



Linee guida

TERAPIA DEL DOLORE IN ONCOLOGIA

Edizione 2021

Aggiornamento ottobre 2021

In collaborazione con:





**Linea guida pubblicata nel Sistema Nazionale Linee Guida
Roma, 7 giugno 2022**

Coordinatore	Augusto Caraceni Specialista in cure palliative		Cure Palliative, Terapia del Dolore e Riabilitazione - Fondazione IRCCS Istituto Nazionale dei Tumori - Milano
Segretario	Emiliano Tamburini Oncologo Medico		Oncologia - Azienda Ospedaliera Cardinale G. Panico – Tricase (Le)
Membri del panel di esperti	Vittorina Zagonel Oncologo Medico		Oncologia Medica 1 - I.O.V., IRCCS – Padova
	Marco Maltoni Oncologo Medico		Oncologia, Azienda Ospedaliera Morgagni-Pierantoni Forli (FC)
	Alessandra Pigni		Cure Palliative, Terapia del Dolore e Riabilitazione - Fondazione IRCCS Istituto Nazionale dei Tumori – Milano
	Davide Tassinari Oncologo Medico		Oncologia - Ospedale Degli Infermi – Rimini
	Cristina Chiuri Oncologo Medico		Oncologia - Azienda Ospedaliera Cardinale G. Panico – Tricase (Le)
	Fabrizio Drudi Oncologo Medico		Oncologia - Ospedale Degli Infermi – Rimini
Revisori	Caterina Aurilio	AIOM	Terapia del Dolore, Tossicologia d'Urgenza e Anestesia - Seconda Università degli Studi di Napoli - Napoli
	Luigi Cavanna	AIOM	Medicina Oncologica-Ematologia - Az. Osped. Civile - Piacenza
	Marco Cascella	SIAARTI	Anestesia e Rianimazione, Istituto Nazionale Tumori Fondazione Pascale – Napoli
	Arturo Cuomo	AIOM	Supporto ai Percorsi Oncologici Attività Clinica ed Area Critica, Istituto Nazionale Tumori Fondazione Pascale – Napoli
	Vittorio Franciosi	AIOM	Oncologia Medica - A.O. Universitaria - Parma
	Pierangelo Lora Aprile	SIMG	Responsabile Nazionale SIMG per Dolore e Medicina Palliativa
	Maria Caterina Pace	AISD	Professore ordinario di Anestesia, Rianimazione, Terapia Intensiva e Terapia del Dolore – Università degli Studi della Campania “Luigi Vanvitelli”, Caserta
	Alessandro Valle	SICP	Responsabile sanitario Fondazione F.A.R.O. – Torino
Alessandro Vittori	SIAARTI	Staff Anesthesiologist, IRCCS Ospedale Pediatrico	

Bambino Gesù, Roma

Franco Marinangeli SIAARTI Professore Ordinario di Anestesia, Rianimazione, Terapia Intensiva e del Dolore, Università degli Studi dell'Aquila

**Gruppo
metodologico**

Michela Cinquini Istituto di Ricerche Farmacologiche Mario Negri IRCCS-
valutazione e sintesi delle prove

Ivan Moschetti Istituto di Ricerche Farmacologiche Mario Negri IRCCS-
valutazione e sintesi delle prove

Antonino Carmelo Tralongo Istituto di Ricerche Farmacologiche Mario Negri IRCCS-
valutazione e sintesi delle prove

Veronica Andrea Fittipaldo Istituto di Ricerche Farmacologiche Mario Negri IRCCS-
ricerca bibliografica

Come leggere le raccomandazioni *

Le raccomandazioni cliniche fondamentali vengono presentate in tabelle e vengono corredate dalla qualità delle evidenze a supporto e dalla forza della raccomandazione.

La riga d'intestazione della tabella è **arancione**, sia nel caso di applicazione dell'intero processo formale del metodo GRADE (v. capitolo specifico), sia nel caso in cui la sola valutazione della qualità delle evidenze sia stata prodotta secondo le dimensioni suggerite dal metodo GRADE.

Qualità Globale delle evidenze (1)	Raccomandazione (3)	Forza della raccomandazione clinica (2)
ALTA ↓	I pazienti con tumore pN+ oppure sottoposti a intervento resettivo senza adeguata linfadenectomia (<D2) o anche R1 devono essere sottoposti a radiochemioterapia adiuvante (68,73)	Forte a favore

(1) Qualità globale delle evidenze: PRECEDE LA RACCOMANDAZIONE

Per raccomandazioni prodotte dal 2016, infatti, la tabella delle raccomandazioni si avvicina a quella derivante da tutto il processo formale GRADE (ALTA, MODERATA, BASSA, MOLTO BASSA).

(2) LA FORZA DELLA RACCOMANDAZIONE CLINICA

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

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

(3) LA RACCOMANDAZIONE CLINICA

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

QUESITI AFFRONTATI CON APPROCCIO FORMALE GRADE

Le raccomandazioni scaturite dall'applicazione di tutto il processo formale GRADE sono strutturate come nell'esempio sottostante.

QUESITO xx:
RACCOMANDAZIONE:
Forza della raccomandazione:
Motivazioni/Commenti al bilancio Beneficio/Danno:
<i>Sono state rilevate le seguenti limitazioni: Conclusioni per motivare il bilancio beneficio/danno:</i>
Implicazioni per le ricerche future:
Certezza delle Prove
La certezza delle prove è stata giudicata per i seguenti motivi:
Certezza globale delle prove:

CONFLITTO DI INTERESSE

Come da Manuale Metodologico LG AIOM 2021, i membri del panel si astengono dalla votazione della forza della raccomandazione quando fanno parte dell'authorship di uno o più lavori considerati per la raccomandazione.

Nelle tabelle riassuntive delle raccomandazioni viene espressamente indicato il potenziale conflitto di interesse per ciascuna raccomandazione (vedi esempio sottostante).

Certezza Globale delle prove	Raccomandazione	Forza della raccomandazione clinica
MODERATA	In pazienti con melanoma in stadio IIIA (con metastasi al linfonodo sentinella di almeno 1 mm), IIIB, IIIC o IIID con mutazione BRAF V600 una terapia adiuvante con dabrafenib + trametinib dovrebbe essere presa in considerazione come prima opzione terapeutica	Forte a favore
COI: Astenuti per possibili conflitti di interesse: Dr. XX, Dr. YY		

* La descrizione completa della metodologia applicata alle LG AIOM e la modalità di formulazione del quesito clinico sono reperibili sul sito www.aiom.it.

GRADE= Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation

Le informazioni complete relative al processo GRADE (quando applicato) e le appendici con il flow della selezione dei lavori pertinenti sono riportate alla fine del documento.

Scopo e obiettivi della Linea Guida

Le finalità delle Linee Guida AIOM sono:

1. Migliorare e standardizzare “la pratica clinica”
2. Offrire al paziente sull’intero territorio nazionale la possibilità della “migliore cura”
3. Garantire un riferimento basato sull’evidenza per le istituzioni nazionali e regionali, per gli organismi regolatori ed i “payers”.

Attualmente le Linee Guida AIOM sono rivolte solo all’utilizzo medico, ma non ristretto al solo ambito oncologico. Sono disponibili da aprile 2015 nel sito di AIOM Fondazione opuscoli informativi per i pazienti, redatti dai singoli Gruppi di Lavoro delle Linee Guida, in attesa di produrre anche Linee Guida formali rivolte ai pazienti.

All’interno del testo, nella sezione di appartenenza, vengono riportati i quesiti clinici, ai quali la Linea Guida intende rispondere, formulati secondo l’acronimo PICO.

Per i quesiti NON sviluppati con l’intero processo GRADE, ma per i quali solo la certezza delle prove è stata valutata secondo metodo GRADE, la forza della raccomandazione si basa su un consenso informale tra i membri del panel.

Le Linee Guida AIOM Terapia del Dolore in Oncologia hanno lo scopo di formulare le raccomandazioni per quanto riguarda: l’impatto dei FANS e del paracetamolo (cap 8); il ruolo degli oppioidi (cap 9); la gestione degli eventi avversi (cap 10); i farmaci adiuvanti (cap 11); il dolore episodico intenso (cap 13); gli interventi antalgici invasivi (cap 14); il dolore oncologico nel paziente anziano (cap 15); Le principali aree di incertezza vengono approfondite o valutate con metodologia GRADE. La popolazione cui si rivolge è rappresentata da soggetti con dolore secondario alla presenta di neoplasia.

INDICE

Figure	8
1. Introduzione	13
2. Epidemiologia del dolore da cancro.....	14
3. Dolore iatrogeno in oncologia.....	16
4. Valutazione, eziopatogenesi e diagnosi del dolore	23
5. Barriere ad un corretto trattamento del dolore	30
6. Ruolo palliativo ed antalgico delle terapie mediche antitumorali.....	35
7. Strategia di gestione del dolore.....	36
8. Farmaci antinfiammatori non steroidei (FANS) e paracetamolo.....	39
9. Ruolo degli oppioidi.....	44
10. Gestione degli effetti avversi degli oppioidi	58
11. Farmaci adiuvanti.....	68
12. Fattori predittivi di dolore difficile	79
13. Dolore episodico intenso.....	81
14. Interventi antalgici invasivi.....	87
15. Dolore oncologico nel paziente anziano	93
16. Bibliografia	102

Appendice 1: Tabelle GRADE: evidence profile e evidence to decision framework (solo per quesiti affrontati con l'approccio GRADE)

Appendice 2: Strategia di ricerca e PRISMA Flow di selezione degli studi

Appendice 3: Manuale metodologico AIOM: LINEE GUIDA AIOM 2021. Finalità e caratteristiche: Metodologia applicata alle linee guida AIOM.

Appendice 4: Commenti revisori esterni

Appendice 5: Conflitti di Interesse

Figure

Figura 1: Inquadramento

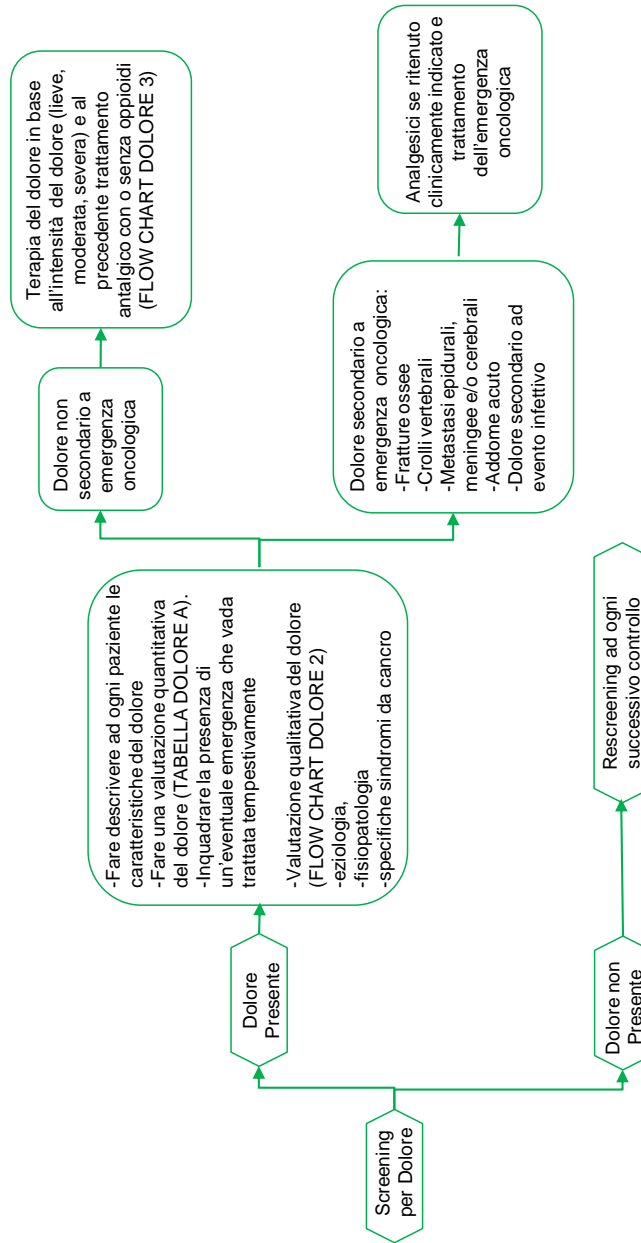


Figura 2: Eziopatogenesi

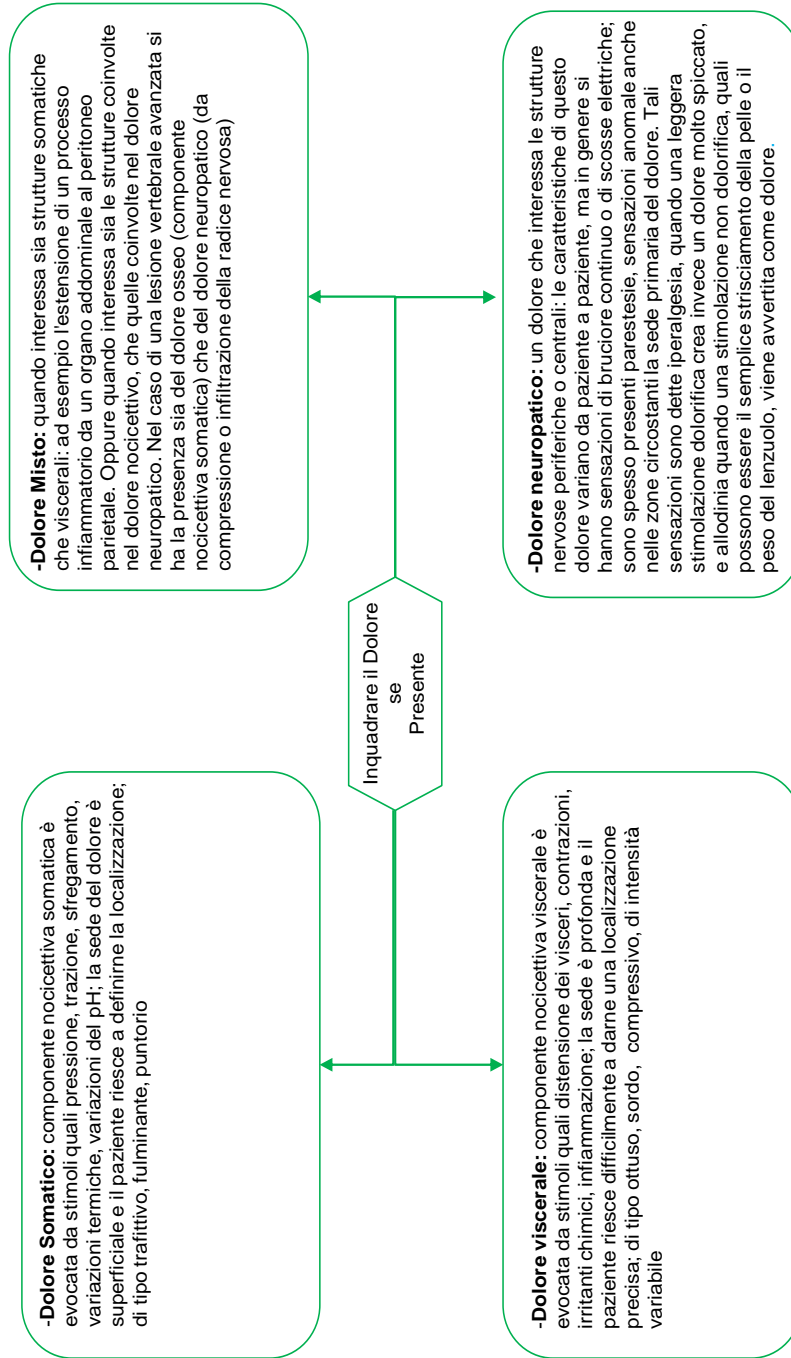


Figura 3: Terapia

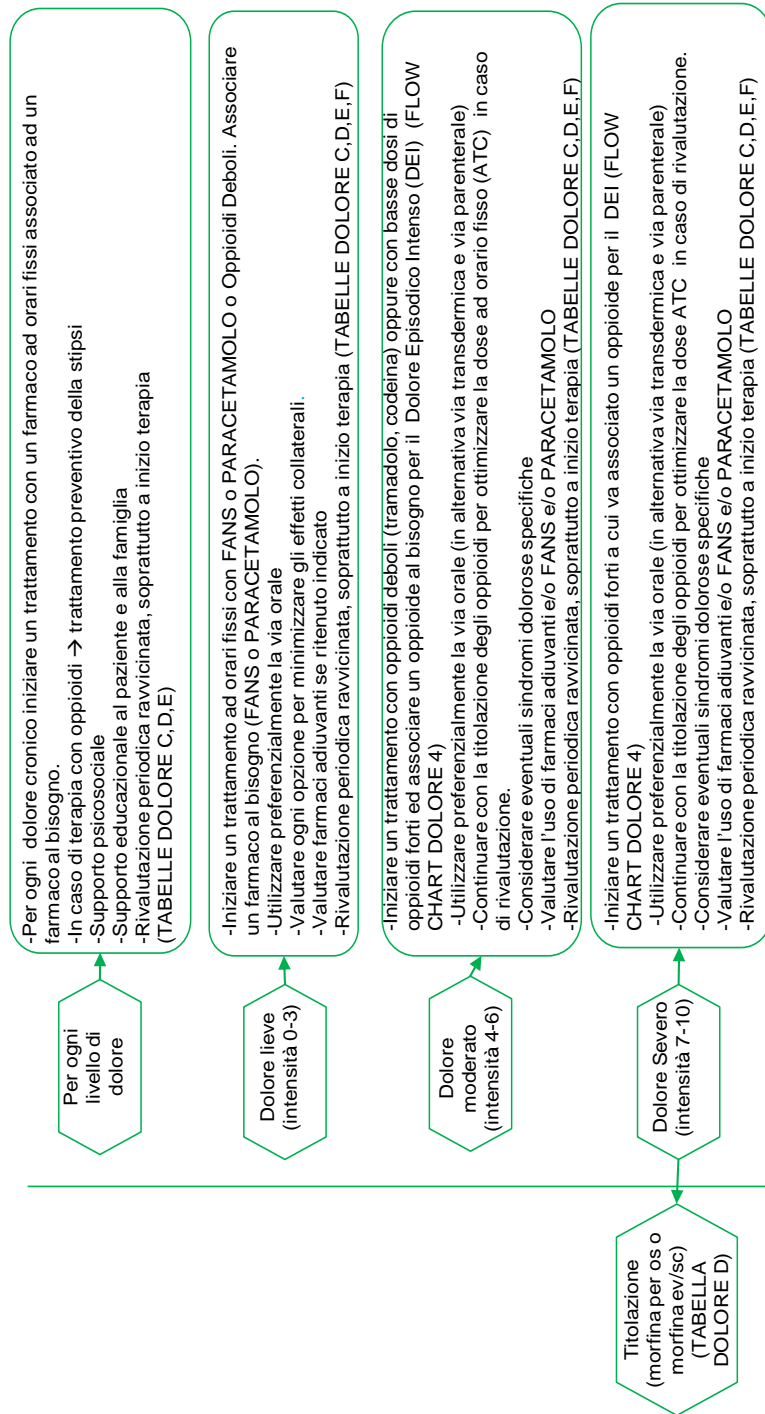


Figura 4: Dolore episodico intenso

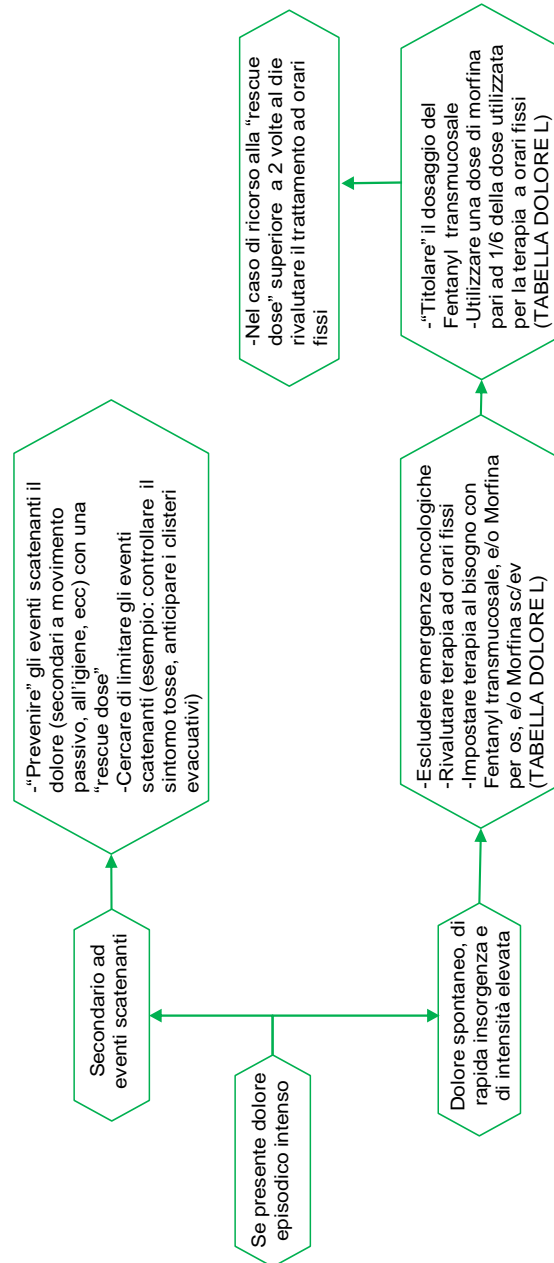
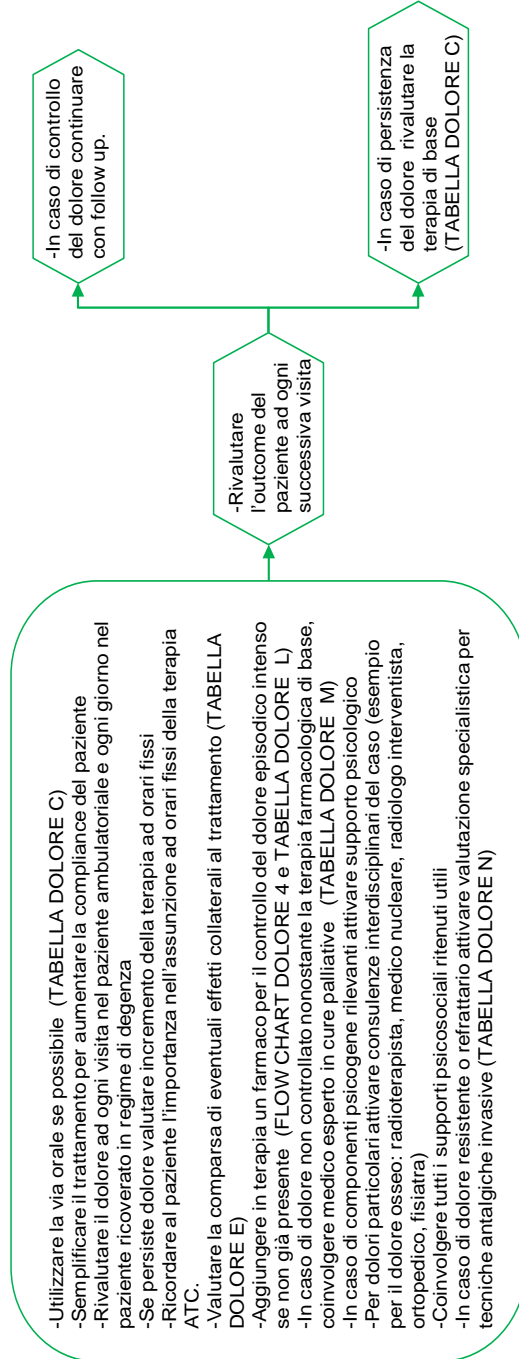


Figura 5: “Continuità di cura”



1. Introduzione

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

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

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

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

Il nostro punto di vista, da molti condiviso, è che il dolore da cancro possieda delle peculiarità tali da renderlo “diverso” rispetto al “dolore cronico” non da cancro (5). Tali peculiarità sono di seguito riportate: a) nel dolore oncologico il dolore non è l’unico sintomo, ma fa parte di un corteo sintomatologico complesso, talora aggregato in cluster, talora meno prevedibile, per cui il trattamento del dolore si è rivelato più efficace

quando inserito in un trattamento palliativo di più ampio respiro (6); b) in questo senso, il dolore nel paziente oncologico assume solo in parte quelle caratteristiche di dolore “malattia”, in quanto diagnosi, eziopatogenesi, e fisiopatologia sono per la maggior parte note e collegate alla malattia oncologica di base, una adeguata conoscenza della quale è sicuramente molto utile per garantire un adeguato approccio terapeutico (7-8); c) il dolore da cancro, specie in fase avanzata, e quello cronico non oncologico, differiscono in modo significativo nelle due dimensioni fondamentali: intensità e interferenza (9); d) il dolore da cancro è nella maggior parte dei casi a fisiopatologia di tipo misto nocicettivo-neuropatico; e) nel dolore da cancro l’obiettivo del trattamento può essere, purtroppo, solo a volte il recupero di un’autosufficienza dalla disabilità; da un certo punto in poi (fase avanzatissima) l’obiettivo è la riduzione del sintomo per permettere la migliore qualità di vita possibile; f) nel dolore oncologico il tempo di trattamento è generalmente, purtroppo, di mesi o pochi anni, per cui gli allarmi (già poco motivati nel dolore cronico non oncologico), sulle conseguenze dell’uso degli oppioidi, devono trovare ancora meno spazio nel dolore cronico oncologico (10-11); g) inoltre la ricerca clinica e le strategie terapeutiche (in particolare, quella farmacologica che fa riferimento alla Scala Analgesica a tre gradini della World Health Organization [WHO]) sono nate e si sono sviluppate in gran parte nel dolore da cancro (12); h) le evidenze scientifiche e l’esperienza clinica sistematizzata che ne è mutuata, sono quindi al momento maggiori per la terapia del dolore cronico in oncologia, anche se vanno diffondendosi oramai anche al dolore cronico non oncologico. Riteniamo, infine, che il trattamento del dolore (sintomo così presente in tutti gli stadi della storia naturale della patologia oncologica) debba costituire bagaglio professionale e culturale di chi cura il malato oncologico. L’attenzione alla qualità della vita nella presa in carico del paziente, indipendentemente dal risultato che i trattamenti specifici ottengono sul tumore, deve costituire infatti un obiettivo prioritario dell’oncologo medico (13), il quale deve anche attivare contestuali percorsi specifici nelle situazioni in cui ciò sia appropriato e abbia dimostrato evidenze di efficacia, nel modello della “early palliative care” (14).

2. Epidemiologia del dolore da cancro

Il dolore da cancro rimane tuttora, nonostante la sempre maggiore consapevolezza degli operatori sanitari, i

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

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

della popolazione di pazienti. La prevalenza complessiva del dolore nella malattia avanzata o metastatica (64%) era leggermente inferiore a quella riportata precedentemente, forse perché le revisioni più vecchie includevano anche rilevazioni operate da caregiver (familiari o altri). In passato non era stata identificata una categoria di pazienti “in trattamento antitumorale”, che peraltro non si differenzia molto, per prevalenza del dolore (59%), dal gruppo tre, relativo ai pazienti in fase avanzata. È verosimile che fra i due gruppi vi siano sovrapposizioni notevoli, per quanto riguarda le condizioni cliniche dei pazienti.

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

STUDI	PAZIENTI	SETTING	PREVALENZA DOLORE	
			MODERATO % (IC 95%)	SEVERO %
7	756	Trattamento curativo	33 (21-46)	Non riportato
7	1408	Trattamento avanzato	59 (44-73)	36
22	9763	Fase avanzata/metastatica/terminale	64 (58-69)	45
16	8088	Popolazioni miste di tutte le precedenti	53 (43-63)	31
Da van den Beuken -van Everdingen MHJ et al. Prevalence of pain in patients with cancer: a systematic review of the past 40 years. (ref. 4) * IC = Intervallo di Confidenza				

3. Dolore iatrogeno in oncologia

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

- Il dolore acuto e cronico post-chirurgico;
- Il dolore acuto e cronico post-radioterapia;
- Il dolore acuto e cronico post-chemioterapia;
- Il dolore acuto e cronico da trattamenti integrati (chemio-radioterapia palliativa, chemio-radioterapia adiuvante o neoadiuvante);

- Il dolore da trattamenti di supporto (iperalgia da oppiacei, dolore da fattori di crescita ematopoietici, cefalea da anti-serotoninergici) (1).

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

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

Il dolore post-chirurgico.

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

I meccanismi attraverso cui si manifesta una sintomatologia dolorosa cronica post chirurgica possono così essere sintetizzati:

- Dolore da lesione nervosa periferica;
- Dolore da trazione di strutture anatomiche (in condizioni estreme di mancanza di tessuto o cicatrizzazioni detraenti);
- Dolore da intolleranza ad impianto protesico;
- Dolori da sindromi aderenziali addominali;
- Dolori da sacrificio di strutture anatomiche non necessariamente interessate dalla malattia tumorale.

La prevalenza del dolore cronico post-operatorio è sottostimata nella pratica clinica, esistendo numerose segnalazioni relative alle problematiche connesse al dolore neuropatico periferico da lesione di strutture nervose (sindrome da organo fantasma, sindrome da lisi nervosa periferica), ma ben poco riguardo alle problematiche secondarie alla sindromi aderenziali post chirurgia addominale, alle intolleranza ad impianti

protesici (chirurgia protesica della mammella, chirurgia protesica delle metastasi ossee...) o ai fenomeni di trazione su parenchimi e tessuti sani da fenomeni di cicatrizzazione detraente.

Il dolore cronico post-chirurgico è in genere un dolore complesso, nel quale sono contemporaneamente presenti componenti di dolore somatico e dolore neuropatico, sul quale spesso si concentra la attenzione del paziente (che a quel dolore associa la preoccupazione per una recidiva locale della malattia) e la sottovalutazione del curante (che ritiene quel dolore inevitabilmente correlato ad una procedura terapeutica comunque indispensabile).

Dolore acuto e cronico post-radioterapia.

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

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

Dolore acuto e cronico da chemioterapia.

Rappresenta uno dei capitoli più complessi della gestione degli effetti collaterali in oncologia medica. Anche nel caso dei trattamenti medici una prima distinzione può essere fatta tra dolore acuto e dolore cronico. I farmaci più di frequente responsabili di una sindrome dolorosa acuta sono illustrati in tabella 1; a questo proposito alcune considerazioni meritano comunque di essere fatte.

Alcuni farmaci presentano peculiarità proprie della molecola (esempio del dolore neuropatico da oxaliplatino), ed altri presentano manifestazioni che sono comuni a più molecole anche molto diverse tra loro (danno da irritazione di parete venosa in corso di infusione); allo stesso modo, alcune strategie di trattamento presentano meccanismi di attivazione dei fenomeni dolorosi che possono essere comuni ad approcci terapeutici anche molto diversi tra loro (caso della mucosite che può essere osservata in corso di trattamento con sola chemioterapia, o con trattamenti chemio-radianti complementari). Un caso particolare è poi quello dei trattamenti chemioterapici a dosi sovramassimali, con sindromi dolorose correlate alla mucosite, a fenomeni di riesplorazione midollare o a tossicità specifiche osservate per singoli farmaci.

Fondamentali a questo proposito sia l'impiego di tutti i trattamenti o le strategie finalizzate alla prevenzione o al contenimento del danno acuto da chemioterapia (norme igieniche, uso di chemioprotettori...) sia un adeguato monitoraggio e trattamento della sindrome dolorosa al momento della sua manifestazione clinica.

Riguardo invece al dolore cronico da trattamenti medici antineoplastici, le manifestazioni cliniche prevalenti sono quelle di un dolore neuropatico periferico prevalentemente sensitivo. In tabella 2 sono riassunti i farmaci che più di frequente sono responsabili di un dolore cronico da terapie mediche antineoplastiche, distinguendo tra le molecole il cui danno prevalente è a carico delle strutture sensitive, e molecole il cui danno è a carico sia delle strutture sensitive che di quelle motorie.

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

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

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

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

Dolore iatrogeno in corso di trattamento con farmaci ormonali.

Uno degli aspetti più rilevanti relativi al dolore cronico in corso di terapia medica antineoplastica è poi sicuramente quello del dolore osseo ed osteo-articolare in corso di ormonoterapia con farmaci inibitori dell'aromatasi quando utilizzati da soli, o eventualmente in associazione con i farmaci inibitori delle ciclinae.

L'aspetto è sicuramente rilevante sia per lo spettro molto ampio della indicazione all'uso dei farmaci inibitori dell'aromatasi (dalla terapia ormonale adiuvante in donne in post-menopausa o in corso di terapia con LH-RH analoghi, alla terapia della malattia metastatica ormono-sensibile in monoterapia o in associazione con i farmaci inibitori delle ciclinae), sia per la durata dei trattamenti, in genere protratti anche per anni in corso di trattamento adiuvanti o in pazienti responders).

Rilevanti a tal proposito, oltre ai trattamenti sintomatici con FANS o farmaci del II gradino della scala analgesica, tutti quegli interventi volti al mantenimento delle capacità funzionali quali una attività fisica continuativa eventualmente guidata da professionisti degli ambiti riabilitativi o delle scienze motorie.

Dolore iatrogeno in corso di immunoterapia o farmaci a bersaglio molecolare.

Poco studiato ad oggi il dolore in corso di immunoterapia o in corso di trattamento con farmaci a bersaglio molecolare. Si segnala a tal proposito la cefalea, descritta come evento frequente in corso di immunoterapia o chemio-immunoterapia, o le poliartralgie dolorose e con limitazione funzionale occasionalmente descritte in corso di immunoterapia. Anche in questo caso, come per il dolore osseo in corso di trattamento con farmaci inibitori dell'aromatasi, un trattamento sintomatico con farmaci del I o del II gradino, associato a terapie fisiche ed attività motoria rappresentava l'approccio più di frequente raccomandato.

Dolore iatrogeno in corso di trattamento con farmaci oppiacei.

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

Tabella 2: Principali farmaci in uso nella terapia medica dei tumori e responsabili di dolore acuto o subacuto. Revisione sistematica ultimi 40 anni

MOLECOLA
Citosina Arabinoside
Interleukina 2**
Interferoni *
G-CSF ‡
Topotecan
Vinorelbina
Vinblastina
FluoroUracile
Adriamicina
Clorodesossadenosina
Dacarbazina

MOLECOLA
Actinomicina D
Daunorubicina
Docetaxel
Paclitaxel
Epirubicina
Etoposide
Idarubicina
Mitomicina C
Vincristina
Letrozolo
Anastrozolo
Exemestane
Pembrolizumab
Atezolizumab
Nivolumab
Zoledronato *
Pamidronato *
Bacillo di Calmette – Guerin **
Oxaliplatino
Eritropoietina **

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

DANNO SENSORIALE	DANNO SENSORIALE E MOTORIO
<ul style="list-style-type: none"> ❖ Bortezomib ❖ Carboplatino ❖ Cisplatino ❖ Etoposide ❖ Gemcitabina ❖ Ifosfamide ❖ Interferon-a ❖ Oxaliplatino ❖ Talidomide 	<ul style="list-style-type: none"> ❖ Citosina Arabinoside ❖ Docetaxel ❖ Paclitaxel ❖ Eporiloni ❖ Vincristina ❖ Vinblastina ❖ Vinorebina ❖ Vindesina

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

- In presenza di una sintomatologia dolorosa complessa, spesso resistente ai comuni trattamenti analgici, una componente iatrogena deve sempre essere presa in considerazione;
- In fase diagnostica e di inquadramento del paziente, una valutazione del danno iatrogeno acuto e cronico deve essere sempre tenuta in considerazione, per i potenziali risvolti assistenziali negativi che una sua non-considerazione può comportare;
- Il dolore iatrogeno deve, quanto più possibile, essere evitato attraverso l'uso di protocolli volti a prevenire condizioni quali le mucositi, o attraverso l'uso di farmaci chemioprotettori (10-11);
- Il dolore iatrogeno deve sempre essere trattato per i possibili effetti negativi che questa tipologia di clinica dolorosa può avere sul paziente.

4. Valutazione, eziopatogenesi e diagnosi del dolore

La classificazione del dolore da cancro solo recentemente ha avuto ad opera della IASP e della codifica ICD una identificazione ben precisa (ICD.11) che superasse il vecchio concetto di "dolore come malattia", assolutamente non adatto ad un dolore con una etioaptogenesi ben precisa, come quello da neoplasia (1). Recentemente una revisione delle calassificazioni e della valutazione del dolore ha puntualizzato tutti gli aspetti maggiori dell'approccio a un tema tanto complesso. (2)

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

- La prima manifestazione di una neoplasia misconosciuta;
- L'espressione di una malattia neoplastica nota, di cui rappresenta un sintomo di ripresa/progressione;
- Il sintomo di accompagnamento di una malattia in fase avanzata;
- L'espressione di un danno iatrogeno (post-chirurgico, post-attinico, post-chemioterapico) (3).

Due le manifestazioni cliniche della sintomatologia dolorosa:

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

Per un inquadramento dei processi che stanno alla base del dolore da cancro può essere utilizzata una suddivisione “didattica” in tre classi:

- Da effetto massa;
- Come sindrome paraneoplastica;
- Iatrogeno (4).

Quadri clinici correlati ad una manifestazione clinica del dolore

Il dolore da effetto massa

Numerosi sono i contesti clinici in cui il dolore da cancro è correlato ad un effetto massa da parte della neoplasia: in queste situazioni l’insorgenza della sintomatologia è principalmente correlata ai fenomeni compressivi o irritativi che la neoplasia determina a carico dei tessuti vicini e degli organi o apparati coinvolti dalla neoplasia.

Alcune tra le sindromi dolorose più di frequente correlate ad un effetto massa della neoplasia sono le seguenti:

- Da metastasi ossee;
- Da infiltrazione di plessi o strutture nervose;
- Da ulcerazione di cute o mucose;
- Da infiltrazione di strutture anatomiche quali muscoli o parenchimi;
- Da ostacolo alla canalizzazione intestinale o urinaria;
- Da distensione di organi parenchimatosi (5).

Il dolore come sindrome paraneoplastica

Uno degli aspetti più interessanti della ricerca di base in cure palliative e terapia del dolore è quello relativo alle possibili interrelazioni tra la malattia neoplastica e le manifestazioni cliniche del dolore. In questo contesto, numerose segnalazioni di letteratura evidenziano come una interrelazione tra citochine prodotte dal tumore e citochine prodotte dall'ospite (in particolare dal sistema monocito-macrofagico) possa rappresentare un momento patogenetico importante nella manifestazione clinica della cachessia neoplastica o della fatigue, e come una modulazione di questo processo possa rappresentare un momento terapeutico importante (6). Anche per quanto riguarda alcune sindromi dolorose complesse è stato ipotizzato un possibile ruolo di citochine prodotte dal tumore o dal sistema monocito-macrofagico quali fattori responsabili dei fenomeni della resistenza ai farmaci analgesici o della iperalgesia osservata in particolari condizioni cliniche, in cui un effetto massa o un effetto iatrogeno possa essere escluso o comunque secondario (5).

Il dolore iatrogeno

Numerose sono le condizioni cliniche in cui una componente iatrogena può essere ipotizzata nella genesi di diverse tipologie di dolori, che possono essere categorizzati come di seguito:

- Acuto e cronico post-chirurgico;
- Acuto e cronico post-radioterapia;
- Acuto e cronico post-chemioterapia;
- Acuto e cronico da trattamenti integrati (chemio-radioterapia palliativa, chemio-radioterapia adiuvante o neoadiuvante);
- Da trattamenti di supporto (iperalgia da oppiacei, dolore da fattori di crescita ematopoietici, cefalea da anti-serotoninergici) (6).

Dolore da cancro: inquadramento patogenetico

Se le condizioni che determinano la insorgenza ed il mantenimento della clinica dolorosa in corso di

neoplasia possono essere ascritte o all'effetto massa, o alla interrelazione tumore/ospite, o ad un danno iatrogeno o, più di frequente, ad un effetto congiunto di tutti questi fattori, le modalità fisiopatologiche attraverso cui il dolore si manifesta sono state così riportate:

- Nocicettivo da invasione/ulcerazione di tessuti;
- Infiammatorio, attraverso la attivazione dei meccanismi propri della flogosi acuta;
- Da spasmo della muscolatura liscia (dolore tipo “colica”);
- Da tensione di capsule parenchimali o fasce muscolari;
- Da insufficienza d'organo;
- Neuropatico periferico;
- Neuropatico centrale (7-8).

Se le componenti patogenetiche del dolore da cancro possono, almeno in linea generale, essere accomunate a quelle osservate in condizioni di dolore cronico non oncologico (cosiddetto “benigno”), ciò che caratterizza il quadro clinico delle sindromi dolorose in corso di neoplasia è la complessità legata alle interrelazioni tumore/ospite ed agli esiti di trattamenti sovente tossici o mutilanti.

La contemporanea presenza di multipli meccanismi alla base della manifestazione clinica della sindrome dolorosa rende difficile discriminare le singole componenti strettamente correlate agli effetti della neoplasia e le componenti correlate ai trattamenti (7;9-10).

Il dolore da cancro ed il concetto di dolore totale

Il dolore del paziente con neoplasia è stato da più parti definito come “dolore totale”, inteso come sofferenza del paziente e della sua famiglia nel corso della malattia neoplastica (11). Nell'ambito di tale definizione intervengono sia componenti legate alla “fisicità” dei sintomi sia componenti psicologiche, sociali e spirituali (Fig. 1). Uno degli aspetti più complessi della valutazione di efficacia di un trattamento in cure palliative è rappresentato dal rapporto tra controllo del sintomo e qualità della vita del paziente. Senza entrare nel merito delle specifiche interrelazioni tra le due componenti, può comunque essere affermato come il controllo di un

sintomo (nello specifico il controllo del dolore) possa essere inteso come una condizione *necessaria ma non sufficiente* per un miglioramento della qualità della vita del paziente, e come il controllo del dolore fisico, per quanto essenziale nella presa in carico dell'ammalato oncologico, non possa comunque essere assunto quale obiettivo unico della cura del paziente. Questa, invece, dovrebbe invece essere impostata su una rilevazione dei bisogni del paziente/famiglia dalla quale mettere a punto un programma interdisciplinare di assistenza, processo al quale dovrebbero contribuire in maniera integrata molteplici figure professionali e di supporto.

