal momento che il dolore da cancro non più responsivo agli oppiacei per via orale associati o meno a farmaci adiuvanti è, in genere, di natura mista, raramente può essere proposto il trattamento cronico con analgesia spinale con soli morfiniti mentre è necessario ricorrere a diversi tipi di associazioni farmacologiche.

La somministrazione di una miscela di farmaci, i cui effetti non si antagonizzano, può, infatti, avere effetto additivo (effetto prodotto pari alla sommazione degli effetti dei singoli farmaci), di potenziamento (farmaco che a un dato dosaggio non ha alcun effetto ma è in grado di incrementare la potenza di un 2° farmaco) o sinergico (effetto prodotto maggiore della somma degli effetti dei singoli farmaci), e può limitare gli effetti collaterali perché ciascun farmaco è utilizzato a dosaggi più bassi.

La comparazione dei dati, derivanti da studi condotti per valutare l'efficacia analgesica dopo somministrazione di oppioidi per via epidurale o subaracnoidea o intracerebro-ventricolare, suggerisce pari efficacia delle diverse vie di somministrazione (il sollievo dal dolore è risultato eccellente nel 58-75% dei pazienti trattati). Sono stati condotti anche trials clinici per valutare l'efficacia della somministrazione spinale di soli oppioidi oppure di oppioidi in associazione ad altri farmaci, la combinazione di oppioidi ad analgesici non-oppioidi e talora ad anestetici locali è risultata più efficace in particolare per il controllo del dolore neuropatico o di tipo acuto, i dati non sono comprensivi, però, della tossicità legata a questi tipi di associazioni ⁶¹.

Si ricorda che è oggetto di consenso informato ogni somministrazione di farmaci per via spinale non conforme alla scheda informativa approvata dal Ministero della Sanità.

Allegato 8 - Neurolesione

Indicazioni per neurolesioni

La terapia neurolesiva si propone, agendo a diversi livelli del sistema nervoso, di abolire la trasmissione dell'impulso nocicettivo attraverso la distruzione irreversibile delle vie nervose centrali o periferiche tramite l'utilizzo di mezzi meccanici, chimici o fisici.

Essa è indicata sia nel trattamento del dolore cronico benigno (trattamenti neurolesivi percutanei nella nevralgia trigeminale) sia nel dolore cronico di tipo oncologico. Non trova indicazione invece nei dolori di tipo non nocicettivo, quale il dolore centrale e quello da deafferentazione, che traggono origine dall'anomala attività dei neuroni centrali o da una lesione anatomica del sistema nervoso centrale o da modificazioni morfofunzionali in seguito a deafferentazione (per esempio sindrome talamica, dolore da arto fantasma), in quanto in queste situazioni viene a mancare il substrato fisiopatologico (nocicezione) che risponde a tale tipo di trattamento ⁶².

Le tecniche neurolesive oggi più utilizzate nel dolore cronico maligno sono la cordotomia cervicale percutanea e il blocco neurolitico del plesso celiaco. Nel dolore cronico maligno vi sono alcune tipologie di dolore che non sempre rispondono efficacemente alla terapia farmacologica. I pazienti affetti da dolori di tipo neurogenico dovuti a infiltrazione dei plessi nervosi da parte di una massa neoplastica (plesso lombo sacrale nei tumori del basso addome e plesso brachiale nei tumori dell'apice polmonare) o da dolori che hanno un andamento temporale di tipo incidente (per esempio metastasi ossee associate a fratture patologiche, crolli vertebrali, dolori viscerali di tipo colico) sono poco responsivi alla terapia farmacologica. In questi pazienti, che costituiscono il 20-25% dei casi ⁶³, è indicato il ricorso anche precoce a metodiche antalgiche neurolesive.

Esse comportano la lesione permanente di una struttura nervosa connessa con il sistema nocicettivo, al fine di interrompere il passaggio della sensazione dolorosa.