Fra i vari domini individuati come importanti per la valutazione del dolore oncologico l'intensità del dolore, gli aspetti temporali (frequenza ed esacerbazioni) e gli effetti del trattamento (sollievo) sono da considerarsi quelli più comunemente accettati come essenziali e quelli più comunemente inclusi negli strumenti di valutazione esistenti (13).

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

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

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

Esiste accordo in letteratura sulla sostanziale analogia riguardo alle proprietà psicometriche di validità ed affidabilità delle tre scale unidimensionali principalmente utilizzate per la misurazione dell'intensità del dolore: la scala analogica visiva (Visual Analogue Scale, VAS), la scala numerica (Numerical Rating Scale, NRS) e la scala verbale (Verbal Rating Scale, VRS). L'uso della NRS a 11 livelli (0= nessun dolore, 10 peggior dolore immaginabile) per la valutazione dell'intensità del dolore, può essere raccomandato sulla

base delle seguenti considerazioni:

È ben tollerata dai pazienti, è sensibile al cambiamento come la VAS (considerata la scala più potente per questo aspetto) (14).

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

Nel dolore cronico da cancro l'aspetto temporale più rilevante risulta essere la presenza di episodi di dolore più intenso, il cosiddetto "Breakthrough pain" (BTCP) o dolore episodico intenso (15).

Nonostante questo sia una peculiarità ampiamente riconosciuta del dolore da cancro, a tutt'oggi manca consenso non solo nella misurazione ma anche nella definizione del BTCP.

Una consensus conference di esperti ha sottolineato come la standardizzazione nella terminologia/definizione del BTCP sia condizione necessaria per un adeguato trattamento del problema (16).

Attualmente esistono due strumenti per la valutazione del BTCP: il Breakthrough Pain Questionnaire e l'Alberta Breakthrough Pain Assessment Tool, entrambi in lingua inglese e purtroppo non ancora validati nemmeno nella versione originale.

Per la valutazione delle esacerbazioni si raccomanda di misurare la presenza di picchi di dolore più intenso nelle 24 ore precedenti la rilevazione. In caso di risposta affermativa, approfondire la valutazione al fine di arrivare a una diagnosi di presenza o assenza di dolore episodico intenso secondo una definizione prestabilita.

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

Per la valutazione del sollievo dal dolore dato dai trattamenti si raccomanda l'uso di una scala specifica che rileva l'entità del sollievo nelle 24 ore precedenti la rilevazione; al fine di evitare confusione per il paziente, se l'intensità del dolore è stata rilevata con una scala numerica, per il sollievo si raccomanda di utilizzare una

scala di valutazione verbale (nessun sollievo, sollievo leggero, sollievo moderato, sollievo elevato, sollievo completo).

Un tema affascinante nella rilevazione dei Patient Reported Outcomes (PROMs), riguarda la modalità di rilevarli. Infatti, trattandosi spesso di sintomi, ovvero di elementi vissuti, percepiti e riportati dai pazienti, si è tentato in passato di dare loro una possibilità di rilevazione quanto più oggettivata possibile. Nel caso del dolore, sono stati utilizzati diversi tipi di scale, per esempio, come suggerito anche in queste linee-guida, le scale numeriche (Numerical Rating Scale). Alcuni Autori hanno però rilevato come una riduzione, si ponga il caso, di 2 in una NRS a 11 gradi, da 0 a 10, poteva essere molto significativo per un paziente e molto poco o per nulla per un altro. Sono stati riportati in letteratura indicatori quali Personalized Symptom Goal (PSG), Patient Global Impression (PGI), Minimal Clinically Important Difference (MCID) (17) Personalized Pain Intensity Goal (PPIG), Personalized Pain Goal Response (PPGR) (18). Tali indicatori sono tutti basati sulla soddisfazione del paziente per i risultati raggiunti in base a quelli che si era prefissato all'inizio e vengono poi incrociati con la entità di una riduzione nella scala NRS del dolore o del sintomo perché i pazienti considerino tale riduzione corrispondente a un miglioramento significativo. Nella rilevazione dei PROMs si è quindi, per così dire, partiti dalla soggettività, passati attraverso una oggettività, e tornati ad una soggettività.

Una tipologia particolare di persone che può essere affetta da dolore cronico è rappresentata dai "cancer-survivors". Infatti il dolore era presente tra i 12 indicatori base in una consensus sugli indicatori fondamentali per migliorare la consistenza e la qualità della ricerca in questa popolazione, insieme ad altri Patient Reported Outcome Measures (PROMs). (19) In un recente studio su 115.091 soggetti, la diagnosi di cancro (meno recente degli ultimi due anni) era associata ad un accresciuto AOR di dolore cronico rispetto alla popolazione di controllo (30.8% vs 15.7% AOR, 1.48; 95% confidence interval, 1.38-1.59). I "cancer survivors" avevano una elevata prevalenza di dolore cronico, associato con peggiori outcome mentali, funzionali, e di occupazione (20). Da tali dati esita la necessità di indicazioni specifiche per la gestione del dolore in questo subset di pazienti (21).

5. Barriere ad un corretto trattamento del dolore

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

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

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

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

degli effetti collaterali, insufficienza nel documentare le informazioni sui farmaci utilizzati (orari, dosaggi, farmaci al bisogno, lassativi), scarsa dimestichezza con le appropriate indicazioni delle diverse vie di somministrazione (5).

Per quanto riguarda gli atteggiamenti degli oncologi nei confronti delle cure palliative e della terapia del dolore da cancro, gli studi di Cherny 2003 (6) sugli oncologi europei hanno riportato una serie di limiti che emergevano da una loro autovalutazione sulla propria capacità di gestire i sintomi dei pazienti in fase avanzata, e di collaborare con altri professionisti della sanità. Solo il 33% dei questionari venne restituito, a dimostrazione di un interesse apparentemente non prioritario della maggior parte degli oncologi relativamente a questi aspetti. Solo il 43% degli oncologi rispondenti era coinvolto in modo continuativo nel trattamento dei pazienti in tutte le fasi di malattia, comprese le fasi terminali, solo il 39% conduceva incontri con le famiglie dei pazienti terminali, e solo l'11.8% si diceva in grado di gestire un sintomo frequente in fase avanzatissima di malattia, come il delirium. Osservazioni critiche emergevano sulla formazione conseguita in queste aree, e sulla stima relativa alla percentuali di colleghi oncologi esperti nelle cure palliative. Infine, anche i livelli di collaborazione con Servizi Specialistici di Cure Palliative erano piuttosto limitati (37.8%).

Una "barriera professionale" che sta emergendo in questi ultimi anni è quella relativa al sottoutilizzo degli oppioidi per il loro effetto immunosoppressivo, sia sulla immunità endogena che sulle immunoterapie, e quindi a potenziale impatto negativo sull'andamento della patologia oncologica (7). Una dettagliata analisi della problematica è qui inappropriata. Basti ricordare che i dati riportati in letteratura sono diversi o contraddittori per i diversi oppioidi (alcuni a maggiore, altri a minore, altri ad assente impatto sulla modulazione immunitaria) (8).

I setting sono troppo diversi (in assetto sperimentale, nell'uomo in volontari sani, nell'uomo in postoperatorio, nell'uomo nel dolore cronico oncologico), così come sono diversi gli outcome (fisiologici o clinici) (9). Inoltre gli outcome clinici sono pressochè impossibili da valutare nel loro risultato "netto", in quanto alcuni oppioidi riducono la proliferazione di linee cellulari tumorali in vitro. Infine, gli oppioidi vengono comunque somministrati in presenza di dolore moderato-severo, che è anch'esso immunosoppressivo, e quindi anche in questo caso appare difficile la valutazione "netta" tra lasciare il

paziente con dolore severo e/o trattarlo con farmaci meno efficaci rispetto al trattamento con oppioidi. Lo stesso si potrebbe dire per i glicocorticoidi dati per la dispnea o la cachessia, situazioni "di per sé" a impatto sfavorevole sulla sopravvivenza, in quanto fattori prognostici negativi. Pertanto, è stato riportato un "rischio di raccomandazioni detrimentalmente nella gestione del dolore da cancro", di cui essere consapevoli ed accorti (10). Peraltro, dati contraddittori sono presenti anche sulla attività pro- o anti-angiogenica e a favore o contro la proliferazione in vitro di linee cellulari tumorali da parte di diversi oppioidi (11).

Una ulteriore concausa di barriera professionale è stato il picco di overdose da oppioidi negli Stati Uniti. Nel 2016 la morte da overdose in USA era la causa principale di morte "accidentale" con 65.000 morti all'anno. Nel 20-30% di pazienti che assumevano oppioidi l'uso era inappropriato, e dall'8 al 12% sviluppa un disordine severo. Anche se gli USA rappresentano circa il 5% della popolazione mondiale, utilizzano 80% dell'ossicodone mondiale e il 90% di idrocodone mondiale. Le prescrizioni di oppioidi hanno avuto il loro picco nel 2012, quando sono state effettuate 259 milioni di prescrizioni di oppioidi a uso terapeutico. Il numero di prescrizioni in quell'anno ha avuto il picco massimo, ma pur calando di circa il 20% da allora a oggi, le overdosi da oppioidi continuano a crescere, per l'aumento dell'utilizzo di oppioidi senza prescrizioni. Le overdosi da farmaci prescritti sono intorno al 30% del totale di tutti i casi di overdose. Di tutte le prescrizioni effettuate, solo l'1% era fatta da oncologi (12). Negli Stati Uniti, quindi, si è assistito a una evoluzione culturale di questo tipo. Inizialmente, le non prescrizioni di oppioidi terapeutici per i cosiddetti "falsi miti" della morfina. Poi, una "denuncia" da parte dei terapisti del dolore e dei palliativisti di questi falsi miti e un invito all'utilizzo di oppioidi più largo possibile come segno di "civiltà" nell'affrontare il dolore. A questa inversione di rotta, ovviamente piena di ragioni, ma talora aspecifica ed aculturalizzata, si è purtroppo affiancata la inappropriata promozione pianificata e su larga scala di aziende farmaceutiche con toni e modi propri del business e non di una informazione corretta. A un certo punto, si è purtroppo assistito ad una retromarcia nella prescrizione degli oppioidi, per i dati sopra esposti, con una restrizione "di ritorno" della disponibilità di oppioidi, tanto da configurare un vero e proprio contingentamento degli oppioidi ("opioid shortage"), anche per i pazienti oncologici che ne necessitavano in modo basato sulla evidenza, con ricadute assolutamente negative sulla gestione del dolore cronico oncologico. Oggi è il momento di una nuova presa di coscienza da parte dei professionisti sui vantaggi degli

oppioidi, sulla presenza di rischi nel loro utilizzo (in particolare nel trattamento del dolore cronico non oncologico), della differenza tra uso voluttuario, uso terapeutico, e uso che da terapeutico rischia di divenire voluttuario. È quindi richiesta una "giusta" riflessione. In questo senso, la cultura dei professionisti è assolutamente un fattore fondamentale. Gestire i pazienti con screening dedicati e con stratificazione per livelli di rischio di comportamenti di NMOU (Non Medical Opioid Use) e addirittura di SUD (Substance Use Disorders) da una parte, ma anche proseguimento del ruolo di "advocacy" dei pazienti oncologici perché, quando indicato ed appropriato, possano fare uso degli oppioidi senza limitazioni inadeguate (13).

Le barriere correlate ai pazienti (e alle loro famiglie) sono state identificate e descritte:

- Riluttanza a riportare il dolore nel timore di "distrarre" l'attenzione dei curanti nell'affrontare il problema vissuto come prioritario, cioè la lotta contro la malattia neoplastica;
- Dolore considerato come intrinsecamente correlato con il cancro e fatalisticamente accettato, nella convinzione che non possa essere eliminato; -percezione che l'ammissione di un più elevato livello di dolore corrisponda alla presa d'atto di una progressione della patologia oncologica, e conseguente atteggiamento di rimozione;
- Timore di non essere considerato un "bravo" paziente;
- Riluttanza ad assumere i farmaci antidolorifici (gli oppiacei, in particolare), in seguito ai ben noti "falsi miti" sugli oppiacei stessi: paura della dipendenza psicologica e/o timore di essere considerati dei tossicodipendenti, timore della tolleranza, della dipendenza fisica, e degli effetti collaterali. L'insieme di questi fattori può condizionare la scelta di sopportare il dolore il più possibile, di assumere il minor numero possibile di medicine prolungando la strategia di trattamento al bisogno e rifiutando quella ad orari fissi (4-5).

Tutte queste barriere possono essere rilevate sistematicamente tramite strumenti ad hoc, quale il Barriers Questionnaire, basato sull'analisi di quattro fattori: effetti fisiologici, fatalismo, comunicazione, ed effetti collaterali (14).

Dallo studio di Reid 2008 (15) emerge che spesso le paure, le convinzioni, e le attitudini del medico curante verso gli oppioidi influenzano grandemente l'atteggiamento dei pazienti e delle loro famiglie. Se il medico

considera l'utilizzo di oppioidi un segno di morte imminente, relegandoli quindi alle fasi terminali di malattia, ritiene la morfina "l'ultima spiaggia terapeutica", addirittura nella convinzione che il loro uso possa accelerare la morte (nonostante le schiacciati evidenze di sicurezza degli oppioidi) tali errate convinzioni saranno trasmesse anche al paziente e ai familiari. Molti anni di educazione sanitaria hanno prodotto un risultato modesto perfino nella patria delle cure palliative, il Regno Unito. Rimane tuttora vivo il problema che un elevato numero di oncologi tende ancora oggi a riservare il trattamento con oppioidi alle fasi terminali di malattia.

Una visione della gestione del dolore e delle cure palliative come opzione positiva da offrire in simultanea alle cure antineoplastiche, e non solamente collegata alle fasi terminali di malattia, necessita di essere ulteriormente promossa e diffusa (16-18).

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

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

In secondo luogo, è stato rilevato che le dosi di oppioidi necessarie ad alleviare il dolore sono largamente variabili da individuo a individuo, ed è stato suggerito che una predisposizione genetica del singolo individuo influenzi la risposta agli oppioidi (oltre che, come è stato dimostrato, la percezione del dolore).

Vi è infatti una sia pure limitata evidenza di correlazione fra alcuni polimorfismi di geni umani e una variabilità nella analgesia e negli effetti collaterali da oppioidi per il trattamento del dolore moderato-severo.

Gli studi hanno indagato l'effetto di polimorfismi singoli in geni candidati o associati in più di un gene, sia per l'analgesia che per altri effetti da oppioidi. I geni più indagati sono quelli che codificano per il recettore mu (OPRM1 o MOR-1), per le "glicoproteine trasportatrici di oppioidi" (MDR1), per i sistemi modulatori dell'analgesia oppiacea (COMT), e per gli enzimi epatici metabolizzatori dei farmaci, in particolare in relazione alla glucuronazione della morfina ad opera della UDP-glucuroniltransferasi (UGT)2B7. Finora, comunque, dagli studi preliminari effettuati, non emerge chiara evidenza che i markers genetici possano esser utilizzati per predire l'efficacia degli oppioidi o l'entità degli effetti collaterali.

Per di più, essendo improbabile l'identificazione, in ogni paziente, di un solo step biologico alterato, è possibile che un'eventuale terapia individualizzata nel singolo paziente debba essere una “multitargeted therapy”, per quanto riguarda il bersaglio specifico da raggiungere a livello biomolecolare (19-20).

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

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

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

6. Ruolo palliativo ed antalgico delle terapie mediche antitumorali

Lo sviluppo di nuove molecole dirette contro specifici target molecolari, e l'introduzione in clinica della immunoterapia, rendono oggi disponibili opzioni di cura anche per malati oncologici considerati fino a pochi anni fa non curabili. Un numero infatti sempre maggiore di pazienti in fase metastatica risulta oggi “potenzialmente” guaribile: a questi pazienti vanno pertanto offerte tutte le cure disponibili per perseguire una possibile guarigione, compreso l'arruolamento in trial clinico.

Alla luce di ciò, il ruolo palliativo delle terapie mediche oncologiche deve essere riconsiderato. Sebbene infatti la pratica clinica registra un ruolo positivo della terapia antitumorale sul dolore causato dal tumore, non ci sono ad oggi studi controllati a conferma di questa suggestione.

L'ESMO nel 2015 ha validato uno strumento per stratificare l'entità del beneficio clinico che emerge dagli studi registrativi con utilizzo di nuove molecole per la malattia metastatica (intento non guaritivo), inserendo tra i parametri di valutazione, anche le variazioni in qualità della vita (QoL), e la valutazione della tossicità dei farmaci utilizzati (1). Purtroppo però, meno del 10% degli studi registrativi riportano l'impatto sulla QoL dei nuovi farmaci, e la valutazione delle tossicità, o dei sintomi correlati al tumore, compreso il dolore, non sempre sono rilevati attraverso gli strumenti più idonei, i patient reported outcomes (PROs) (2-3).

Inoltre, anche qualora gli studi valutino, attraverso strumenti validati, anche le variazioni della QoL dei pazienti in corso di trattamento, il dolore viene rilevato come una delle variabili, ma non con l'utilizzo di scale ad hoc, validate. Non ci sono pertanto dati di letteratura a supporto di un beneficio sul dolore da cancro determinato dai trattamenti oncologici ai pazienti in fase metastatica. Ciò impone di valutare sempre, per ogni paziente, l'entità del dolore e trattarlo con adeguata terapia antalgica, indipendentemente dal trattamento oncologico scelto, e dalla linea di trattamento effettuato. E' inoltre sempre indicato in pazienti in fase metastatica avanzata, un approccio di cure simultanee per garantire il controllo sistemico dei sintomi, dolore in particolare (4).

È inoltre auspicabile che ogni nuovo studio condotto in pazienti in fase metastatica, con intento non guaritivo, utilizzi strumenti validati di misurazione delle variabili di QoL (es. EORTC- QoL-C30), le scale di valutazione del dolore, e i PROMs, al fine di meglio valutare l'entità complessiva del beneficio clinico dello studio rispetto alla terapia standard. Il beneficio in QoL, a parità di efficacia dei trattamenti, deve essere considerato nella scelta terapeutica (5). L'utilizzo sistematico di questi test permetterebbe di intercettare non solo l'entità del beneficio soggettivo su più parametri, dolore compreso, del paziente, ma anche, a parità di efficacia, di far emergere la eventuale preferenza del paziente per un trattamento rispetto ad un altro.

7. Strategia di gestione del dolore

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

terapeutico in quanto, in assenza di effetto terapeutico aggiuntivo, aumentano, per contro, gli effetti collaterali.

I farmaci vanno somministrati secondo alcune regole semplici e condivise:

- Somministrazione a orari fissi, alla quale va necessariamente associata una previsione di necessità di somministrazione al bisogno;
- Per bocca: questa seconda indicazione può essere intesa in senso letterale, o nella accezione “nella modalità meno invasiva e più accettabile per il paziente”; in questo senso troverebbero spazio le formulazioni transdermiche, che alla luce di una recente revisione di letteratura sarebbero vantaggiose rispetto alla via orale in termini di alcuni effetti collaterali e di preferenza per il paziente (2);
- Individualizzata (mirare le dosi in base alle caratteristiche del paziente fino alla dose minima efficace);
- Con attenzione ai dettagli (dettagliare dosi, orari, effetti collaterali).

Nel corso degli anni sono state effettuate alcune osservazioni critiche alla Scala WHO, e la stessa WHO ha identificato del tutto recentemente aree passibili di ulteriore verifiche scientifiche (3). In primo luogo, se ne è stigmatizzato l'utilizzo schematicamente “progressivo”: secondo questa prospettiva critica, un paziente che si presenti con dolore severo, non necessariamente deve “passare” sequenzialmente attraverso tutti e tre gradini, ma è stato suggerito che possa assumere farmaci del secondo e terzo gradino fin dall'esordio, a dosaggi opportuni, in base all'intensità del dolore (4-5). Un attacco ancora più radicale portato alla strategia nel suo complesso è rappresentato dall'accusa di essere costruita solo in base all'intensità del dolore, e non ai meccanismi patogenetici dai quali è provocato (6). Bisogna affermare, però, che tale critica non appare del tutto fondata, in quanto la scala prevede, in ciascun gradino della stessa, il possibile utilizzo di farmaci adiuvanti, proprio in funzione del meccanismo doloroso sottostante.

I farmaci adiuvanti sono definiti come “farmaci non specificamente analgesici ma che, nel contesto del dolore da cancro, possono contribuire all'ottenimento di una riduzione del dolore” (esempi: anticonvulsivanti, antidepressivi, corticosteroidi): essi possono essere associati ai farmaci di tutti e tre i gradini della scala analgesica.

Oggi si tende a completare la scala con ulteriori due steps, quello relativo al cambio di oppioidi e/o di via di somministrazione non invasiva (transdermica, sottocutanea, endovenosa) e quello, indicato in una

percentuale che si aggira intorno al 2.7-5.4% di pazienti (7), relativo ad approcci antalgici invasivi, attraverso interventi di neurolesione o neuro modulazione (Fig. 2). Il cambio di via non-invasiva e/o di oppioide sono stati descritti come necessari in una maggioranza di pazienti, fino all'80% dei pazienti sottoposti a trattamento antidolorifico, fra cui la sottopolazione con dolore difficile che rappresenta il 10-15% del totale, con un risultato positivo in più del 50% in una recente revisione di letteratura (8).

Nel 2012 è stato pubblicato l'aggiornamento delle Linee-Guida EAPC sull'utilizzo degli oppioidi nel dolore da cancro. La strategia di base rimane quella relativa al WHO, ma con una serie di approfondimenti dettati dalle evidenze cliniche più recenti (9).

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

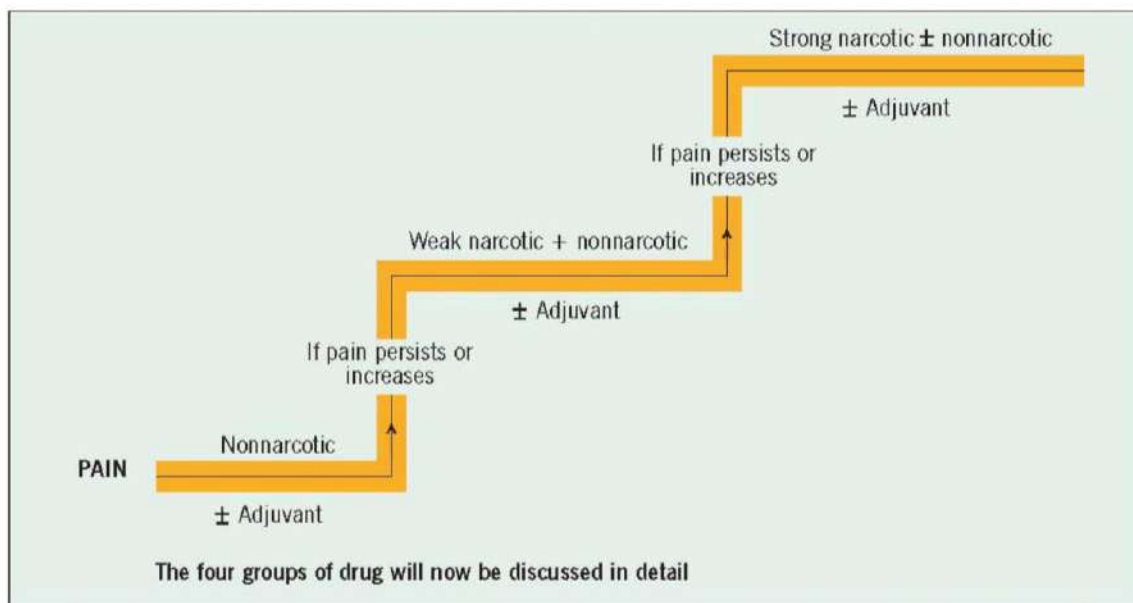


Figura 1: La scala analgesica OMS a tre gradini nella sua formulazione originale



Figura 2: Strategia terapeutica antalgica basata sulla scala analgesica a tre gradini dell'OMS

8. Farmaci antinfiammatori non steroidei (FANS) e paracetamolo

Quesito 1: *Nel paziente oncologico in fase avanzata di malattia, con dolore di diversa etiologia sono raccomandati FANS e paracetamolo nel trattamento del dolore da cancro?*

È stata eseguita una ricerca bibliografica della letteratura sulle banche dati di Medline ed Embase. Dopo la rimozione dei duplicati e l'acquisizione dei full-text sono stati inclusi tre studi. (Vedi *Appendice 2: Strategia di ricerca e PRISMA Flow di selezione degli studi*).

I FANS ed il paracetamolo (Tab. 5) sono considerati parte integrante della terapia del dolore da cancro (1-2). La revisione sistematica di Derry ha valutato l'efficacia analgesica dei FANS nel trattamento dei pazienti oncologici, con dolore da moderato ad intenso, includendo studi di associazione con oppioidi ed altri FANS in cieco (3). Lo studio, eseguito ad aprile 2017, è stato condotto su un campione di 949 pazienti osservati in undici studi (otto in doppio cieco, due in singolo cieco ed uno aperto) in cui è stato confrontato il solo FANS, somministrato per via orale, con placebo o altro analgesico (ad es paracetamolo, altro FANS, o un oppioide) oppure FANS somministrato per via orale associato ad un oppioide rispetto alla stessa dose di solo oppioide. Nessuno degli studi inclusi ha confrontato un FANS con placebo o FANS più oppioide con la stessa dose di

solo oppioide. Ad eccezione di un unico studio che ha incluso esclusivamente pazienti con cancro osseo, tutti gli altri includevano pazienti con vari tipi di neoplasie, uno dei quali donne con cancro al seno. Laddove riportato, l'età media era dai 52 ai 70 anni (fascia di età da 30 a 89 anni). Sono stati considerati includibili tutti gli studi randomizzati condotti su pazienti maggiorenni (18 anni o più) con dolore cronico da cancro di qualsiasi intensità, di durata pari o superiore a cinque giorni, con un minimo di venticinque partecipanti per gruppo di trattamento. L'obiettivo della revisione di Derry era valutare l'efficacia dei FANS orali nel dolore cronico oncologico (non post-operatorio) negli adulti e gli eventi avversi riportati durante il loro utilizzo. Gli outcomes primari erano: numero di partecipanti con riduzione del dolore uguale o maggiore al 50%; uguale o maggiore al 30%; numero di partecipanti con dolore che non peggiora rispetto al lieve; numero di partecipanti con Patient Global Impression of Change (PGIC) di molto migliorato o molto molto migliorato (o formulazione equivalente; una riduzione del dolore con PGIC del 30% o superiore rispetto al basale). Gli outcomes secondari, rispetto a cui nessuno studio riporta vantaggi, consideravano la qualità della vita, l'uso di farmaci di salvataggio (BTCP), la soddisfazione o preferenza del paziente, eventi avversi comuni quali effetti del trattamento sulla sonnolenza, sull'appetito o sulla sete, il ritiro per mancanza di efficacia o per eventi avversi gravi (inclusa la morte). Dalla revisione emerge la variabilità della risposta dei pazienti alla somministrazione di FANS, (3% Minotti 1989; 26% Pannuti 1999, 52% Rodriguez 1994; 51% Rodriguez 2003), l'impossibilità di confrontare FANS versus FANS (bassa qualità di evidenza) ed un FANS con un oppioide (bassa qualità di evidenza). I principali eventi avversi evidenziati nei diversi studi erano sonnolenza (11%), perdita di appetito (14%), sete o secchezza delle fauci (15%) tra i FANS e sonnolenza (23%), anoressia (17%), secchezza delle fauci (17%) tra gli oppioidi (4).

Limiti: durata limitata del trattamento (indirectness), non recente pubblicazione di molti articoli inclusi nella revisione (publication bias), eterogeneità del fenotipo del dolore (es dolore oncologico osseo, neuropatico e non neuropatico) e per l'alto rischio di bias presente negli studi analizzati spesso eseguiti in open-label e mono-cieco (non adeguata modalità di randomizzazione, dati sugli esiti talora incompleti).

La revisione di Magee del 2019 (5), il cui obiettivo è quello di valutare l'efficacia dei FANS nella gestione del dolore oncologico (FANS vs placebo, FANS vs altri FANS, FANS vs oppioidi, FANS in associazione ad oppioidi), è stata condotta su un campione di 364 pazienti osservati in trenta studi randomizzati controllati

(RCT) o controllati in doppio cieco che considerano il ruolo di FANS per la gestione del dolore correlato al cancro. Le pubblicazioni sottoposte a metanalisi sono state raggruppate in base alla classificazione dei farmaci del braccio di confronto degli studi (placebo, altri FANS, analgesici oppioidi) e confrontate per: disegno dello studio, durata del trattamento, durata del follow-up, regimi di dosaggio dei farmaci, vie di somministrazione, tipologia di cancro e fenotipi di dolore. I parametri più spesso utilizzati per l'analisi sono stati: differenza di intensità del dolore sommata media (SPID), sollievo totale dal dolore medio (TOPAR), percentuale dei partecipanti che riportano un sollievo dal dolore superiore al 50%.

Tali lavori hanno mostrato risultati molto variabili. Sette studi, che includevano 509 pazienti, hanno analizzato l'efficacia dei FANS (aspirina o altri FANS tradizionali) vs placebo (nessuno studio è stato condotto con i COX2). Ognuna di tali pubblicazioni riportava dosi singole di agenti analgesici ed ha dimostrato la superiorità analgesica dei FANS rispetto al placebo (6-12), e l'equivalenza tra i diversi FANS (13-21). Nonostante nove pubblicazioni che coinvolgono 777 partecipanti, non ci sono sufficienti dati disponibili per suggerire che un FANS è superiore ad un altro (maggior parte dei risultati non ha riportato differenze significative tra i farmaci indagati).

Nella valutazione dell'efficacia dei FANS rispetto agli oppioidi non è stato possibile porre considerazioni a causa dell'eterogeneità degli studi nel disegno, nella durata del follow-up e nella misurazione dei risultati.

I risultati degli otto studi variano notevolmente (due studi hanno rilevato vantaggio degli oppioidi, tre studi hanno rilevato vantaggio dei FANS, i rimanenti tre non hanno rilevato significative differenze).

Dei cinque studi che hanno valutato l'efficacia analgesica dei FANS vs FANS ed oppioidi, solo due hanno evidenziato che l'associazione FANS ed oppioide ha determinato un risultato superiore in efficacia analgesica o una riduzione del numero dei pazienti che escono dallo studio per analgesia inadeguata (di cui solo uno con risultati statisticamente significativi Moertel CG 1974), mentre i rimanenti tre studi non hanno mostrato alcuna differenza significativa tra i due gruppi.

Limiti: imprecisione delle stime, lavori spesso datati (con più di venti anni dalla pubblicazione), eterogeneità della popolazione in studio, nella natura del dolore oncologico, nella durata variabile dell'intervento (es da singola dose vs tre settimane di studio) (indirectness).

La Bayesian Network Meta-Analysis di Huang 2019, condotta su studi randomizzati controllati (RCT) che confrontano qualsiasi tipo di farmaco e/o loro combinazione nel trattamento del dolore oncologico cronico, ha analizzato un campione di 10.003 pazienti osservati in 81 RCT, per un totale di dieci classi di farmaci: placebo (23 RCT), oppioidi (classe O; 13 RCT) e le terapie combinate (classe M; 9 RCT) sono state le tre classi più comunemente indagate (22). Sono considerati includibili tutti i RCT condotti su pazienti con dolore da cancro con età maggiore o uguale a 18 anni e che confrontano qualsiasi strategia farmacologica sistemica (monoterapia e/o combinazione degli stessi, comprese vie di somministrazione orale, transdermica, endovenosa e sottocutanea). L'età dei pazienti inclusi variava da 25,0 a 71,5 anni, con un'età media di 58,4 anni, e la percentuale maschile dei partecipanti variava dal 17,1% all'86,0%, (media del 51,7%).

La durata del follow-up variava da sei ore a ad un anno, con una durata media di quattordici giorni. L'outcome primario era l'efficacia globale riportata come odds ratio (OR). L'outcome secondario era il cambiamento nell'intensità del dolore riportata come differenza media standardizzata (SMD). La meta-analisi a coppie che confronta ciascuna classe di farmaci versus placebo ha rivelato che gli analgesici non oppioidi (classe A; OR, 0,23; 95% CI, da 0,08 a 0,56) erano significativamente superiore al placebo, tutte le altre classi invece erano statisticamente equivalenti. I valori OR della rete in pool indicano che analgesici non oppioidi (classe A; rete OR, 0,30; 95% CRI, da 0,13 a 0,67), FANS (classe N; rete OR, 0,44; 95% CRI, da 0,22 a 0,90) ed oppioidi (classe O; rete OR, 0,49; 95% CRI, da 0,27 a 0,86) hanno mostrato globalmente un'efficacia significativamente superiore rispetto al placebo. Dalla metanalisi è emerso come i FANS e gli oppioidi sono le classi di farmaci più efficaci per il controllo del dolore nel paziente oncologico. Tuttavia i risultati mostrano differenze significative nell'efficacia suggerendo come alcuni analgesici non oppioidi ed i FANS possono essere altrettanto efficaci come gli oppioidi nella gestione del dolore cronico da cancro.

Limiti: Dalla Bayesian Network Meta-Analysis di Huang (22) è emerso come la maggioranza degli RCT inclusi aveva un basso rischio di bias (80,2% in possesso di una valutazione complessiva di 7/12 o superiore). La suddetta metanalisi presenta diversi limiti quali l'inclusione di studi non simili e l'eterogeneità non statistica (es: differenze nei farmaci all'interno delle classi di farmaci, le differenze nei contesti di studio) che sono difficili da quantificare. A tal motivo sono stati raggruppati attraverso valutazioni soggettive i RCTs nell'ipotesi che i farmaci entro ogni classe di farmaci fossero abbastanza simili da giustificare il

raggruppamento senza considerare la possibile eterogeneità di classe. Lo studio rileva una significativa eterogeneità ($t_{2.50\%}$) con diverse classi di farmaci (efficacia globale: classi A e M; intensità del dolore: classi A, C, D, M, N, e O), non riscontrando alcuna eterogeneità significativa nelle singole meta-analisi di rete basate sul trattamento. Sebbene l'analisi del modificatore dell'effetto abbia rivelato che l'età e la durata del follow-up hanno contribuito all'eterogeneità osservata nell'analisi di efficacia globale, è possibile che l'eterogeneità intra-classe di farmaci possa avere contribuito alla eterogeneità globale osservata nell'analisi dell'intensità del dolore. Da rilevare inoltre come un solo studio ha analizzato i diversi confronti tra singoli farmaci inclusi nella meta-analisi di rete (o vs placebo o altro farmaco). Sebbene la valutazione del rischio di distorsione Cochrane ha mostrato che l'80,2% degli RCT inclusi hanno basso rischio di bias, le valutazioni basate sul GRADE hanno rivelato sospetta imprecisione in entrambe le meta-analisi di rete. Includendo molti studi di piccola dimensione, in tali metanalisi si rileva un possibile rischio di sovrastima dimensionale, perché è più probabile che le riviste pubblichino studi con effetti di grandi dimensioni. Pertanto, alla luce delle suddette considerazioni, l'efficacia di farmaci come lidocaina, pregabalin, ketorolac, trometamina, ketoprofene e di associazioni quali codeina più aspirina rispetto al placebo potrebbe essere stata sopravvalutata a causa dei bias.

Bilancio beneficio/danno: Non c'è evidenza che supporti l'utilizzo dei FANS, da soli o in combinazione agli oppioidi, nei tre gradini della scala OMS del dolore; con prove di qualità molto bassa di un beneficio nel dolore oncologico moderato grave. Tuttavia, nonostante la bassa qualità dei dati il ruolo dei FANS va considerato nelle strategie per il controllo del dolore oncologico.

In conclusione, si può affermare che l'utilizzo dei FANS è potenzialmente efficace nel trattamento del dolore da cancro.

Qualità globale delle prove	Raccomandazione clinica	Forza della raccomandazione
MOLTO BASSA	Nel paziente oncologico in fase avanzata di malattia, con dolore di diversa etiologia, la somministrazione di FANS e paracetamolo può essere presa in considerazione per periodi limitati e con attenzione ai possibili effetti collaterali (3-5).	Condizionata a favore
COI: nessun conflitto dichiarato		

9. Ruolo degli oppioidi

OPPIOIDI CLASSIFICATI AL II SCALINO

Quesito 2: *Il trattamento del dolore da cancro lieve/moderato deve essere effettuato con oppioidi classificati al II scalino delle linee guida del WHO come codeina o tramadolo?*

È stata eseguita una ricerca bibliografica della letteratura sulle banche dati di Medline ed Embase. Dopo la rimozione dei duplicati e l'acquisizione dei full-text sono stati inclusi due studi. (Vedi *Appendice 2: Strategia di ricerca e PRISMA Flow di selezione degli studi*)

Gli oppioidi del II scalino sono tradizionalmente usati per il dolore moderato da cancro (1).

Nella revisione sistematica Cochrane (2) di Straube pubblicata nel 2014 sulla codeina da sola o in combinazione con il paracetamolo sono stati inclusi 15 studi con una popolazione totale di 721 pazienti con dolore da cancro.

Tre studi (3-5) investigavano l'associazione codeina-paracetamolo verso idrocodone+paracetamolo, tramadolo+paracetamolo e tramadolo da solo, mentre negli altri 12 studi la sola codeina era confrontata con antiinfiammatori (ketorolac, acido acetilsalicilico, ibuprofene), altri oppioidi (morfina, ossicodone) o tetraidrocannabinolo.

La percentuale di pazienti in trattamento con codeina che riportavano almeno il 50% di riduzione del dolore rispetto al basale (outcome principale) variava dal 100% (6) al 23% (7).

Nessuno di questi studi però prevedeva un braccio con la sola codeina impedendo di fatto di verificare se l'effetto analgesico della combinazione fosse più grande di quello della codeina usata come singolo agente.

I dati disponibili indicano che la codeina è più efficace del placebo, ma con un aumento del rischio di nausea, vomito e stipsi. Incertezza rimane riguardo all'entità dell'effetto analgesico e alla sicurezza e tollerabilità a lungo termine (2).

Limiti: rischio di distorsione (selection, performance, detection, attrition e selective reporting bias) e imprecisione (bassa numerosità campionaria).

Nella revisione sistematica Cochrane (8) di Wiffen pubblicata nel 2017 sul tramadolo da solo o in combinazione con il paracetamolo sono stati inclusi 10 studi con una popolazione totale di 958 pazienti con dolore da cancro. In uno studio (9) il tramadolo veniva confrontato con il placebo, in Bono 1997 e Brema

1996 (10-11) con la buprenorfina, in Rodriguez 2007 (5) con codeina+paracetamolo, e in tre studi con la morfina orale (12-14). In questi ultimi studi la percentuale di pazienti in trattamento con tramadolo che riportavano almeno il 50% di riduzione del dolore rispetto al basale (outcome principale) era del 42% versus l'82% dei pazienti in terapia con morfina.

Lo studio di Bandieri (14), incluso nella revisione, prevedeva il confronto tra basse dosi di morfina e oppioidi deboli (codeina+paracetamolo, tramadolo da solo, tramadolo+paracetamolo), ma dei 122 pazienti arruolati nel gruppo oppioidi deboli solo 23 pazienti ricevevano tramadolo (4 con paracetamolo, 19 da solo). In questo studio, il 47% pazienti nel gruppo oppioidi deboli aveva una riduzione del dolore di almeno il 30% rispetto al basale contro l'82% dei pazienti nel gruppo morfina a basse dosi.

Solo un RCT ha fornito dati diretti sugli oppioidi del II scalino e non ha mostrato differenze in efficacia tra tramadolo, codeina più paracetamolo, e idrocodone più paracetamolo, sebbene il tramadolo fosse associato a più effetti collaterali (5).

Limiti: rischio di distorsione (selection, performance, detection, attrition e selective reporting bias) e imprecisione (bassa numerosità campionaria).

Bilancio beneficio/danno: le evidenze indicano che la codeina può ottenere buoni livelli di sollievo del dolore ed è più efficace del placebo nel trattamento del dolore da cancro, ma con maggiori effetti collaterali.

Ci sono evidenze limitate e di qualità molto bassa che il tramadolo sia efficace sul sollievo del dolore in pazienti affetti da cancro.

Qualità globale delle prove	Raccomandazione clinica	Forza della raccomandazione
MOLTO BASSA	Per i pazienti con dolore lieve-moderato o per quelli il cui dolore non è adeguatamente controllato dal paracetamolo o dai FANS dati regolarmente per os, la somministrazione orale di un oppioide del II scalino (es. codeina, tramadolo) può essere presa in considerazione (2-3)	Condizionata a favore
COI: nessun conflitto dichiarato		

Quesito 3: Il trattamento del dolore da cancro lieve/moderato può essere effettuato con basse dosi di morfina o basse dosi di ossicodone?

È stata eseguita una ricerca bibliografica della letteratura sulle banche dati di Medline ed Embase. Dopo la rimozione dei duplicati e l'acquisizione dei full-text sono stati inclusi quattro studi. (Vedi *Appendice 2: Strategia di ricerca e PRISMA Flow di selezione degli studi*)

La scala analgesica dell'OMS prevede una sequenza a gradini in base all'intensità del dolore. Dolore lieve trattato con farmaci non oppioidi (FANS e paracetamolo) al I scalino, dolore lieve-moderato con oppioidi deboli (codeina e tramadolo) al II scalino e dolore moderato-severo con oppioidi forti al III scalino.

Nonostante la diffusione e l'utilizzo capillare di questa scala, alcuni Autori hanno criticato questa sequenza e in particolare l'utilità del II scalino tant'è che in alcune linee guida internazionali (1) si apre alla possibilità di utilizzare morfina o ossicodone a basse dosi nel trattamento del dolore oncologico da lieve a moderato sebbene l'evidenza di tale raccomandazione sia debole.

Nella pratica clinica, il II gradino della scala analgesica della WHO è spesso bypassato in favore di oppioidi forti, anche se la questa strategia non è supportata da una forte evidenza scientifica.