Abbiamo già precisato come, data la complessità dei meccanismi alla base della percezione ed elaborazione del dolore, non possa alcuna tecnica da sola permettere un completo e definitivo sollievo dal dolore in situazioni complesse e dinamiche quali quelle del cancro. È, però, possibile individuare stadi della malattia e tipologie algiche ove la neurolesione può aiutare a ridurre il carico farmacologico sì da limitarne gli effetti negativi e permettere anche una migliore compliance del paziente alle cure della palliazione.

Per migliorare i risultati bisogna attenersi ad alcune importanti regole:

- precisione nella diagnosi algologica giacché non tutti i tipi di dolore sono responsivi alle lesioni;
- sede ben identificata in un unico distretto topografico.

In questi casi l'indicazione va posta sia allorché ogni altra strategia risulti insoddisfacente nel controllo del dolore, sia quando il costo in termini di effetti collaterali sia eccessivo.

Le principali tecniche neurolesive sono:

- 1) neurolisi spinale (peridurale, subaracnoidea);
- 2) neurolisi del plesso celiaco e dei nervi splanchnici;
- 3) neurolisi del plesso ipogastrico superiore;
- 4) termorizotomia trigeminale;

- 5) cordotomia cervicale percutanea;
- 6) DREZ;
- 7) NALP.

NEUROLISI DEL PLESSO CELIACO E DEI NERVI SPLANCNICI

Il plesso è formato da 2 a 4-5 gangli per ciascun lato dell'aorta. Questi sono collocati immediatamente sotto il punto d'origine dell'asse Celiaco dell'aorta, abitualmente di fronte al 3° medio o inferiore della I vertebra lombare, all'esterno del peritoneo, davanti ai pilastri del diaframma.

A esso afferiscono:

— fibre simpatiche pregangliari del tratto T5-T12 provenienti dai gangli splanchnici, che contraggono sinapsi con i nervi postganglionari;

— fibre simpatiche postganglionari dai gangli lombari;

— fibre parasimpatiche pregangliari.

Ricevono afferenze dai visceri addominali: stomaco, fegato, colecisti e vie biliari, pancreas, piccolo intestino fino al trasverso.

A esso competono le funzioni regolatrici del tono vasale addominale e della sensibilità viscerale. Esso può essere aggredito per via anteriore o posteriore.

Il blocco neurolitico del plesso celiaco trova, invece, indicazione in tutti quei pazienti affetti da tumori dell'alto addome (pancreas, fegato, colecisti, vie biliari) in cui il dolore deriva dal coinvolgimento delle afferenze nervose che da questi visceri convergono sui gangli del plesso celiaco. In questi pazienti, il blocco si è dimostrato in grado di abolire il dolore fino alla morte del paziente nel 10-24% dei casi quando utilizzato da solo e nell'80-90% dei casi quando associato ad altri trattamenti (farmacologici, chemio o radioterapici) ⁶⁴. Questi dati mettono in discussione la precedente indicazione all'utilizzo del blocco neurolitico del plesso celiaco nei soli casi in cui il dolore viscerale, di tipo celiacale, non fosse controllato dalla terapia farmacologica. È stato, infatti, recentemente dimostrato che una sua precoce esecuzione risulta più efficace di una tardiva. L'esecuzione nelle prime fasi di manifestazione della sintomatologia dolorosa è importante perché in queste fasi il dolore è verosimilmente ancora strettamente viscerale. Se accanto al dolore viscerale celiacale è presente anche una quota di dolore somatico, dovuto al progressivo coinvolgimento di nuove strutture viscerali e somatiche da parte del tumore, il blocco porterà a un'abolizione parziale del dolore, quello dovuto alla sola componente viscerale. In questi casi, inoltre, l'esecuzione del blocco determina un pain relief di breve durata. L'analgesia risulta completa solo quando il dolore risparmia le strutture extraviscerali.

Per quanto riguarda le complicanze correlate al blocco, esse sono per lo più transitorie e di breve durata e sono dovute alla denervazione simpatica (ipotensione 36% dei casi, diarrea 44% dei casi) o all'irritazione di strutture vicine (dolore locale, dolore alla spalla, disestesia, danneggiamento dell'eiacu-

lazione, paralisi diaframmatica, pneumotorace). La complicanza più grave e invalidante per il paziente è rappresentata dall'insorgenza di paraplegia. Fino a oggi in letteratura sono stati riportati 11 casi (8 con la tecnica retrocrurale di Moore e 3 con la tecnica transaortica di Ischia). La causa della paraplegia non è ancora chiara; comunque, si ritiene fondamentale l'impiego della fluoroscopia durante l'esecuzione del blocco per seguire passo a passo la traiettoria dell'ago e individuare la probabile diffusione del neurolettico una volta raggiunto il target prefissato ⁶⁵.

Si raccomanda che ogni metodica neurolesiva avvenga nell'ambito di un corretto percorso diagnostico-terapeutico; tali metodiche devono essere eseguite in centri qualificati da operatori esperti, in condizioni di sicurezza tali da garantire la più bassa incidenza di errori tecnici e procedurali, ascrivibili alle metodiche stesse.

NEUROLISI DEL PLESSO IPOGASTRICO SUPERIORE

Il plesso è situato nel retroperitoneo davanti alla porzione inferiore del corpo di L5 e porzione superiore della I sacrale. Da esso discendono i nervi ipogastrici destro e sinistro che raggiungono il plesso inferiore. Esso riceve le afferenze dal sigma, giunzione rettosigmoidica, dai plessi ureterali, testicolari (o ovarici) e dalle arterie iliaca comune e interna. Le fibre del simpatico conducono anche la sensibilità dagli organi intrapelvici.

La neurolisi del plesso ipogastrico superiore trova indicazione nelle algie che accompagnano le lesioni intrapelviche secondarie o invasività tumorale o sequele postchirurgiche o postattiniche. L'efficacia clinica è riferita nel 70% circa dei casi. La quota resistente è attribuibile alla componente somatica che risponde poi bene agli oppioidi.

CORDOTOMIA PERCUTANEA CERVICALE

La cordotomia cervicale percutanea provoca, attraverso una termolesione a radiofrequenza, l'interruzione del fascio spino-talamico laterale, la principale via di conduzione dello stimolo nocicettivo a livello midollare. Essa produce analgesia profonda al pizzicotto nell'emisoma controlaterale alla lesione ed è in grado di controllare ogni tipo di dolore nocicettivo (somatico, viscerale, cutaneo o neurogenico), sia continuo che incidente, fino alla morte nell'80% dei pazienti trattati ⁶⁶. Il risultato antalgico si accompagna a una serie di effetti collaterali la cui incidenza è strettamente correlata all'esperienza dell'operatore. Le sequele permanenti sono essenzialmente rappresentate da disturbi motori (paresi nel 0-15% dei casi a seconda delle diverse casistiche), ritenzione urinaria (2-18% dei casi), alterazioni della funzionalità respiratoria, morte (0-5% dei casi).

La cordotomia è indicata nelle sindromi dolorose neoplastiche (sindrome Pancoast, dolore costo-pleurico, plessopatia lombosacrale) in cui il dolore, oltre

a riconoscere un meccanismo fisiopatologico di tipo nocicettivo e un pattern temporale di tipo incidente, sia prevalentemente unilaterale e richieda un rapido incremento della dose di farmaci analgesici. È invece controindicata in tutti i pazienti affetti da dolore cronico non oncologico, e quindi con normale aspettativa di vita, per il pericolo di provocare una sindrome da deafferentazione a esordio tardivo. La fase migliore della malattia in cui eseguire la cordotomia è quella in cui il paziente presenta ancora un buon performance status e in cui la nocicezione è ancora unilaterale, in quanto in queste condizioni la cordotomia cervicale è in grado di eliminare la quasi totalità del dolore garantendo un reale beneficio al malato. Nella fase terminale della malattia neoplastica, durante la quale la diffusione ad altre strutture rende inevitabile il ricorso ad una complessa terapia polifarmacologica, la cordotomia perde gran parte della sua utilità. Quando il dolore è bilaterale la metodica trova indicazione solo se l'abolizione della nocicezione su un emisoma riesce realmente a produrre un risparmio farmacologico nel trattamento del dolore residuo nell'altro emisoma.