Infatti sono pochi gli studi che hanno investigato questa modalità di approccio terapeutico e, in particolare, due studi randomizzati e controllati che hanno arruolato 92 e 54 pazienti (15-16) utilizzando i classici tre scalini della scala OMS versus un nuovo approccio terapeutico a due scalini (omettendo il secondo) e uno studio prospettico (17) su 110 pazienti trattati con morfina a basse dosi (10-15 mg/die). Nello studio di Marinangeli (15) i pazienti trattati con il nuovo schema avevano un sollievo del dolore significativamente migliore rispetto a quelli trattati con i classici 3 scalini ($p=0.041$) così come nello studio di Maltoni (16), la percentuale dei giorni con dolore peggiore ≥ 5 (22.8 vs 28.6%, $p<0.001$) era a favore del nuovo approccio terapeutico a due scalini.

In generale questi studi hanno riportato una buona efficacia e tollerabilità anche se i risultati sono inficiati dalla scarsa numerosità campionaria, da un potere statistico insufficiente e anomalie nella selezione.

Un più recente studio randomizzato pubblicato nel 2016 da Bandieri 2006 (14) su 240 pazienti con dolore moderato da cancro, ha dimostrato che basse dosi di morfina orali riducono significativamente il dolore rispetto agli oppioidi deboli con una simile tollerabilità e un effetto più precoce. L'obiettivo principale era il

numero di pazienti responder, definiti come pazienti con una riduzione del 20% dell'intensità del dolore rispetto al basale. L'88.2% dei pazienti nel gruppo morfina a basse dosi e il 57.7% dei pazienti nel gruppo oppioidi deboli sono stati definiti responder (odds risk, 6.18; 95% CI, 3.12 a 12.24; $p < .001$).

Limiti: bassa numerosità campionaria (imprecisione), potere statistico insufficiente e selection bias.

Bilancio beneficio/danno: L'evidenza emersa da questi studi dimostra che oppioidi forti a basse dosi possono essere utilizzati in pazienti con dolore da cancro opioid-naive e che in alcuni pazienti il sollievo dal dolore potrebbe essere migliore che in quelli che lo raggiungono con i farmaci del II scalino.

Qualità globale delle prove	Raccomandazione clinica	Forza della raccomandazione
BASSA	Per i pazienti con dolore da lieve a moderato o per quelli il cui dolore non è adeguatamente controllato dal paracetamolo o dai FANS dati regolarmente per os, l'utilizzo di morfina o ossicodone a basse dosi somministrati oralmente può essere preso in considerazione (4;6-8).	Condizionata a favore
COI: nessun conflitto dichiarato		

OSSICODONE IN ASSOCIAZIONE A PARACETAMOLO

Tra i farmaci oppioidi che si possono utilizzare per il trattamento del dolore oncologico moderato-severo si registra la combinazione tra ossicodone e paracetamolo.

In commercio si trovano compresse di ossicodone a immediato rilascio a un dosaggio di 5, 10 o 20 mg combinate a una dose fissa di paracetamolo (325 mg).

Alcuni studi hanno indagato l'utilizzo di questa combinazione (1-3) dimostrandone un ottimo profilo in termini di efficacia e sicurezza.

In particolare lo studio di De Santis 2021 (1) ha valutato l'efficacia nel trattamento del dolore moderato-severo della combinazione ossicodone-paracetamolo da sola (gruppo A) o insieme ad altri oppioidi forti (gruppo B). La media dell'intensità del dolore era 3.2 NRS (95% CI=3.0-3.3) nel gruppo A e 2.9 NRS (95%

CI=2.7–3.2) ($p=0.17$); nessuna differenza statisticamente significativa per quanto riguarda gli effetti collaterali.

TAPENTADOLO

Il tapentadolo è un farmaco che ripropone la combinazione dell'effetto agonista oppioide con quello di inibizione del reuptake della noradrenalina. Per le caratteristiche di dosaggio si presta a coprire un range sovrapponibile a quello dei farmaci del II scalino e del III scalino fino a dosi moderate.

Una revisione della Cochrane (1) pubblicata nel 2015 e una più recente pubblicata nel 2017 (2) hanno individuato 4 RCTs con 1029 pazienti. Tutti gli studi avevano lo stesso disegno a gruppi paralleli e prevedevano una fase iniziale di titolazione seguita da una di mantenimento. Le informazioni sull'efficacia e la tollerabilità del tapentadolo che si evincono da questi studi sono limitate e di bassa qualità.

Le conclusioni degli autori sono simili in tutti i lavori, cioè è dimostrata la non inferiorità del tapentadolo rispetto al comparator con un miglior profilo gastroenterico, ma bisogna tener conto dei bias che potrebbero influenzare l'interpretazione dei risultati (disegno dello studio, drop out rate, limiti di inferiorità).

OPPIOIDI CLASSIFICATI AL III SCALINO

Quesito 4: *Il trattamento del dolore da cancro da moderato a forte deve essere effettuato con oppioidi classificati al III scalino delle linee guida del WHO come morfina, fentanyl, buprenorfina, ossicodone, metadone ed idromorfone?*

È stata eseguita una ricerca bibliografica della letteratura sulle banche dati di Medline ed Embase. Dopo la rimozione dei duplicati e l'acquisizione dei full-text sono stati inclusi sei studi. (Vedi *Appendice 2: Strategia di ricerca e PRISMA Flow di selezione degli studi*).

Tre revisioni sistematiche della letteratura, una sulla morfina, una sull'ossicodone e una sull'idromorfone supportano l'uso di questi oppioidi orali per il trattamento del dolore da cancro (1-3).

La revisione Cochrane di Wiffen pubblicata nel 2016 (1) su un campione di 4241 pazienti osservati in 62 studi confrontava diverse formulazioni di morfina rispetto a placebo, formulazioni alternative di morfina o altri oppioidi del III scalino, avente come obiettivo la valutazione del sollievo del dolore e dei patient reported outcome. I risultati emersi in questa revisione dimostrano che la morfina orale funziona bene nel

dolore da cancro, con oltre il 90% dei pazienti con un dolore non peggiore di quello lieve, dove questo è stato riportato.

Limiti: rischio di distorsione (performance bias) e imprecisione delle stime per bassa numerosità campionaria.

La meta-analisi di Schmidt-Hansen pubblicata nel 2018 (2) su un campione di 2648 pazienti osservati in 23 studi randomizzati ha mostrato una sostanziale sovrapponibilità tra ossicodone rispetto a morfina, fentanyl transdermico e idromorfone nella valutazione dell'intensità del dolore: ossicodone-morfina: Standardised mean difference (SMD) 0.14, 95%CI 0.01-0.27, I²=7%; ossicodone-fentanyl transdermico: SMD 0.02, 95%CI -0.19-0.24, I²=0%; ossicodone-idromorfone: SMD -0.13, 95%CI -0.63-0.37, I²=na

Limiti: rischio di distorsione (selection, performance e detection bias), imprecisione delle stime.

La revisione sistematica della Cochrane pubblicata nel 2016 (3) su un campione di 604 pazienti osservati in 4 RCTs avente come obiettivo la valutazione dell'efficacia e della sicurezza dell'idromorfone nel trattamento del dolore da cancro ha evidenziato un simile profilo tra idromorfone rispetto alla morfina e all'ossicodone.

Intensità del dolore misurata con la VAS (media ± SD: idromorfone 28.86 ± 17.08; ossicodone 30.30 ± 25.33), e con BPI (media ± SD: idromorfone 3.5 ± 2.9; morfina 4.3 ± 3.0).

Effetti collaterali: idromorfone-ossicodone: nausea (Risk Ratio -RR 0.94, 95% CI 0.67-1.32); stipsi (RR 0.94, 95% CI 0.67-1.32) vomito (RR 0.90, 95% CI 0.65-1.26); idromorfone-morfina: nausea (RR 0.94, 95% CI 0.66-1.34); vomito (RR 0.87, 95% CI 0.58-1.31); stipsi (RR 1.56, 95% CI 1.12 to 2.17).

Limiti: rischio di distorsione (performance e detection bias), imprecisione delle stime per bassa numerosità campionaria e sponsor bias.

La revisione sistematica pubblicata da Mercadante nel 2018 (4) su un campione di 762 pazienti osservati in 10 studi con una popolazione di pazienti opioid-naive o che richiedevano un oppioide del III scalino valutava l'efficacia del metadone in prima linea nel controllo del dolore da cancro. Nei 5 RCT selezionati il metadone era confrontato con la morfina orale o con il fentanyl transdermico mentre gli altri studi osservazionali non avevano un comparator.

In due studi il metadone è stato somministrato inizialmente a basse dosi (≤10 mg/giorno). Questi studi hanno suggerito che il metadone era efficace nel fornire analgesia e ben tollerato come primo oppioide a diverse

dosi iniziali e in diverse condizioni e impostazioni. Cinque ulteriori studi erano studi randomizzati controllati con morfina in pazienti che avevano ricevuto oppioidi per il dolore moderato. Il metadone, confrontato con la morfina orale, o con fentanyl transdermico, sia a basse dosi che a dosi relativamente più alte, ha fornito un'analgesia simile con un profilo di effetti avversi simile con un'escalation di dose limitata nel tempo.

Limiti: rischio di distorsione (performance e detection bias), imprecisione delle stime per bassa numerosità campionaria, ed eterogeneità dei risultati dovuta alle diverse dosi iniziali somministrate di metadone.

In una revisione della Cochrane sul fentanyl transdermico pubblicata nel 2013 (5) sono stati individuati nove studi con 1244 pazienti randomizzati, di cui 1.197 avevano dati valutabili. Nel complesso, 600 partecipanti sono stati trattati con cerotti transdermici di fentanyl, 382 con varie formulazioni di morfina, 36 con il metadone, e 221 con paracetamolo più codeina. I vari studi presentavano diversi potenziali bias, compresa la mancanza di cecità, una numerosità campionaria limitata e un modo poco coerente di riportare i dati. Non sono stati confrontati i dati in un'analisi significativa per quanto riguarda gli eventi avversi quali nausea, dolori addominali, sanguinamento gastrointestinale, e confusione perché possono essere attribuibili al processo di malattia di base. Gli autori concludono che la letteratura sui trials randomizzati per l'efficacia del fentanyl transdermico è limitata, ma che è un farmaco importante. La maggior parte degli studi ha arruolato meno di 100 partecipanti e non forniscono dati appropriati per una meta-analisi.

Solo pochi riportarono quanti pazienti aveva un buon sollievo del dolore, ma, dove sono stati riportati i dati, la maggioranza non ha avuto un dolore peggiore di lieve entro un periodo di tempo ragionevolmente breve. I dati indicano una riduzione significativa della stitichezza per fentanyl transdermico rispetto a morfina.

La meta-analisi pubblicata da Naing nel 2014 sulla buprenorfina (6), indipendentemente dalla modalità di somministrazione, si riferisce a un campione di 1329 pazienti osservati in 16 studi. Solo 8 studi investigavano la buprenorfina transdermica nei confronti di placebo, morfina, fentanyl TD o idromorfone.

In due studi (7-8) la “global impression of change” era significativamente differente tra la buprenorfina TD e i comparators (placebo o morfina) con RR 1.35, 95% CI: 1.14-1.59, number-needed-to-treat (NNT) 4.9 (3.1-10.9). Due studi (9-10) valutavano la percentuale di responders e l'efficacia era più evidente con la buprenorfina TD 52.5 µg/h (RR 1.83, 95% CI: 1.12-2.99), e 70 µg/h (RR 1.87, 95% CI: 1.17-3.0).

L'incidenza della nausea è stata valutata in due studi (7;11) ed è risultata essere significativamente più bassa nei pazienti trattati con buprenorfina TD rispetto a quelli con morfina (RR 0.38, 95% CI: 0.2-0.71).

Limiti: rischio di performance e detection bias e imprecisione delle stime per bassa numerosità campionaria

Bilancio beneficio/danno: dalle evidenze emerge che la morfina abbia la stessa efficacia di altri oppioidi del III scalino, l'ossicodone offre simili livelli di efficacia e sicurezza degli altri oppioidi del III scalino, c'è poca differenza tra idromorfone e morfina e ossicodone in termini di efficacia analgesica, il metadone mostra un profilo di efficacia e sicurezza sovrapponibile a quello di altri oppioidi del III scalino (morfina, fentanyl). Nonostante alcuni dati sull'efficacia e sul profilo degli effetti collaterali, sono ancora pochi gli studi e pochi i pazienti coinvolti per definire il ruolo della buprenorfina transdermica. Le evidenze emerse hanno una credibilità molto bassa per i limiti riportati.

Qualità globale delle prove	Raccomandazione clinica	Forza della raccomandazione
MOLTO BASSA	Il trattamento del dolore da cancro da moderato a forte con oppioidi classificati al III scalino delle linee guida del WHO come morfina, fentanyl, buprenorfina, ossicodone, metadone e idromorfone può essere preso in considerazione come prima opzione (1-6).	Condizionata a favore
MOLTO BASSA	Per i pazienti che non riescono a deglutire, il fentanyl e la buprenorfina transdermici possono essere presi in considerazione come prima opzione rispetto agli oppioidi per via orale (5-6).	Condizionata a favore
COI: nessun conflitto dichiarato		

OSSICODONE IN ASSOCIAZIONE A NALOXONE

La combinazione di un oppioide (ossicodone) e di un antagonista dei recettori degli oppioidi è stata studiata per contrastare gli effetti gastrointestinali (soprattutto stipsi) degli oppioidi. L'efficacia di questa formulazione sulla stipsi è comprovata da diversi studi e il suo utilizzo in tale situazione sarà trattato nel capitolo sul trattamento degli effetti collaterali da oppioidi, ma la sua efficacia analgesica è stata testata in un studio randomizzato su pazienti oncologici (12). Ahmedzai e coll hanno confrontato la combinazione

ossicodone/naloxone versus ossicodone da solo in uno studio in doppio cieco su 184 pazienti con dolore moderato-severo. I risultati finali depongono per una sovrapposibilità dei due farmaci per quando riguarda il sollievo del dolore, con un miglior profilo gastrointestinale della combinazione dei due farmaci. Le possibilità di bias sono legate alla percentuale di drop-out (28% circa) e alla presenza dello sponsor.

LA TITOLAZIONE DEL TRATTAMENTO INIZIALE CON OPIOIDI FORTI

Quesito 5: *Nei pazienti oncologici, è indicata la titolazione del trattamento iniziale con oppioidi forti con morfina a immediato rilascio rispetto al rilascio controllato? E' indicata la via orale come via di prima scelta nella titolazione dell'oppioide forte?*

È stata eseguita una ricerca bibliografica della letteratura sulle banche dati di Medline ed Embase. Dopo la rimozione dei duplicati e l'acquisizione dei full-text è stato incluso uno studio. (Vedi *Appendice 2: Strategia di ricerca e PRISMA Flow di selezione degli studi*).

La pratica consolidata di utilizzare morfina orale a rilascio immediato ogni 4 ore per iniziare la somministrazione della morfina non si basa su studi clinici controllati, ma sul profilo farmacocinetico di questa formulazione ($t_{max} < 1$ h; $t_{1/2\beta}$ 2-3 ore; durata dell'effetto di circa 4 ore) (1-3).

La personalizzazione della dose di oppioidi si ottiene a partire da una dose bassa facendo poi degli ulteriori incrementi fino al raggiungimento dell'effetto desiderato. Con l'introduzione degli oppioidi sia orali che transdermici a lento rilascio, i clinici sono stati incoraggiati inizialmente a titolare un oppioide a rilascio immediato per poi passare a una formulazione a rilascio modificato (4).

Le formulazioni a rilascio immediato sono molto più flessibili delle preparazioni a lunga durata d'azione, sia per quanto riguarda il periodo di titolazione della dose sia quando il dolore è scarsamente controllato (4).

Con l'aumento dell'utilizzo delle formulazioni a lunga durata d'azione, molti professionisti hanno esplorato il loro uso all'inizio del trattamento con oppioidi per via orale nei pazienti a domicilio, e hanno trovato che questo approccio funziona bene.

Una revisione sistematica della letteratura pubblicata da Klepstad nel 2011 (5) ha valutato 15 studi su una popolazione di 1747 pazienti mai sottoposti a terapia con oppioidi. Sono stati identificati tredici studi osservazionali che riportavano i dati relativi a una titolazione iniziale con morfina orale (6 studi), con

morfina endovena (3 studi) e con fentanyl TD (4 studi) e solo due studi randomizzati. Un RCT (6) ha incluso 40 pazienti e non ha mostrato significative differenze tra titolazione con morfina orale a rilascio immediato e rilascio modificato. L'altro studio (7) era in aperto su 62 pazienti e ha dimostrato che la titolazione con la morfina per via endovenosa ha permesso un più rapido raggiungimento del controllo del dolore rispetto alla morfina orale, e che entrambi i trattamenti sono stati ben tollerati.

L'aggiornamento della Cochrane del 2016 sull'uso della morfina orale nel dolore da cancro rinforza la tesi secondo cui è possibile utilizzare la morfina a rilascio modificato per titolare l'effetto analgesico (8).

Limiti: disegno degli studi (solo 2 RCTs); un RCT presentava rischio di distorsione (performance bias).

Bilancio beneficio/danno: Tutte le strategie terapeutiche riscontrate dimostrano un accettabile profilo di efficacia e di sicurezza.

Qualità globale delle prove	Raccomandazione clinica	Forza della raccomandazione
BASSA	Nei pazienti oncologici la titolazione del trattamento iniziale con oppioidi forti con morfina a immediato rilascio può essere presa in considerazione come prima opzione rispetto alla morfina a rilascio controllato (5).	Condizionata a favore
√	La via orale nella scelta della titolazione dell'oppioide forte può essere presa in considerazione come prima opzione.	
COI: nessun conflitto dichiarato		

L'USO DELLE VIE SOTTOCUTANEA ED ENDOVENOSA

Quesito 6: Nei pazienti oncologici, *in caso di impossibilità alla somministrazione orale, è raccomandato l'uso delle vie sottocutanea ed endovenosa in alternativa alla via orale nella somministrazione degli oppiacei nel dolore da cancro?*

È stata eseguita una ricerca bibliografica della letteratura sulle banche dati di Medline ed Embase. Dopo la rimozione dei duplicati e l'acquisizione dei full-text è stato incluso uno studio. (Vedi *Appendice 2: Strategia di ricerca e PRISMA Flow di selezione degli studi*)

La somministrazione parenterale di oppioidi potrebbe essere necessaria per i pazienti che non sono in grado di deglutire, per quelli con nausea e vomito o per quelli in fin di vita incapaci di assumere farmaci per via orale a causa della debolezza o della stanchezza. Una revisione sistematica della letteratura ha trovato 18 studi di confronto tra diverse vie di somministrazione per il controllo del dolore oncologico su una popolazione di 674 pazienti (1).

Sono stati presi in considerazione solo studi che mettevano a confronto due o più vie alternative di somministrazione degli oppioidi avente come obiettivo la valutazione di efficacia e profilo degli effetti collaterali.

Quattro studi hanno confrontato l'infusione di oppioidi per via sottocutanea versus la via endovenosa, ma solo uno era di alta qualità, in doppio cieco, con 99 pazienti arruolati. Questi studi hanno dimostrato efficacia simile e tollerabilità con entrambi i tipi di somministrazione e nessuna differenza nella dose utilizzata, ma il sollievo dal dolore è stato più veloce con la via endovenosa. I risultati sono stati confermati in quattro studi in cui la somministrazione era ruotata in sequenza da endovenosa a sottocutanea. In uno di questi studi, i pazienti che avevano ricevuto dosaggi elevati del farmaco per via endovenosa avevano bisogno che la dose sottocutanea fosse aumentata. La somministrazione endovenosa è stata presa in considerazione per una titolazione rapida in caso di dolore severo non trattabile e paragonata all'infusione sottocutanea. In uno studio la titolazione per via endovenosa con 1,5 mg di morfina ogni 10 min è stata confrontata con la titolazione con morfina orale (5-10 mg) ogni 4 h. Il controllo del dolore potrebbe essere raggiunto entro 1 ora con una somministrazione per via endovenosa nella maggior parte dei pazienti.

Il rapporto della potenza relativa tra morfina orale ed endovenosa nei pazienti in trattamento cronico per dolore da cancro era 2,9. Il rapporto è simile per morfina orale e sottocutanea.

L'uso di infusione endovenosa o sottocutanea di oppioidi con la somministrazione controllata dal paziente è stato studiata in pochi studi, tra cui due trials controllati non in cieco, e molte serie di casi non controllati (2-7).

Limiti: La revisione include non solo RCTs ma anche studi non randomizzati. Rischio di distorsione.

Mancano RCTs con una adeguata sample size (imprecisione delle stime) e metodologia che confrontino “head to head” le maggiori vie alternative di somministrazione (mancanza di generalizzabilità dei risultati).

Bilancio beneficio/danno: Emergono buone evidenze sulla somministrazione per via sottocutanea di morfina o altri oppioidi in pazienti non in grado di assumere farmaci per via orale. Inoltre, l'infusione endovenosa può essere considerata quando l'infusione sottocutanea è controindicata (ad esempio, a causa di edema periferico, disturbi della coagulazione, deficit della circolazione periferica, esigenza di elevati volumi e dosi, ecc); infine la somministrazione endovenosa può essere usata per la titolazione degli oppioidi quando è richiesto un rapido controllo del dolore.

Qualità globale delle prove	Raccomandazione clinica	Forza della raccomandazione
BASSA	Nei pazienti oncologici in caso di impossibilità alla somministrazione orale, l'uso delle vie sottocutanea ed endovenosa nella somministrazione degli oppiacei nel dolore da cancro può essere preso in considerazione come prima opzione in alternativa alla via orale (1).	Condizionata a favore
COI: nessun conflitto dichiarato		

LA ROTAZIONE DEGLI OPIOIDI

Quesito 7: *Nei pazienti oncologici, la rotazione degli oppioidi è raccomandata nella gestione del dolore da cancro?*

È stata eseguita una ricerca bibliografica della letteratura sulle banche dati di Medline ed Embase. Dopo la rimozione dei duplicati e l'acquisizione dei full-text sono stati inclusi tre studi. (Vedi *Appendice 2: Strategia di ricerca e PRISMA Flow di selezione degli studi*).

Lo studio pubblicato da Schuster nel 2018 (1) condotto in termini di revisione sistematica su un campione di 725 pazienti ha rilevato 9 studi su una popolazione di pazienti con dolore da cancro in terapia con oppioidi del III scalino per via orale o transdermica che hanno una insufficiente copertura analgesica e/o effetti collaterali intollerabili.

Morfina, ossicodone, fentanil, idromorfone e buprenorfina sono stati usati come farmaci oppioidi di prima linea, e idromorfone, buprenorfina, tapentadolo, fentanil, morfina, ossimorfone e metadone sono stati usati

come farmaci oppioidi di seconda linea. In tutti gli studi, il controllo del dolore è stato raggiunto per 14 giorni dopo ogni rotazione.

Tutti gli studi hanno dimostrato un miglioramento del dolore e/o una riduzione degli effetti collaterali.

Gli effetti collaterali sono stati valutati in tutti gli studi e la percentuale di pazienti con sintomi correlati agli oppioidi variava dal 25% al 90%

Il grado di soddisfazione è stato indagato in 3 studi con un range di risposte positive che variava dal 96 al 60%. I rapporti di conversione per il raggiungimento dell'analgesia efficace descritti negli studi considerati nella revisione differiscono, in alcuni casi considerevolmente, dalle raccomandazioni prevalenti e in tutti gli studi, con l'eccezione della rotazione al metadone, essi erano più alti delle dosi equianalgesiche calcolate.

Una revisione sistematica della letteratura pubblicata nel 2011 comprendente 11 studi su una popolazione di 280 pazienti (2) e una revisione della Cochrane (3) non hanno individuato nessuno studio randomizzato che sostenesse la pratica della rotazione degli oppioidi. Gli studi non controllati disponibili coinvolgono 679 pazienti e mostrano che la rotazione degli oppioidi è utilizzata più spesso quando il dolore non è ben controllato e gli effetti collaterali limitano l'aumento della dose rispetto a quando il dolore non è controllato, ma gli effetti collaterali sono tollerabili. La percentuale di apparente successo della rotazione varia da 40 a 80% e la rotazione più frequente è da morfina, idromorfone o fentanyl a metadone (Tabella 1).

Limiti: considerevole eterogeneità degli studi in termini di metodo, endpoints (mancanza di generalizzabilità dei risultati), valutazione degli studi analizzati, alto tasso di drop-out (attrition bias).

Bilancio beneficio/danno: la rotazione degli oppioidi dovrebbe essere utilizzata in pazienti con dolore da cancro adeguatamente selezionati, poiché si può ottenere un miglioramento dell'analgesia, una riduzione degli effetti collaterali e un miglioramento della qualità della vita.

Qualità globale delle prove	Raccomandazione clinica	Forza della raccomandazione
BASSA	In pazienti oncologici che ricevono un oppioide del III scalino senza raggiungere una adeguata analgesia e/o abbiano effetti collaterali severi o ingestibili, la rotazione degli oppioidi nella gestione del dolore da cancro può essere presa in considerazione (1-3).	Condizionata a favore

COI: nessun conflitto dichiarato

Tabella 1: Dosaggi di conversione degli oppioidi

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

*Rapporto codeina/morfina basato su letteratura ed esperienza degli autori

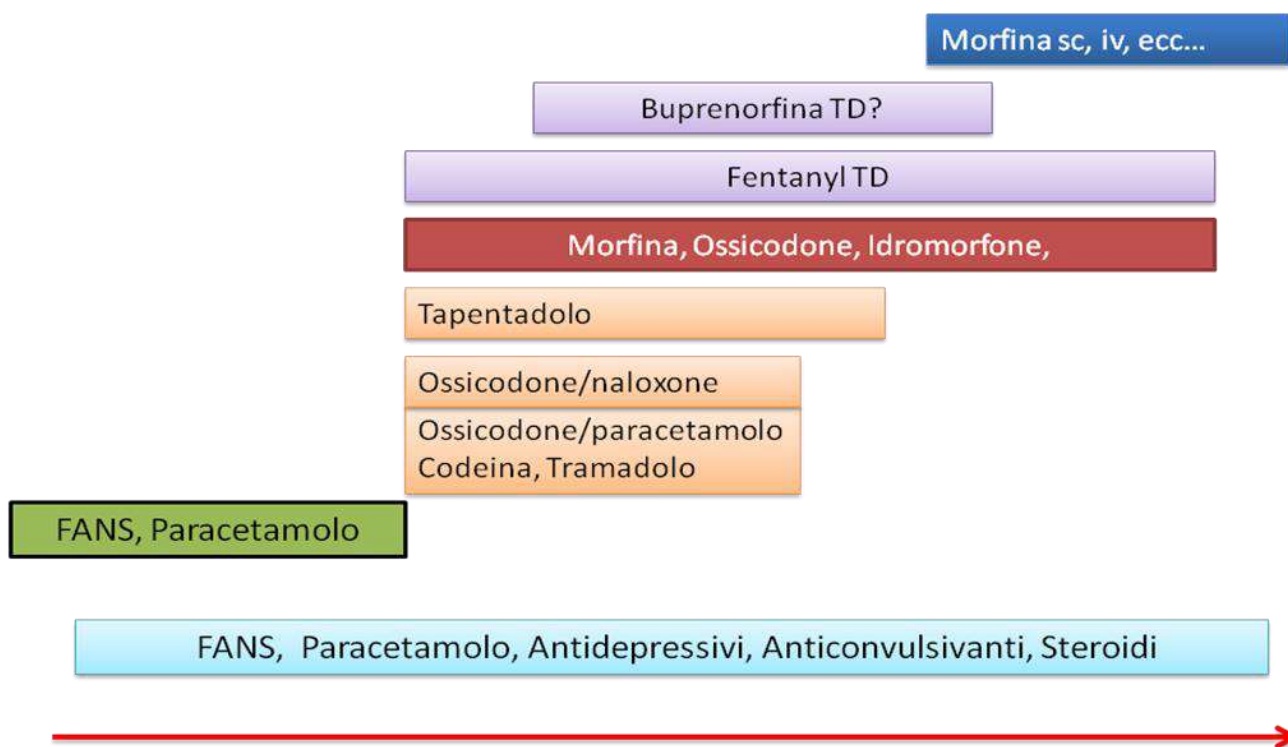
°Rapporto idromorfone/morfina su formulazione retard di idromorfone presente in Italia

**Rapporto morfina/metadone non è lineare, ma cambia all'aumentare della dose di morfina

NB. Non sono stati inseriti i ROO in quanto, per il momento, non sono codificati rapporti fissi di conversione, ma resta sempre necessaria la titolazione

Legenda: Cod = codeina; Tram = tramadolo; BTDS = Buprenorfina Transdermica; FTTS = Fentanyl Transdermico; Ox = Ossicodone; Id = Idromorfone; Mor = Morfina; Met = Metadone; ATC = Around The Clock, a orari fissi; PRN= Pro Re Nata, Al bisogno; OS= Orale; SC = Sottocutaneo; EV = Endovenoso; PD = ridurale; SA=Subaracnoideo

Il ruolo dei farmaci per il trattamento del dolore da cancro



10. Gestione degli effetti avversi degli oppioidi

Gestione degli effetti avversi degli oppioidi

Il trattamento degli eventi avversi degli oppioidi, insieme ad un adeguato controllo del dolore, è fondamentale per un ottimale gestione del dolore. Analizzando i numerosi studi sugli effetti collaterali degli oppioidi, sono state rilevate delle limitazioni collegate alla qualità delle prove, all’elevato rischio di bias, ai vari approcci terapeutici che aumentano la probabilità che il risultato non sia casuale, alla eterogeneità della popolazione di studio, alla modalità di reclutamento, all’allocazione dei pazienti ai gruppi di trattamento, alla durata del follow up, alla misurazione degli outcomes. In questo capitolo sono stati selezionati alcuni specifici effetti collaterali al fine di analizzare qualitativamente i dati presenti in letteratura a supporto dell’utilizzo di presidi farmacologici o non farmacologici nella gestione degli effetti avversi da oppioidi.

Sedazione

Quesito 8: *Nei pazienti oncologici, è raccomandabile l'utilizzo di psicostimolanti (metilfenidato e/o destroamfetamine) nel controllo della sedazione indotta da oppioidi?*

È stata eseguita una ricerca bibliografica della letteratura sulle banche dati di Medline ed Embase. Dopo la rimozione dei duplicati e l'acquisizione dei full-text sono stati inclusi due studi. (Vedi *Appendice 2: Strategia di ricerca e PRISMA Flow di selezione degli studi*).

La sedazione è un effetto collaterale frequentemente descritto all'inizio della terapia con oppioidi e tende a ridursi nel tempo per effetto della tolleranza, sebbene possa ripresentarsi in concomitanza all'aumento del dosaggio. È stata eseguita una ricerca bibliografica della letteratura sulle banche dati di Medline ed Embase. Lo studio sperimentale comparativo di Yamamoto (1) (2016), limitato da scarso numero di pazienti e breve follow up (3 settimane) rileva come l'associazione della morfina al metilfenidato non fornisce differenze su qualità del sonno o attività quotidiana ($p=0,65$) nelle prime 2 settimane rispetto alla sola morfina ma alla terza settimana, grazie all'effetto anti-sedativo, migliora, anche se non in modo significativo, la qualità di vita ($p=0,06$) senza alterare frequenza e intensità del dolore oppure riduce l'intensità del dolore ($p=0,02$) e la frequenza ($p=0,02$) ma non migliora la qualità di vita, fornendo risultati eterogenei. L'RTC di Yee (1994) (2) esteso a 11 pazienti giovani confronta l'uso di metilfenidato associato a morfina rispetto all'uso di destroamfetamine, in entrambi i casi si è notato riduzione della sonnolenza e aumento dell'attività e pochi effetti avversi, ulteriori studi di qualità sono auspicabili. Gli studi in letteratura (1-10) analizzano l'utilizzo di psicostimolanti (metilfenidato o destroamfetamine) e altri approcci farmacologici (es. Donepezil, inibitore dell'acetilcolinesterasi) nel controllo della sedazione indotta da oppioidi. Metilfenidato, donepezil e modafinil possono essere considerati in pazienti selezionati. Il Metilfenidato è la molecola più studiata in tale disturbo e viene considerata il trattamento di prima linea (5). I risultati di studi pilota hanno rilevato che il trattamento con metilfenidato non ha avuto effetti significativi sull'intensità o sulla frequenza del dolore, tuttavia ha diminuito il peso complessivo del dolore; il trattamento combinato di oppioidi e metilfenidato ha anche mostrato effetti anti-sedazione e ha portato a un lieve miglioramento di qualità della vita dei pazienti (1-2;5-6).

Limiti: La scarsa numerosità campionaria, il breve follow-up, l'assenza di gruppi controllo e l'eterogeneità

dei risultati degli studi sul metilfenidato di fatto diminuiscono la qualità globale desumibile dal disegno degli studi e non esclude che il risultato possa essere influenzato dalle aspettative del paziente.

Bilancio beneficio/danno: I benefici descritti vengono in parte ridimensionati alla luce degli effetti collaterali (2) quali confusione, ansia, sindrome paranoide, euforia/umore elevato, allucinazioni e vertigini. I forti limiti nella qualità di conduzione degli studi e l'incertezza circa la diretta trasferibilità dei risultati suggeriscono come gli altri trattamenti, in particolare il donepezil, il desametazone o il droperidolo andrebbero presi in considerazione solamente nell'ambito di protocolli di ricerca scientifica.

Pur essendo necessari ulteriori studi clinici per definire l'esatto ruolo degli psicostimolanti nel controllo della sedazione indotta da oppioidi, il loro utilizzo può essere preso in considerazione unicamente per uso off-label) (1-2). Per tale motivo ad oggi non è possibile formulare una raccomandazione.

Depressione respiratoria

Quesito 9: *Nei pazienti oncologici è raccomandabile l'utilizzo di antagonisti del recettore mu per il controllo della depressione respiratoria indotta dagli oppioidi?*

È stata eseguita una ricerca bibliografica della letteratura sulle banche dati di Medline ed Embase. Dopo la rimozione dei duplicati e l'acquisizione dei full-text sono stati inclusi due studi. (Vedi *Appendice 2: Strategia di ricerca e PRISMA Flow di selezione degli studi*).

La depressione respiratoria rappresenta un effetto avverso grave ma raro in corso di trattamento con oppioidi verso il quale, in genere, si sviluppa tolleranza. L'occasionalità dell'effetto collaterale nei pazienti con tumore e la gravità dello stesso rendono di difficile esecuzione studi clinici atti a valutare l'efficacia di approcci terapeutici sullo specifico effetto collaterale.

L'RTC di Vedrenne (11) su 40 pazienti dimostra come confrontando 2 gruppi trattati con placebo vs naloxone si registra una riduzione di depressione respiratoria da morfina rispetto al placebo (2:0) e l'RTC di Lotsch (12) confronta la curva della depressione respiratoria da morfina che rimane invariata se si aggiunge mosapride ($p>0,7$) mentre si riduce con naloxone ($p=0,001$). Ad un'analisi di letteratura alcuni trial randomizzati hanno valutato l'impatto dell'utilizzo di antagonisti del recettore mu degli oppioidi (il nalmefene e il naloxone) e di altri approcci farmacologici nel controllo della depressione respiratoria indotta

da oppioidi (11;14;16-17) quali il ketoprofene, la ketamina, il verapamil, la fisostigmina, il mosapride, il buspirone i cui studi non rilevano una chiara efficacia (12).

Limiti: imprecisione delle stime, selection, performance e detection bias.

Bilancio beneficio/danno: Il tipo, la forza e la consistenza dell'evidenza, la forte associazione dell'intervento all'outcome e il rapporto rischi/benefici, oltre che la mancanza di alternative affidabili in pratica clinica, rendono raccomandabile il trattamento della depressione respiratoria con gli antagonisti degli oppioidi.

Qualità globale delle prove	Raccomandazione clinica	Forza della raccomandazione clinica
BASSA	Nei pazienti oncologici l'utilizzo di farmaci antagonisti del recettore mu nel trattamento della depressione respiratoria da oppioidi dovrebbe essere preso in considerazione (11-12).	Forte a favore*
COI: nessun conflitto dichiarato		

* Situazione pragmatica suggerita da GRADE

Delirium

Quesito 10: *Nei pazienti oncologici è raccomandabile l'utilizzo di approcci farmacologici per il controllo del delirium indotto dagli oppioidi?*

È stata eseguita una ricerca bibliografica della letteratura sulle banche dati di Medline ed Embase. Dopo la rimozione dei duplicati e l'acquisizione dei full-text sono stati inclusi due studi. (Vedi *Appendice 2: Strategia di ricerca e PRISMA Flow di selezione degli studi*).

Nel cancro avanzato, il delirio è una sindrome multifattoriale in cui gli oppioidi causano quasi il 60% degli episodi e può essere reversibile nel 50% dei casi. L'aumento dell'uso di oppioidi ha portato al riconoscimento degli effetti neurotossici indotti dagli oppioidi e allo sviluppo di farmaci efficaci per contrastare questi effetti collaterali.

Alloperidolo, altri neurolettici e benzodiazepine possono essere necessari per gestire il delirio iperattivo (13). L'approccio terapeutico primario è quello di identificare le cause reversibili del delirio. Alcune strategie terapeutiche si sono dimostrate efficaci: riduzione o sospensione del farmaco psicoattivo, rotazione degli

oppioidi e idratazione sino alla sedazione ove necessario. L'aloiperidolo è il farmaco più frequentemente usato e nuovi neurolettici come risperidone o olanzapina vengono testati con buoni risultati.

Ad una revisione di letteratura il donepezil, il risperidone, e l'aloiperidolo sono stati valutati nel controllo del delirio indotto dagli oppioidi, mostrandosi efficaci (14).

La RS di Lawley 2017 (15) include numerosi studi osservazionali sull'utilizzo di approcci farmacologici per trattare il delirium. I risultati mostrano che l'aripiprazolo, lo switch verso il metadone, la rotazione dalla morfina al fentanyl, la somministrazione di metilfenidato e l'olanzapina sembrano migliorare lo stato di delirium.

Limiti: rischio di performance e detection bias, imprecisione delle stime e mancanza di generalizzabilità dei risultati in quanto si tratta di evidenze desunte dalla popolazione di pazienti con disturbi psichiatrici che non dalla popolazione di pazienti in terapia cronica con oppioidi.

Bilancio beneficio/danno: Le difficoltà nell'identificare una associazione intervento-outcome, la peculiarità del sintomo e le concause che possono contribuire a tale manifestazione nei pazienti con tumore negli stadi avanzati, rendono difficile l'identificazione di una forte associazione tra un intervento e il controllo del sintomo, per cui ulteriori ricerche al fine di determinare trattamenti più efficaci e precise strategie gestionali (19) sono necessari, pur se le evidenze suggeriscono l'uso di farmaci neurolettici.

Qualità globale delle prove	Raccomandazione clinica	Forza della raccomandazione
MOLTO BASSA	Nei pazienti oncologici l'utilizzo di farmaci neurolettici per il controllo del delirium da oppioidi può essere preso in considerazione (14-15).	Condizionata a favore
COI: nessun conflitto dichiarato		

Stipsi

Quesito 11: *Nei pazienti oncologici è raccomandabile l'utilizzo profilattico di lassativi nel controllo della stipsi indotta da oppioidi?*

Quesito 12: *Nei pazienti oncologici sono raccomandabili gli antagonisti del mu-recettore nel controllo della stipsi indotta dagli oppioidi?*

È stata eseguita una ricerca bibliografica della letteratura sulle banche dati di Medline ed Embase. Dopo la rimozione dei duplicati e l'acquisizione dei full-text sono stati inclusi sette studi. (Vedi *Appendice 2: Strategia di ricerca e PRISMA Flow di selezione degli studi*).

La stipsi rappresenta il più comune effetto collaterale da oppioidi avendo una incidenza che varia dal 40 all'80% nelle varie casistiche (16) e può essere la causa di interruzione del trattamento analgesico con oppiacei o di una riduzione del dosaggio. I principi generali di prevenzione come l'idratazione, l'uso di dieta ricca di fibre e l'attività fisica, dovrebbero essere seguiti ma il trattamento farmacologico è spesso necessario. Tipicamente la stipsi da oppioidi è dose dipendente. Esistono una serie di esperienze pubblicate sull'uso di differenti lassativi (polietilene glicol, lattulosio, misrakasneham, senna, dantron e poloxamer, magnesio idrossido e liquido di paraffina, docusato) che sono stati confrontati nel controllo della stipsi indotta dagli oppioidi (14;17-18). Non ci sono prove su quale lassativo fornisca il trattamento migliore.

Una revisione sistematica della Cochrane ha incluso cinque studi che valutassero diversi tipi di lassativi nella gestione della stipsi da oppiacei. Considerato che venivano valutati diversi lassativi o combinazione di lassativi non è stata prodotta una meta-analisi. I risultati si sono mostrati eterogenei e nessun trattamento si è sembra essere da preferire rispetto ad un altro. Gli autori concludono tuttavia, che questi risultati derivano da evidenze molto limitate, con dati insufficienti e trials di esigue dimensioni (19).

Un'altra revisione sistematica pubblicata nel 2018 ha ottenuto le medesime conclusioni (20).

Limiti: rischio di performance e detection bias, imprecisione delle stime per bassa numerosità campionaria.

Bilancio beneficio/danno: la forte correlazione intervento-outcome e il rapporto rischi/benefici hanno di fatto giustificato il largo impiego dei lassativi nella prevenzione della stipsi da oppioidi. In particolare la combinazione di un ammorbidente e di un lassativo stimolante è generalmente raccomandata e la scelta dei lassativi deve essere fatta su base individuale. L'attuale base di prove è scarsa e sono necessarie ulteriori ricerche sulla "migliore" gestione della OIC nelle cure palliative (16).

Qualità globale delle prove	Raccomandazione clinica	Forza della raccomandazione clinica
MOLTO BASSA	Nei pazienti oncologici l'utilizzo dei lassativi nel controllo della stipsi indotta da oppioidi può essere preso in considerazione in somministrazione profilattica (19-20).	Condizionata a favore

COI: nessun conflitto dichiarato

Diverse revisioni di letteratura e metanalisi e numerosi trial randomizzati hanno inoltre valutato l'efficacia degli antagonisti del recettore mu nel controllo della stipsi indotta dagli oppioidi (16;1-35).