NEUROLISI DELL'IPOFISI (NALP)

Introdotta da Morica nel 1968 ⁶⁷, è stata praticata su migliaia di pazienti in tutto il mondo. Nacque dall'osservazione che dopo ipofisectomia vi era un sollievo dal dolore nei tumori ormono-dipendenti.

L'intervento consiste nell'introduzione di una sostanza neurolettica (etanolo) nella sella toracica, con uno o più aghi, per via rinotransfenoidale. L'ipotesi è che agisca a livello ipotalamico sulle vie del dolore, con incremento dell'attività neuronale inibitoria. Nonostante i risultati molto soddisfacenti riportati da quasi tutti gli Autori, tale pratica è stata abbandonata sia per l'incertezza ancora esistente sulle modalità d'azione sia per i suoi effetti collaterali. Al contrario viene rivalutata da Autori giapponesi che hanno presentato buoni risultati anche utilizzando microdosi di alcool (1.0 ml), con conseguenti trascurabili complicanze ⁶⁸.

Tale metodica può trovare indicazione nei dolori con carattere «sordo» e sede multifocale.

DREZ

Tecnica studiata per risolvere il problema dell'attassia secondaria a completa denervazione radicolare. Grazie alla separazione delle fibre di grosso diametro da quelle di piccolo all'ingresso della radice posteriore nel midollo, un'incisione ventrale consente l'interruzione delle fibre dolorifiche lasciando intatte quelle propriocettive e della sensibilità tattile.

Data l'estensione della lesione anche al 2° neurone, essa è efficace anche nei dolori da deafferentazione ⁶⁹.

Trova indicazioni nei dolori conseguenti ad avulsione dei plessi nervosi, lesioni della cauda equina,

traumatiche del midollo, postamputazione, postattinici.

La tecnica di lesione può essere a radiofrequenza a laser CO₂; essa è preceduta, abitualmente, da una laminectomia. Può usarsi anche una tecnica microchirurgica (MDT) più selettiva.

Sono complicanze possibili con la metodica: ipotonia, ipostenia, parestesie e insorgenza di dolori in altre sedi.

Allegato 9 - Radioterapia

Le metastasi ossee si sviluppano e sono frequenti in numerose forme tumorali avanzate e sono responsabili di diverse complicanze che incidono negativamente sulla qualità di vita di questi pazienti.

Sono più frequenti nelle neoplasie maligne a partenza dalla mammella, prostata, polmone, rene e tiroide.

Le complicanze associate alle metastasi ossee riguardano più di frequente la presenza di dolore, di ipercalcemia e di fratture patologiche.

La patologia algica è intensa e invalidante e condiziona le attività quotidiane.

È un dolore sordo, continuo, che si accentra con il movimento (dolore «incident») ed è spesso resistente alla terapia.

In un paziente neoplastico trattato con protocollo analgesico (scaletta terapeutica OMS) la presenza di un dolore acuto (breakthrough pain) deve far aspettare in 1° istanza la presenza di metastasi ossee.

Le metastasi sono di solito multiple e interessano diversi segmenti scheletrici contemporaneamente. La localizzazione metastatica al rachide può portare a compressione midollare e sindrome della cauda equina (intervento urgente di decompressione/stabilizzazione). È stato dimostrato che l'attivazione degli osteoclasti è alla base del processo di sviluppo e progressione delle metastasi ossee anche se, più raramente, è possibile che si verifichi un processo di neoformazione di tessuto osseo (attività osteoblastica).

In questa fase, è importante che ci sia coordinamento tra tutti gli specialisti che si occupano del paziente oncologico (radioterapista, oncologo, specialista in terapia del dolore).

Sono a disposizione indagini diagnostiche classiche (scintigrafia, TAC, RMN) e nuovi marker biochimici del metabolismo osseo (molecole della piridinolina).