In particolare la revisione sistematica della Cochrane (29) aggiornata al 2018 ha analizzato i dati su 1022 pazienti (8 trials) con neoplasia o in cure palliative in trattamento con antagonisti del mu-recettore per la stipsi indotta da oppioidi. I risultati hanno mostrato che il metilnaltrexone rispetto al placebo aumenta la frequenza delle evacuazioni entro 24 ore (RR 2.77, 95%IC 1.91-4.04).

La meta-analisi di Nee 2018 (26) che ha incluso 23 RCT sulla valutazione degli antagonisti dei recettori mu, 3 RCT sul lubriprostone, e 1 su prucalopride ha dimostrato che questi sono sia efficaci che sicuri. In particolare il rischio di fallimento alla terapia sperimentale si è mostrato a vantaggio di questi farmaci, rispetto al placebo (RR 0.70, 95%IC 0.64-0.75).

La meta-analisi di Vijayvargiya 2020 (34) che incluso la stessa tipologia di studi ha mostrato che gli antagonisti del recettore mu (methylnaltrexone, naloxegol, naldemidine) possano ridurre la stipsi in maniera efficace senza inficiare l'effetto centrale antidolorifico con un profilo favorevole di tossicità e un'ottima tolleranza.

La meta-analisi di Zhang 2021 (36) ha dimostrato che il methylnaltrexone è efficace rispetto al placebo nella rescue-free bowel movement dopo quattro ore dalla prima dose (RR 3.74, 95%IC 3.02-4.62).

La network meta-analisi di Sridharan 2018 (30) sui diversi farmaci utilizzati per il trattamento della stipsi da oppioide ha mostrato che il metilnaltrexone sottocutaneo è più efficace rispetto alle altre strategie di trattamento.

Limiti: rischio di performance e detection bias, l'incertezza sulla trasferibilità dei dati alla popolazione target, i campioni non molto ampi e il follow up limitato nel tempo (indirectness), imprecisione delle stime.

Bilancio beneficio/danno: la forte correlazione intervento-outcome e la bassa tossicità giustificano il largo utilizzo dei lassativi (28-30) in somministrazione profilattica per il trattamento della stipsi da oppioidi e, in caso di inefficacia, il ricorso agli antagonisti dei recettori mu. La risposta terapeutica nella stitichezza indotta da oppioidi si ottiene meglio con i pampora, il metilnaltrexone, il naloxegol e la naldemidina, che sono

associati a un basso rischio di eventi avversi gravi e in Italia hanno la prescrizione a carico del SSN (nota 90). L'utilizzo dell'alvimopan nel controllo della stipsi indotta da oppioidi non è registrato nel nostro paese e in considerazione del rischio di infarto miocardico nell'uso prolungato, potrebbe essere preso unicamente in considerazione per brevi periodi nel paziente ospedalizzato (37-43).

Qualità globale delle prove	Raccomandazione clinica	Forza della raccomandazione clinica
BASSA	Nei pazienti oncologici l'utilizzo di naloxone (in associazione all'ossicodone), del methylnaltrexone, della naldemidina e del naloxegol nel controllo della stipsi indotta da oppioidi può essere preso in considerazione (26;29-31;36).	Condizionata a favore
COI: nessun conflitto dichiarato		

Prurito

Quesito 13: *Nei pazienti oncologici esistono trattamenti raccomandati per il prurito da oppioidi?*

È stata eseguita una ricerca bibliografica della letteratura sulle banche dati di Medline ed Embase. Dopo la rimozione dei duplicati e l'acquisizione dei full-text sono stati inclusi due studi. (Vedi *Appendice 2: Strategia di ricerca e PRISMA Flow di selezione degli studi*).

Diversi studi hanno analizzato gli antagonisti del recettore 5-HT₃, gli antagonisti del recettore mu e numerose altre molecole (desametazone, bupivacaina, ropivacaina, propofol, droperidolo, prometazina, gabapentina) nel controllo del prurito indotto da oppioidi (14;44-48). L'attivazione dei recettori centrali di 5-HT₃ è uno dei meccanismi possibili nella patogenesi del prurito, oltre all'attivazione dei recettori spinali.

La SR di Kjellberg 2001 (46) sottolinea come naloxone (NNT 3,5 RR 2,31) il naltrexone (NNT 1,7 RR 2,8) la nalbuphina (NNT 4,2 RR 1,7), il droperidolo (NNT 4,9 RR 1,71), siano efficaci nel prevenire il prurito da oppioidi ma le dosi efficaci minime restano sconosciute. Nella meta-analisi di Bonnet 2008 (45), viene indicata come strategia efficace l'uso degli antagonisti dei recettori 5-HT₃ nella prevenzione del prurito neurassiale indotto da oppiacei. Rispetto al placebo il gruppo trattato con antagonisti 5HT₃ registrava una riduzione del prurito (OR 0,44 95%CI 0,29-0,68), del numero di trattamenti aggiuntivi (OR 0,58,95%CI 0,43-0,78), dell'intensità del prurito (95%CI 0,59-0,10 p<0,007).

L'uso profilattico di ondansetron e dolasetron aiuta a ridurre l'incidenza e la gravità del prurito indotto dalla morfina intratecale (47) ma sono necessari ulteriori ampi studi randomizzati controllati per confermare questi risultati. E' possibile anche suggerire la rotazione dell'oppioide (48).

Limiti: rischio di publication bias, mancanza di generalizzabilità dei risultati.

Bilancio beneficio/danno: In assenza di stime di rilievo in caso di prurito significativo associato ad un oppioide, oltre a testare i consueti anti-istaminici, si può ruotare l'oppioide e modificare la via di somministrazione (48-49) sulla base delle nozioni farmacologiche.

Qualità globale delle prove	Raccomandazione clinica	Forza della raccomandazione
BASSA	Nei pazienti oncologici per affrontare il prurito da oppioidi possono essere presi in considerazione i farmaci antistaminici, 5-HT3 antagonisti, antagonisti del recettore mu. (48-49).	Condizionata a favore
COI: nessun conflitto dichiarato		

Nausea e vomito

Quesito 14: *Nei pazienti oncologici esistono trattamenti raccomandati per il vomito da oppioidi?*

È stata eseguita una ricerca bibliografica della letteratura sulle banche dati di Medline ed Embase. Dopo la rimozione dei duplicati e l'acquisizione dei full-text sono stati inclusi cinque studi. (Vedi *Appendice 2: Strategia di ricerca e PRISMA Flow di selezione degli studi*).

La nausea e il vomito rappresentano un'effetto collaterale relativamente frequente nei pazienti in terapia con oppioidi. Alcuni studi (50-51) hanno valutato la possibilità di trattare in profilassi la nausea e il vomito alla luce di alcuni fattori predittivi. Età, indice di massa corporea, Karnofsky, Performance status, sesso femminile, tipo di oppioide, tipo di cancro, presenza di nucleotidi SNP nel genoma, sono stati associati alle differenze interindividuali di nausea e vomito tra i pazienti oncologici (51).

Kabayashi 2014 (50) hanno rilevato come il genere maschile (OR 0,429), il tumore al polmone (OR 2,049), l'uso di steroidi (OR 0,417) siano fattori significativi sull'incidenza del vomito, dimostrando come gli steroidi potrebbero essere efficaci nella prevenzione della nausea da oppioidi.

Un RCT non ha dimostrato alcun vantaggio nella somministrazione di plocloperazina rispetto al placebo

(69.5% vs 63.3% di risposta completa tra il farmaco e il placebo rispettivamente) (52).

Un altro RCT non ha mostrato alcun vantaggio dell'ondansetron e della metoclopramide rispetto al placebo nel trattamento della nausea e del vomito da oppiacei (controllo completo della nausea nel 33%, del 48% e del 52% rispettivamente per placebo, ondansetron e metoclopramide) (53).

Un altro RCT ha valutato l'impiego di una nuova molecola sviluppata per il controllo dell'emesi (CL-108) come prevenzione nella nausea e nel vomito indotto da oppioidi in pazienti che avevano subito un intervento odontoiatrico dimostrando una significativa riduzione dell'incidenza di nausea e vomito (54).

Una revisione sistematica (55) suggerisce che la rotazione dell'oppioide, il cambio della via di somministrazione o la somministrazione di farmaci antiemetici possono avere un effetto nel ridurre la nausea e il vomito indotti da oppiacei.

Limiti: rischio di selection, performance e detection bias, imprecisione delle stime, non diretta trasferibilità dei risultati.

Bilancio beneficio/danno: Sono necessari ulteriori studi multicentrici per chiarire il ruolo degli antagonisti del 5-HT₃, degli antagonisti degli oppioidi e del desametazone nella popolazione di pazienti con dolore da cancro. Al momento la nostra raccomandazione è quella di utilizzare i procinetici e gli antipsicotici in prima linea (metoclopramide, domperidone e aloperidolo), e gli antagonisti serotoninergici e i cortisonici in seconda linea.

Qualità globale delle prove	Raccomandazione clinica	Forza della raccomandazione
MOLTO BASSA	Nei pazienti oncologici con vomito da oppioidi l'uso di metoclopramide e aloperidolo può essere preso in considerazione come opzione terapeutica di prima intenzione (49;52-53; 50;54).	Condizionata a favore
√	In seconda linea possono essere presi in considerazione gli antagonisti del recettore mu, gli antagonisti del recettore 5-HT ₃ , il desametazone oggetto di studi eseguiti in assetti diversi, quali il vomito postoperatorio.	
COI: Nessun conflitto dichiarato		

Tabella 1: Effetti avversi potenzialmente indotti dagli oppioidi (con frequenza assai variabile)

EFFETTI GASTROINTESTINALI	Nausea Vomito Stipsi
EFFETTI AUTONOMICI	Xerostomia Ritenzione urinaria Ipotensione
EFFETTI SUL SISTEMA NERVOSO CENTRALE	Sedazione Allucinazioni Delirio Depressione respiratoria Mioclono Iperalgesia Sonnolenza
EFFETTI CUTANEI	Prurito Sudorazione

Tabella 2: Gestione degli eventi avversi indotta dagli oppioidi

SINTOMO	APPROCCIO TERAPEUTICO	QUALITÀ DEGLI STUDI	RACCOMANDAZIONI
SEDAZIONE	Farmaci psicostimolanti	Bassa	Positiva debole
DEPRESSOINE RESPIRATORIA	Antagonisti degli oppioidi	Bassa	Positiva forte
DELIRIUM	Approccio farmacologico	Molto bassa	Positiva debole
STIPSI	Lassativi	Bassa	Positiva debole
	Antagonisti del mu-recettore	Bassa	Positiva debole (Naloxone e Methylnaltrexone)
PRURITO	Farmaci vari	Bassa	Positiva debole
NAUSEA VOMITO	Farmaci vari	Bassa	Positiva debole

11. Farmaci adiuvanti

Nell'ambito delle Cure Palliative il termine di adiuvanti viene usato per indicare tutti i farmaci che, pur non essendo antidolorifici in senso stretto, contribuiscono in qualche modo all'efficacia del trattamento analgesico (vengono talora definiti coanalgesici) (Tabella 11). In questo ambito verrà trattato solo il gruppo di farmaci dotati di attività analgesica intrinseca, cioè quello degli adiuvanti analgesici proposti nel controllo di vari tipi di dolore cronico nel malato oncologico e la loro scelta dovrà risultare da una attenta indagine sui meccanismi alla base del dolore e da una consapevole applicazione delle conoscenze in campo farmacologico.

Per la maggior parte di questi farmaci (Tabella12) è già stata dimostrata l'utilità nel trattamento delle sindromi non neoplastiche.

Le difficoltà intrinseche nell'esecuzione di studi controllati randomizzati nel dolore neuropatico da cancro hanno tradizionalmente giustificato l'accettazione e l'utilizzo di farmaci già noti per essere efficaci delle sindromi non neoplastiche, nonostante la mancanza di dati rilevanti di alta qualità.

Linee guida standard nel malato oncologico con dolore neuropatico riportano l'uso di anticonvulsivanti ed antidepressivi, quali adiuvanti, ma vi è una carenza di studi clinici di buona qualità.

Quesito 15: *Nel paziente in fase avanzata di malattia con dolore oncologico e componente neuropatica è raccomandabile un trattamento con soli farmaci adiuvanti?*

È stata eseguita una ricerca bibliografica della letteratura sulle banche dati di Medline ed Embase. Dopo la rimozione dei duplicati e l'acquisizione dei full-text non è stato incluso alcuno studio. (Vedi *Appendice 2: Strategia di ricerca e PRISMA Flow di selezione degli studi*).

L'esperienza dei farmaci adiuvanti deriva prevalentemente dalla loro somministrazione in associazione alla terapia antalgica. Non esistono in letteratura evidenze che abbiano valutato il ruolo di farmaci adiuvanti somministrati da soli nei pazienti con dolore oncologico e componente neuropatica.

Bilancio beneficio/danno: considerata l'assenza di evidenze e i potenziali effetti collaterali, il panel si esprime contro l'utilizzo di farmaci esclusivamente adiuvanti nel controllo del dolore oncologico.

Qualità globale delle prove	Raccomandazione clinica	Forza della raccomandazione
*	Nel paziente in fase avanzata di malattia con dolore oncologico e componente neuropatica un trattamento con soli farmaci adiuvanti non dovrebbe essere preso in considerazione.	Condizionata a sfavore
COI: Nessun conflitto dichiarato		

* opinione espressa dal panel

Quesito 16: *Nel paziente oncologico in fase avanzata di malattia, con dolore neuropatico è raccomandabile, in caso di scarsa risposta antalgica al trattamento con oppioidi di prima linea, la combinazione con un adiuvante scelto tra i farmaci che hanno dimostrato efficacia nel trattamento del dolore neuropatico da cancro (gabapentin) o non maligno (gabapentin, pregabalin, antidepressivi triciclici, antidepressivi duali)?*

È stata eseguita una ricerca bibliografica della letteratura sulle banche dati di Medline ed Embase. Dopo la rimozione dei duplicati e l'acquisizione dei full-text sono stati inclusi sette studi. (Vedi *Appendice 2: Strategia di ricerca e PRISMA Flow di selezione degli studi*)

Antidepressivi

Lo studio multicentrico, randomizzato, in doppio cieco Matsuoka 2019 (1) condotto su 70 pazienti con dolore neuropatico da cancro non responsivi o intolleranti all'associazione oppioide e Pregabalin sono stati arruolati a duloxetina 20 mg/die (titolabile a 40 mg/die) vs placebo per 10 giorni. L'endpoint primario era l'intensità media del dolore nelle 24 ore del giorno 10 (BPI-Item 5) e gli endpoints secondari erano la QoL (QLQ-C15-PAL scores), la frequenza giornaliera della dose salvataggio antidolorifica e gli effetti avversi. Lo studio ha rilevato come l'aggiunta di duloxetina alla terapia con oppioidi-pregabalin potrebbe avere un beneficio clinico sul controllo del dolore (BPI-Item 5 del 4.03 vs il 4,88 del placebo e $P=0.053$) con una riduzione del dolore maggiore del 30% nel 44.1% dei pazienti nel braccio con oppioide, pregabalin ed duloxetina (verso il 18.2% del placebo, $P=0.02$) e riduzione maggiore del 50% nel 32.4% rispetto al 3.0% del placebo ($P=0.002$). Lo studio rileva come tossicità sonnolenza ($\geq G1$ nel 52.9% rispetto ai 45.4% del placebo) e nausea e malessere ($\geq G1$ nel 41.2% rispetto al 20.5% del placebo).

Limiti: Imprecisione delle stime.

Mercadante 2002 (2) nello studio randomizzato controllato in doppio cieco ha confrontato 16 pazienti con dolore neuropatico moderato (NRS 4 o più, ma meno di 7), in terapia sistemica con morfina, il ruolo dell'amitriptilina rispetto al placebo. Lo studio è stato progettato per evidenziare gli effetti dell'amitriptilina sull'intensità del dolore. L'endpoint primario era valutare l'efficacia sull'intensità media del dolore (BPI-item) nelle ultime 24 ore al giorno 5 e giorno 10. L'effetto analgesico dell'amitriptilina in associazione alla morfina era lieve, significativo solo sul dolore più intenso (BPI-item 4.03 per amitriptilina vs.4.88 del

placebo; $P= 0.053$) ed associato ad un aumento significativo di eventi avversi associati all'utilizzo degli oppioidi (nausea, malessere ≥ 1 G1 41,2% e 20,5% vs 9,1% e 0% del placebo; sonnolenza ≥ 1 52,9% vs 45,4% del placebo).

Limiti: imprecisione delle stime e non diretta trasferibilità dei risultati.

In uno studio 3 Arai 2010 (3) di è stata valutata come l'associazione gabapentin-antidepressivo a basso dosaggio in associazione con oppioide (studio a quattro bracci con confronto di gabapentin 200 mg con imipramina 10 mg vs gabapentin 200 mg vs gabapentin 400 mg vs imipramina 10 mg) era efficace nella gestione del dolore neuropatico da cancro con riduzione del Total Pain Score a T1(2 per gabapentin 400 mg con imipramina 20 mg vs 4.5 gabapentin 800 mg vs 4 gabapentin 400 mg vs 5 amitriptilina 20 mg; $P= 0.005$) e riduzione degli episodi giornalieri di dolore parossistico(1 per gabapentin 400 mg con imipramina 20 mg vs 3 gabapentin 800 mg vs 3.5 gabapentin 400 mg vs 4 amitriptilina 20 mg; $P= <0.001$) e senza gravi effetti avversi (nausea, sonnolenza, moderati o intensi capogiri).

Limiti: rischio selection bias, la dimensione campionaria (imprecisione delle stime) e la non diretta trasferibilità dei risultati.

Anticonvulsivanti

L'aggiornamento della revisione della Cochrane condotta da Derry 2019 (4), del 2019, condotto su 45 studi con un campione di 11.906 pazienti ha valutato il ruolo del pregabalin (a dosi di 150 mg, 300 mg e 600 mg) vs il placebo nel controllo del dolore neuropatico acuto o cronico (dolore da danno al tessuto nervoso) nei pazienti con nevralgia post-herpetica, neuropatia diabetica dolorosa, dolore neuropatico post-traumatico misto o non classificato, dolore neuropatico centrale, neuropatia da HIV, dolore da sciatalgia, dolore neuropatico da cancro e nel dolore da polineuropatia. L'obiettivo del lavoro è valutare l'efficacia analgesica e gli effetti avversi di pregabalin per il dolore neuropatico cronico negli adulti. Tale aggiornamento ha confermato l'efficacia di pregabalin nella nevralgia post-herpetica, nel dolore neuropatico post-traumatico misto o non classificato dolore neuropatico ed assenza di efficacia nella neuropatia da HIV. I risultati disponibili sono limitati nella sciatalgia e nel dolore neuropatico da cancro. In generale la frequenza degli eventi avversi gravi

con il pregabalin 300 mg (3,1% vs 2,6%; RR 1,2) o con pregabalin 600 mg (3,4% vs 3,4%; RR 1,1) si è dimostrata simile.

Limiti; non diretta trasferibilità dei risultati e selective reporting bias.

Lo studio prospettico, randomizzato di Raptis del 2014 (5), condotto su 120 pazienti confronta dosi crescenti di pregabalin orale o di fentanyl transdermico con un follow-up di 28 giorni. La popolazione arruolata nello studio comprendeva pazienti in trattamento antalgico nel secondo gradino della scala OMS con dolore oncologico neuropatico non controllato con una VAS > 4 (dolore da moderato a severo), un'aspettativa di sopravvivenza stimata \geq di 2 mesi, funzionalità renale normale. Non sono stati ritenuti arruolabili i pazienti di età minore di 18 anni, in gravidanza o allattamento, con patologia malattia psichiatrica accertata, con una possibile ipersensibilità ai farmaci somministrati, con disfunzione epatica (grado C di Child-Pugh) o in trattamento con farmaci che potevano agire sul dolore neuropatico. L'endpoint primario dello studio era valutare la differenza nelle percentuali di pazienti che hanno ottenuto una diminuzione \geq 30% del punteggio VAS rispetto al basale. I risultati di questo studio indicano che la componente neuropatica nel dolore oncologico risponde in modo più efficace al pregabalin rispetto a un oppioide forte (fentanyl transdermico) con una percentuale maggiore di pazienti che ha una riduzione \geq 30% della VAS (73,3%, 95% CI: 60,3%-83,93 vs 36,7%, 95% CI: 24,5%-50,1%, $P < 0,0001$). Una riduzione di almeno il 50% nel punteggio VAS è stata ottenuta nel 50% dei pazienti pregabalin rispetto al 17% del gruppo fentanyl ($P = 0,0003$). Eventi avversi, prevalentemente di intensità lieve o moderata, si sono verificati nel 26,7% dei pazienti trattati con pregabalin rispetto al 56,7% con oppioidi ($P = 0,009$): nausea e sonnolenza più frequentemente con il pregabalin; nausea, sonnolenza e vertigini con l'utilizzo dell'oppioide (interrotto il trattamento per tossicità nel 5% dei pazienti con pregabalin vs 16,7% dei pazienti con oppioide). L'aggiunta del pregabalin può ridurre la dose degli oppioidi utilizzati (rescue dose morfina necessaria nel 38,3% nel gruppo pregabalin vs il 51,7% nel gruppo oppioidi, $P = 0,142$) riducendo il rischio di eventi avversi osservati dalla combinazione oppioidi e pregabalin.

Limiti: Dimensione del campione (imprecisione delle stime), rischio di performance e detection bias, non confronto con placebo ed eterogeneità del campione arruolato (indirectness)

Oppioidi ed adiuvanti

Il dolore del malato oncologico è spesso di eziologia mista, per tal motivo gli oppioidi sono usati più frequentemente in associazione con adiuvanti.

Caraceni A 2004 (6) in uno studio controllato, multicentrico, randomizzato, in doppio cieco, di confronto con il placebo hanno rilevato come il Gabapentin è efficace nel migliorare l'analgesia nei pazienti con dolore neuropatico da cancro già in trattamento con oppioide. Lo studio è stato condotto su 79 pazienti, di cui solo 58 lo hanno completato, e sono stati ritenuti arruolabili tutti i pazienti con età uguale o superiore di anni 18 con dolore da cancro da infiltrazione, compressione nervosa e con corrispettivo radiologico della lesione ed almeno un sintomo nella caratterizzante del dolore neuropatico (urente, lancinante, disestesia, allodinia, etc). Il gabapentin è stato titolato da 600 mg/die a 1.800 mg/die è stato confrontato al placebo con un rapporto 2:1 (in aggiunta agli oppioidi utilizzati). Lo studio ha rilevato come il Gabapentin è efficace nel migliorare l'analgesia nei pazienti con dolore neuropatico da cancro già in trattamento con oppioidi (riduzione del dolore del 33% del 51,6% del braccio con gabapentin vs il 37,8% del placebo con P .039; un numero maggiore di i pazienti hanno raggiunto il 33% di PID nei primi giorni di trattamento nel braccio gabapentin rispetto al placebo con P .0048). Un maggior numero di pazienti trattato con gabapentin ha interrotto il trattamento a causa di eventi avversi probabilmente correlati al farmaco (7,6% gabapentin rispetto ai 7.3% del placebo).

Limiti: Imprecisione delle stime, selection e attrition bias.

Lo studio aperto randomizzato monocentrico di Keskinbora 2007 (7), condotto su 75 pazienti con dolore oncologico neuropatico ha confrontato l'efficacia nel controllo dell'associazione oppioide e gabapentin vs solo oppioide. Entrambe i trattamenti in studio hanno portato a una significativa riduzione dell'intensità del dolore rispetto al valore basale. L'associazione oppioide e gabapentin ha dimostrato un miglior sollievo dal dolore neuropatico (riduzione assoluta significativa dei punteggi NRS per dolore bruciante: -7.39 ± 2.86 vs -5.78 ± 2.35 , $P= 0.018$ e per il dolore lancinante -6.77 ± 3.37 vs -4.66 ± 2.80 , $P=0.009$) e un minore tasso di effetti collaterali rispetto al solo oppioide (29% vs 59.4 con $P 0,015$).

Limiti: rischio di performance e detection bias, imprecisione delle stime, mancanza di trasferibilità dei risultati.

Bilancio beneficio/danno L'aggiunta della duloxetina all'associazione oppioidi e pregabalin potrebbe avere benefici sul controllo del dolore neuropatico oncologico ma ulteriori studi sono necessari per confermare l'efficacia. L'aggiunta dell'amitriptilina in associazione agli oppioidi andrebbe valutata caso per caso. L'associazione gabapentin-antidepressivo in combinazione con gli oppioidi è efficace a basse dosi nella gestione del dolore neuropatico da cancro senza gravi effetti avversi. Le prove dell'efficacia del pregabalin nel trattamento dolore neuropatico oncologico sono inadeguate. L'utilizzo tempestivo dell'adiuvante pregabalin favorisce il controllo del dolore neuropatico oncologico con un profilo di tossicità favorevole rispetto agli oppioidi a dosi maggiori. Gabapentin è efficace nel migliorare il controllo del dolore neuropatico oncologico nei pazienti in trattamento con oppioidi. L'utilizzo del gabapentin con l'oppioide fornisce un miglior sollievo dal dolore neuropatico nei pazienti oncologici rispetto alla monoterapia con soli oppidi;

Qualità globale delle prove	Raccomandazione clinica	Forza della raccomandazione
MOLTO BASSA	Nel paziente oncologico in fase avanzata di malattia, con dolore neuropatico, in caso di scarsa risposta antalgica al trattamento con oppioidi di prima linea, la combinazione con un adiuvante scelto tra i farmaci che hanno dimostrato efficacia nel trattamento del dolore neuropatico da cancro (gabapentin) o non maligno (gabapentin, pregabalin, antidepressivi triciclici, antidepressivi duali) può essere presa in considerazione (1-7).	Condizionata a favore
COI: Dott. Caraceni astenuto dalla votazione della forza della raccomandazione		

Quesito 17: *Nel paziente oncologico in fase avanzata di malattia con dolore di diversa etiologia, è raccomandabile la somministrazione di steroidi per ottenere un maggior controllo del dolore?*

È stata eseguita una ricerca bibliografica della letteratura sulle banche dati di Medline ed Embase. Dopo la rimozione dei duplicati e l'acquisizione dei full-text sono stati inclusi due studi. (Vedi *Appendice 2: Strategia di ricerca e PRISMA Flow di selezione degli studi*).

Haywood 2015 (8) ha condotto una revisione sistematica di letteratura su 15 studi randomizzati (1926 pazienti) e una metanalisi su 6 studi (356 pazienti) con l'obiettivo di valutare l'efficacia dei corticosteroidi nel trattamento del dolore da cancro negli adulti. Gli outcomes primari si proponevano di valutare l'intensità del dolore riferito dal paziente ed il sollievo dal dolore utilizzando scale validate (VAS, VRS, NRS). Gli outcomes secondari erano la valutazione dell'incidenza di eventi avversi, della QoL, del grado soddisfazione dei pazienti ed altre misure di esito (es. rapporto costo efficacia). Sono stati ritenuti includibili tutti gli studi clinici randomizzati condotti su pazienti di età maggiore di 18 anni che abbiano confrontato un qualsiasi steroide con placebo, nessun intervento, abituale terapia supporto. Sono stati inclusi nella metanalisi tutti i trials con dati benché eterogenei ma con confrontabili strumenti di misurazione o misure di risultato. La metanalisi suggerisce che i corticosteroidi possono alleviare il dolore da cancro, anche se solo per un breve periodo di tempo con riduzione del dolore a 7 giorni -0.84 (95%CI -1.38 a -0.30). Nessun dato è emerso circa gli effetti collaterali, il tipo di steroide, la dose, la via di somministrazione. Non tutti gli studi includevano informazioni adeguate su eventi avversi. Tra gli eventi avversi più comuni attribuiti agli steroidi vi sono l'irrequietezza, l'insonnia (9), la tossicità gastrointestinale e cardiovascolare (10), la facies cushingoide, l'ansia, la ritenzione idrica (11), l'ipocalcemia e l'iperglicemia (12).

Limiti: imprecisione delle stime per piccola dimensione del campione, rischio di selection, performance e detection bias, mancanza di generalizzabilità dei dati.

La radioterapia ha un buon effetto nella palliazione delle metastasi ossee dolorose, con un tasso di risposta al dolore di oltre il 60%. Tuttavia, durante o poco dopo il trattamento, in circa il 40% dei pazienti si verifica una temporanea riacutizzazione del dolore. Due studi randomizzati suggeriscono che il desametasone riduce l'incidenza di una riacutizzazione del dolore.

Lo studio multicentrico di fase 3 randomizzato in doppio cieco di Chow 2015 (13), condotto su un campione

di 298 pazienti con metastasi (ossee o non) ha confrontato rispetto al placebo (1:1) il ruolo del desametasone 8 mg (somministrato giornalmente un'ora prima dall'inizio fino a quattro giorni dopo il termine della radioterapia) rispetto al placebo nella riacutizzazione del dolore post radioterapia. Lo studio è stato progettato come uno studio di superiorità. La popolazione oggetto di studio comprendeva pazienti con età superiore a 18 anni, diagnosi comprovata di cancro e dolore corrispondente al sito di radioterapia. Non arruolabili i pazienti in trattamento con steroidi, controindicazione all'utilizzo degli steroidi (es ipertensione non controllata, diabete non controllato), pazienti con malattie ematologiche ed evidenza radiologica di compressione midollare o frattura patologica. L'endpoint primario consisteva nel valutare l'effetto dello steroide sul dolore. Gli endpoint secondari valutavano i possibili effetti avversi dello steroide e le ripercussioni del suo utilizzo sulla QoL. Il numero di pazienti che hanno presentato un aumento del dolore (nei primi dieci giorni) è stata del 26% nei pazienti sottoposti a desametasone e del 35% nei pazienti sottoposti a placebo. Lo studio ha rilevato che rispetto al placebo, il desametasone riduce l'incidenza della riacutizzazione del dolore (8.9%; $P= 0.05$), accompagnata da una riduzione della nausea (5%) e un miglioramento funzionale dell'attività (16%) e dell'appetito (7%), senza gravi effetti negativi (nessun paziente è deceduto per cause legate all'utilizzo dello steroide).

Limiti: eterogeneità del campione in studio per tipologia del tumore primitivo e sede trattamento radiante (metastasi ossee e non).

Bilancio beneficio/danno: L'evidenza dell'efficacia dei corticosteroidi per il controllo del dolore nei pazienti oncologici è debole. Non esistono dati che dimostrano l'efficacia del desametasone nella prevenzione di una riacutizzazione del dolore da radioterapia palliativa delle metastasi ossee. Le evidenze suggeriscono che il desametasone è efficace nel prevenire la riacutizzazione del dolore durante la radioterapia.

Risponde al quesito anche lo studio di Westhoff 2014 (14), multicentrico, randomizzato, doppio cieco a tre braccia di confronto tra desametasone vs placebo (Braccio 1: placebo; Braccio 2: desametasone giorno inizio radioterapia e giorni successivi placebo; braccio 3: desametasone dall'inizio al termine della radioterapia), condotto su pazienti con dolore da metastasi ossee non complicate. L'endpoint primario è l'efficacia nella prevenzione della riacutizzazione del dolore. Gli endpoint secondari sono il controllo del dolore, la qualità della vita e gli effetti collaterali del desametasone rispetto al placebo. Tuttavia lo studio non ha ancora

pubblicato i risultati.

Qualità globale delle prove	Raccomandazione clinica	Forza della raccomandazione
MOLTO BASSA	Nel paziente oncologico in fase avanzata di malattia con dolore di diversa etiologia, la somministrazione di steroidi non dovrebbe essere presa in considerazione, ad eccezione dei casi in cui ci si attenda un effetto antalgico secondario all'azione antiflogistica ed antiedemigena (8;14)	Condizionata a sfavore
COI: Nessun conflitto dichiarato		

Quesito 18: *Nei pazienti oncologici i bisfosfonati a scopo antalgico nel dolore oncologico possono essere utilizzati quali farmaci adiuvanti, in associazione a farmaci analgesici della scala WHO, o in monoterapia?*

È stata eseguita una ricerca bibliografica della letteratura sulle banche dati di Medline ed Embase. Dopo la rimozione dei duplicati e l'acquisizione dei full-text sono stati inclusi tre studi. (Vedi *Appendice 2: Strategia di ricerca e PRISMA Flow di selezione degli studi*).

La metanalisi di O'Carrigan 2017 (15) include 44 RCT e include 37.302 pazienti. Nelle donne con tumore della mammella, i bifosfonati riducono il rischio di metastasi ossee (RR 0,86, 95% CI da 0,75 a 0,99; P = 0,03; 11 studi con 15.005 pazienti; prove di qualità moderata senza eterogeneità significativa) e dimostrano un incremento della sopravvivenza rispetto al trattamento con placebo o senza bifosfonati (HR 0,91, 95% CI da 0,83 a 0,99; P = 0,04; 9 studi; 13.949 pazienti; prove di alta qualità con evidenza di eterogeneità). Nelle donne con metastasi ossee da tumore della mammella, i bifosfonati riducono il rischio di sviluppare eventi scheletrici avversi (SRE) del 14% (RR 0,86, 95% CI da 0,78 a 0,95; P = 0,003; 9 studi con 2810 pazienti; prove di alta qualità con evidenza di eterogeneità) ritardando il tempo mediando allo sviluppo di SRE di 1,43 (95% CI 1,29-1,58; P <0,00001; 9 studi comprendenti 2891 pazienti; prove di alta qualità senza eterogeneità) e sembrano ridurre il dolore osseo rispetto al trattamento con placebo (in sei degli undici studi considerati con moderata qualità degli studi). Denosumab ha dimostrato ridurre del 22% (RR 0,78, da 0,72 a 0,85; P <0,001) il rischio di sviluppare un SRE rispetto ai bifosfonati.

Negli studi della revisione vengono descritti limitati eventi avversi gravi, tra questi osteonecrosi della

mandibola (ONJ; 12 studi su 16), disfunzione renale (10 studi su 12), morte correlata al farmaco (10 studi su 12) e febbre (9 studi su 12), nausea (7 studi), astenia (7 studi), sintomi di tipo influenzale (4 studi) e ipocalcemia (3 studi). I bifosfonati per via endovenosa (zoledronato) sembrano aumentare leggermente l'incidenza di osteonecrosi (circa 0.5%), febbre, affaticamento e nausea rispetto al placebo, tuttavia la segnalazione del grado di tossicità spesso non veniva specificata (qualità dell'evidenza per gli effetti collaterali correlati all'infusione è stata considerata moderata).

Limiti: mancanza di generalizzabilità dei risultati.

La metanalisi di Mhaskar 2017 (16) include 24 RCT e comprende 7293 pazienti con mieloma multiplo con diagnosi biptica midollare che confrontano i bifosfonati con placebo o nessun trattamento. Tale studio evidenzia una riduzione degli eventi scheletrici avversi (RR 0,74, 95% CI da 0,63 a 0,88; qualità degli studi moderata), in particolare delle fratture vertebrali patologiche (RR 0,74, IC 95% da 0,62 a 0,89, qualità degli studi moderata), e conseguente riduzione del dolore (RR 0,75, 95% CI 0,60-0,95). Non emerge superiorità di un singolo bifosfonato, da rilevare invece la frequenza di comparsa di osteonecrosi mandibolare con 1 caso ogni 1000 pazienti trattati (RR 4,61, IC 95% da 0,99 a 21,35; P = 0,05).

Limiti: rischio di selection, performance e detection e attrition bias per alcuni studi inclusi e non diretta trasferibilità dei risultati.

Lo studio clinico di Santangelo 2006 (17), condotto su 36 pazienti oncologici terminali (aspettativa di vita minore di tre mesi ed un KPS minore del 50%) con diversa tipologia di tumore primitivo e metastasi ossee. Tutti i pazienti arruolati nello studio sono stati trattati con sodio clodronato (SC) per via endovenosa (300 mg ogni due giorni). Lo studio si proponeva di valutare l'impatto dell'utilizzo del bifosfonato sul controllo del dolore, il grado di autosufficienza nelle ADL e l'autonomia (IADL, Barthel Index) ad 1, 3 e 6 mesi dopo inizio del bifosfonato ev ed eventuali ripercussioni sulla QoL del paziente. I risultati indicano un significativo miglioramento nel controllo del dolore (VAS basale 9 ± 0.2 vs VAS 6 mesi 2 ± 1.3), dell'autonomia (IADL basale 8 ± 1.5 vs IADL a 3 mesi 6 ± 1.3 ; Barthel Index basale 60 ± 9.6 vs ± 14.5 a 6 mesi) e dell'autosufficienza (ADL basale 6 ± 1 vs 4 ± 2.1) con vantaggio in QoL e miglior Karnofsky Index (20 ± 3.6 al basale vs 30 ± 2.5 a sei mesi). In considerazione della bassa aspettativa di vita dei pazienti non sono stati considerati gli eventi avversi.

Limiti: rischio di performance e detection bias, imprecisione delle stime

Bilancio beneficio/danno: Nelle pazienti con neoplasia mammaria metastatica o lesioni ossee i bifosfonati riducono il rischio di sviluppare SRE, ritardano il tempo mediano di un SRE e sembrano ridurre il dolore osseo. L'utilizzo dei bifosfonati nei pazienti con mieloma multiplo riduce il numero delle fratture vertebrali patologiche, degli SRE ed il dolore oncologico. In sintesi, nonostante la bassa qualità delle evidenze i risultati suggeriscono l'utilizzo dei bifosfonati nel paziente oncologico con malattia ossea.

Qualità globale delle prove	Raccomandazione clinica	Forza della raccomandazione
BASSA	Nei pazienti oncologici i bisfosfonati a scopo antalgico nel dolore oncologico possono essere presi in considerazione come prima opzione quali farmaci adiuvanti, in associazione a farmaci analgesici della scala WHO, ma non in monoterapia (15-17).	Condizionata a favore
COI: Nessun conflitto dichiarato		

12. Fattori predittivi di dolore difficile

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

Un sistema di classificazione recentemente prodotto da un gruppo di ricercatori canadesi prevede la presenza e la combinazione di cinque caratteristiche che definiscono differenti livelli di complessità di gestione del dolore: meccanismo del dolore (nocicettivo/neuropatico), dolore incidente (assente/presente), distress psicologico (assente/presente), comportamento di dipendenza (assente/presente), funzioni cognitive (integre/parzialmente compromesse/totalmente compromesse). Questo sistema è stato denominato “Edmonton Classification System for Cancer Pain” (ECS-CP), ed è stato sviluppato seguendo precisi step

metodologici: studio pilota iniziale, studio multicentrico di validazione, studio di validazione del costrutto. Nel corso delle indagini, due ulteriori fattori sono stati sottoposti ad analisi secondarie per verificare un loro possibile ruolo di predittori: la tolleranza (testata tramite un indicatore surrogato, la percentuale di indice di escalation dell'oppioide – Opioid Escalation Index percentage (OEI%) (2), e l'intensità basale del dolore (3). Mentre per la tolleranza non si è finora evidenziato un ruolo aggiuntivo ed indipendente, l'intensità del dolore alla valutazione basale sembra invece avere un ruolo predittivo in modo significativo rispetto alla complessità della gestione del dolore e al tempo necessario per raggiungere un controllo stabile del dolore. Pertanto è possibile che il suo ruolo vada ulteriormente indagato e che in futuro possa entrare a far parte del sistema di classificazione ECS-CP (4-5).

L'utilizzo di un sistema di classificazione del dolore potrebbe aiutare il clinico a individuare le caratteristiche che possono renderne complessa la gestione e rappresentare un fattore prognostico di difficoltà nel controllo (Tabella 13). Tali caratteristiche, metodicamente ricercate e valutate, potrebbero costituire anche uno scenario utile a individuare quei pazienti per i quali siano indicati la consulenza o l'invio al medico di cure palliative o di terapia del dolore, sia per il dolore oncologico, che per il dolore non oncologico (6-7).

Tabella 13: Fattori prognostici di dolore difficile

1. Pazienti più giovani
 2. Dolore neuropatico
 3. Dolore episodico o incidens
 4. Distress psicologico
 5. Abuso di sostanze stupefacenti, pregresso o in atto, con possibilità di utilizzo inappropriato degli oppioidi o di precoce tolleranza
 6. Impoverimento cognitivo con difficoltà di valutazione del dolore o ridotta tollerabilità ai trattamenti farmacologici
 7. Elevata intensità del dolore alla presentazione iniziale
- Da: Fainsinger RL, Cancer pain assessment we predict the need for specialist input?*

13. Dolore episodico intenso

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

Dal punto di vista fisiopatologico sono stati identificati due sottogruppi:

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

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

La prevalenza del DEI riportata in letteratura varia dal 40% all' 80% dei pazienti con dolore cancro correlato (2); tale dato riflette probabilmente la diversa valutazione clinica data al sintomo nei differenti trial.

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

- 1) ottimizzazione della strategia antalgica ad orario fisso (Around The Clock - ATC), utilizzando gli oppioidi in un modo tale che sia raggiunta il migliore equilibrio tra analgesia ed effetti collaterali. In certa misura, questo approccio è basato sulla prevenzione del BP, in quanto il migliore controllo del dolore basale ha una ricaduta importante nella minore intensità e frequenza del BP.
- 2) utilizzo di rescue medications, ossia di dosi supplementari di farmaci, in genere oppioidi, al regime analgesico di base. L'oppioide può essere lo stesso usato nella somministrazione ATC, ma le ormai sperimentate tabelle di conversione consentono di usare anche oppioidi diversi da quello di base.

Nella pratica clinica l'approccio terapeutico al DEI è basato sull'utilizzo di una dose addizionale (rescue dose) di farmaci antidolorifici. Idealmente la rescue dose dovrebbe avere un effetto rapido, una breve durata di azione, effetti collaterali limitati, facilità di assunzione (specie nell'ambiente domiciliare), e costi contenuti.

Storicamente l'uso della morfina a pronto rilascio ha rappresentato per molti anni lo standard terapeutico nonostante l'assenza di trial randomizzati che ne supportassero l'utilizzo. Le caratteristiche farmacocinetiche

della molecola, come la rapidità (20-30 minuti) e il tempo al picco dell'effetto (40-60 min), lasciavano spazio alla necessità di ulteriori indagini, in quanto passibili di miglioramenti (3).

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

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

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

GRADE QUESITO 19: *Nei pazienti affetti da tumore è raccomandabile l'utilizzo del fentanyl vs morfina nel controllo del dolore episodico intenso o Breakthrough cancer pain (BtcP)?*

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

Forza della raccomandazione: **CONDIZIONATA A FAVORE**

Motivazioni/Commenti al bilancio Beneficio/Danno:

Sono stati identificati 4 RCT (5-8) ed è stata eseguita una metanalisi. I 4 studi in questione hanno confrontato il fentanyl rispetto alla somministrazione di morfina (con diverse modalità di somministrazione). I risultati orientano verso una riduzione moderata del dolore episodico intenso con il fentanyl rispetto alla morfina (SMD -0.47 95% IC -1.16-0.22) anche se non raggiungono una significatività statistica. Questo a fronte di effetti collaterali sovrapponibili tra i due farmaci (RR 0.83, 95% IC 0.63-1.13). Non vi sono al momento evidenze in letteratura sufficienti a orientare la scelta della formulazione di Fentanyl.

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

Qualità delle Evidenze

La qualità globale delle evidenze è stata giudicata **MODERATA** in quanto tali evidenze derivano da studi affetti da limitazioni metodologiche prevalentemente dovute a rischio di bias: studi crossover, sostanziali perdite al follow-up.

Qualità globale delle evidenze: MODERATA

COI: Nessun conflitto dichiarato

Per il razionale, la sintesi delle prove e i dettagli alla raccomandazione vedi Appendice I

GRADE QUESITO 20: *Nei pazienti affetti da tumore è raccomandabile l'utilizzo del fentanyl vs placebo nel controllo del dolore episodico intenso o Breakthrough cancer pain (BtcP)?*

RACCOMANDAZIONE: Nei pazienti affetti da tumore l'utilizzo del fentanyl transmucosale nel controllo del dolore episodico intenso rispetto al placebo dovrebbe essere preso in considerazione come prima opzione

Forza della raccomandazione: FORTE A FAVORE

Motivazioni/Commenti al bilancio Beneficio/Danno:

Sono stati identificati 2 RCT (4;9) ed è stata eseguita una metanalisi. I 2 studi in questione hanno confrontato il fentanyl rispetto al placebo.

I risultati hanno mostrato che il fentanyl ha un grosso effetto nel ridurre il dolore episodico intenso nei pazienti oncologici rispetto al placebo (SMD 1.28, 95%IC 0.91-1.65). Nessuno studio randomizzato ha riportato i dati relativi agli eventi avversi per braccio di trattamento.

La forza della raccomandazione deriva essenzialmente dall'effetto dell'intervento sull'outcome (risuzione del dolore episodico intenso). Inoltre, il Panel ritiene che il braccio standard con placebo non sia assolutamente etico e pertanto l'utilizzo di tale opzione ha trovato una forte raccomandazione da parte del panel.

Non vi sono al momento evidenze in letteratura sufficienti a orientare la scelta della formulazione di Fentanyl.

Implicazioni per le ricerche future:

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

Qualità delle Evidenze:

La qualità globale delle evidenze è stata giudicata **BASSA**. Le evidenze derivano da studi affetti da limitazioni metodologiche: studi crossover, imprecisione delle stime per inadeguata numerosità campionaria. Inoltre gli outcome critici suggeriti dal panel non erano riportati nella maggior parte degli studi considerati.

Qualità globale delle evidenze: BASSA

COI: nessun conflitto dichiarato

Per il razionale, la sintesi delle prove e i dettagli alla raccomandazione vedi Appendice I

Quesito 21: *Nei pazienti oncologici è raccomandabile la titolazione della rescue dose di fentanyl transmucosale nel trattamento del dolore episodico intenso?*

È stata eseguita una ricerca bibliografica della letteratura sulle banche dati di Medline ed Embase. Dopo la rimozione dei duplicati e l'acquisizione dei full-text sono stati inclusi tre studi. (Vedi *Appendice 2: Strategia di ricerca e PRISMA Flow di selezione degli studi*).

Sono stati evidenziati molteplici studi di piccole dimensioni, per lo più osservazionali e retrospettivi e di scarsa qualità che sembrano sottolineare come anche per il Fentanyl transmucosale sia raccomandabile

eseguire una titolazione. In tale setting, un lavoro che merita di essere citato è quello di Kleeberg e collaboratori (10), una esperienza Pan-Europea su 330 pazienti. Tale trial, un trial randomizzato di non inferiorità randomizzava i pazienti a ricevere FBT 100mcg o 200mcg. 245 pazienti (78%) ha raggiunto una dose efficace, il 75% dei pazienti che partivano con la dose di 100mcg e l'81% dei pazienti che partivano con la dose di 200mcg.

Limiti: rischio di performance e detection bias, imprecisione delle stime.

Un elemento clinicamente significativo sembrerebbe l'età dei pazienti: infatti dalla pooled analysis di Hagen e collaboratori (11) viene sottolineato come, nonostante l'enorme variabilità interindividuale, la dose di fentanyl per il controllo del DEI decresca all'aumentare dell'età.

Uno studio osservazionale prospettico su 30 pazienti affetti da dolore episodico intenso a cui è stato somministrato l'equivalente di 60-360mg/die di morfina per via orale rispetto a 25-50 µg/h di fentanyl transdermico per almeno una settimana, ha mostrato che il 21.6% dei pazienti ha richiesto una titolazione della dose e un pain score ≤ 3 raggiunto nel 95% dei pazienti (12).

Limiti: rischio di performance e detection bias, imprecisione delle stime.

Un RCT ha incluso 85 pazienti randomizzati a tre differenti dosaggi di ossicodone orale o morfina a rapido rilascio (1/6, 1/8 e 1/12 della dose totale giornaliera) in due blocchi, ciascun blocco con tre differenti dosaggi in ordine random: quando i pazienti richiedevano una dose dopo dolore episodico intenso ed era la loro prima richiesta della giornata, assumevano il numero successivo previsto di bottiglia di morfina rispetto alla dose solita. La mediana del tempo necessario a una diminuzione del dolore è stata di trenta minuti. Nessuna dose è stata ritenuta ottimale dopo 30 minuti con circa 1/3 dei pazienti che ha avuto un miglioramento con ciascuna delle dosi testate. Nessuna differenza è stata riscontrata in merito agli eventi avversi (13).

Limiti: imprecisione delle stime.

Bilancio beneficio/danno: Il rapporto rischi benefici (in particolare la riduzione di eventi avversi che sembrano osservarsi partendo con 100mcg) sottolineano come sia raccomandabile la titolazione della dose di fentanyl transmucosale.

Qualità globale delle prove	Raccomandazione clinica	Forza della raccomandazione
Bassa	Nei pazienti oncologici l'utilizzo della titolazione della rescue dose di fentanyl transmucosale nel trattamento del DEI può essere presa in considerazione (11-13).	Condizionata a favore
COI: Nessun conflitto dichiarato		

Quesito 22: *Nei pazienti oncologici è raccomandabile l'utilizzo della morfina o di altri oppioidi nel trattamento del dolore episodico intenso?*

È stata eseguita una ricerca bibliografica della letteratura sulle banche dati di Medline ed Embase. Dopo la rimozione dei duplicati e l'acquisizione dei full-text è stato incluso uno studio. (Vedi *Appendice 2: Strategia di ricerca e PRISMA Flow di selezione degli studi*).

Nessuno studio randomizzato ha confrontato la morfina con il placebo nel controllo del DEI. Alcuni Autori suggeriscono come la morfina a pronto rilascio andrebbe somministrata ad un dosaggio pari ad 1/6 della dose totale di oppioidi giornaliera assunta dal paziente.

L'esperienza di Mercadante (7) sembra sottolineare come la morfina endovenosa possa rappresentare una valida alternativa al fentanyl transmucosale nel trattamento del DEI. Il lavoro sembra addirittura evidenziare una maggiore efficacia della morfina ev nell'outcome PID a 15min. Tranne il lavoro di Mercadante con la morfina ev i trial di confronto tra formulazioni di fentanyl transmucosale e la morfina orale o altri oppioidi (vedi quesito 20) sottolineano come il fentanyl transmucosale sia più efficace nel controllo del DEI nei vari outcome analizzati.

In tale contesto, la network meta-analysis di Zeppetella e collaboratori (14) conferma come le formulazioni di fentanyl transmucosale siano più veloci della morfina orale nel controllo del dolore: la morfina ad immediato rilascio sembra infatti ridurre in maniera statisticamente significativa la PID solo dopo 45min mentre le varie formulazioni del fentanyl transmucosale lo riducono già dopo 15min.

Limiti: non diretta trasferibilità dei risultati.

Bilancio beneficio/danno: La coerenza dei risultati e la qualità degli studi di confronto tra fentanyl transmucosale e differenti formulazioni orali di oppioidi, supportano la definizione del fentanyl transmucosale come farmaco di riferimento nel trattamento del DEI. Allo stesso modo, l'insufficienza dei

dati non permette di ottenere informazioni definitive circa il ruolo della morfina ev rispetto al fentanyl transmucoale.

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

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

Qualità globale delle prove	Raccomandazione clinica	Forza della raccomandazione
BASSA	Nei pazienti oncologici l'utilizzo della morfina o di altri oppioidi per via orale a rapido rilascio, o della morfina per via parenterale nel controllo del DEI può essere preso in considerazione (14).	Condizionata a favore
COI: nessun conflitto dichiarato		

Tabella 1. Risultati dei trial randomizzati di confronto tra fentanyl transmucoale ed altre strategie terapeutiche

TRIAL	Confronto	PID 5 min	PID 10 min	PID 15 min
Farrar 1998	OTCF vs placebo			+
Coluzzi 2001	OTCF vs IMRS			+
Christie 1998	OTCF vs altri			+
Portenoy 1999	OTCF vs altri			+
Mercadante 2007	OTCF vs morfina ev			-
Simpson 2007	FBT vs placebo		+	+
Portenoy 2007	FBT vs placebo			+
Portenoy 2006	FBT vs placebo	=	+	+
Slatkin 2007	FBT vs placebo	=	+	+
Rauck 2010	FBSF vs placebo		=	+
Rauck 2009	ODT vs placebo		+	+
Portenoy 2010	FPNS vs placebo	= (p=0,07)	+	+

TRIAL	Confronto	PID 5 min	PID 10 min	PID 15 min
Kress 2009	INFS vs placebo		+	
Fallon 2009	FPNS vs IMRs	+	+	+
Mercadante 2009	INFS vs OTFC	+	+	+
Rauck 2012	FSS vs placebo	+	+	+
Ashburn 2013	FBT vs Oxycodone	+	+	+
Shimoyama 2014	ODT vs placebo			=
Kosugi 2014	FBT vs placebo		+	+
Rivera 2014	ODT vs IMRs			
Novotna 2014	FCSL vs placebo	+ (6 min)	+	+
Bhatnagar 2014	OTFC vs IMRs	+	+	+
Mercadante 2014	IFNS vs FPNS	=	=	
Mercadante 2015	FBT vs IMRs			+
Mercadante 2016	FPNS vs IMRS			+
Zecca 2017	FBT vs SQm		=*	
Hashemi 2021	ODT vs placebo			+

*Il fentanyl sublinguale non si dimostra non inferiore alla morfina.

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

14. Interventi antalgici invasivi

Quesito 23: *Nel paziente oncologico in fase avanzata di malattia, con dolore di diversa etiologia è raccomandabile la somministrazione rachidea (epidurale e subaracnoidea) di oppioidi e/o anestetici locali?*

È stata eseguita una ricerca bibliografica della letteratura sulle banche dati di Medline ed Embase. Dopo la rimozione dei duplicati e l'acquisizione dei full-text sono stati inclusi cinque studi. (Vedi *Appendice 2: Strategia di ricerca e PRISMA Flow di selezione degli studi*).

Lo studio RTC, sperimentale comparativo, di Huang 2015 (1), su un campione di 36 pazienti, tutti con dolore incoercibile da cancro, senza disturbi psichiatrici e con un valido care provider, sostiene che l'infusione intratecale di morfina e anestetici locali è un metodo sicuro ed efficace per la gestione del dolore

intrattabile da cancro, rispetto all'uso della sola morfina intratecale, con miglioramento della qualità di vita. I pazienti che ricevevano morfina e anestetici locali endorachide avevano un Barthel Index Score più alto e un NRS più basso al quindicesimo giorno dopo impianto di pompa rispetto ai pazienti che ricevevano sola morfina ($p < 0,05$). La dose media di morfina endorachide richiesta nei giorni 1,3,7 postoperatori dai 2 gruppi (M, solo morfina e R morfina più anestetico) erano simili ($p=0,688$ $p=0,697$ $p=0,207$) mentre al giorno 15 nel gruppo R era significativamente più bassa del gruppo M ($p=0,005$) (M $2,36 \pm 1,56$ mg; R $1,23 \pm 1,10$ mg). L'NRS score nel giorno 15 era statisticamente più basso nel gruppo R rispetto al gruppo M ($2,5 \pm 1,04$ nel gruppo M vs $1,33 \pm 0,77$ nel gruppo R) ($p < 0,001$). Il BIS al giorno 15 era di $63,06 \pm 7,70$ nel gruppo M e $68,33 \pm 6,64$ nel gruppo R ($p=0,017$), rilevando una migliore qualità di vita nel gruppo R.

La revisione sistematica di Kurita 2011 (2) che ha incluso nove RCTs ha concluso che la somministrazione intratecale di oppioidi sembra avere una efficacia nel controllo del dolore dei pazienti oncologici, anche se la qualità delle evidenze viene giudicata molto bassa.

In particolare, un RCT in doppio cieco e cross-over incluso in questa revisione ha fornito dati su 10 pazienti mostrando che il dolore durante il movimento era inferiore sia con somministrazione di morfina sottocute, che con morfina epidurale rispetto alla morfina orale. Nessuna differenza è stata riscontrata invece tra i due trattamenti (sottocute vs epidurale) (3).

Uno studio osservazionale incluso sempre nella stessa revisione è stato condotto su 30 pazienti che erano stati precedentemente arruolati in un RCT che confrontava la terapia antalgica tramite drug delivery system rispetto al comprehensive medical management e che erano risultati refrattari a quest'ultima strategia. Questi pazienti venivano quindi sottoposti a trattamento antalgico tramite drug delivery system. I risultati hanno mostrato una significativa riduzione del dolore del 27% (4).

Un altro RCT in doppio cieco e cross-over ha analizzato i dati di 23 pazienti con dolore associato a neoplasia (una somministrazione antalgica per via intratecale in associazione a morfina e bupivacaina o solo bupivacaina). La somministrazione intratecale ha determinato una riduzione della mediana di intensità del dolore da 5 (95%IC 3-7) al basale a 1 (95%IC 0-1) in maniera statisticamente significativa (con test di Wilcoxon) (5).

Uno studio osservazionale prospettico ha analizzato i dati di 1403 pazienti a cui era stato impiantato un drug

delivery system intratecale. Il dolore valutato a un follow-up di sei e dodici mesi risultava migliorato rispetto al basale in maniera statisticamente significativa, con un corrispettivo miglioramento anche della qualità di vita misurata con EuroQoL (6).

Limiti: rischio di performance e deteccion bias, imprecisione delle stime (campione di piccole dimensioni negli RCT considerati).

Nella review di Myers (7) gli studi (3 SR, 3 consensus conference e 12 RTC) vengono eseguiti su gruppi di pazienti con dolore da cancro di qualunque sede ed età, confrontando diverse tecniche intratecali, singole o associate ad altri trattamenti e con l'uso di differenti farmaci, e hanno come outcome la rilevazione della riduzione del dolore con una scala validata, della comparsa di effetti collaterali, delle complicanze. Tra questi l'RTC di Smith presente nella RS rileva un punteggio VAS ridotto del 52% nel gruppo con oppioidi intratecali rispetto alla riduzione del 39% nel gruppo con oppioidi orali ($p=0,05$), un successo clinico (con riduzione del VAS $>20\%$ o con VAS uguale ma riduzione della tossicità $>20\%$) dell'89% con sistema impiantabile verso 71% con terapia orale ($p=0,02$). Questi studi rilevano come la tecnica intratecale sia ugualmente o maggiormente efficace della somministrazione sistemica e con minori effetti collaterali e supportano in generale l'uso della tecnica spinale per la gestione del dolore da cancro.

Bilancio beneficio/danno: sebbene non siano valutabili complicanze a lungo termine quali infezioni o granulomi e nonostante ci sia una bassa affidabilità nell'identificare effetti collaterali transitori, come sedazione e prurito, che possano essere sottostimati, la somministrazione endorachide di morfina e anestetici locali risulta essere efficace nella gestione del dolore da cancro refrattario ai comuni trattamenti.

Tuttavia, nonostante la maggiore efficacia e i minori effetti collaterali rispetto alla terapia convenzionale, a causa della possibilità di problemi tecnici e della necessità di uno stretto follow up dei pazienti da parte di personale medico specialistico, tale tecnica invasiva deve essere riservata solo a pazienti resistenti ai trattamenti di prima scelta. Sono auspicabili ulteriori studi di qualità.

Qualità globale delle prove	Raccomandazione clinica	Forza della raccomandazione
-----------------------------	-------------------------	-----------------------------

MOLTO BASSA	Nel paziente oncologico in fase avanzata la somministrazione dei farmaci per via rachidea non dovrebbe essere presa in considerazione come opzione di prima intenzione, ma essere riservata come terapia per il dolore difficile di casi selezionati (resistenti ai trattamenti di prima scelta) (1;7; 4-6).	Negativa debole
COI: nessun conflitto dichiarato		

Neurolisi del plesso celiaco

Quesito 24: *Nel paziente oncologico in fase avanzata di malattia, con dolore da infiltrazione pancreatico o delle strutture viscerali celiache è raccomandabile l'esecuzione di una neurolisi del plesso celiaco?*

È stata eseguita una ricerca bibliografica della letteratura sulle banche dati di Medline ed Embase. Dopo la rimozione dei duplicati e l'acquisizione dei full-text sono stati inclusi due studi. (Vedi *Appendice 2: Strategia di ricerca e PRISMA Flow di selezione degli studi*).

Un RCT (8) su 48 pazienti con dolore addominale o lombare di 4 o più su scala VAS evidenzia come il blocco del plesso celiaco con ultrasuoni non sembra migliorare il dolore, la qualità di vita o il consumo di oppioidi rispetto all'uso della terapia orale convenzionale. Sebbene i punteggi medi VAS per entrambi i gruppi (EUS-CPN e oppioidi) siano significativamente diminuiti rispetto al valore iniziale i punteggi non erano statisticamente differenti tra i 2 gruppi dopo 4 settimane, (1,3+/- 1,3 per il gruppo EUS-CPN verso 2,3 +/- 2,3 per il gruppo con terapia orale p=0,1) inoltre la media dei punteggi sulla qualità di vita e sul consumo medio di oppiacei non era statisticamente differente in tutti i punti di valutazione.

Limiti: rischio di performance e detection bias, imprecisione delle stime.

La revisione sistematica considerata (9) intende evidenziare la sicurezza e l'efficacia della neurolisi del plesso celiaco, confrontando gruppi trattati con BPC e gruppi in trattamento con oppioidi e coadiuvanti. La differenza media per il VAS a 4 settimane era significativa (p=0,004) per il gruppo con blocco del plesso celiaco (CBP) e questo miglioramento coincideva con una riduzione del consumo di oppiacei. Anche se la morfina non veniva mai sospesa la sua riduzione si traduceva in minori effetti collaterali come la costipazione che era significativamente più fastidiosa nel gruppo controllo (p<0,00001). I forest plot a 4 settimane dimostrano che la differenza media in mg di oppioidi era di -51,07(95%CI -82,1 a 19,43, p=0,002) e il giorno prima del decesso la differenza media in mg era di -48,52 (95% CI -68,82 verso -28,22) con

risultato statisticamente significativo. Ugualmente viene valutato il VAS con Forest plot con risultato di 1 a 2 alle 8 settimane tra gruppo con CBP e gruppo in trattamento con oppioidi.

Limiti: rischio di selection, performance e detection bias.

Bilancio beneficio/danno: sebbene il blocco del plesso celiaco per via ecografica offra una valida opzione nei casi di dolore refrattario alla terapia standard, non ha un impatto sufficiente per giustificare un uso quotidiano e diffuso in tutti i pazienti a causa di costi, competenze richieste, gravi sebbene rari effetti avversi. Diversi studi (9) hanno valutato l'efficacia analgesica e la sicurezza della neurolisi del plesso celiaco per via endoscopica uni e bilaterale e non hanno mostrato alcuna differenza della qualità di vita tra i due gruppi ma una riduzione statisticamente significativa del successivo consumo di analgesici nel blocco bilaterale fornendo risultati eterogenei. I vantaggi del CBP rispetto alla terapia standard sono significativi sebbene statisticamente limitati e tale tecnica dovrebbe essere presa in considerazione in virtù dei minori effetti collaterali rispetto alla terapia standard, sebbene siano state riportate rare complicazioni come ematomi, infezione, ipotensione e diarrea, danni neurologici.

Qualità globale delle prove	Raccomandazione clinica	Forza della raccomandazione
BASSA	Nel paziente oncologico in fase avanzata di malattia, con dolore da infiltrazione pancreatico o delle strutture viscerali celiache la neurolisi del celiaco può essere presa in considerazione (8-9).	Condizionata a favore
COI: nessun conflitto dichiarato		

Quesito 25: *Nel paziente oncologico in fase avanzata di malattia, con dolore di diversa etiologia è raccomandabile l'esecuzione di una neurolesione chimica o fisica?*

È stata eseguita una ricerca bibliografica della letteratura sulle banche dati di Medline ed Embase. Dopo la rimozione dei duplicati e l'acquisizione dei full-text sono stati inclusi tre studi. (Vedi *Appendice 2: Strategia di ricerca e PRISMA Flow di selezione degli studi*).

In letteratura non vi sono revisioni, metanalisi o studi randomizzati e controllati che modificano quanto riportato in precedenza sull'utilizzo di metodiche neurolesive nei pazienti oncologici con dolore in fase avanzata di malattia quali la cordotomia cervicale percutanea, la

termocoagulazione/alcolizzazione/fenolizzazione del 5° o 9° nervo cranico, la fenolizzazione intratecale della cauda (10). Uno studio (11) rilevano come il blocco simultaneo bilaterale nei nervi splancnici a livello di T10 e T11 utilizzando la radiofrequenza sia più efficace e sicuro rispetto all'uso di alcool a un singolo livello di T11, altri suggeriscono di effettuare precocemente al secondo step della scala WHO la simpaticectomia (12) ma a discapito di numerosi rischi, un altro (13) suggerisce la crioablazione in combinazione a radioterapia e vertebroplastica, ma ulteriori studi su vasta scala sono auspicabili.

Uno studio clinico randomizzato (14) su 58 pazienti avente come outcome la rilevazione della riduzione di più del 50% del VAS score evidenzia come la radiofrequenza pulsata delle radici sacrali potenzia il tasso di successo della neurolisi del plesso ipogastrico nel controllo del dolore pelvico e perineale.

La percentuale dei pazienti che riscontravano una riduzione maggiore del 50% del VAS era molto più alta nel gruppo che aveva ricevuto la neurolisi del plesso ipogastrico associata alla radiofrequenza pulsata delle radici sacrali rispetto al gruppo con sola neurolisi. La differenza era significativa a 1 mese (md- 0,7(95% CI,-1,9 a -0,1,p=0,1),e 3 mesi (md-0,67(95%CI,-1,29 a -0,05,p=0,3),mentre non vi era differenza ai 6 mesi (neurolisi + rf [57.1% (n = 16)] vs neurolisi [50% (n = 13)]; P =0 .59). Anche la differenza nel consumo di oppioidi dopo le procedure singole o combinate era statisticamente significative risultando inferiore nel gruppo con tecniche combinate (p =0,046 ai 2 mesi e p 0.016 ai 3 mesi).

Un RCT ha incluso 109 pazienti affetti da neoplasia addominale o pelvica non operabile, con dolore intenso, in trattamento con terapia antalgica non oppioide, randomizzandoli in due gruppi: il primo gruppo aveva ricevuto il blocco del plesso celiaco prima del trattamento antalgico considerato come II livello nella scala WHO, e successivamente la strategia di trattamento ha poi seguito i livelli di terapia antidolorifica a seconda del dolore riportato. Il secondo gruppo invece aveva ricevuto il blocco del plesso celiaco dopo aver raggiunto il quarto livello di farmaci antalgici dopo fallimento della terapia con oppioidi forti. I risultati hanno mostrato che coloro che hanno risposto alla terapia erano significativamente di più nel primo gruppo rispetto al secondo, e che nel primo gruppo è anche diminuita la richiesta di oppioidi durante i primi 12 mesi, con conseguente riduzione anche degli eventi avversi correlati (12).

Un altro RCT ha incluso 60 pazienti affetti da dolore dovuto a neoplasie addominali, randomizzandoli a blocco del nervo splancnico tramite radiofrequenza e blocco del nervo splancnico tramite alcolizzazione. Un

miglioramento del dolore rispetto al basale è stato riscontrato in entrambi i gruppi, maggiore nel primo gruppo. Anche la qualità della vita è migliorata in entrambi i gruppi, così come si è riscontrata una riduzione della richiesta di oppioidi (11).

Limiti: performance e detection bias, imprecisione delle stime per esigua dimensione campionaria.

Bilancio beneficio/danno: sebbene la neurolisi chimica o fisica possa essere considerata nei casi di dolore refrattario da cancro, potendo incidere positivamente su qualità di vita e riduzione dell'uso di oppioidi, la possibilità di fallimento della tecnica, di complicanze, la presenza in letteratura di risultati eterogenei con studi di bassa qualità non permettono di raccomandare tale tecnica in tutti i pazienti con dolore da cancro rendendo auspicabili nuovi studi su vasta scala.

Qualità globale delle prove	Raccomandazione clinica	Forza della raccomandazione
MOLTO BASSA	Nel paziente oncologico in fase avanzata di malattia, con dolore di diversa etiologia, l'esecuzione di una neurolisi chimica o fisica non dovrebbe essere presa in considerazione come prima opzione (11-12;14).	Condizionata a sfavore
COI: nessun conflitto dichiarato		

15. Dolore oncologico nel paziente anziano

Introduzione

Numerose segnalazioni di letteratura sottolineano come nei paesi occidentali si stia assistendo ad un progressivo invecchiamento della popolazione generale, con la inevitabile conseguenza di un aumento della prevalenza dei principali quadri morbosi tipici dell'età anziana (1). In questo contesto, il problema della prevalenza delle malattie neoplastiche nella popolazione anziana merita particolare attenzione per tutte le possibili implicazioni riguardo ai trattamenti antineoplastici, alle terapie di supporto, ed ai trattamenti palliativi in senso stretto (1-3). Due aspetti meritano di essere tenuti in considerazione riguardo al problema del trattamento del dolore nel paziente anziano con tumore: la identificazione, la valutazione ed il monitoraggio della sintomatologia dolorosa del paziente anziano e il trattamento della problematica dolorosa, ed il suo follow up nel tempo (4-5).

Il problema del trattamento del dolore da cancro nel paziente anziano è stato solo in parte studiato in letteratura, e le raccomandazioni della British Geriatric Society, riviste ed aggiornate nel 2013, sono in gran parte desunte da osservazioni fatte nella popolazione adulta ed estrapolate nello specifico alla realtà della popolazione anziana (6-8).

Il controllo del dolore viene identificato quale outcome importante ed essenziale. La necessità a estrapolare dati da trial non dichiaratamente disegnati sulla popolazione anziana determina un abbassamento della qualità delle evidenze (premessa metodologica). Le difficoltà nella valutazione trasversale e prospettica del dolore nei trial rappresentano comunque un limite nella valutazione di efficacia, specie nelle popolazioni di anziani definiti “fragili”, (premessa clinica). Il rapporto beneficio/rischio di un trattamento analgesico nel paziente anziano deve comunque tenere in considerazione la potenziale fragilità del paziente anziano secondaria al fisiologico declino correlato all’invecchiamento, alle comorbidità potenzialmente presenti ed alle politerapie frequentemente in uso in questa categoria di pazienti (premessa clinica).

La Scala analgesica WHO nel trattamento del dolore da cancro è efficace nel trattamento del dolore da cancro in oltre 80% dei pazienti (9); parimenti, un approccio sequenziale che preveda l’impiego di analgesici non oppioidi→oppioidi deboli→oppioidi forti determina un controllo del dolore ed un favorevole rapporto efficacia/tollerabilità in oltre il 60% della popolazione anziana con dolore non oncologico (6-7). Considerata la non rappresentatività dei trial e delle raccomandazioni già esistenti in letteratura (popolazioni di pazienti adulti con dolore da cancro, e popolazione di pazienti anziani con dolore non oncologico), la qualità delle evidenze può essere definita come bassa.

Pur esistendo in letteratura una serie di esperienze volte a limitare il significato dei FANS nell’approccio sequenziale al dolore da cancro secondo la scala analgesica WHO (10), ad oggi il loro ruolo appare clinicamente significativo sia nel trattamento del dolore da cancro di grado lieve, sia come farmaco da associare agli oppiacei in particolari condizioni di dolore moderato severo in cui la componente infiammatoria appare clinicamente significativa (7).

Se peraltro complessivamente non possono essere fatte distinzioni univoche su quali tra i FANS impiegare nel trattamento del dolore da cancro secondo la scala analgesica WHO nel paziente oncologico adulto, le

differenze nel profilo di tollerabilità tra le molecole della categoria diventano significative nel paziente anziano, in ragione sia del fisiologico declino delle funzioni metaboliche del paziente anziano, sia delle potenziali comorbidità e politerapie eventualmente presenti nel singolo paziente. A questo proposito la American Geriatric Society (AGS) pone una distinzione tra il paracetamolo e gli altri FANS, sottolineando come la priorità all'impiego clinico debba essere attribuita al paracetamolo rispetto a tutti gli altri FANS, e come allo stesso tempo l'impiego dei FANS debba considerarsi come controindicato in caso di comorbidità quali la poliangiosclerosi con sofferenza ischemica cronica (in particolare per il danno renale), le turbe emocoagulative, una storia di patologia peptica, le politerapie. Facendo proprie le raccomandazioni della AGS in termini di tollerabilità, e mutuando queste considerazioni in un rapporto rischio/beneficio la raccomandazione all'impiego dei FANS quale primo gradino della scala analgesica WHO può essere così modulata.

A questo vanno peraltro aggiunte una serie di considerazioni ulteriori per la pratica clinica. Tutti gli stati di insufficienza epatica grave (con o senza segni di scompenso acuto) rappresentano una controindicazione all'uso del paracetamolo nel trattamento del dolore da cancro.

Tutti gli stati di epatopatia cronica con insufficienza epatica di grado moderato e alcolismo cronico rappresentano una controindicazione relativa all'uso del paracetamolo nel trattamento del dolore da cancro. La dose giornaliera massima per il paracetamolo nel paziente anziano non deve superare i 4 grammi. In tutti i pazienti anziani in trattamento con FANS (ad eccezione dei trattamenti con paracetamolo) andrebbe prevista una protezione gastrica con misoprostol o inibitori di pompa protonica.

Valutando il rapporto beneficio/rischio considerando la scala analgesica WHO nel suo complesso, assumendo una significativa efficacia (60%-80%) per una tossicità complessivamente contenuta e gestibile clinicamente si esprime la seguente raccomandazione

Quesito 26: *Quali farmaci del I gradino possono essere raccomandati nel trattamento del dolore da cancro lieve nel paziente anziano?*

È stata eseguita una ricerca bibliografica della letteratura sulle banche dati di Medline ed Embase. Dopo la rimozione dei duplicati e l'acquisizione dei full-text sono stati inclusi tre studi. (Vedi *Appendice 2: Strategia di ricerca e PRISMA Flow di selezione degli studi*).

Come precedentemente descritto (capitolo 8), evidenze in letteratura, che riguardano la popolazione adulta (e non nello specifico la popolazione anziana), suggeriscono che l'utilizzo del FANS è potenzialmente efficace nel trattamento del dolore da cancro (ref 3-5 del cap 8).

Limiti: eseguità del campione analizzato (imprecisione delle stime), rischio di selection, performance e detection e selective reporting bias e non diretta trasferibilità dei risultati (studi condotti su popolazione adulta e non anziana esclusivamente).

Bilancio beneficio/danno: nonostante le evidenze non si riferiscano esclusivamente alla popolazione anziana, il panel si esprime a favore del trattamento con farmaci del I gradino per la gestione del dolore da cancro lieve, tenendo in considerazione tutti gli aspetti che caratterizzano questo setting di pazienti.

Qualità globale delle prove	Raccomandazione clinica	Forza della raccomandazione clinica
BASSA	Nel paziente anziano l'impiego del paracetamolo come primo farmaco del primo gradino della Scala WHO può essere preso in considerazione (ad eccezione che per i pazienti in insufficienza epatica e con epatopatia cronica) (ref 3-5 del cap 8).	Condizionata a favore
√	L'impiego dei FANS come primo farmaco del primo gradino della Scala WHO non dovrebbe essere utilizzato.	
√	L'impiego dei FANS in pazienti con comorbidità clinicamente significative o politerapie non deve essere utilizzato	
COI: nessun conflitto dichiarato		

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

Una serie di considerazioni merita di essere fatta prima di entrare nello specifico del rapporto benefici/rischi. Non esistono evidenze di letteratura a sostegno del dilazionare l'inizio di un trattamento con oppioidi (deboli o forti) incrementando le dosi dei singoli FANS o associando più FANS. Il trattamento con oppiacei deve essere somministrato alle dosi minime efficaci e deve essere preceduto da una adeguata titolazione per identificare la dose minima efficace. Non esistono ad oggi evidenze a sostegno di una identificazione della molecola da impiegare "front-line" attraverso test di sensibilità "in vivo". La scelta della molecola da impiegare "front-line" deve tenere in considerazione delle caratteristiche cliniche del paziente (funzionalità d'organo, stato di idratazione, compliance al trattamento). I farmaci a emivita breve o intermedia sono da preferirsi a quelli a emivita lunga o molto lunga; per queste ultime categorie l'impiego clinico deve essere preceduto da una adeguata titolazione con farmaci ad emivita breve.

Al momento della decisione terapeutica ad un trattamento con oppioidi dovrebbe sempre essere prevista una profilassi dei principali effetti collaterali previsti genericamente per la categoria di farmaci e specificamente per la molecola da adottare. Nella impostazione di un trattamento con oppiacei forti andrebbe previsto un approccio al trattamento del DEI, con l'impiego di farmaci al bisogno da associarsi al trattamento ad orari fissi per il dolore cronico.

Considerato che "per dosi equianalgesciche" la efficacia clinica di tutti gli oppiacei ad oggi in commercio in Italia può essere considerata equivalente, il profilo di tollerabilità, i potenziali effetti di metaboliti attivi, la forma farmaceutica, la compliance del paziente e la preferenza del paziente rappresentano i criteri per una scelta differenziale (6-7). Di seguito riportiamo alcune sottolineature per la pratica clinica. La morfina orale, nelle sue formulazioni a pronto rilascio ed a rilascio controllato rappresenta il farmaco di scelta nel trattamento del dolore moderato-severo del paziente anziano. L'ossicodone nella sua formulazione a rilascio controllato può essere considerato una alternativa alla morfina orale nel paziente anziano con dolore di grado moderato severo. L'ossicodone nella sua formulazione a pronto rilascio, in associazione al paracetamolo può solo occasionalmente sostituire la morfina orale a rilascio controllato, e non può essere impiegato quale alternativa alla morfina nella titolazione del dolore da cancro.

Gli oppiacei transdermici possono essere usati in alternativa alla morfina in condizioni di subocclusione/occlusione intestinale o difficoltà nella minzione, anche se il loro uso deve essere monitorato

con attenzione dati i rischi di tossicità aggiuntive gravi legate alla tipologia della molecola (in particolare per fentanyl) o alla forma farmaceutica transdermica (farmaci long-acting). Le caratteristiche farmacocinetiche del metadone ne controindicano, in maniera relativa, un suo impiego nel paziente anziano.

L'idromorfone, nella sua formulazione in commercio in Italia come mono-somministrazione giornaliera, può essere impiegato in pazienti con difficile compliance ai trattamenti medici, ed elevato numero di somministrazioni di farmaci concomitanti nella giornata; le caratteristiche farmacocinetiche della molecola peraltro ne riducono in maniera significativa un suo impiego sistematico anche in pazienti con esigenze stabili di oppioidi. Il tramadolo, per caratteristiche farmacocinetiche può essere utilizzato in pazienti con dolore di grado moderato (II gradino secondo la scala WHO), anche se i possibili effetti collaterali ne raccomandano, nel paziente anziano, un uso attento e strettamente monitorato. Un uso protratto del tramadolo in caso di inefficacia relativa, o il passaggio a dosaggi elevati per dilazionare l'inizio di un trattamento con oppiacei forti non deve essere effettuato nella pratica clinica. La morfina orale, nella sua formulazione a pronto rilascio rappresenta il farmaco di scelta nel DEI del paziente anziano con dolore moderato severo da cancro in trattamento cronico con farmaci oppiacei. I dati a sostegno del fentanyl transmucosale nel DEI del paziente anziano non appaiono ad oggi sufficienti ad un suo impiego sistematico del DEI in questa tipologia di pazienti. La morfina parenterale può occasionalmente essere impiegata nel DEI del paziente anziano (paziente ricoverato con catetere venoso centrale, paziente con impossibilità all'assunzione di farmaci per os...). La morfina in infusione continua (sottocutanea o endovenosa) non dovrebbe essere impiegata quale trattamento "front-line" del paziente anziano con dolore da cancro di grado moderato severo.

Quesito 27: I farmaci del III gradino possono essere raccomandati nel trattamento del dolore moderato/severo dell'anziano?

È stata eseguita una ricerca bibliografica della letteratura sulle banche dati di Medline ed Embase. Dopo la rimozione dei duplicati e l'acquisizione dei full-text sono stati inclusi sei studi. (Vedi *Appendice 2: Strategia di ricerca e PRISMA Flow di selezione degli studi*).

Come precedentemente descritto (capitolo 9), evidenze in letteratura, che riguardano la popolazione adulta (e non nello specifico la popolazione anziana), suggeriscono che l'utilizzo dei farmaci del III gradino è efficace nel trattamento del dolore da cancro moderato/severo (ref 1-6 cap 9).

Limiti: rischio di distorsione (selection, performance e detection bias), imprecisione delle stime, non diretta trasferibilità dei risultati (studi condotti su popolazione adulta e non anziana esclusivamente).

Bilancio beneficio/danno: nonostante le evidenze non si riferiscano esclusivamente alla popolazione anziana, il panel si esprime a favore del trattamento con farmaci del III gradino per la gestione del dolore da cancro moderato/severo, tenendo in considerazione tutti gli aspetti che caratterizzano questo setting di pazienti.

Qualità globale delle prove	Raccomandazione clinica	Forza della raccomandazione clinica
MOLTO BASSA	Nell'anziano gli oppioidi per il dolore da cancro di intensità moderata-severa possono essere presi in considerazione come prima opzione (ref 1-6 cap 9).	Condizionata a favore
√	Questi dovrebbero essere iniziati tempestivamente e in modo appropriato, senza dilazionarne l'inizio con una eccessiva insistenza e permanenza sulla terapia con i farmaci del primo.	
COI: nessun conflitto dichiarato		

Farmaci adiuvanti

Le evidenze a sostegno della efficacia dei farmaci adiuvanti nel trattamento del dolore da cancro nel paziente anziano sono piuttosto modeste e scarsamente significative (7), in quanto estratte da esperienze fatte o in popolazioni di pazienti adulti nelle quali la percentuale di pazienti anziani era piuttosto modesta, o in pazienti anziani con dolore non-oncologico.

Significativo a questo proposito il rapporto benefici/rischi, tendenzialmente sfavorevole nel trattamento del paziente anziano data la significativa tossicità di alcuni tra i trattamenti adiuvanti maggiormente impiegati nel paziente con dolore da cancro. Il trattamento del dolore neuropatico nel paziente anziano dovrebbe

prevedere un approccio con farmaci adiuvanti in associazione al trattamento analgesico. Gli antidepressivi triciclici (amitriptilina, imipramina, doxepina) presentano un profilo di tollerabilità non favorevole nel paziente anziano ed andrebbero utilizzati unicamente in condizioni di effettiva necessità. La carbamazepina nel dolore neuropatico andrebbe utilizzata solo in caso di effettiva necessità per lo sfavorevole profilo di tollerabilità. Il gabapentin può essere impiegato nel trattamento del dolore neuropatico anche in associazione a farmaci oppioidi; se ne raccomanda comunque una titolazione lenta ed un impiego prudente (specie se in associazione a farmaci oppioidi). Il pregabalin può occasionalmente essere impiegato nel trattamento del dolore neuropatico eventualmente in associazione a farmaci oppioidi. Il cortisone può essere impiegato in associazione a farmaci analgesici nel trattamento del dolore con significativa componente infiammatoria; i cortisonici andrebbero comunque impiegati con prudenza in associazione ai FANS (con la eccezione del paracetamolo), e preferenzialmente in associazione con misoprostol o inibitori di pompa protonica.

Le associazioni tra farmaci adiuvanti non andrebbero effettuate (con la eccezione dell'impiego in associazione di farmaci steroidei in dolori con componente infiammatoria).

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

Quesito 28: *Quale ruolo per i farmaci adiuvanti nel trattamento del dolore da cancro dell'anziano?*

È stata eseguita una ricerca bibliografica della letteratura sulle banche dati di Medline ed Embase. Dopo la rimozione dei duplicati e l'acquisizione dei full-text sono stati inclusi sette studi. (Vedi *Appendice 2: Strategia di ricerca e PRISMA Flow di selezione degli studi*).

Come precedentemente descritto (capitolo 11), evidenze in letteratura, che riguardano la popolazione adulta (e non nello specifico la popolazione anziana), suggeriscono che nel paziente oncologico in fase avanzata di malattia, con dolore neuropatico, in caso di scarsa risposta antalgica al trattamento con oppioidi di prima linea, la combinazione con un adiuvante scelto tra i farmaci che hanno dimostrato efficacia nel trattamento del dolore neuropatico da cancro, può essere efficace (ref 1-7 cap 11).