Nel 75-80% dei pazienti con metastasi ossee è presente una sintomatologia dolorosa importante e invalidante.

Il dolore è legato soprattutto al coinvolgimento dei recettori periostali (ingrandimento massa tumorale, edema infiammatorio).

Più recentemente si è evidenziato il ruolo dei mediatori «chimici» nella genesi del dolore (produzione/liberazione di prostaglandine, peptidi, ioni potassio).

Questi mediatori sensibilizzano ulteriormente i nocicettori periostali e ne abbassano la soglia di stimolazione. Il trattamento convenzionale della malattia ossea metastatica prevede l'impiego di radioterapia sulle sedi ossee interessate in associazione a un trattamento sistemico (ormono e chemioterapia) e a una terapia di supporto con analgesici ⁷⁰.

La radioterapia può essere effettuata anche su grandi campi (hemibody irradiation). Recentemente notevoli successi sembra ottenere la terapia radiometabolica. Vengono somministrati radiofarmaci osteotropi marcati con radionuclidi β -emittenti in grado di determinare una elevata irradiazione locale.

Allegato 10 - Chirurgia

L'area di interesse chirurgico nel controllo del dolore oncologico riguarda il trattamento del dolore associato alle metastasi ossee e alle fratture patologiche. Esistono pochi dati derivanti da trial, basati sull'evidenza, che supportano l'uso delle tecniche di chirurgia radicale, in particolare delle procedure neuroablative più aggressive per il controllo del dolore oncologico intrattabile.

Il controllo del dolore attraverso l'impianto profilattico di osso lungo o la decompressione della spina collassata ^{71, 72} sta assumendo un significato rilevante. Tecniche nuove ed approcci meno invasivi (per esempio la TEM: microchirurgia transnasale endoscopica) o il controllo multidisciplinare dei pazienti con dolore oncologico sembrano avere maggiore efficacia nel controllo del dolore. L'adozione e l'adesione a restringere i criteri di operabilità della chirurgia oncologica può influenzare il tipo di trattamento necessario al controllo del dolore cronico oncologico postchirurgico ⁷³.

L'approccio palliativo

GESTIONE DELLA FASE TERMINALE

Si raccomanda che il trattamento del dolore cronico oncologico in fase terminale si integri con il sistema delle cure palliative, che si imperniano sul principio della continuità e globalità dell'assistenza, in un modello che integra le cure intra ed extraospedaliere (domicilio, hospice, day-hospital, consulenze ambulatoriali), secondo modelli organizzativi in via di formazione in numerose regioni italiane.

La medicina palliativa è una medicina che va oltre la medicina basata sull'uso dei farmaci essa è capacità di porsi dinanzi al paziente, è capacità di capire, di acquistare la fiducia del paziente, di dargli sicurezza, di dare e ricevere qualcosa di molto importante nell'assistere l'uomo che soffre, è vera comunicazione. L'interazione tra medico-paziente e ambiente (o unità di cura) è fondamentale per il raggiungimento di determinati obiettivi. La medicina palliativa è assistere il paziente oncologico tenendo conto dei bisogni reali del paziente, essa ha lo scopo di migliorare

la qualità di vita residua del paziente, è riabilitazione non solo fisica ma soprattutto emozionale (il paziente oncologico è una persona che ha bisogno di speranza, di fiducia, che cerca sicurezza), ma è anche medicina rigorosa che ripone gran cura in tutto ciò che si sa essere in grado di incrementare la qualità di vita del paziente, si pone il raggiungimento di obiettivi (pur sempre modificabili) fissati in accordo con le

necessità del paziente, è una medicina che non impone ma allo stesso momento prevede interventi mirati e calibrati, capaci di tenere in considerazione lo stato clinico, mentale, emozionale del paziente inserito nella sua cultura e nel suo ambiente, che si mette in discussione ogni giorno (medicina dinamica) e che monitorizza i risultati occupandosi dei pazienti in maniera continuativa.