Limiti: rischio di performance e detection bias, la dimensione campionaria (imprecisione delle stime) e la non diretta trasferibilità dei risultati (studi condotti su popolazione adulta e non anziana esclusivamente).

Bilancio beneficio/danno: nonostante le evidenze non si riferiscano esclusivamente alla popolazione anziana, il panel si esprime a favore del trattamento con farmaci adiuvanti in associazione a terapia antalgica per la gestione del dolore da cancro, tenendo in considerazione tutti gli aspetti che caratterizzano questo setting di pazienti.

Qualità globale delle prove	Raccomandazione clinica	Forza della raccomandazione clinica
MOLTO BASSA	Il trattamento del dolore nel paziente anziano con farmaci adiuvanti in associazione al trattamento analgesico può essere preso in considerazione (ref 1-7 cap 11).	Condizionata a favore
COI: nessun conflitto dichiarato		

16. Bibliografia

CAPITOLO 1: INTRODUZIONE

1. Saunders C. Vegliate con me. Hospice: un'ispirazione per la cura della vita. Prefazione: Caraceni A, Maltoni M, Zaninetta G. Edizioni Dehoniane, Bologna, 2008
2. Strasser F, Walker P, Bruera E. Palliative pain management: when both pain and suffering hurt. *J. Palliat Care.* 2005;21:69-79.
3. The 2008 Erice group. The 2008 Erice Statement toward a more Humanistic Oncology. *J Ambul Care Manage.* 2009;32:252-8.
4. Turk DC. Remember the distinction between malignant and benign pain? Well, forget it. *Clin J Pain* 2002;18:75-6.
5. Lora Aprile P, Cancian M, Apolone G, Bonezzi C. Documento di indirizzo sull'assistenza al paziente con dolore cronico non oncologico in medicina generale. Pacini Editore, Pisa, 2008.
6. Meuser T, Pietruck C, Radbruch L, et al. Symptoms during cancer pain treatment following WHO-guidelines: a longitudinal follow-up study of symptom prevalence, severity and etiology. *Pain* 2001;93:247-57.
7. Cherny NI, Catane R, European Society of Medical Oncology Taskforce on Palliative and Supportive Care. Attitudes of medical oncologists toward palliative care for patients with advanced and incurable cancer: report on a survey by the European Society of Medical Oncology Taskforce on Palliative and Supportive Care. *Cancer* 2003; 98:2502-10.
8. Ferris FD, Bruera E, Cherny N, et al. Palliative cancer care a decade later: accomplishments, the need, next steps – from the American Society of Clinical Oncology. *J Clin Oncol.* 2009; 27:3052-8.
9. Fayers PM, Hjermstad MJ, Klepstad P, et al. The dimensionality of pain: palliative care and chronic pain patients differ in their reports of pain intensity and pain interference. *Pain.* 2011;152(7):1608-20.
10. Maltoni M. Opioids, pain, and fear. *Ann Oncol* 2008;19:5-7.
11. Hojsted J, Sjogren P. Addiction to opioids in chronic pain patients: a literature review. *Eur J Pain* 2007;11(5):490-518.
12. World Health Organization: Cancer Pain Relief. World Health Organization, Geneva, 1986.
13. Zagonel V, Cavanna L, Cetto PL, et al. Medical oncologist's role in palliative care: the AIOM's position. *Tumori* 2009;95:652-4.
14. Temel JS, Greer JA, Muzikansky A, et al. Early palliative care for patients with metastatic non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med.* 2010;363(8):733-42.

CAPITOLO 2: EPIDEMIOLOGIA DEL DOLORE DA CANCRO

1. Bonica JJ. Treatment of cancer pain: current status and future needs. In F FHLDR (eds): Advances in pain research and therapy. Raven Press, New York, NY:1985;589-616.
2. Hearn J. And Higginson I. Cancer pain epidemiology: a systematic review. In Bruera E and Portenoy R (eds). *Cancer Pain.* Cambridge University Press, Cambridge, UK. 2003;19-37.
3. Goudas LC, Bloch R, Gialeli-Goudas M, et al. The epidemiology of cancer pain. *Cancer Invest.* 2005;23:182-90.
4. van den Beuken-van Everdingen MH, de Rijke JM, Kessels AG, et al. Prevalence of pain in patients with cancer: a systematic review of the past 40 years. *Ann Oncol.* 2007;18:1437-49.
5. Serlin RC, Mendoza TR, Nakamura Y, et al. When is cancer pain mild, moderate or severe? Grading pain severity by its interference with function. *Pain* 1995;61:277-84.

CAPITOLO 3 DOLORE IATROGENO IN ONCOLOGIA

1. Maltoni M, Tassinari D. Il dolore iatrogeno nel paziente oncologico. In: Corli O, Apolone G (eds). *Il dolore nel paziente con cancro. Riflessioni e approfondimenti dalla valutazione alle terapie.* Selecta Medica, Pavia, 2008: 51-

67

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

CAPITOLO 4: VALUTAZIONE EZIOPATOGENESI E DIAGNOSI DEL DOLORE

12. Bennett M. The IASP classification of chronic pain for ICD-11: chronic cancer-related pain. *Pain* 2019 Jan;160(1):38-44
13. Caraceni A, Shkodra M. Cancer Pain Assessment and Classification *Cancers* 2019, 11, 510; doi:10.3390
14. Van den Beuken-van Everdingen MHJ, de Rijke JM, Kessel AG, et al. Prevalence of pain in patients with cancer: a systematic review of the past 40 years. *Ann Oncol.* 2007;18(9):1437-49.
15. Foley KM. Acute and chronic cancer syndromes. In: Doyle D, Hanks G, Cherny N, Calman K eds. Oxford Textbook of Palliative Medicine (III edition), Oxford University Press 2004: 298-316.
16. Delaney A, Fleetwood-Walker SM, Colvin LA, et al. Translational medicine: cancer pain mechanisms and management. *Br J Anaesth* 2008;101(1):87-94.
17. Associazione Italiana di Oncologia Medica. (2008). Trattamento e prevenzione della Cachessia Neoplastica. Available from: <https://www.aiom.it/linee-guida-aiom-2018-trattamento-e-prevenzione-della-cachessia-neoplastica/>
18. Maltoni M, Tassinari D. Il dolore iatrogeno nel paziente oncologico. In: Corli O, Apolone G (eds). Il dolore nel paziente con cancro. Riflessioni e approfondimenti dalla valutazione alle terapie. *Selecta Medica* 2008:51-67.
19. Payne R, Gonzales GR. Pathophysiology of pain in cancer and other terminal diseases. In: Doyle D, Hanks G, Cherny N, Calman K eds. Oxford Textbook of Palliative Medicine (III edition), Oxford University Press 2004: 288-98.
20. Urch CE. Pathophysiology of cancer pain. In: Walsh D, Caraceni AT, Faisinger R, Foley K, Glare P, Goh C, Lloyd-Williams M, Nunez Olarte J, Radbruch L (eds). *Palliative Medicine*. Saunders Elsevier 2009: 1378-84.
21. Hausheer FH, Schilsky RL, Bain S, et al. Diagnosis, management and evaluation of chemotherapy-induced peripheral neuropathy. *Semin Oncol* 2006;33(1):15-49.
22. Davis MP. What is new in neuropathic pain? *Support Care Cancer* 2007;15(4):363-72.

CAPITOLO 5: BARRIERE AD UN CORRETTO TRATTAMENTO DEL DOLORE

1. Agency for health care policy and research. clinical practice guideline cancer pain management. Rockville, MD: US

- Department of Health and Humann Services, 1994.
2. Legge 8 febbraio 2001, n.12. “Norme per agevolare l’impiego dei farmaci analgesic oppiacei nella terapia del dolore”. Pubblicata nella Gazzetta Ufficiale n.41 del 19 febbraio 2001.
 3. Ministero del Lavoro, della salute e delle Politiche Sociali. Ordinanza. Iscrizione temporanea di alcune composizioni medicinali nella tabella II sezione d allegata al testo unico delle leggi in materia di disciplina degli stupefacenti e sostanze psicotrope e di prevenzione, cura e riabilitazione dei relativi stati di tossicodipendenza. Firmata il 16 giugno 2009.
 4. Sun VC, Borneman T, Ferrell B, et al. Overcoming barriers to cancer pain management: an institutional change model. *J Pain Symptom Manage* 2007;34(4):359–69.
 5. Davis MP, Walsh D. Epidemiology of cancer pain and factors influencing poor pain control. *Am J Hosp Palliat Med* 2004; 21(2):137-42.
 6. Cherny NI, Catane R; European Society of Medical Oncology Taskforce on Palliative and Supportive Care. Attitudes of medical oncologists toward palliative care for patients with advanced and incurable cancer: report on a survey by the European Society of Medical Oncology Taskforce on Palliative and Supportive Care. *Cancer* 2003; 98(11):2502-10.
 7. Botticelli A, Cirillo A, Pomati G, et al. The role of opioids in cancer response to immunotherapy. *J Transl Med.* 2021;19:119)
 8. Franchi S, Moschetti G, Amodeo G and Sacerdote P (2019) Do All Opioid Drugs Share the Same Immunomodulatory Properties? A Review From Animal and Human Studies. *Front. Immunol.* 10:2914. doi: 10.3389/fimmu.2019.02914
 9. Boland JW, Bennett MI. *BMJ Supportive & Palliative Care* 2020;10:379–380. doi:10.1136/bmjspcare-2020-002624
 10. Maltoni M, Rossi R. Risk of detrimental recommendations for cancer pain management. *J Transl Med* 2021; 19:160).
 11. Novya DM,* , Nelson DV, Koyyalaguntaa,D, et al Pain, opioid therapy, and survival:a needed discussion e 161 (2020) 496–501 PAIN
 12. Jones G, Bruera E,Abdi S, et al. The opioid epidemic in the United States—Overview, Origins, and Potential Solutions. *Cancer* 2018; 124 :4279-4286•
 13. Dalal S, Bruera E. Pain management for patients with advanced cancer in the opioid epidemic era. *Am Soc Clin Oncol Educ Book* 2019 Jan;39:24-35
 14. Gunnarsdottir S, Donovan HS, Serlin RC, et al. Patient-related barriers to pain management: the Barriers Questionnaire II (BQ-II). *Pain* 2002;99(3):385-96.
 15. Reid CM, Gooberman-Hill R, Hanks GW. Opioid analgesics for cancer pain: symptom control for the living or comfort for the dying? A qualitative study to investigate the factors influencing the decision to accept morphine for pain caused by cancer. *Ann Oncol.* 2008;19(1):44-8.
 16. Maltoni M. Opioids, pain, and fear. *Ann Oncol* 2008;19(1):5-7.
 17. Ferris FD, Bruera E, Cherny N, et al. Palliative cancer care a decade later: accomplishments, the need, next steps – from the American Society of Clinical Oncology. *J Clin Oncol* 2009;27:3052-8.
 18. Zagonel V, Cavanna L, Cetto PL, et al. Medical oncologist’s role in palliative care: the AIOM’s position. *Tumori* 2009;95(6):652-4.
 19. Skorpen F, Laugsand EA, Klepstad P, et al. Variable response to opioid treatment: any genetic predictors within sight? *Palliat Med* 2008;22(4):310-27.
 20. Klepstad P, Fladvad T, Skorpen F, et al. Influence from genetic variability on opioid use for cancer pain: a European genetic association study of 2294 cancer pain patients. *Pain.* 2011;152(5):1139-45.

CAPITOLO 6: RUOLO PALLIATIVO ED ANTALGICO DELLE TERAPIE MEDICHE ANTITUMORALI

1. Associazione Italiana di Oncologia Medica. (2012). Terapia del dolore in oncologia. Available form: http://media.aiom.it/userfiles/files/doc/LG/2013_LG_AIOM_Dolore_v10_8.10.13.pdf
2. Peppercorn JM, Smith TJ, Helft PR, et al. American Society of Clinical Oncology statement: toward individualized care for patients with advanced cancer. *J Clin Oncol* 2011;29(6):755-60.

3. Sobrero A, Bruzzi P. Incremental advance or seismic shift? The need to raise the bar of efficacy for drug approval. *J Clin Oncol* 2009;27(35):5868-73.
4. Sobrero A, Pastorino A, Sargent D, et al. Raising the bar for antineoplastic agents: how to choose threshold values for superiority trials in advanced solid tumors. *Clin Cancer Res*. 2015;21(5):1036-43.
5. Schnipper L, Davidson N, Wollis D, et al. American Society of clinical oncology statement: a conceptual framework to assess the value of cancer treatment options. *J Clin Oncol*. 2015;33(23):2563-77.

CAPITOLO 7: STRATEGIA DI GESTIONE DEL DOLORE

1. World Health Organization: Cancer pain relief. World Health Organization, Geneva, 1986.
2. Tassinari D, Sartori S, Tamburini E, et al. Adverse effects of transdermal opiates treating moderate-severe pain in comparison to long-acting morphine: a meta-analysis and systematic review of the literature. *J Palliat Med*. 2008; 11(3):492-501.
3. WHO normative guidelines on pain management: report of a delphi study to determine the need for guidelines and to identify the number and topics of guidelines that should be developed by who. Geneva june 2007.
4. Marinangeli F, Ciccozzi A, Leonardis M, et al. Use of strong opioids in advanced cancer pain: a randomized study. *J Pain Symptom Manage*. 2004;27(5):409-16.
5. Maltoni M, Scarpi E, Modenesi C, et al. A validation study of the WHO analgesic ladder: a two-step vs three-step strategy. *Support Care Cancer* 2005;13(11):888-94.
6. Ashby MA, Fleming BG, Brooksbank M, et al. Description of a mechanistic approach to pain management in advanced cancer. Preliminary report. *Pain* 1992;51(2):153-61.
7. Meuser T, Pietruck C, Radbruch L, et al. Symptoms during cancer pain treatment following WHO-guidelines: a longitudinal follow-up study of symptom prevalence, severity and etiology. *Pain* 2001;93(3):247-57.
8. Mercadante S, Bruera E. Opioid switching: a systematic and critical review. *Curr Treat Rev*. 2006;32(4):304-15.
9. Caraceni A, Hanks G, Kaasa S, et al. Use of opioid analgesics in the treatment of cancer pain: evidence-based recommendations from the EAPC. *Lancet Oncol*. 2012;13(2):e58-68.

CAPITOLO 8: FARMACI ANTIINFIAMMATORI NON STEROIDEI (FANS) E PARACETAMOLO

1. World Health Organization: Cancer pain relief. World Health Organization, Geneva, 1986
2. Tassinari D, Sartori S, Tamburini E, et al. Adverse effects of transdermal opiates treating moderate-severe pain in comparison to long-acting morphine: a meta-analysis and systematic review of the literature. *J Palliat Med* 2008; 11: 492-501.
3. Derry S, Wiffen PJ, Moore RA, et al. Oral nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) for cancer pain in adults. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2017, Issue 7. Art. No.: CD012638.
4. Wiffen PJ, Parker G, Charles M. et al. Oral paracetamol (acetaminophen) for cancer pain (Review), *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2017, Issue 7. Art. No.: CD012637. DOI: 10.1002/14651858.CD012637.pub2.
5. Magee D J, Jhanji S, Poulgiannis G, et al. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs and pain in cancer patients: a systematic review and reappraisal of the evidence. *Br J Anaesth*. 2019;123(2):e412-e423.
6. Carlson RW, Borrisson RA, Sher HB, A multiinstitutional evaluation of the analgesic efficacy and safety of ketorolac tromethamine, acetaminophen plus codeine, and placebo in cancer pain. *Pharmacotherapy* 1990;10(3):211-6.
7. Staquet MJ. A double-blind study with placebo control of intramuscular ketorolac tromethamine in the treatment of cancer pain. *J Clin Pharmacol* 1989;29(11):1031-6.
8. Stambaugh JE, Jr., Drew J. The combination of ibuprofen and oxycodone/acetaminophen in the management of chronic cancer pain. *Clin Pharmacol Ther*. 1988;44(6):665-9.
9. Ventafridda V, Martino G, Mandelli V, et al. Indoprofen, a new analgesic and anti-inflammatory drug in cancer pain. *Clin Pharmacol Ther*. 1975;17:284-9
10. Moertel CG, Schutt AJ, Reitemeier RJ, et al. Corticosteroid therapy of preterminal gastrointestinal cancer. *Cancer* 1974;33(6):1607-9.
11. Moertel CG, Ahmann DL, Taylor WF. Relief of pain by oral medications: a controlled evaluation of analgesic com-

- binations. *JAMA* 1974;229:55-9.
12. Moertel CG, Ahmann DL, Taylor WF, Schwartz N. Aspirin and pancreatic cancer pain. *Gastroenterology* 1971;60:552-3. Moertel CG 1971
 13. Mohammadinejad P, Arya P, Esfandbod M. Celecoxib versus diclofenac in mild to moderate depression management among breast cancer patients: a double-blind, placebo-controlled, randomized trial. *Ann Pharmacother.* 2015;49:953-96.
 14. Rodríguez M J, Contreras D, Gálvez R, et al. Double-blind evaluation of short-term analgesic efficacy of orally administered dexketoprofen trometamol and ketorolac in bone cancer pain. *Pain* 2003;104(1-2):103-10.
 15. Minotti V, Betti M, Ciccarese G, et al. A double-blind study comparing two single-dose regimens of ketorolac with diclofenac in pain due to cancer. *Pharmacotherapy* 1998;18(3):504-8.
 16. Corli O, Cozzolino A, Scaricabarozzi I, et al. Nimesulide and diclofenac in the control of cancer-related pain. Comparison between oral and rectal administration. 1993; *Drugs* 46 Suppl 1:152-5.
 17. Ventafridda V, De Conno F, Panerai A, et al. (1990). Non-steroidal anti-inflammatory drugs as the first step in cancer pain therapy: double-blind, within-patient study comparing nine drugs. *J Int Med Res.* 1990; 18(1):21-9.
 18. Toscani F, Gallucci M, Scaricabarozzi I. Nimesulide in the treatment of advanced cancer pain. Double-blind comparison with naproxen. *Drugs.* 1993;46:156-8.
 19. Ventafridda V, De Conno F, Panerai A, et al. (1990). Non-steroidal anti-inflammatory drugs as the first step in cancer pain therapy: double-blind, within-patient study comparing nine drugs. *J Int Med Res.* 1990; 18(1):21-9.
 20. Levick S, Jacobs C, Loukas D.F, Gordon DH, Meyskens FL, Uhm K.. Naproxen sodium in treatment of bone pain due to metastatic cancer. *Pain.* 1988;35:253-8.
 21. Sacchetti G, Camera P, Paolo Rossi A. Injectable ketoprofen vs. acetylsalicylic acid for the relief of severe cancer pain: a double-blind, crossover trial. *Drug Intell Clin Pharm.* 1984;18:403-6.
 22. Huang R, Jiang L, Cao Y, et al. Comparative Efficacy of Therapeutics for Chronic Cancer Pain: A Bayesian Network Meta-Analysis. *J Clin Oncol.* 2019 Jul 10;37(20):1742-1752.

CAPITOLO 9: RUOLO DEGLI OPIOIDI

OPPIOIDI CLASSIFICATI AL II SCALINO

1. Caraceni A, Hanks G, Kaasa S, et al. Use of opioid analgesics in the treatment of cancer pain: evidence-based recommendations from the EAPC. *Lancet Oncol.* 2012 Feb;13(2):e58-68.
2. Straube C, Derry S, Jackson KC, et al. Codeine, alone and with paracetamol (acetaminophen), for cancer pain. *Cochrane Database Syst Rev.* 2014 Sep 19;9:CD006601.
3. Carlson RW, Borrison RA, Sher HB, Eisenberg PD, Mowry PA, Wolin EM. A multiinstitutional evaluation of the analgesic efficacy and safety of ketorolac trometamol, acetaminophen plus codeine, and placebo in cancer pain. *Pharmacotherapy* 1990;10(3):211-6.
4. Rico MA, Cura MA, Harbst H, Palominos A, Figueroa M, Kramer V. Assessment of tramadol as an alternative opioid instead of codeine at the second step of the WHO analgesic scale [Evaluación de tramadol como un opioide alternativo a la codeína en el segundo peldaño de la escalera analgésica de la OMS]. *Revista de la Sociedad Española del Dolor* 2000;7:345-53.
5. Rodriguez RF, Bravo LE, Castro F, Montoya O, Castillo JM, Castillo MP, et al. Incidence of weak opioids adverse events in the management of cancer pain: a double-blind comparative trial. *Journal of Palliative Medicine* 2007;10(1):56-60.
6. Chen Y, Zhu W, Liang H, Wu G. The analgesic effect of ibuprofen-codeine sustained release tablets on postoperative and cancer pain. *Chinese Journal of Clinical Rehabilitation* 2003;7(8):1290-1.
7. Noyes R Jr, Brunk SF, Avery DA, Canter AC. The analgesic properties of delta-9-tetrahydrocannabinol and codeine. *Clinical Pharmacology and Therapeutics* 1975;18(1):84-9.
8. Wiffen PJ, Derry S, Moore RA. Tramadol with or without paracetamol (acetaminophen) for cancer pain. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2017, Issue 5. Art. No.: CD012508.
9. Xu JM, Song ST, Feng FY, Huang FL, Yang Y, Xie GR, et al. Cobrotoxin-containing analgesic compound to treat chronic moderate to severe cancer pain: results from a randomized, double-blind, cross-over study and from an open-label study. *Oncology Reports* 2006;16(5):1077-84.
10. Bono AV, Cuffari S. Effectiveness and tolerance of tramadol in cancer pain. A comparative study with respect to

buprenorphine [Efficacite et tolerance du tramadol dans les douleurs neoplasiques. Etude comparative par rapport a la buprenorphine]. *Drugs* 1997;53 (Suppl 2):40-9.

11. Brema F, Pastorino G, Martini MC, Gottlieb A, Luzzani M, Libretti A, et al. Oral tramadol and buprenorphine in tumour pain. An Italian multicentre trial. *International Journal of Clinical Pharmacology Research* 1996;16(4-5):109-16.
12. Wilder-Smith CH, Schimke J, Osterwalder B, Senn HJ. Oral tramadol, a mu-opioid agonist and monoamine reuptake-blocker, and morphine for strong cancer-related pain. *Annals of Oncology* 1994;5(2):141-6.
13. Leppert W, Majkovicz M. The impact of tramadol and dihydrocodeine treatment on quality of life of patients with cancer pain. *International Journal of Clinical Practice* 2010;64(12):1681-7.
14. Bandieri E, Romero M, Ripamonti CI, Artioli F, Sichetti D, Fanizza C, et al. Randomized trial of low-dose morphine versus weak opioids in moderate cancer pain. *Journal of Clinical Oncology* 2016;34(5):436-42.
15. Marinangeli F, Ciccozzi A, Leonardis M, et al. Use of strong opioids in advanced cancer pain: a randomized trial. *J Pain Symptom Manage* 2004;27(5):409-16.
16. Maltoni M, Scarpi E, Modonesi C, et al. A validation study of the WHO analgesic ladder: a two-step vs three-step strategy. *Support Care Cancer* 2005;13(11):888-94.
17. Mercadante S, Salvaggio L, Dardanoni G, et al. Dextropropoxyphene versus morphine in opioid-naive cancer patients with pain. *J Pain Symptom Manage* 1998;15(2):76-81.

OSSICODONE IN ASSOCIAZIONE A PARACETAMOLO

1. De Santis S, Simone MD, Mercadante S, et al. Oxycodone/Acetaminophen: the tailoring combination treatment for specific clinical profile of opioid well-responsive cancer pain. *Cancer Manag Res.* 2021 Feb 19;13:1747-1756.
2. Natoli S, Lazzari M, Carpenedo R, et al. Retrospective evaluation of a fixed-dose combination of oxycodone and acetaminophen to manage moderate pain: the lower the better. *Adv Ther.* 2016 Jun;33(6):1025-32.
3. Hermos JA, Young MM, Gagnon DR, Fiore LD. Characterizations of long-term oxycodone/acetaminophen prescriptions in veteran patients. *Arch Intern Med.* 2004 Nov 22;164(21):2361-6.

TAPENTADOLO

1. Wiffen PJ, Derry S, Naessens K, et al. Oral tapentadol for cancer pain. *Cochrane Database Syst Rev.* 2015;(9):CD011460.
2. Carmona-Bayonas A, Jiménez Fonseca P, Virizuela Echaburu J. Tapentadol for Cancer Pain Management: A Narrative Review. *Pain Pract.* 2017;17(8):1075-88.

OPPIOIDI CLASSIFICATI AL III SCALINO

1. Wiffen PJ, Wee B, Moore RA. Oral morphine for cancer pain. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2016, Issue 4. Art. No.: CD003868.
2. Schmidt-Hansen M, Bennett MI, Arnold S, et al. Oxycodone for cancer-related pain. *Cochrane Database Syst Rev.* 2015;2:CD003870.
3. Bao YJ, Hou W, Kong XY, et al. Hydromorphone for cancer pain. *Cochrane Database Syst Rev.* 2016;10:CD011108.
4. Mercadante S, Bruera E. Methadone as a First-Line Opioid in Cancer Pain Management: A Systematic Review. *J Pain Symptom Manage.* 2018 Mar;55(3):998-1003.
5. Hadley G, Derry S, Moore RA, et al. Transdermal fentanyl for cancer pain. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2013, Issue 10. Art. No.: CD010270.
6. Naing C, Yeoh PN, Aung K. A meta-analysis of efficacy and tolerability of buprenorphine for the relief of cancer pain. *Springerplus.* 2014;3:87.
7. Pace MC, Passavanti MB, Grella E, Mazzariello L, Maisto M, Barbarisi M, et al. Buprenorphine in long-term control of chronic pain in cancer patients. *Front Biosci.* 2007;12:1291-1299
8. Poulain P, Denier W, Douma J, Hoerauf K, Samija M, Sopata M, et al. Efficacy and safety of transdermal

- buprenorphine: a randomised, placebo-controlled trial in 289 patients with severe cancer pain. *J Pain Symptom Manage.* 2008;36:117–125.
9. Bohme K, Likar R. Efficacy and tolerability of a new opioid analgesic formulation, buprenorphine transdermal therapeutic system (TDS) in the treatment of patients with chronic pain. A randomised, double blind, placebo-controlled study. *Pain Clin.* 2003;15:193–202.
 10. Sittl R, Griessinger N, Likar R. Analgesic efficacy and tolerability of transdermal buprenorphine in patients with inadequately controlled chronic pain related to cancer and other disorders: a multicenter, randomised, double-blind, placebo controlled trial. *Clin Ther.* 2003;25:150–168. doi: 10.1016/S0149-2918(03)90019-1.
 11. Wirz S, Wittmann M, Schenk M, Schroeck A, Schaefer N, Mueller M, et al. Gastrointestinal symptoms under opioid therapy: a prospective comparison of oral sustained-release hydromorphone, transdermal fentanyl, and transdermal buprenorphine. *Eur J Pain.* 2009;13:737–743.
 12. Ahmedzai SH, Nauck F, Bar-Sela G, et al. A randomized, double-blind, active controlled, double-dummy, parallel-group study to determine the safety and efficacy of oxycodone/naloxone prolonged-release tablets in patients with moderate/severe chronic cancer pain. *Palliat Med.* 2012;26(1):50-60.

LA TITOLAZIONE DEL TRATTAMENTO INIZIALE CON OPIOIDI FORTI

1. Caraceni A, Hanks G, Kaasa S, et al. Use of opioid analgesics in the treatment of cancer pain: evidence-based recommendations from the EAPC. *Lancet Oncol.* 2012;13(2):e58-68.
2. Gourlay GK, Cherry DA, Cousins MJ. A comparative study of the efficacy and pharmacokinetics of oral methadone and morphine in the treatment of severe pain in patients with cancer. *Pain* 1986;25:297-312.
3. Hoskin PJ, Hanks GW, Aherne GW, et al. The bioavailability and pharmacokinetics of morphine after intravenous, oral and buccal administration in healthy volunteers. *Br J Clin Pharmacol.* 1989;27:499-505.
4. Hanks GW, De Conno F, Cherny N, et al. Morphine and alternative opioids in cancer pain: the EAPC recommendations. *Br J Cancer* 2001;84:587-93.
5. Klepstad P, Kaasa S, Borchgrevink PC. Starting step III opioids for moderate to severe pain in cancer patients: dose titration: a systematic review. *Palliat Med* 2011;25:424-30.
6. De Conno F, Ripamonti C, Fagnoni E, et al. The MERITO Study: a multicentre trial of the analgesic effect and tolerability of normal-release oral morphine during ‘titration phase’ in patients with cancer pain. *Palliat Med.* 2008;22:214-21.
7. Klepstad P, Kaasa S, Jystad A, et al. Immediate or sustained-release morphine for dose finding during start of morphine to cancer patients: a randomized, double-blind trial. *Pain* 2003;101:193-8.
8. Wiffen PJ, Wee B, Moore RA. Oral morphine for cancer pain. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2016, Issue 4. Art. No.: CD003868.

L'USO DELLE VIE SOTTOCUTANEA ED ENDOVENOSA

1. Radbruch L, Trottenberg P, Elsner F, et al. Systematic review of the role of alternative application routes for opioid treatment for moderate to severe cancer pain: an EPCRC opioid guidelines project. *Palliat Med.* 2011;25:578-96.
2. Ferrell BR, Nash CC, Warfield C. The role of patient-controlled analgesia in the management of cancer pain. *J Pain Symptom Manage* 1992;7:149-54.
3. Bruera E, Brenneis C, Michaud M, et al. Patient-controlled subcutaneous hydromorphone versus continuous subcutaneous infusion for the treatment of cancer pain. *J Natl Cancer Inst.* 1988;80:1152-4.
4. Vanier MC, Labrecque G, Lepage-Savary D, et al. Comparison of hydromorphone continuous subcutaneous infusion and basal rate subcutaneous infusion plus PCA in cancer pain: a pilot study. *Pain* 1993;53:27-32.
5. Citron ML, Johnston-Early A, Boyer M, et al. Patient-controlled analgesia for severe cancer pain. *Arch Intern Med.* 1986;146:734-6.
6. Swanson G, Smith J, Bulich R, et al. Patient-controlled analgesia for chronic cancer pain in the ambulatory setting: a report of 117 patients. *J Clin Oncol* 1989;7:1903-8.

7. Meuret G, Jocham H. Patient-controlled analgesia (PCA) in the domiciliary care of tumour patients. *Cancer Treat Rev.* 1996;22(suppl A):137-40.

LA ROTAZIONE DEGLI OPIOIDI

1. Schuster M, Bayer O, Heid F, Laufenberg-Feldmann R. Opioid Rotation in Cancer Pain Treatment. *Dtsch Arztebl Int.* 2018 Mar 2;115(9):135-142.
2. Dale O, Moksnes K, Kaasa S. European palliative care research collaborative pain guidelines: opioid switching to improve analgesia or reduce side effects. A systematic review. *Palliat Med.* 2011;25:494-503.
3. Quigley C. Opioid switching to improve pain relief and drug tolerability. *Cochrane Database Syst Rev* 2004; CD004847.

CAPITOLO 10: GESTIONE DEGLI EFFETTI AVVERSI DEGLI OPIOIDI

4. Yamamotová, A., Rokyta JF, Šlamberová R. The effect of combined treatment of opioids with methylphenidate on nociception in rats and pain in human. *Physiol Res.* 2016;65(Suppl 5): S567-s575.
5. Yee JD, Berde CB. Dextroamphetamine or methylphenidate as adjuvants to opioid analgesia for adolescents with cancer. *J Pain Symptom Manage* 1994; 9(2):122-5.
6. Andrew BN, Guan N, Jaafar N. The Use of Methylphenidate for Physical and Psychological Symptoms in Cancer Patients: A Review. *Curr Drug Targets* 2018;19(8): 877-87.
7. Rozans, M, Dreisbach A, Lertora JL, et al. Palliative uses of methylphenidate in patients with cancer: a review. *J Clin Oncol.* 2002; 20(1): 335-9.
8. Reissig, JE, Rybarczyk AM. Pharmacologic treatment of opioid-induced sedation in chronic pain. *Ann Pharmacother.* 2005; 39(4):727-31.
9. Wilwerding MB, Loprinzi CL, Mailliard JA, et al. A randomized, crossover evaluation of methylphenidate in cancer patients receiving strong narcotics. *Support Care Cancer* 1995;3(2):135-8.
10. Bruera E, Chadwick S, Brenneis C, et al. Methylphenidate associated with narcotics for the treatment of cancer pain. *Cancer treatment reports* 1987;71(1): 67-70.
11. Arthur J, Hui D. Management of opioid-related adverse effects and aberrant behaviors. *Hematol Oncol Clin Nam.* 2018;32:387-403.
12. Lawlor PG. The panorama of opioid-related cognitive dysfunction in patients with cancer: a critical literature appraisal. *Cancer* 2002;94(6):1936-53.
13. Slatkin NE, Rhiner M. Treatment of opiate-related sedation: utility of the cholinesterase inhibitors. *J Support Oncol* 2003;1(1):53-63.
14. Vedrenne JB, Esteve M, Guillaume A. Prevention by naloxone of adverse effects of epidural morphine analgesia for cancer pain. *Ann Fr Anesth Reanim.* 1991;10(2):98-103.
15. Lotsch J, Skarke C, Schneider A, et al. The 5-hydroxytryptamine 4 receptor agonist mosapride does not antagonize morphine-induced respiratory depression. *Clin Pharmacol Ther.* 2005;78:278-87.
16. Bruera E, Neumann CM. Management of specific symptom complexes in patients receiving palliative care. *CMAJ : Canadian Medical Association journal = journal de l'Association medicale canadienne* 1998;158(13):1717-26.
17. McNicol E, Horowicz-Mehler N, Fisk RA, et al. Management of opioid side effects in cancer-related and chronic noncancer pain: a systematic review. *J Pain* 2003;4(5):231-56.
18. Lawley H, Hewison A. An integrative literature review exploring the clinical management of delirium in patients with advanced cancer. *J Clin Nurs.* 2017;26(23-24):4172-83.
19. Larkin PJ, Sykes NP, Ellershaw JE, et al. The management of constipation in palliative care: clinical practice recommendations. *Palliat Med.* 2008;22:796-807.
20. Tarumi Y, Wilson MP, Szafranet O, et al. Randomized, double-blind, placebo-controlled trial of oral docusate in the management of constipation in hospice patients. *Journal of pain and symptom management* 2013;45(1): 2-13.
21. Ford AC, Brenner DM, Schoenfeld PS. Efficacy of pharmacological therapies for the treatment of opioid-induced

- constipation: systematic review and meta-analysis. *Am J Gastroenterol* 2013;108:1566-74.
22. Candy B, Jones N, Larking P, et al. Laxatives for the management of constipation in people receiving palliative care. *The Cochrane database of systematic reviews* 2015(5): CD003448-CD003448.
 23. Alsalimy N, Madi L, Awaisu AI. Efficacy and safety of laxatives for chronic constipation in long-term care settings: A systematic review. *Journal of clinical pharmacy and therapeutics* 2018;43(5):595-605.
 24. Katakami N, Harada T, Murata T, et al. Randomized Phase III and Extension Studies of Naldemedine in Patients With Opioid-Induced Constipation and Cancer. *J Clin Oncol.* 2017;35(34): 3859-66.
 25. Mesía R, Virizueta Echaburu J, Gomez J, et al. Opioid-Induced Constipation in Oncological Patients: New Strategies of Management. *Curr Treat Options Oncol.* 2018; 20(12): 91.
 26. Hale M, Wild J, Reddy J, et al. Naldemedine versus placebo for opioid-induced constipation (COMPOSE-1 and COMPOSE-2): two multicentre, phase 3, double-blind, randomised, parallel-group trials. *Lancet Gastroenterol Hepatol.* 2017; 2(8):555-564.
 27. Huang L, Zhou JG, Zhang Y, et al. Opioid-Induced Constipation Relief From Fixed-Ratio Combination Prolonged-Release Oxycodone/Naloxone Compared With Oxycodone and Morphine for Chronic Nonmalignant Pain: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *J Pain Symptom Manage* 2017;54(5): 737-748.e733.
 28. Meissner W, Leyendecker P, Mueller-Lissner S, et al. A randomised controlled trial with prolonged-release oral oxycodone and naloxone to prevent and reverse opioid-induced constipation. *Eur J Pain* 2009;13(1):56-64.
 29. Nee J, Zakari M, Zugarman M, et al. Efficacy of Treatments for Opioid-Induced Constipation: Systematic Review and Meta-analysis. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2018;16(10):1569-84.e1562.
 30. Brenner DM, Hu Y, Datto C, et al. A Randomized, Multicenter, Prospective, Crossover, Open-Label Study of Factors Associated With Patient Preferences for Naloxegol or PEG 3350 for Opioid-Induced Constipation. *The American journal of gastroenterology* 2018;114(6): 954-963.
 31. Candy B, Jones L, Goodman ML, et al. Laxatives or methylnaltrexone for the management of constipation in palliative care patients *The Cochrane database of systematic reviews* 2011;(1):CD003448.
 32. Candy B, Jones L, Vickerstaff M, et al. Mu-opioid antagonists for opioid-induced bowel dysfunction in people with cancer and people receiving palliative care. *The Cochrane database of systematic reviews* 2018;6(6): CD006332.
 33. Sridharan K, Sivaramakrishnan G. Drugs for Treating Opioid-Induced Constipation: A Mixed Treatment Comparison Network Meta-analysis of Randomized Controlled Clinical Trials. *Journal of pain and symptom management* 2018;55(2): 468-479.e461.
 34. Vijayvargiya P, Camillieri M, Vijayvargiya P, et al. Systematic review with meta-analysis: efficacy and safety of treatments for opioid-induced constipation. *Alimentary pharmacology & therapeutics* 2020;52(1): 37-53.
 35. Mehta N, O'Connell K, Giambrone G, et al. Efficacy of methylnaltrexone for the treatment of opioid-induced constipation: a meta-analysis and systematic review. *Postgraduate medicine* 2016;128(3):282-9.
 36. McNicol W, Boyce DB, Schumann R, et al. Efficacy and safety of mu-opioid antagonist in the treatment of opioid-induced bowel dysfunction: systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Pain Med.* 2008;9:634-59.
 37. Slatkin N, Thomas J, Lipman AG, et al. Methylnaltrexone for treatment of opioid induced constipation in advanced illness patients. *J Support Oncol.* 2009;7:39-46.
 38. Lowenstein O, Leyendecker P, Hopp M, et al. Combined prolonged-release oxycodone and naloxone improves bowel function in patients receiving opioids for moderate to severe non malignant chronic pain: a randomised controlled trial. *Expert Opin Pharmacother.* 2009;10(4):531-43.
 39. Zhang YY, Zhou R, Gu WJ. Efficacy and Safety of Methylnaltrexone for the Treatment of Opioid-Induced Constipation: A Meta-analysis of Randomized Controlled Trials. *Pain Ther.* 2021;10(1):165-79.
 40. Irving G, Péntzes J, Ramjattan B, et al. A randomized, placebo-controlled phase 3 trial (Study SB-767905/013) of alvimopan for opioid-induced bowel dysfunction in patients with non-cancer pain. *J Pain* 2011;12(2):175-84.
 41. Jansen JP, Lorch D, Lagan J, et al. A randomized, placebo-controlled phase 3 trial (Study SB-767905/012) of alvimopan for opioid-induced bowel dysfunction in patients with non-cancer pain. *J Pain* 2011;12(2):185-93.
 42. Webster L, jansen J, Pepin J, et al. Alvimopan, a peripherally acting mu-opioid receptor (PAM-OR) antagonist for the treatment of opioid-induced bowel dysfunction: results from a randomized, double-blind, placebo-controlled, dose-finding study in subjects taking opioids for chronic non-cancer pain. *Pain* 2008;137(2): 428-440.
 43. Marderstein EL, Delaney CP. Management of postoperative ileus: focus on alvimopan. *Therapeutics and clinical*

- risk management 2008;4(5): 965-73.
44. Paulson DM, Kennedy D, Doovick R, et al. Alvimopan: an oral, peripherally acting, mu-opioid receptor antagonist for the treatment of opioid-induced bowel dysfunction--a 21-day treatment-randomized clinical trial. *The journal of pain* 2005;6(3):184-92.
 45. Wolff BG, Michelassi F, Merkin T, et al. Alvimopan, a novel, peripherally acting mu opioid antagonist: results of a multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled, phase III trial of major abdominal surgery and postoperative ileus. *Annals of surgery* 2004;240(4):725-8.
 46. Buchler MW, Seiler CM, Monson JRT, et al. Clinical trial: alvimopan for the management of post-operative ileus after abdominal surgery: results of an international randomized, double blind, multicentre, placebo-controlled clinical study. *Aliment Pharmacol Ther* 2008;28(3):312-25.
 47. Jannuzzi RG. Nalbuphine for Treatment of Opioid-induced Pruritus: A Systematic Review of Literature. *The Clinical journal of pain* 2016;32(1):87-93.
 48. Bonnet MP, Marret E, Josserand J, Mercier FJ: effect of prophylactic 5-HT₃ receptor antagonists on pruritus induced by neuraxial opioids: a quantitative systematic review. *Br J Anaesth* 2008;101:311-319
 49. Kjellberg F, Tramer MR. Pharmacological control of opioid induced pruritus: a quantitative systematic review of randomized trials. *Eur J Anaesthesiol* 2001;18:346-357.
 50. Iatrou CA, Dragoumanis CK, Vogiatzaki TD, et al. Prophylactic intravenous ondansetron and dolasetron in intrathecal morphine-induced pruritus: a randomized, double-blinded, placebo-controlled study. *Anesth Analg* 2005; 101: 1516– 20.
 51. Cherny N, Ripamonti C, Pereira J, et al, Strategies to manage the adverse effects of oral morphine: an evidence-based report. *J Clin Oncol*. 2001;19(9):2542-54.
 52. Sande TA, Kaasa S, Klepstad P, et al. The Management of Opioid-Induced Nausea and Vomiting in Patients with Cancer: A Systematic Review. *J Palliat Med*. 2019;22(1):90-7.
 53. Kanbayashi Y, Hosokawa T. Predictive factors for nausea or vomiting in patients with cancer who receive oral oxycodone for the first time: is prophylactic medication for prevention of opioid-induced nausea or vomiting necessary? *Journal of palliative medicine* 2014;17(6): 683-7.
 54. Laugsand EA, Fladvad T, Skorpen F, et al. Clinical and genetic factors associated with nausea and vomiting in cancer patients receiving opioids. *European journal of cancer (Oxford, England : 1990)* 2011;47(11):1682-91.
 55. Tsukuura H, Mitasaky M, Morita P, et al. Efficacy of Prophylactic Treatment for Oxycodone-Induced Nausea and Vomiting Among Patients with Cancer Pain (POINT): A Randomized, Placebo-Controlled, Double-Blind Trial. *Oncologist* 2018; 23(3):367-74.
 56. Hardy J, McQuade M, Albertson S, et al. A double-blind, randomised, parallel group, multinational, multicentre study comparing a single dose of ondansetron 24 mg p.o. with placebo and metoclopramide 10 mg t.d.s. p.o. in the treatment of opioid-induced nausea and emesis in cancer patients. *Support Care Cancer* 10(3): 231-236
 57. Zuniga JR, Pappas A, Daniels S, et al. Prevention of Opioid-Induced Nausea and Vomiting During Treatment of Moderate to Severe Acute Pain: A Randomized Placebo-Controlled Trial Comparing CL-108 (Hydrocodone 7.5 mg/Acetaminophen 325 mg/Rapid-Release, Low-Dose Promethazine 12.5 mg) with Conventional Hydrocodone 7.5 mg/Acetaminophen 325 mg. *Pain medicine (Malden, Mass.)* 2019;20(12): 2528-2538.
 58. Sande TA, Laird B, Fallon M, et al. The Management of Opioid-Induced Nausea and Vomiting in Patients with Cancer: A Systematic Review. *J Palliat Med* 2019;22(1):90-97.

CAPITOLO 11: FARMACI ADIUVANTI

1. Matsuoka H, Iwase S, Miyaji T, et al. Additive Duloxetine for Cancer-Related Neuropathic Pain Nonresponsive or Intolerant to Opioid-Pregabalin Therapy: A Randomized Controlled Trial (JORTC-PAL08). *J Pain Symptom Manage*. 2019;58(4):645-653.
2. Mercadante S, Arcuri E, Tirelli W, et al. Amitriptyline in neuropathic cancer pain in patients on morphine therapy: a randomized placebo-controlled, double-blind crossover study. *Tumori*. May-Jun 2002;88(3):239-42.
3. Arai YC, Matsubara T, Shimo K, et al. Low-dose gabapentin as useful adjuvant to opioids for neuropathic cancer

- pain when combined with low-dose Imipramine. *J Anesth.* 2010;24(3):407-10
4. Derry S, Bell RF, Straube S, et al. Pregabalin for neuropathic pain in adults (Review). *Cochrane Database Syst Rev.* 2019;1(1):CD007076.
 5. Raptis E, Vadalouca A, Stavropoulou E, et al. Pregabalin vs. opioids for the treatment of neuropathic cancer pain: a prospective, head-to-head, randomized, open-label study. *Pain Pract.* 2014;14(1):32-42.
 6. Caraceni A, Zecca E, Bonezzi C, et al. Gabapentin for neuropathic cancer pain: a randomized controlled trial from the Gabapentin Cancer Pain Study Group. *J Clin Oncol.* 2004; 15;22(14):2909-17.
 7. Keskinbora K, Pekel A F, Aydinli I. Gabapentin and an Opioid Combination Versus Opioid Alone for the Management of Neuropathic Cancer Pain: A Randomized Open Trial. *J Pain Symptom Manage.* 2007;34(2):183-9.
 8. Haywood A, Good P, Khan S, et al. Corticosteroids for the management of cancer-related pain in adults. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2015;CD010756.
 9. Paulsen Ø, Klepstad P, Rosland JH, et al. Efficacy of methylprednisolone on pain, fatigue, and appetite loss in patients with advanced cancer using opioids: a randomized, placebo-controlled, double-blind trial. *Journal of Clinical Oncology* 2014;32(29):3221-8.
 10. Popiela T, Lucchi R, Giongo F. Methylprednisolone as palliative therapy for female terminal cancer patients. The Methylprednisolone Female Preterminal Cancer Study Group. *European Journal of Cancer & Clinical Oncology* 1989;25(12):1823-9.
 11. Bruera E, Roca E, Cedaro L. Action of oral methylprednisolone in terminal cancer patients: a prospective randomized double-blind study. *Cancer Treatment Reports* 1985;69(7-8):751-4.
 12. Della Cuna GR, Pellegrini A, Piazzini M. Effect of methylprednisolone sodium succinate on quality of life in preterminal cancer patients: a placebo-controlled, multicenter study. The Methylprednisolone Preterminal Cancer Study Group. *European Journal of Cancer & Clinical Oncology* 1989;25(12):1817-21.
 13. Chow E, Meyer RM, Ding K, et al. Dexamethasone in the prophylaxis of radiation-induced pain flare after palliative radiotherapy for bone metastases: a double-blind, randomised placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2015 Nov;16(15):1463-1472.
 14. Westhoff PG, de Graeff A, Geerling JI, et al. Dexamethasone for the prevention of a pain flare after palliative radiotherapy for painful bone metastases: a multicenter double-blind placebo-controlled randomized trial *BMC Cancer.* 2014 May 20;14:347.
 15. O'Carrigan B, Wong M, Willson ML, et al. Bisphosphonates and other bone agents for breast cancer. *Cochrane Database Syst Rev.* 2017 Oct; 2017(10): CD003474.
 16. Mhaskar R, Kumar A, Miladinovic B, et al. Bisphosphonates in multiple myeloma: an updated network meta-analysis. *Cochrane Database Syst Rev.* 2017 Dec; 2017(12): CD003188.
 17. Santangelo A, Testai M, Barbagallo P, et al. The use of bisphosphonates in palliative treatment of bone metastases in a terminally ill, oncological elderly population. *Arch Gerontol Geriatr.* 2006;43(2):187-92.

CAPITOLO 12: FATTORI PREDITTIVI DI DOLORE DIFFICILE

1. Knudsen AK, Aass N, Fainsinger R, et al. Classification of pain in cancer patients—a systematic literature review. *Palliat Med.* 2009;23(4):295-308.
2. Mercadante S, Gebbia V, David F, et al. Tools for identifying cancer pain of predominantly neuropathic origin and opioid responsiveness in cancer patients. *J Pain.* 2009;10(6):594-600.
3. Fainsinger RL, Nekolaichuk CL. A “TNM” classification system for cancer pain: the Edmonton Classification System for Cancer Pain (ECS-CP). *Support Care Cancer.* 2008;16(6):547-55.
4. Fainsinger RL, Fairchild A, Nekolaichuk C, et al. Is pain intensity a predictor of the complexity of cancer pain management? *J Clin Oncol.* 2009;27(4): 585-90.
5. Knudsen AK, Brunelli C, Kaasa S, et al. Which variables are associated with pain intensity and treatment response in advanced cancer patients?—Implications for a future classification system for cancer pain. *Eur J Pain.* 2011;(3):320-7.
6. Fainsinger RL, Nekolaichuk CL. Cancer pain assessment—can we predict the need for specialist input? *Eur J*

Cancer. 2008;44(8):1072-7.

7. Lora Aprile P, Cancian M, Apolone G, et al. Documento di indirizzo sull'assistenza al paziente con dolore cronico non oncologico in medicina generale. Pacini Editore, Pisa, 2008.

CAPITOLO 13: DOLORE EPISODICO INTENSO

1. Mercadante S, Radbruch L, Caraceni A, et al. Episodic (breakthrough) pain. Consensus conference of an expert working group of the European Association for palliative care. *Cancer* 2002;94(3):832-9.
2. Mercadante S, Marchetti P, Caraceni A, et al. Breakthrough pain and its treatment: critical review and recommendations of IOPS (Italian Oncologic Pain Survey) expert group. *Support Care Cancer* 2016;24:961-8.
3. Collins SL, Faura CC, Moor RA, et al. Peak plasma concentrations after oral morphine: a systematic review. *J Pain Symptom Manage* 1998;16(98):388-402.
4. Kress HG, Oronska A, Zaczmarek Z, et al. Efficacy and tolerability of intranasal fentanyl spray 50 to 200ng for breakthrough pain in patients with cancer: a phase III multinational randomized, double blind, placebo-controlled, crossover trial with a 10-month, open label extension treatment period. *Clinical Therapeutics* 2009;31(6):1177-91.
5. Mercadante S, Aielli F, Adile C, et al. Fentanyl pectin nasal spray vs oral morphine in doses proportional to the basal opioid regimen for the management of breakthrough cancer pain: A comparative Study. *J Pain Symp Man* 2016;52(1):27-34.
6. Mercadante S, Adile C, Cuomo A, et al. Fentanyl buccal tablet vs oral morphine in doses proportional to the basal opioid regimen for the management of breakthrough cancer pain: A randomized, crossover, comparison study. *J Pain Symp Man* 2015;50(5):579-86.
7. Mercadante S, Villari P, Ferrera P, et al. Transmucosal fentanyl vs intravenous morphine in doses proportional to basal opioid regimen for episodic-breakthrough pain. *Brit J Cancer* 2007;96:1828-33.
8. Velázquez Rivera I, Muñoz Garrido JC, García Velasco P, et al. Efficacy of sublingual fentanyl vs. oral morphine for cancer-related breakthrough pain. *Adv ther* 2014;31(1):107-17.
9. Shimoyama N, Gomyo I, Katakami N, et al. Efficacy and safety of sublingual fentanyl orally disintegrating tablet at doses determined by titration for the treatment of breakthrough pain in Japanese cancer patients: a multicenter, randomized, placebo-controlled, double-blind phase III trial. *Int J Clin Oncol* 2014;20(1):198-206.
10. Kleeberg, U. R., et al. (2015). "Pan-European, open-label dose titration study of fentanyl buccal tablet in patients with breakthrough cancer pain." *Eur J Pain* 19(4): 528-537.
11. Hagen NA, Fisher K, Victorino C, et al. A titration strategy is needed to manage breakthrough cancer pain effectively: observation from data pooled from three clinical trials. *J Palliat Med.* 2007;10(1):47-55.
12. Yen TY, Chiou JF, Chiang WY, et al. Proportional dose of rapid-onset opioid in breakthrough cancer pain management. *Medicine (Baltimore).* 2018;97(30):e11593.
13. Currow DC, Clark K, Louw S, et al. A randomized, double-blind, crossover, dose ranging study to determine the optimal dose of oral opioid to treat breakthrough pain for patients with advanced cancer already established on regular opioids. *Eur J Pain.* 2020;24(5):983-91.
14. Zeppetella G, Ribeiro MDC. Opioids for the management of breakthrough (episodic) pain in cancer patients. *Cochrane Database of Systematic reviews* 2006;1:CD004311

CAPITOLO 14: INTERVENTI ANTALGICI INVASIVI

1. Huang Y, Li X, Zhu T, et al. Efficacy and Safety of Ropivacaine Addition to Intrathecal Morphine for Pain Management in Intractable Cancer. *Mediators Inflamm.* 2015: 439014.
2. Kurita GP, Kaasa S, Sjøgren P, et al. Spinal opioids in adult patients with cancer pain: a systematic review: a

- European Palliative Care Research Collaborative (EPCRC) opioid guidelines project. *Palliat Med.* 2015;25(5):560-77
3. Kalso E, Heiskanen T, Rantio M, et al. Epidural and subcutaneous morphine in the management of cancer pain: a double-blind cross-over study. *Pain* 1996;67(2-3): 443-9.
 4. Smith TJ, Coyne PJ. Implantable drug delivery systems (IDDS) after failure of comprehensive medical management (CMM) can palliate symptoms in the most refractory cancer pain patients. *J Palliat Med.* 2005;8(4):736-42.
 5. Reif I, Wiset A, Stille C, et al. Intrathecal analgesia by bupivacaine is not enhanced by coadministration of morphine in patients with severe cancer-related pain: a randomized double-blind cross-over study. *Int J Clin Pharmacol Ther.* 2017;55(6):525-32.
 6. Stearns LM, Abd-Elseyed A, Perruchoud C, et al. Intrathecal Drug Delivery Systems for Cancer Pain: An Analysis of a Prospective, Multicenter Product Surveillance Registry. *Anesthesia and analgesia* 2020;130(2):289-97.
 7. Myers J, Chan V, Jarvis V, et al. Intra-spinal techniques for pain management in cancer patients: a systematic review *Support Care. Cancer* 2020;18(2):137-49.
 8. Kanno Y, Koshita S, Masu K, et al. Efficacy of EUS-guided celiac plexus neurolysis compared with medicational one for unresectable pancreatic cancer in the oxycodone/fentanyl era: a prospective randomized control study. *Gastrointestinal Endoscopy* 2020;92(1):120-30.
 9. Nagels W, Pease N, Bekkering G, et al. Celiac plexus neurolysis for abdominal cancer pain: a systematic review. *Pain Med.* 2013;14(8):1140-63.
 10. Rauck RL, Cherry D, Boyer M, et al. Long-term intrathecal opioid therapy with a patient-activated, implanted delivery system for the treatment of refractory cancer pain. *J Pain* 2003; 4(8):441-7.
 11. Amr SA, Reyad R, Othman AH, al. Comparison between radiofrequency ablation and chemical neurolysis of thoracic splanchnic nerves for the management of abdominal cancer pain, randomized trial. *European journal of pain (London, England).* 2018; 22(10):1782-90.
 12. Amr Y M, Makharita MY. Neurolytic sympathectomy in the management of cancer pain-time effect: a prospective, randomized multicenter study. *J Pain Symptom Manage* 2014;48(5): 944-56.e942.
 13. Ferrer-Mileo L, et al. Efficacy of Cryoablation to Control Cancer Pain: A Systematic Review. *Pain Pract.* 2018;18(8): 1083-98.
 14. Hetta DF, Mohamed AA, Mohammed Abdel Eman, et al. Pulsed Radiofrequency of the Sacral Roots Improves the Success Rate of Superior Hypogastric Plexus Neurolysis in Controlling Pelvic and Perineal Cancer Pain. *Pain Physician* 2020;23(2): 149-57.

OPPIOIDI E ANESTETICI LOCALI INTRARACHIDEI

1. Kurita GP, Kaasa S, Sjogren P. Spinal opioids in adults with cancer pain: a systematic review: a European
2. Palliative Care Research Collaborative (EPCRC) opioid Guideline Project. *Palliat Med* 2011;25(5):560-77.
3. Myers J, Chan V, Jarvis V, et al. Intra-spinal techniques for pain management in cancer patients: a systematic review. *Support Care Cancer* 2010;18:137-49.

NEUROLISI DEL PLESSO CELIACO

1. Nagels W, Pease N, Bekkering G, et al. Celiac plexus neurolysis for abdominal cancer pain: a systematic review. *Pain Med.* 2013;14(8):1140-63.
2. Lu F, Dong J, Tang Y, et al. Bilateral vs. unilateral endoscopic ultrasound-guided celiac plexus neurolysis for abdominal pain management in patients with pancreatic malignancy: a systematic review and meta-analysis. *Support Care Cancer* (2018) 26(2):353-9.

NEUROLISI CHIMICHE E FISICHE

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

CAPITOLO 15: DOLORE ONCOLOGICO NEL PAZIENTE ANZIANO

1. Yancik R, Reis LA. Cancer in older person: an international issue in an aging world. *Semin Oncol.* 2004;31:125-96.
2. Associazione Italiana di Oncologia Medica. (2014). Tumori dell'anziano . Available from: <https://www.aiom.it/linee-guida-aiom/>
3. Rao A, Cohen HJ. Symptom management in the elderly cancer patients: fatigue, pain and depression. *J Natl Cancer Inst Monogr* 2004;32:150-7.
4. Barnabei R, Gambassi G, Lapane K, et al. Management of pain in elderly patients with cancer. *JAMA* 1998;279:1877-82.
5. Costantini M, Ripamonti C, Beccaro M, et al. Prevalence, distress, management and relief of pain during the last 3 months of cancer patients' life. Results of an Italian mortality follow-back survey. *Ann Oncol* 2009;20:729-35.
6. AGS panel on pharmacological management of persistent pain in older persons. *JAGS* 2009;57:1331-46.
7. Abdulla A, Adams N, Bone M, et al. Guidance on the management of pain in Older people. *Age Ageing* 2013;42 Suppl 1:i1-57.
8. Thoms J Smith. Symptom Management in the older adult 2015 update. *Clin Geriatr Med* 2015; 31(2): 155-175.
9. Levy MH, Samuel TA. Management of cancer pain. *Semin Oncol.* 2005;32(2):179-93.
10. Pergolizzi J, Boger RH, Budd K, et al. Opioids and the management of chronic severe pain in the elderly: consensus statement of an international expert panel with focus on the six clinically most often used World Health Organization step III opioids (buprenorphine, fentanyl, hydromorphone, methadone, morphine, oxycodone). *Pain Pract.* 2008;8(4):287-313.



Appendice 1: Evidence profile - Evidence to decision framework (EtD)



Quesito 19

Autore/i: ACT

Data: 11/2021

Domanda: Fentanyl rispetto a morfina in pazienti con cancro e dolore episodico intenso

Setting: inpatients

Bibliografia: Mercadante et al., Br J Cancer 2007 Jun 18;96(12):1828-33; Mercadante et al., J Pain Symptom Manage, 2015 Nov;50(5):579-86; Mercadante et al., J Pain Symptom Manage. 2016 Jul;52(1):27-34; Velazquez et al. Adv Ther. 2014 Jan;31(1):107-17; J Clin Oncol. 2017 Mar;35(7):759-765

Certainty assessment							Ne di pazienti		Effetto		Certo	Importanza
Ne degli studi	Disegno dello studio	Rischio di distorsione	Mancanza di riproducibilità dei risultati	Mancanza di generalizzabilità	Imprecisione	Ulteriori considerazioni	Fentanyl	morfina	Relativo (95% CI)	Assoluto (95% CI)		
Intensità del dolore a 15 minuti (valutato con: Numerical rating scale (NRS))												
4	studi randomizzati	serio ^{a,b}	non importante ^c	non importante	non importante	nessuno	296	297	-	SMD 0.47 inferiore (1.16 inferiore a 0.22 maggiore)	⊕⊕⊕○ Moderata	CRITICO
Tempo d'azione - non riportato												
-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	CRITICO
Intensità del dolore a 60 minuti - non riportato												
-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	IMPORTANTE
Durata del controllo del dolore - non riportato												
-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	IMPORTANTE
Eventi avversi												
4	studi randomizzati	serio ^{a,d}	non importante	non importante	serio ^e	nessuno	118/425 (27.8%)	74/238 (31.1%)	RR 0.98 (0.72 a 1.33)	1 meno per 100 (da 9 meno a 10 più)	⊕⊕○○ Bassa	CRITICO

CI: Confidence interval; RR: Risk ratio; SMD: Standardised mean difference

Spiegazioni

a. La certezza nelle prove è stata abbassata poichè gli studi di Mercadante 2007, 2015 e 2016 sono crossover

- b. Rischio di attrition bias nello studio di Zecca 2017
- c. Nonostante l'alta eterogeneità, la certezza nelle prove non è stata abbassata per imprecisione, poiché se si escludono dall'analisi gli studi di Mercadante 2007 e Zecca 2017, in cui la morfina è stata rispettivamente somministrata per via endovenosa e sottocutanea, l'eterogeneità si riduce a 0%.
- d. La certezza nelle prove è stata abbassata per rischio di selection bias.
- e. la certezza nelle prove è stata abbassata per dimensione campionaria piccola e basso numero di eventi

QUESITO 19

Dovrebbe Fentanyl vs morfina essere utilizzato per pazienti con cancro e dolore episodico intenso

POPULATION:	pazienti con cancro e dolore episodico intenso
INTERVENTION:	Fentanyl
COMPARISON:	morfina
MAIN OUTCOMES:	Intensità del dolore a 15 minuti; Tempo d'azione; Intensità del dolore a 60 minuti; Durata del controllo del dolore; Eventi avversi;
SETTING:	inpatients
PERSPECTIVE:	
BACKGROUND:	
CONFLICT OF INTERESTS:	Nessun conflitto dichiarato

VALUTAZIONE

Problem		
Is the problem a priority?		
GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE DI EVIDENZA	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
<input type="radio"/> No <input type="radio"/> Probably no <input type="radio"/> Probably yes <input checked="" type="radio"/> Yes		

<ul style="list-style-type: none"> ○ Varies ○ Don't know 																																
<p>Desirable Effects How substantial are the desirable anticipated effects?</p>																																
<p>GIUDIZI</p>	<p>RICERCA DELLE PROVE DI EVIDENZA</p>	<p>CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE</p>																														
<ul style="list-style-type: none"> ○ Trivial ○ Small ● Moderate ○ Large ○ Varies ○ Don't know 	<p>E' stata eseguita attraverso una ricerca bibliografica sulle banche dati Medline ed Embase fino ad ottobre 2021. Dopo la rimozione dei duplicati e l'acquisizione dei full text sono stati inclusi 4 studi.</p> <p>Lo studio di Mercadante et al. del 2007 ha randomizzato i pazienti affetti da neoplasia a trattamento per dolore episodico intenso a fentanyl trans mucosale o morfina endovena.</p> <p>Lo studio di mercadante et al. del 2015 è un RCT crossover che ha randomizzato pazienti affetti da neoplasia con dolore episodico intenso a fentanyl per bocca rispetto a morfina per bocca.</p> <p>Lo studio di Mercadante et al. del 2016 ha randomizzato pazienti affetti da neoplasia a trattamento per dolore episodico con fentanyl spray nasale rispetto a morfina per via orale.</p> <table border="1" data-bbox="555 922 1520 1393"> <thead> <tr> <th rowspan="2">Esiti</th> <th colspan="2">Effetto assoluto anticipato* (95% CI)</th> <th rowspan="2">Effetto relativo (95% CI)</th> <th rowspan="2">N° dei partecipanti (studi)</th> <th rowspan="2">Certezza delle prove (GRADE)</th> <th rowspan="2">Commenti</th> </tr> <tr> <th>Rischio con morfina</th> <th>Rischio con Fentanyl</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Intensità del dolore a 15 minuti valutato con: Numerical rating scale (NRS)</td> <td>La media intensità del dolore a 15 minuti era 0</td> <td>SMD 0.47 inferiore (1.16 inferiore a 0.22 maggiore)</td> <td>-</td> <td>593 (4 RCT)</td> <td>⊕⊕⊕○ Moderata^{a,b,c}</td> <td></td> </tr> <tr> <td>Tempo d'azione - non riportato</td> <td>-</td> <td>-</td> <td>-</td> <td>-</td> <td>-</td> <td></td> </tr> <tr> <td>Intensità del dolore a 60 minuti - non</td> <td>-</td> <td>-</td> <td>-</td> <td>-</td> <td>-</td> <td></td> </tr> </tbody> </table>	Esiti	Effetto assoluto anticipato* (95% CI)		Effetto relativo (95% CI)	N° dei partecipanti (studi)	Certezza delle prove (GRADE)	Commenti	Rischio con morfina	Rischio con Fentanyl	Intensità del dolore a 15 minuti valutato con: Numerical rating scale (NRS)	La media intensità del dolore a 15 minuti era 0	SMD 0.47 inferiore (1.16 inferiore a 0.22 maggiore)	-	593 (4 RCT)	⊕⊕⊕○ Moderata ^{a,b,c}		Tempo d'azione - non riportato	-	-	-	-	-		Intensità del dolore a 60 minuti - non	-	-	-	-	-		
Esiti	Effetto assoluto anticipato* (95% CI)		Effetto relativo (95% CI)	N° dei partecipanti (studi)					Certezza delle prove (GRADE)	Commenti																						
	Rischio con morfina	Rischio con Fentanyl																														
Intensità del dolore a 15 minuti valutato con: Numerical rating scale (NRS)	La media intensità del dolore a 15 minuti era 0	SMD 0.47 inferiore (1.16 inferiore a 0.22 maggiore)	-	593 (4 RCT)	⊕⊕⊕○ Moderata ^{a,b,c}																											
Tempo d'azione - non riportato	-	-	-	-	-																											
Intensità del dolore a 60 minuti - non	-	-	-	-	-																											

	<table border="1"> <tr> <td>riportato</td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>Durata del controllo del dolore - non riportato</td> <td>-</td> <td>-</td> <td>-</td> <td>-</td> <td>-</td> <td></td> </tr> </table>	riportato							Durata del controllo del dolore - non riportato	-	-	-	-	-		
riportato																
Durata del controllo del dolore - non riportato	-	-	-	-	-											
<p>a. La certezza nelle prove è stata abbassata poichè gli studi di Mercadante 2007, 2015 e 2016 sono crossover</p> <p>b. Rischio di attrition bias nello studio di Zecca 2017</p> <p>c. Nonostante l'alta eterogeneità, la certezza nelle prove non è stata abbassata per imprecisione, poichè se si escludono dall'analisi gli studi di Mercadante 2007 e Zecca 2017, in cui la morfina è stata rispettivamente somministrata per via endovenosa e sottocutanea, l'eterogeneità si riduce a 0%.</p>																

Undesirable Effects
How substantial are the undesirable anticipated effects?

GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE DI EVIDENZA	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE																
<ul style="list-style-type: none"> <input type="radio"/> Large <input type="radio"/> Moderate <input type="radio"/> Small <input checked="" type="radio"/> Trivial <input type="radio"/> Varies <input type="radio"/> Don't know 	<p>E' stata eseguita attraverso una ricerca bibliografica sulle banche dati Medline ed Embase fino ad ottobre 2021. Dopo la rimozione dei duplicati e l'acquisizione dei full text sono stati inclusi 3 studi.</p> <p>Lo studio di Mercadante et al. del 2007 ha randomizzato i pazienti affetti da neoplasia a trattamento per dolore episodico intenso a fentanyl trans mucosale o morfina endovena.</p> <p>Lo studio di Mercadante et al. del 2016 ha randomizzato pazienti affetti da neoplasia a trattamento per dolore episodico con fentanyl spray nasale rispetto a morfina per via orale.</p> <p>Lo studio di Velazquez ha confrontato il trattamento con fentanyl sublinguale e morfina orale.</p> <table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <thead> <tr> <th rowspan="2">Esiti</th> <th colspan="2">Effetto assoluto anticipato* (95% CI)</th> <th rowspan="2">Effetto relativo (95% CI)</th> <th rowspan="2">N° dei partecipanti (studi)</th> <th rowspan="2">Certezza delle prove (GRADE)</th> <th rowspan="2">Commenti</th> </tr> <tr> <th>Rischio con morfina</th> <th>Rischio con Fentanyl</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> </tbody> </table>	Esiti	Effetto assoluto anticipato* (95% CI)		Effetto relativo (95% CI)	N° dei partecipanti (studi)	Certezza delle prove (GRADE)	Commenti	Rischio con morfina	Rischio con Fentanyl								
Esiti	Effetto assoluto anticipato* (95% CI)		Effetto relativo (95% CI)	N° dei partecipanti (studi)					Certezza delle prove (GRADE)	Commenti								
	Rischio con morfina	Rischio con Fentanyl																

	Eventi avversi	Popolazione in studio		RR 0.84 (0.63 a 1.13)	313 (3 RCT)	⊕⊕○○ Bassa ^{a,b,c}	
	39 per 100	32 per 100 (24 a 44)					
<p>a. La certezza nelle prove è stata abbassata poichè gli studi di Mercadante 2007, 2015 e 2016 sono crossover</p> <p>b. La certezza nelle prove è stata abbassata per rischio di selection bias.</p> <p>c. la certezza nelle prove è stata abbassata per dimensione campionaria piccola e basso numero di eventi</p>							

Certainty of evidence
What is the overall certainty of the evidence of effects?

GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE DI EVIDENZA	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
<ul style="list-style-type: none"> <input type="radio"/> Very low <input type="radio"/> Low <input checked="" type="radio"/> Moderate <input type="radio"/> High <input type="radio"/> No included studies 	La certezza delle prove è stata giudicata moderata prevalentemente per rischio di distorsione.	

Values
Is there important uncertainty about or variability in how much people value the main outcomes?

GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE DI EVIDENZA	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
<ul style="list-style-type: none"> <input type="radio"/> Important uncertainty or variability <input type="radio"/> Possibly important uncertainty or variability <input checked="" type="radio"/> Probably no important uncertainty or 	Nessuna evidenza trovata.	Il panel ritiene che probabilmente non ci sono sostanziali differenze nei valori e preferenze dei pazienti.

variability <input type="radio"/> No important uncertainty or variability		
Balance of effects Does the balance between desirable and undesirable effects favor the intervention or the comparison?		
GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE DI EVIDENZA	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
<input type="radio"/> Favors the comparison <input type="radio"/> Probably favors the comparison <input type="radio"/> Does not favor either the intervention or the comparison <input checked="" type="radio"/> Probably favors the intervention <input type="radio"/> Favors the intervention <input type="radio"/> Varies <input type="radio"/> Don't know	L'intervento sembra essere efficace a fronte di nessuna differenza dal punto di vista della tollerabilità.	
Equity What would be the impact on health equity?		
GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE DI EVIDENZA	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
<input type="radio"/> Reduced <input type="radio"/> Probably reduced <input checked="" type="radio"/> Probably no impact <input type="radio"/> Probably increased <input type="radio"/> Increased <input type="radio"/> Varies <input type="radio"/> Don't know	Nessuna evidenza trovata.	Il fentanyl è un farmaco facilmente reperibile sull'intero territorio nazionale. Una sua implementazione in questo setting di pazienti non comporterebbe disequità.

Acceptability		
Is the intervention acceptable to key stakeholders?		
GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE DI EVIDENZA	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
<ul style="list-style-type: none"> <input type="radio"/> No <input type="radio"/> Probably no <input checked="" type="radio"/> Probably yes <input type="radio"/> Yes <input type="radio"/> Varies <input type="radio"/> Don't know 	<p>E' stata eseguita attraverso una ricerca bibliografica sulle banche dati Medline ed Embase fino ad ottobre 2021. Dopo la rimozione dei duplicati e l'acquisizione dei full text sono stati inclusi 3 studi.</p> <p>Lo studio di Bedard et al. ha collezionato dati di pazienti sofferenti di dolore episodico intenso per confrontare la sua diversa incidenza e il suo management (compreso il grado di soddisfazione da parte dei pazienti) tra il Canada e l'Europa. Tra tutti i pazienti che avevano ottenuto una risoluzione del dolore solo il 20% era europeo. Di questi il 75% si è ritenuto soddisfatto del trattamento ricevuto.</p> <p>Lo studio di Goncalves et al. ha sottoposti un campione di medici coreani ad un questionario. La maggior parte ha dimostrato grande carenza nella conoscenza degli oppioidi e nella loro gestione. Il 57.3% ha dichiarato che si ritiene reticente a somministrare un oppioide il più delle volte (18%) per paura di effetti collaterali.</p> <p>Lo studio di Mercadante et al. ha sottoposto una survey per valutare l'attitudine alla gestione del dolore episodico intenso negli hospice italiani. La maggior parte somministra morfina per via orale . La maggior parte somministra una dose di 1:5 rispetto al basale.</p> <p>Bibliografia</p> <p>1 Bedard et al. <i>Support Care Cancer</i> 2015 Mar;23(3):791-6</p> <p>2 Goncalves et al. <i>Support Care Cancer</i>. 2013 Jul;21(7):2033-9</p> <p>3 Mercadante et al. <i>Support Care Cancer</i>. 2011 Jul;19(7):979-83</p>	
Feasibility		
Is the intervention feasible to implement?		
GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE DI EVIDENZA	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
<ul style="list-style-type: none"> <input type="radio"/> No <input type="radio"/> Probably no <input checked="" type="radio"/> Probably yes <input type="radio"/> Yes <input type="radio"/> Varies <input type="radio"/> Don't know 	<p>Nessuna evidenza trovata.</p>	<p>L'intervento in questione è facilmente implementabile nella pratica clinica.</p>

SUMMARY OF JUDGEMENTS

GIUDIZI



GIUDIZI							
PROBLEM	No	Probably no	Probably yes	Yes		Varies	Don't know
DESIRABLE EFFECTS	Trivial	Small	Moderate	Large		Varies	Don't know
UNDESIRABLE EFFECTS	Large	Moderate	Small	Trivial		Varies	Don't know
CERTAINTY OF EVIDENCE	Very low	Low	Moderate	High			No included studies
VALUES	Important uncertainty or variability	Possibly important uncertainty or variability	Probably no important uncertainty or variability	No important uncertainty or variability			
BALANCE OF EFFECTS	Favors the comparison	Probably favors the comparison	Does not favor either the intervention or the comparison	Probably favors the intervention	Favors the intervention	Varies	Don't know
EQUITY	Reduced	Probably	Probably no	Probably increase	Increased	Varies	Don't know

GIUDIZI							
		reduced	impact	d			
ACCEPTABILITY	No	Probably no	Probably yes	Yes		Varies	Don't know
FEASIBILITY	No	Probably no	Probably yes	Yes		Varies	Don't know

TIPO DI RACCOMANDAZIONE

Strong recommendation against the intervention <input type="radio"/>	Conditional recommendation against the intervention <input type="radio"/>	Conditional recommendation for either the intervention or the comparison <input type="radio"/>	Conditional recommendation for the intervention <input checked="" type="radio"/>	Strong recommendation for the intervention <input type="radio"/>
---	--	---	--	---

CONCLUSIONI

Recommendation

In pazienti con cancro e dolore episodico intenso il fentanyl può essere preso in considerazione.

Research priorities

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

Quesito 20

Autore/i: ACT

Domanda: Fentanyl rispetto a placebo in pazienti con cancro e dolore episodico intenso

Setting: inpatients

Bibliografia: Clin Ther Jress et al., 2009 Jun;31(6):1177-91; Shimoyama et al. Int J Clin Oncol. 2015 Feb;20(1):198-206

Certainty assessment							N° di pazienti		Effetto		Certo	Importanza
Ne degli studi	Disegno dello studio	Rischio di distorsione	Mancanza di riproducibilità dei risultati	Mancanza di generalizzabilità	Imprecisione	Ulteriori considerazioni	Fentanyl	placebo	Relativo (95% CI)	Assoluto (95% CI)		

Differenza intensità del dolore a 15 minuti

2	studi randomizzati	serio ^a	non importante	non importante	serio ^b	nessuno	148	147	-	MD 1,28 maggiore (0,91 maggiore a 1,65 maggiore)	⊕⊕○○ Bassa	CRITICO
---	--------------------	--------------------	----------------	----------------	--------------------	---------	-----	-----	---	--	---------------	---------

Eventi avversi - non riportato

-	-	-	-	-	-	-					-	
---	---	---	---	---	---	---	--	--	--	--	---	--

CI: Confidence interval; MD: Mean difference

Spiegazioni

- a. La certezza nelle prove è stata abbassata di un livello per rischio di crossover bias negli studi inclusi
- b. La certezza delle prove è stata abbassata per imprecisione delle stime considerata la dimensione campionaria degli studi

QUESITO 20

Dovrebbe Fentanyl vs placebo essere utilizzato per pazienti con cancro e dolore episodico intenso	
POPULATION:	pazienti con cancro e dolore episodico intenso
INTERVENTION:	Fentanyl
COMPARISON:	placebo
MAIN OUTCOMES:	Differenza intensità del dolore a 15 minuti; Eventi avversi;
SETTING:	inpatients
PERSPECTIVE:	
BACKGROUND:	
CONFLICT OF INTERESTS:	Nessun conflitto dichiarato

VALUTAZIONE

Problem Is the problem a priority?		
GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE DI EVIDENZA	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
<input type="radio"/> No <input type="radio"/> Probably no <input type="radio"/> Probably yes <input checked="" type="radio"/> Yes <input type="radio"/> Varies <input type="radio"/> Don't know		

Desirable Effects								
How substantial are the desirable anticipated effects?								
GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE DI EVIDENZA					CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE		
<ul style="list-style-type: none"> ○ Trivial ○ Small ○ Moderate ● Large ○ Varies ○ Don't know 	<p>E' stata eseguita attraverso una ricerca bibliografica sulle banche dati Medline ed Embase fino ad ottobre 2021. Dopo la rimozione dei duplicati e l'acquisizione dei full text sono stati inclusi 2 studi.</p> <p>Lo studio di Kress et al. è un RCT crossover che ha incluso 111 pazienti affetti da dolore episodico intenso randomizzandoli a trattamento con fentanyl intranasale o placebo.</p> <p>Lo studio di Shymoiana et al. è un RCT crossover che ha incluso 37 pazienti affetti da dolore episodico intenso, randomizzandoli a fentanyl sublinguale o placebo.</p>							
	Esiti	Effetto assoluto anticipato* (95% CI)		Effetto relativo (95% CI)	N° dei partecipanti (studi)		Certezza delle prove (GRADE)	Commenti
		Rischio con placebo	Rischio con Fentanyl					
	Differenza intensità del dolore a 15 minuti	La media differenza intensità del dolore a 15 minuti era 0	MD 1.28 maggiore (0.91 maggiore a 1.65 maggiore)	-	295 (2 RCT)	⊕⊕○○ Bassa ^{a,b}		
	<p>a. La certezza nelle prove è stata abbassata di un livello per rischio di crossover bias negli studi inclusi</p> <p>b. La certezza delle prove è stata abbassata per imprecisione delle stime considerata la dimensione campionaria degli studi</p>							

Undesirable Effects		
How substantial are the undesirable anticipated effects?		
GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE DI EVIDENZA	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
<ul style="list-style-type: none"> <input type="radio"/> Large <input type="radio"/> Moderate <input type="radio"/> Small <input type="radio"/> Trivial <input type="radio"/> Varies <input checked="" type="radio"/> Don't know 	<p>E' stata eseguita attraverso una ricerca bibliografica sulle banche dati Medline ed Embase fino ad ottobre 2021. Dopo la rimozione dei duplicati e l'acquisizione dei full text non è stato incluso alcuno studio.</p>	
Certainty of evidence		
What is the overall certainty of the evidence of effects?		
GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE DI EVIDENZA	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
<ul style="list-style-type: none"> <input type="radio"/> Very low <input checked="" type="radio"/> Low <input type="radio"/> Moderate <input type="radio"/> High <input type="radio"/> No included studies 	<p>La certezza delle prove è stata valutata complessivamente come bassa.</p>	
Values		
Is there important uncertainty about or variability in how much people value the main outcomes?		
GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE DI EVIDENZA	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
<ul style="list-style-type: none"> <input type="radio"/> Important uncertainty or variability <input type="radio"/> Possibly important uncertainty or variability <input checked="" type="radio"/> Probably no important uncertainty or 	<p>Nessuna evidenza trovata.</p>	<p>Il panel ritiene che probabilmente non ci sono sostanziali differenze nei valori e preferenze dei pazienti.</p>

variability <input type="radio"/> No important uncertainty or variability		
Balance of effects Does the balance between desirable and undesirable effects favor the intervention or the comparison?		
GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE DI EVIDENZA	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
<input type="radio"/> Favors the comparison <input type="radio"/> Probably favors the comparison <input type="radio"/> Does not favor either the intervention or the comparison <input type="radio"/> Probably favors the intervention <input checked="" type="radio"/> Favors the intervention <input type="radio"/> Varies <input type="radio"/> Don't know	Il fentanyl sembra avere un grande effetto rispetto al placebo per il dolore episodico intenso dei pazienti con neoplasia.	
Equity What would be the impact on health equity?		
GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE DI EVIDENZA	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
<input type="radio"/> Reduced <input type="radio"/> Probably reduced <input checked="" type="radio"/> Probably no impact <input type="radio"/> Probably increased <input type="radio"/> Increased <input type="radio"/> Varies <input type="radio"/> Don't know	Nessuna evidenza trovata.	Il fentanyl è un farmaco facilmente reperibile sull'intero territorio nazionale. Una sua implementazione in questo setting di pazienti non comporterebbe disequità.

Acceptability		
Is the intervention acceptable to key stakeholders?		
GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE DI EVIDENZA	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
<ul style="list-style-type: none"> <input type="radio"/> No <input type="radio"/> Probably no <input checked="" type="radio"/> Probably yes <input type="radio"/> Yes <input type="radio"/> Varies <input type="radio"/> Don't know 	<p>E' stata eseguita attraverso una ricerca bibliografica sulle banche dati Medline ed Embase fino ad ottobre 2021. Dopo la rimozione dei duplicati e l'acquisizione dei full text sono stati inclusi 3 studi.</p> <p>Lo studio di Bedard et al. ha collezionato dati di pazienti sofferenti di dolore episodico intenso per confrontare la sua diversa incidenza e il suo management (compreso il grado di soddisfazione da parte dei pazienti) tra il Canada e l'Europa. Tra tutti i pazienti che avevano ottenuto una risoluzione del dolore solo il 20% era europeo. Di questi il 75% si è ritenuto soddisfatto del trattamento ricevuto.</p> <p>Lo studio di Goncalves et al. ha sottoposti un campione di medici coreani ad un questionario. La maggior parte ha dimostrato grande carenza nella conoscenza degli oppioidi e nella loro gestione. Il 57.3% ha dichiarato che si ritiene reticente a somministrare un oppioide il più delle volte (18%) per paura di effetti collaterali.</p> <p>Lo studio di Mercadante et al. ha sottoposto una survey per valutare l'attitudine alla gestione del dolore episodico intenso negli hospice italiani. La maggior parte somministra morfina per via orale . La maggior parte somministra una dose di 1:5 rispetto al basale.</p> <p>Bibliografia 1 Bedard et al. <i>Support Care Cancer</i> 2015 Mar;23(3):791-6 2 Goncalves et al. <i>Support Care Cancer</i>. 2013 Jul;21(7):2033-9 3 Mercadante et al. <i>Support Care Cancer</i>. 2011 Jul;19(7):979-83</p>	
Feasibility		
Is the intervention feasible to implement?		
GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE DI EVIDENZA	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
<ul style="list-style-type: none"> <input type="radio"/> No <input type="radio"/> Probably no <input checked="" type="radio"/> Probably yes <input type="radio"/> Yes <input type="radio"/> Varies <input type="radio"/> Don't know 	<p>Nessuna evidenza trovata.</p>	<p>L'intervento in questione è facilmente implementabile nella pratica clinica.</p>



--	--	--

SUMMARY OF JUDGEMENTS

	GIUDIZI						
PROBLEM	No	Probably no	Probably yes	Yes		Varies	Don't know
DESIRABLE EFFECTS	Trivial	Small	Moderate	Large		Varies	Don't know
UNDESIRABLE EFFECTS	Large	Moderate	Small	Trivial		Varies	Don't know
CERTAINTY OF EVIDENCE	Very low	Low	Moderate	High			No included studies
VALUES	Important uncertainty or variability	Possibly important uncertainty or variability	Probably no important uncertainty or variability	No important uncertainty or variability			
BALANCE OF EFFECTS	Favors the comparison	Probably favors the comparison	Does not favor either the intervention or the comparison	Probably favors the intervention	Favors the intervention	Varies	Don't know
EQUITY	Reduced	Probably reduced	Probably no impact	Probably increased	Increased	Varies	Don't know
ACCEPTABILITY	No	Probably no	Probably yes	Yes		Varies	Don't know
FEASIBILITY	No	Probably no	Probably yes	Yes		Varies	Don't know

TIPO DI RACCOMANDAZIONE

<p>Strong recommendation against the intervention</p> <p style="text-align: center;">○</p>	<p>Conditional recommendation against the intervention</p> <p style="text-align: center;">○</p>	<p>Conditional recommendation for either the intervention or the comparison</p> <p style="text-align: center;">○</p>	<p>Conditional recommendation for the intervention</p> <p style="text-align: center;">○</p>	<p>Strong recommendation for the intervention</p> <p style="text-align: center;">●</p>
--	---	--	---	--

CONCLUSIONI

Recommendation

In pazienti con cancro e dolore episodico intenso il fentanyl dovrebbe essere preso in considerazione come prima opzione rispetto a nessun trattamento.

Research priorities

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



Appendice 2: Strategia di ricerca e flow di selezione degli studi



Q1: Nel paziente oncologico in fase avanzata di malattia, con dolore di diversa etiologia sono raccomandati FANS e paracetamolo nel trattamento del dolore da cancro?

MEDLINE (PubMed) (1966 a 11 Febbraio 2021)

((("Acetaminophen/administration and dosage"[Mesh]) OR (Acetaminophen[Title/Abstract] OR Hydroxyacetanilide[Title/Abstract] OR Paracetamol[Title/Abstract] OR Acetamidophenol[Title/Abstract] OR Acephen[Title/Abstract] OR Acetaco[Title/Abstract] OR Tylenol[Title/Abstract] OR Datriil[Title/Abstract] OR Panadol[Title/Abstract] OR Acamol[Title/Abstract] OR Algotropyl[Title/Abstract])) OR (("Anti-Inflammatory Agents, Non-Steroidal/administration and dosage"[Mesh:NoExp]) OR ("Antiinflammatory Agents, Non Steroidal"[Title/Abstract] OR NSAIDs[Title/Abstract] OR "Non-Steroidal Anti-Inflammatory Agents"[Title/Abstract] OR "Non Steroidal Anti Inflammatory Agents"[Title/Abstract] OR "Nonsteroidal Anti Inflammatory Agents"[Title/Abstract] OR "Nonsteroidal Antiinflammatory Agents"[Title/Abstract] OR "Anti-Inflammatory Analgesics"[Title/Abstract] OR "Aspirin-Like Agents"[Title/Abstract] OR "Aspirin Like Agents"[Title/Abstract]))) AND ((("Cancer Pain/drug therapy"[Mesh]) OR ("Cancer Pain*" OR "Cancer-Associated Pain" OR "Cancer Associated Pain*" OR "Neoplasm-Related Pain*" OR "Neoplasm Related Pain*" OR "Oncological Pain*" OR "Tumor-Related Pain*" OR "Tumor Related Pain*" OR "Oncology Pain*" OR "Cancer-Related Pain*")) AND (((((((("Meta-Analysis as Topic"[Mesh]) OR "Meta-Analysis" [Publication Type]) OR ("meta-analysis[Title] OR systematic review"[Title] OR "meta analy*" [Title] OR "metaanaly*" [Title] OR "Meta-Analysis"[Title])) OR ("systematic literature review"[Title])) OR ("systematic review"[Title/Abstract])) OR (((("Randomized Controlled Trial" [Publication Type]) OR "Randomized Controlled Trials as Topic"[Mesh]) OR ("Clinical Trial" [Publication Type])) OR (randomized[Title/Abstract] OR randomised[Title/Abstract] OR randomly[Title/Abstract])))

Records: 75

Embase (Embase.com) (1974 a 11 Febbraio 2021)

#1 'cancer pain'/exp/mj

#2 'cancer pain*' OR 'cancer-associated pain' OR 'cancer associated pain*' OR 'neoplasm-related pain*' OR 'neoplasm related pain*' OR 'oncological pain*' OR 'tumor-related pain*' OR 'tumor related pain*' OR 'oncology pain*' OR 'cancer-related pain*':ti,ab

#3 #1 OR #2

#4 'paracetamol'/exp/mj OR 'analgesic agent'/exp/mj OR acetaminophen OR hydroxyacetanilide OR paracetamol OR acetamidophenol OR acephen OR acetaco OR tylenol OR datriil OR panadol OR acamol OR algotropyl OR 'antiinflammatory agents, non steroidal' OR nsaid OR 'non-steroidal anti-inflammatory agents' OR 'non steroidal anti inflammatory agents' OR 'nonsteroidal anti-inflammatory agents' OR 'nonsteroidal anti inflammatory agents' OR 'nonsteroidal antiinflammatory agents' OR 'anti-inflammatory analgesics' OR 'aspirin-like agents' OR 'aspirin like agents':ti,ab

#5 #3 AND #4 AND ([cochrane review]/lim OR [systematic review]/lim OR [meta analysis]/lim OR [controlled clinical trial]/lim OR [randomized controlled trial]/lim) AND [embase]/lim

Records: 940

selezionati 3 records

Q2: Il trattamento del dolore da cancro lieve/moderato deve essere effettuato con oppioidi classificati al II scalino delle linee guida del WHO come codeina o tramadolo?

MEDLINE (PubMed) (1966 a 11 Febbraio 2021)

((("Cancer Pain/drug therapy"[Mesh]) OR ("Cancer Pain*" OR "Cancer-Associated Pain" OR "Cancer Associated Pain*" OR "Neoplasm-Related Pain*" OR "Neoplasm Related Pain*" OR "Oncological Pain*" OR "Tumor-Related Pain*" OR "Tumor Related Pain*" OR "Oncology Pain*" OR "Cancer-Related Pain*")) AND (((("Analgesics, Opioid/administration and dosage"[Mesh]) OR ("Opioid Analgesics"[Title/Abstract] OR Opioids[Title/Abstract] OR "Partial Opioid Agonists"[Title/Abstract] OR "Opioid Partial Agonists"[Title/Abstract] OR "Full Opioid Agonists"[Title/Abstract] OR "Opioid Full Agonists"[Title/Abstract] OR "Opioid Mixed Agonist-Antagonists"[Title/Abstract] OR "Opioid Mixed Agonist Antagonists"[Title/Abstract])) OR (codeine o tramadol[Title/Abstract])) AND (((((((("randomized controlled trial"[Publication Type] OR "controlled clinical trial"[Publication Type]) OR "randomized"[Title/Abstract] OR "placebo"[Title/Abstract] OR "clinical trials as topic"[MeSH Terms:noexp]) OR "randomly"[Title/Abstract] OR "trial"[Title]) NOT ("animals"[MeSH Terms] NOT "humans"[MeSH Terms]) OR (((((((("systematic review"[Title]) OR "meta-analysis" [Publication Type]) OR ("meta-analysis"[Title] OR "meta synthesis"[Title]

#3 #1 OR #2

#4 'morphine'/exp/mj OR 'oxycodone'/exp/mj OR 'hydromorphone'/exp/mj OR 'fentanyl'/exp/mj OR morphine OR morphia OR 'morphine chloride' OR 'morphine sulfate' OR oxycodone OR dihydrone OR oxycone OR dihydrohydroxycodone OR oxycodone OR eucodal OR theocodin OR 'oxycodone hydrochloride' OR oxycontin OR pancodine OR dinarkon OR oxiconum OR hydromorphone OR dihydromorfinone OR hydromorphon OR palladone OR laudacon OR dilaudid OR 'oral morphine' OR fentanyl OR phentanyl OR fentanest OR 'fentanyl citrate' OR buprenorphine OR buprenex OR prefin OR subutex OR buprex OR temgesic OR temgésic:ti,ab

#5 #3 AND #4 ND ([cochrane review]/lim OR [systematic review]/lim OR [meta analysis]/lim OR [controlled clinical trial]/lim OR [randomized controlled trial]/lim) AND [embase]/lim

Records: 823

selezionati 10 records (Q3b:4;Q4:6)

Q5: La titolazione del trattamento iniziale con oppioidi forti va effettuata con morfina a immediato rilascio o a rilascio controllato? La via orale e' la via di prima scelta nella titolazione dell'oppioide forte?

MEDLINE (PubMed) (1966 a 11 Febbraio 2021)

("Cancer Pain/drug therapy"[Mesh]) OR ("Cancer Pain*" OR "Cancer-Associated Pain" OR "Cancer Associated Pain*" OR "Neoplasm-Related Pain*" OR "Neoplasm Related Pain*" OR "Oncological Pain*" OR "Tumor-Related Pain*" OR "Tumor Related Pain*" OR "Oncology Pain*" OR "Cancer-Related Pain*") AND (((("Morphine/administration and dosage"[Mesh]) OR "Oxycodone/administration and dosage"[Mesh]) OR "Hydromorphone/administration and dosage"[Mesh]) OR "Fentanyl/administration and dosage"[Mesh]) OR "Buprenorphine/administration and dosage"[Mesh]) OR (Morphine[Title/Abstract] OR Morphia[Title/Abstract] OR "Morphine Chloride"[Title/Abstract] OR "Morphine Sulfate"[Title/Abstract] OR oxycodone[Title/Abstract] OR Dihydrone[Title/Abstract] OR Oxycone[Title/Abstract] OR Dihydrohydroxycodone[Title/Abstract] OR Oxycodone[Title/Abstract] OR Eucodal[Title/Abstract] OR Theocodin[Title/Abstract] OR "Oxycodone Hydrochloride"[Title/Abstract] OR Oxycontin[Title/Abstract] OR Pancodine[Title/Abstract] OR Dinarkon[Title/Abstract] OR Oxiconum[Title/Abstract] OR hydromorphone[Title/Abstract] OR Dihydromorfinone[Title/Abstract] OR Hydromorphon[Title/Abstract] OR Palladone[Title/Abstract] OR Laudacon[Title/Abstract] OR Dilaudid[Title/Abstract] OR "Oral morphine"[Title/Abstract] OR fentanyl[Title/Abstract] OR Phentanyl[Title/Abstract] OR Fentanest[Title/Abstract] OR "Fentanyl Citrate"[Title/Abstract] OR buprenorphine[Title/Abstract] OR Buprenex[Title/Abstract] OR Prefin[Title/Abstract] OR Subutex[Title/Abstract] OR Buprex[Title/Abstract] OR Temgesic[Title/Abstract] OR Temgésic[Title/Abstract])) AND (((("randomized controlled trial"[Publication Type] OR "controlled clinical trial"[Publication Type]) OR "randomized"[Title/Abstract] OR "placebo"[Title/Abstract] OR "clinical trials as topic"[MeSH Terms:noexp]) OR "randomly"[Title/Abstract] OR "trial"[Title]) NOT ("animals"[MeSH Terms] NOT "humans"[MeSH Terms]) OR (((((((("systematic review"[Title]) OR "meta-analysis "[Publication Type]) OR ("meta-analysis"[Title] OR "meta synthesis"[Title] OR "meta-analy*" [Title] OR "integrative review"[Title] OR "integrative research review"[Title])) OR "systematic literature review"[Title]) OR ("this systematic review"[Text Word] OR "pooling project"[Text Word]))) OR ("systematic review"[Title/Abstract]) AND review[Publication Type])))

Records: 663

Embase (Embase.com) (1974 a 11 Febbraio 2021)

#1 'cancer pain'/exp/mj

#2 'cancer pain*' OR 'cancer-associated pain' OR 'cancer associated pain*' OR 'neoplasm-related pain*' OR 'neoplasm related pain*' OR 'oncological pain*' OR 'tumor-related pain*' OR 'tumor related pain*' OR 'oncology pain*' OR 'cancer-related pain*':ti,ab

#3 #1 OR #2

#4 'morphine'/exp/mj OR 'oxycodone'/exp/mj OR 'hydromorphone'/exp/mj OR 'fentanyl'/exp/mj OR morphine OR morphia OR 'morphine chloride' OR 'morphine sulfate' OR oxycodone OR dihydrone OR oxycone OR dihydrohydroxycodone OR oxycodone OR eucodal OR theocodin OR 'oxycodone hydrochloride' OR oxycontin OR pancodine OR dinarkon OR oxiconum OR hydromorphone OR dihydromorfinone OR hydromorphon OR palladone OR laudacon OR dilaudid OR 'oral morphine' OR fentanyl OR phentanyl OR

fentanest OR 'fentanyl citrate' OR buprenorphine OR buprenex OR prefin OR subutex OR buprex OR temgesic OR temgésic:ti,ab

#5 #3 AND #4 ND ([cochrane review]/lim OR [systematic review]/lim OR [meta analysis]/lim OR [controlled clinical trial]/lim OR [randomized controlled trial]/lim) AND [embase]/lim

Records: 823

selezionati 1 record

Q6: In caso di impossibilità alla somministrazione orale, è raccomandato l'uso delle vie sottocutanea ed endovenosa in alternativa alla vie orali nella somministrazione degli oppiacei nel dolore da cancro?

MEDLINE (PubMed) (1966 a 11 Febbraio 2021)

((("Cancer Pain/drug therapy"[Mesh]) OR ("Cancer Pain*" OR "Cancer-Associated Pain" OR "Cancer Associated Pain*" OR "Neoplasm-Related Pain*" OR "Neoplasm Related Pain*" OR "Oncological Pain*" OR "Tumor-Related Pain*" OR "Tumor Related Pain*" OR "Oncology Pain*" OR "Cancer-Related Pain*")) AND (((("Morphine/administration and dosage"[Mesh]) OR "Oxycodone/administration and dosage"[Mesh]) OR "Hydromorphone/administration and dosage"[Mesh]) OR "Fentanyl/administration and dosage"[Mesh]) OR "Buprenorphine/administration and dosage"[Mesh]) OR (Morphine[Title/Abstract] OR Morphia[Title/Abstract] OR "Morphine Chloride"[Title/Abstract] OR "Morphine Sulfate"[Title/Abstract] OR oxycodone[Title/Abstract] OR Dihydrone[Title/Abstract] OR Oxycone[Title/Abstract] OR Dihydrohydroxycodone[Title/Abstract] OR Oxycodone[Title/Abstract] OR Eucodal[Title/Abstract] OR Theocodin[Title/Abstract] OR "Oxycodone Hydrochloride"[Title/Abstract] OR Oxycontin[Title/Abstract] OR Pancodine[Title/Abstract] OR Dinarkon[Title/Abstract] OR Oxiconum[Title/Abstract] OR hydromorphone[Title/Abstract] OR Dihydromorphanone[Title/Abstract] OR Hydromorphon[Title/Abstract] OR Palladone[Title/Abstract] OR Laudacon[Title/Abstract] OR Dilaudid[Title/Abstract] OR "Oral morphine"[Title/Abstract] OR fentanyl[Title/Abstract] OR Phentanyl[Title/Abstract] OR Fentanest[Title/Abstract] OR "Fentanyl Citrate"[Title/Abstract] OR buprenorphine[Title/Abstract] OR Buprenex[Title/Abstract] OR Prefin[Title/Abstract] OR Subutex[Title/Abstract] OR Buprex[Title/Abstract] OR Temgesic[Title/Abstract] OR Temgésic[Title/Abstract])) AND (((("randomized controlled trial"[Publication Type] OR "controlled clinical trial"[Publication Type]) OR "randomized"[Title/Abstract] OR "placebo"[Title/Abstract] OR "clinical trials as topic"[MeSH Terms:noexp]) OR "randomly"[Title/Abstract] OR "trial"[Title]) NOT ("animals"[MeSH Terms] NOT "humans"[MeSH Terms]) OR (((((((("systematic review"[Title] OR "meta-analysis "[Publication Type]) OR ("meta-analysis"[Title] OR "meta synthesis"[Title] OR "meta-analy*"[Title] OR "integrative review"[Title] OR "integrative research review"[Title])) OR "systematic literature review"[Title]) OR ("this systematic review"[Text Word] OR "pooling project"[Text Word]))) OR ("systematic review"[Title/Abstract]) AND review[Publication Type])))

Records: 663

Embase (Embase.com) (1974 a 11 Febbraio 2021)

#1 'cancer pain'/exp/mj

#2 'cancer pain*' OR 'cancer-associated pain' OR 'cancer associated pain*' OR 'neoplasm-related pain*' OR 'neoplasm related pain*' OR 'oncological pain*' OR 'tumor-related pain*' OR 'tumor related pain*' OR 'oncology pain*' OR 'cancer-related pain*':ti,ab

#3 #1 OR #2

#4 'morphine'/exp/mj OR 'oxycodone'/exp/mj OR 'hydromorphone'/exp/mj OR 'fentanyl'/exp/mj OR morphine OR morphia OR 'morphine chloride' OR 'morphine sulfate' OR oxycodone OR dihydrone OR oxycone OR dihydrohydroxycodone OR oxycodone OR eucodal OR theocodin OR 'oxycodone hydrochloride' OR oxycontin OR pancodine OR dinarkon OR oxiconum OR hydromorphone OR dihydromorphanone OR hydromorphon OR palladone OR laudacon OR dilaudid OR 'oral morphine' OR fentanyl OR phentanyl OR fentanest OR 'fentanyl citrate' OR buprenorphine OR buprenex OR prefin OR subutex OR buprex OR temgesic OR temgésic:ti,ab

#5 #3 AND #4 ND ([cochrane review]/lim OR [systematic review]/lim OR [meta analysis]/lim OR [controlled clinical trial]/lim OR [randomized controlled trial]/lim) AND [embase]/lim

Records: 823

selezionati 1 record

Q7: La rotazione degli oppioidi è raccomandata nella gestione del dolore da cancro?**MEDLINE (PubMed) (1966 a 11 Febbraio 2021)**

((("Pain/drug therapy"[Mesh] OR ("Cancer Pain*" OR "Cancer-Associated Pain" OR "Cancer Associated Pain*" OR "Neoplasm-Related Pain*" OR "Neoplasm Related Pain*" OR "Oncological Pain*" OR "Tumor-Related Pain*" OR "Tumor Related Pain*" OR "Oncology Pain*" OR "Cancer-Related Pain*")) AND ((((((("Morphine/administration and dosage"[Mesh] OR "Oxycodone/administration and dosage"[Mesh] OR "Hydromorphone/administration and dosage"[Mesh] OR "Fentanyl/administration and dosage"[Mesh] OR "Buprenorphine/administration and dosage"[Mesh] OR (Morphine[Title/Abstract] OR Morphia[Title/Abstract] OR "Morphine Chloride"[Title/Abstract] OR "Morphine Sulfate"[Title/Abstract] OR oxycodone[Title/Abstract] OR Dihydrone[Title/Abstract] OR Oxycone[Title/Abstract] OR Dihydrohydroxycodone[Title/Abstract] OR Oxycodone[Title/Abstract] OR Eucodal[Title/Abstract] OR Theocodin[Title/Abstract] OR "Oxycodone Hydrochloride"[Title/Abstract] OR Oxycontin[Title/Abstract] OR Pancodine[Title/Abstract] OR Dinarkon[Title/Abstract] OR Oxiconum[Title/Abstract] OR hydromorphone[Title/Abstract] OR Dihydromorphinone[Title/Abstract] OR Hydromorphon[Title/Abstract] OR Palladone[Title/Abstract] OR Laudacon[Title/Abstract] OR Dilaudid[Title/Abstract] OR "Oral morphine"[Title/Abstract] OR fentanyl[Title/Abstract] OR Phentanyl[Title/Abstract] OR Fentanest[Title/Abstract] OR "Fentanyl Citrate"[Title/Abstract] OR buprenorphine[Title/Abstract] OR Buprenex[Title/Abstract] OR Prefin[Title/Abstract] OR Subutex[Title/Abstract] OR Buprex[Title/Abstract] OR Temgesic[Title/Abstract] OR Temgésic[Title/Abstract]))) AND (("Opioid switching"[Title/Abstract] OR switching[Title/Abstract]) OR ("switching to"[Title]))

Records: 153**Embase (Embase.com) (1974 a 11 Febbraio 2021)**

#1 'pain'/exp/mj

#2 'cancer pain*' OR 'cancer-associated pain' OR 'cancer associated pain*' OR 'neoplasm-related pain*' OR 'neoplasm related pain*' OR 'oncological pain*' OR 'tumor-related pain*' OR 'tumor related pain*' OR 'oncology pain*' OR 'cancer-related pain*':ti,ab

#3 #1 OR #2

#4 'morphine'/exp/mj OR 'oxycodone'/exp/mj OR 'hydromorphone'/exp/mj OR 'fentanyl'/exp/mj OR morphine OR morphia OR 'morphine chloride' OR 'morphine sulfate' OR oxycodone OR dihydrone OR oxycone OR dihydrohydroxycodone OR oxycodone OR eucodal OR theocodin OR 'oxycodone hydrochloride' OR oxycontin OR pancodine OR dinarkon OR oxiconum OR hydromorphone OR dihydromorphinone OR hydromorphon OR palladone OR laudacon OR dilaudid OR 'oral morphine' OR fentanyl OR phentanyl OR fentanest OR 'fentanyl citrate' OR buprenorphine OR buprenex OR prefin OR subutex OR buprex OR temgesic OR temgésic:ti,ab

#5 'opioid switching' OR switching OR 'switching to':ti,ab

#6 #3 AND #4 AND #5

Records: 220

selezionati 3 records

Q8: E' raccomandabile l'utilizzo di psicostimolanti (metilfenidato e/o destroamfetamine) nel controllo della sedazione indotta da oppioidi?**MEDLINE (PubMed) (1966 a 11 Febbraio 2021)**

((((("Methylphenidate/administration and dosage"[Mesh] OR "Methylphenidate/adverse effects"[Mesh] OR "Methylphenidate/therapeutic use"[Mesh])) OR ("Dextroamphetamine/administration and dosage"[Mesh] OR "Dextroamphetamine/adverse effects"[Mesh] OR "Dextroamphetamine/therapeutic use"[Mesh])) OR (Methylphenidate[Title/Abstract] OR Metadate[Title/Abstract] OR Equasym[Title/Abstract] OR Methylin[Title/Abstract] OR Concerta[Title/Abstract] OR Phenidylate[Title/Abstract] OR Ritalin*[Title/Abstract] OR Tsentedrin[Title/Abstract] OR Centedrin[Title/Abstract] OR Daytrana[Title/Abstract] OR Dextroamphetamine[Title/Abstract] OR Dexamphetamine[Title/Abstract] OR Dexamfetamine[Title/Abstract] OR "dextro-Amphetamine"[Title/Abstract] OR "dextro Amphetamine"[Title/Abstract] OR "d-Amphetamine"[Title/Abstract] OR "d Amphetamine"[Title/Abstract] OR Dexedrine[Title/Abstract] OR DextroStat[Title/Abstract] OR Oxydess[Title/Abstract] OR Curban[Title/Abstract]))) AND (((("Analgesics,

Opioid/therapeutic use"[Mesh]) OR ("Opioid Analgesics"[Title/Abstract] OR Opioids[Title/Abstract] OR "Partial Opioid Agonists"[Title/Abstract] OR "Opioid Partial Agonists"[Title/Abstract] OR "Full Opioid Agonists"[Title/Abstract] OR "Opioid Full Agonists"[Title/Abstract] OR "Opioid Mixed Agonist-Antagonists"[Title/Abstract] OR "Opioid Mixed Agonist Antagonists"[Title/Abstract]))

Records: 99

Embase (Embase.com) (1974 a 11 Febbraio 2021)

#1 'methylphenidate'/exp/mj OR 'dexamphetamine'/exp/mj OR methylphenidate OR metadate OR equasym OR methylin OR concerta OR phenidylate OR ritalin* OR tsendrin OR centedrin OR daytrana OR dextroamphetamine OR dexamphetamine OR dexamphetamine OR 'dextro-amphetamine' OR 'dextro amphetamine' OR 'd-amphetamine' OR 'd amphetamine' OR dexedrine OR dextrostat OR oxydess OR curban:ti,ab

#2 'opiate agonist'/exp/mj OR 'opioid analgesics' OR opioids OR 'partial opioid agonists' OR 'opioid partial agonists' OR 'full opioid agonists' OR 'opioid full agonists' OR 'opioid mixed agonist-antagonists' OR 'opioid mixed agonist antagonists' OR tramadol OR codeine OR 'opioid analgesics':ti,ab

#3 #1 AND #2 AND ([cochrane review]/lim OR [systematic review]/lim OR [meta analysis]/lim OR [controlled clinical trial]/lim OR [randomized controlled trial]/lim)

Records: 41

selezionati 2 records

Q9: E' raccomandabile l'utilizzo di antagonisti del recettore mu per il controllo della depressione respiratoria indotta dagli oppioidi?

MEDLINE (PubMed) (1966 a 11 Febbraio 2021)

((("Cancer Pain/drug therapy"[Mesh]) OR ("Cancer Pain*" OR "Cancer-Associated Pain" OR "Cancer Associated Pain*" OR "Neoplasm-Related Pain*" OR "Neoplasm Related Pain*" OR "Oncological Pain*" OR "Tumor-Related Pain*" OR "Tumor Related Pain*" OR "Oncology Pain*" OR "Cancer-Related Pain*"))) AND ((("Analgesics, Opioid/adverse effects"[Mesh]) OR ("Opioid side effects"[Title/Abstract]) OR Opioids[Title/Abstract]) AND (((("randomized controlled trial"[Publication Type] OR "controlled clinical trial"[Publication Type]) OR "randomized"[Title/Abstract]) OR "placebo"[Title/Abstract]) OR "clinical trials as topic"[MeSH Terms:noexp]) OR "randomly"[Title/Abstract]) OR "trial"[Title]) NOT ("animals"[MeSH Terms] NOT "humans"[MeSH Terms]) OR (((((((("systematic review"[Title]) OR "meta-analysis "[Publication Type]) OR "meta-analysis"[Title] OR "meta synthesis"[Title] OR "meta-analy*"[Title] OR "integrative review"[Title] OR "integrative research review"[Title])) OR "systematic literature review"[Title]) OR ("this systematic review"[Text Word] OR "pooling project"[Text Word]))) OR (("systematic review"[Title/Abstract]) AND review[Publication Type])))

Records: 449

Embase (Embase.com) (1974 a 11 Febbraio 2021)

#1 'cancer pain'/exp/mj

#2 'cancer pain*' OR 'cancer-associated pain' OR 'cancer associated pain*' OR 'neoplasm-related pain*' OR 'neoplasm related pain*' OR 'oncological pain*' OR 'tumor-related pain*' OR 'tumor related pain*' OR 'oncology pain*' OR 'cancer-related pain*':ti,ab

#3 #1 OR #2

#4 'opiate agonist'/exp/mj OR 'opioid analgesics' OR opioids OR 'partial opioid agonists' OR 'opioid partial agonists' OR 'full opioid agonists' OR 'opioid full agonists' OR 'opioid mixed agonist-antagonists' OR 'opioid mixed agonist antagonists' OR tramadol OR codeine OR 'opioid analgesics':ti,ab

#5 #3 AND #4 AND ([cochrane review]/lim OR [systematic review]/lim OR [meta analysis]/lim OR [controlled clinical trial]/lim OR [randomized controlled trial]/lim) AND [embase]/lim

Records: 990

selezionati 1 record

Q10: E' raccomandabile l'utilizzo di approcci farmacologici per il controllo del delirium indotto dagli oppioidi?

MEDLINE (PubMed) (1966 a 11 Febbraio 2021)

((("Analgesics, Opioid/adverse effects"[Mesh]) OR ("Opioid side effects"[Title/Abstract]) OR Opioids[Title/Abstract]) AND ("Delirium"[Mesh]) OR (delirium[Title/Abstract]) AND (((((((("Meta-Analysis as Topic"[Mesh]) OR "Meta-Analysis"[Publication Type]) OR "meta-analysis[Title] OR systematic review"[Title] OR "meta analy*"[Title] OR "metaanaly*"[Title] OR "Meta-Analysis"[Title])) OR ("systematic literature review"[Title])) OR ("systematic review"[Title/Abstract])) OR (((("Randomized Controlled Trial"[Publication Type]) OR "Randomized Controlled Trials as Topic"[Mesh]) OR ("Clinical Trial" [Publication Type])) OR (randomized[Title/Abstract] OR randomised[Title/Abstract] OR randomly[Title/Abstract])))

Records: 357

Embase (Embase.com) (1974 a 11 Febbraio 2021)

#1 'narcotic analgesic agent'/exp/mj OR 'opioid analgesics' OR opioids OR 'partial opioid agonists' OR 'opioid partial agonists' OR 'full opioid agonists' OR 'opioid full agonists' OR 'opioid mixed agonist-antagonists' OR 'opioid mixed agonist antagonists':ti,ab

#2 'delirium'/exp/mj OR 'delirium':ti,ab

#3 #1 OR #2

Records: 1001

selezionati 2 records

Q11: E'raccomandabile l'utilizzo profilattico di lassativi nel controllo della stipsi indotta da oppioidi?

MEDLINE (PubMed) (1966 a 11 Febbraio 2021)

("opioid induced constipation"[MeSH Terms] OR "Opioid side effects"[Title/Abstract] OR "Opioids"[Title/Abstract] OR ("opioid induced constipation"[Title/Abstract] OR "opioid induced constipation"[Title/Abstract] OR "Constipation"[Title/Abstract]) AND ("laxatives/therapeutic use"[MeSH Terms] OR "Laxatives"[Title/Abstract]) AND ("Meta-Analysis as Topic"[MeSH Terms] OR "Meta-Analysis"[Publication Type] OR "meta analy*"[Title] OR "metaanaly*"[Title] OR "Meta-Analysis"[Title] OR "systematic literature review"[Title] OR "systematic review"[Title/Abstract] OR ("Randomized Controlled Trial"[Publication Type] OR "Randomized Controlled Trials as Topic"[MeSH Terms] OR "Clinical Trial"[Publication Type] OR ("randomized"[Title/Abstract] OR "randomised"[Title/Abstract] OR "randomly"[Title/Abstract])))

Records: 445

Embase (Embase.com) (1974 a 11 Febbraio 2021)

#1 'opioid induced constipation'/exp/mj OR 'opioid side effects' OR opioids:ti,ab

#2 'laxative'/exp/mj OR 'laxative':ti,ab

#3 #1 OR #2

Records: 344

selezionati 2 records

Q12: Sono raccomandabili gli antagonisti del mu-recettore nel controllo della stipsi indotta dagli oppioidi?

MEDLINE (PubMed) (1966 a 11 Febbraio 2021)

("Opioid-Induced Constipation"[MeSH Terms] OR "Opioid side effects"[Title/Abstract] OR "Opioids"[Title/Abstract]) AND ("mu-opioid antagonist"[Title/Abstract] OR ("mu-opioid receptor antagonist"[Title/Abstract] OR "mu-opioid"[Title/Abstract])) AND ("Meta-Analysis as Topic"[MeSH Terms] OR "Meta-Analysis"[Publication Type] OR "meta analy*"[Title] OR "metaanaly*"[Title] OR "Meta-Analysis"[Title] OR "systematic literature review"[Title] OR "systematic review"[Title/Abstract] OR ("Randomized Controlled Trial"[Publication Type] OR "Randomized Controlled Trials as Topic"[MeSH Terms] OR "Clinical Trial"[Publication Type] OR ("randomized"[Title/Abstract] OR "randomised"[Title/Abstract] OR "randomly"[Title/Abstract])))

Records: 147

Embase (Embase.com) (1974 a 11 Febbraio 2021)

#1 'opioid induced constipation'/exp/mj OR 'opioid side effects' OR opioids:ti,ab

#2 'mu-opioid antagonist':ti,ab

#3 #1 OR #2 AND ([cochrane review]/lim OR [systematic review]/lim OR [meta analysis]/lim OR [randomized controlled trial]/lim)

Records: 68

selezionati 5 records

Q13: Esistono trattamenti raccomandati per il prurito da oppioidi?

Q14: Esistono trattamenti raccomandati per il vomito da oppioidi?

MEDLINE (PubMed) (1966 a 11 Febbraio 2021)

("cancer pain/drug therapy"[MeSH Terms] OR ("cancer pain"[All Fields] OR "Cancer-Associated Pain"[All Fields] OR "cancer associated pain"[All Fields] OR "neoplasm related pain"[All Fields] OR "neoplasm related pain"[All Fields] OR "oncological pain"[All Fields] OR "tumor related pain"[All Fields] OR "tumor related pain"[All Fields] OR "oncology pain"[All Fields] OR "cancer related pain"[All Fields])) AND (("opioid analgesic"[Title/Abstract] OR "opioid"[Title/Abstract] OR "partial opioid agonist"[Title/Abstract] OR "full opioid agonist"[Title/Abstract] OR "opioid mixed agonist antagonist"[Title/Abstract] OR ("analgesics, opioid/adverse effects"[MeSH Terms] OR "Opioid side effects"[Title/Abstract] OR "Opioids"[Title/Abstract])) AND ("pruritus/chemically induced"[MeSH Terms] OR ("nausea/chemically induced"[MeSH Terms] OR "vomiting/chemically induced"[MeSH Terms]) OR ("Vomiting"[Title/Abstract] OR "nausea"[Title/Abstract] OR "Pruritis"[Title/Abstract] OR "Itching"[Title/Abstract]))))

Records: 388

Embase (Embase.com) (1974 a 11 Febbraio 2021)

#1 'cancer pain'/exp/mj

#2 'cancer pain*' OR 'cancer-associated pain' OR 'cancer associated pain*' OR 'neoplasm-related pain*' OR 'neoplasm related pain*' OR 'oncological pain*' OR 'tumor-related pain*' OR 'tumor related pain*' OR 'oncology pain*' OR 'cancer-related pain*':ti,ab

#3 #1 OR #2

#4 'opiate agonist'/exp/mj OR 'opioid analgesics' OR opioids OR 'partial opioid agonists' OR 'opioid partial agonists' OR 'full opioid agonists' OR 'opioid full agonists' OR 'opioid mixed agonist-antagonists' OR 'opioid mixed agonist antagonists' OR tramadol OR codeine OR 'opioid analgesics':ti,ab

#5 ('pruritus'/exp/mj OR 'vomiting'/exp/mj OR 'nausea'/exp/mj) OR 'vomiting' OR 'nausea' OR 'pruritis' OR 'itching':ti,ab

#6 #3 AND #4 AND #5 AND([cochrane review]/lim OR [systematic review]/lim OR [meta analysis]/lim OR [controlled clinical trial]/lim OR [randomized controlled trial]/lim) AND [embase]/lim

Records: 451

selezionati 7 records (Q13:2;Q14:5)

Q15: Nel paziente in fase avanzata di malattia con dolore oncologico e componente neuropatica è raccomandabile un trattamento con soli farmaci adiuvanti?

Q16: Nel paziente oncologico in fase avanzata di malattia, con dolore neuropatico é raccomandabile, in caso di scarsa risposta antalgica al trattamento con oppioidi di prima linea, la combinazione con un adiuvante scelto tra i farmaci che hanno dimostrato efficacia nel trattamento del dolore neuropatico da cancro (gabapentin) o non maligno (gabapentin, pregabalin, antidepressivi triciclici, antidepressivi duali)?

MEDLINE (PubMed) (1966 a 11 Febbraio 2021)

Records: 376

Embase (Embase.com) (1974 a 11 Febbraio 2021)

#1 'cancer pain'/exp/mj

#2 'cancer pain*' OR 'cancer-associated pain' OR 'cancer associated pain*' OR 'neoplasm-related pain*' OR 'neoplasm related pain*' OR 'oncological pain*' OR 'tumor-related pain*' OR 'tumor related pain*' OR 'oncology pain*' OR 'cancer-related pain*':ti,ab

#3 #1 OR #2

#4 'neuralgia'/exp/mj OR 'neuralgia*':ti,ab

#5 #3 AND #4

#6 'antidepressant agent'/exp/mj OR 'anticonvulsive agent'/exp/mj OR 'opiate agonist'/exp/mj OR 'antidepressant agent' OR 'anticonvulsive agent' OR 'opiate agonist' OR anticonvulsants OR antidepressants OR antiepileptic OR opioids:ti,ab

#7 #5 AND #6

Records: 397**selezionati 7 records (Q15:0;Q16:7)****Q17: Nel paziente oncologico in fase avanzata di malattia con dolore di diversa etiologia, é raccomandabile la somministrazione di steroidi per ottenere un maggior controllo del dolore?****MEDLINE (PubMed) (1966 a 11 Febbraio 2021)**

((("Pain/drug therapy"[Mesh]) OR (("Cancer Pain*" OR "Cancer-Associated Pain" OR "Cancer Associated Pain*" OR "Neoplasm-Related Pain*" OR "Neoplasm Related Pain*" OR "Oncological Pain*" OR "Tumor-Related Pain*" OR "Tumor Related Pain*" OR "Oncology Pain*" OR "Cancer-Related Pain*")))) OR (pain[Title])) AND (((("Steroids/drug therapy"[Mesh] OR "Steroids/therapeutic use"[Mesh] OR ("Steroids"[Title/Abstract] OR "corticosteroids or"[Title/Abstract]))) AND (((("randomized controlled trial"[Publication Type] OR "controlled clinical trial"[Publication Type]) OR "randomized"[Title/Abstract] OR "placebo"[Title/Abstract] OR "clinical trials as topic"[MeSH Terms:noexp]) OR "randomly"[Title/Abstract] OR "trial"[Title] NOT ("animals"[MeSH Terms] NOT "humans"[MeSH Terms]) OR (((((((("systematic review"[Title] OR "meta-analysis "[Publication Type] OR ("meta-analysis"[Title] OR "meta synthesis"[Title] OR "meta-analy*" [Title] OR "integrative review"[Title] OR "integrative research review"[Title])) OR "systematic literature review"[Title] OR ("this systematic review"[Text Word] OR "pooling project"[Text Word]))) OR (("systematic review"[Title/Abstract] AND review[Publication Type]))))))))

Records: 1176**Embase (Embase.com) (1974 a 11 Febbraio 2021)**

#1 'pain'/exp/mj

#2 'cancer pain*' OR 'cancer-associated pain' OR 'cancer associated pain*' OR 'neoplasm-related pain*' OR 'neoplasm related pain*' OR 'oncological pain*' OR 'tumor-related pain*' OR 'tumor related pain*' OR 'oncology pain*' OR 'cancer-related pain*':ti,ab

#3 #1 OR #2

#4 'steroid'/exp/mj OR 'steroids' OR 'corticosteroids':ti,ab

#5 #3 AND #4 AND ([cochrane review]/lim OR [systematic review]/lim OR [meta analysis]/lim OR [controlled clinical trial]/lim OR [randomized controlled trial]/lim) AND [embase]/lim

Records: 1795**selezionati 2 records****Q18: I bisfosfonati a scopo antalgico nel dolore oncologico possono essere utilizzati quali farmaci adiuvanti, in associazione a farmaci analgesici della scala WHO, ma non in monoterapia?****MEDLINE (PubMed) (1966 a 11 Febbraio 2021)**

((((((("Cancer Pain/drug therapy"[Mesh]) OR ("Cancer Pain*" OR "Cancer-Associated Pain" OR "Cancer Associated Pain*" OR "Neoplasm-Related Pain*" OR "Neoplasm Related Pain*" OR "Oncological Pain*" OR "Tumor-Related Pain*" OR "Tumor Related Pain*" OR "Oncology Pain*" OR "Cancer-Related Pain*")))) AND (((("Diphosphonates"[Mesh])) OR (Diphosphonates[Title/Abstract] OR bisphosphonates[Title/Abstract]))))

Records: 97

Embase (Embase.com) (1974 a 11 Febbraio 2021)

#1 'Cancer pain'/exp/mj

#2 'cancer pain*' OR 'cancer-associated pain' OR 'cancer associated pain*' OR 'neoplasm-related pain*' OR 'neoplasm related pain*' OR 'oncological pain*' OR 'tumor-related pain*' OR 'tumor related pain*' OR 'oncology pain*' OR 'cancer-related pain*':ti,ab

#3 #1 OR #2

#4 'bisphosphonic acid derivative'/exp/mj OR diphosphonates OR bisphosphonates:ti,ab

#5 #3 AND #4

Records: 359**Selezionati 3 records****Q19: Nei pazienti affetti da tumore è raccomandabile l'utilizzo del fentanyl vs morfina nel controllo del dolore episodico intenso o Breakthrough cancer pain (BtcP)?****Q20: Nei pazienti affetti da tumore è raccomandabile l'utilizzo del fentanyl vs placebo nel controllo del dolore episodico intenso o Breakthrough cancer pain (BtcP)?****MEDLINE (PubMed) (1966 a 11 Febbraio 2021)**

((("Cancer Pain/drug therapy"[Mesh]) OR ("Cancer Pain*" OR "Cancer-Associated Pain" OR "Cancer Associated Pain*" OR "Neoplasm-Related Pain*" OR "Neoplasm Related Pain*" OR "Oncological Pain*" OR "Tumor-Related Pain*" OR "Tumor Related Pain*" OR "Oncology Pain*" OR "Cancer-Related Pain*")) AND ("Fentanyl"[Mesh]) OR (Fentanyl [Title/Abstract] OR Phentanyl[Title/Abstract] OR Fentanest[Title/Abstract] OR "Fentanyl Citrate"[Title/Abstract] OR "intranasal fentanyl"[Title/Abstract] OR "fentanyl pectin nasal spray"[Title/Abstract] OR "sublingual fentanyl"[Title/Abstract] OR "Fentanyl buccal tablet"[Title/Abstract] OR "Oral transmucosal fentanyl citrate"[Title/Abstract] OR "transdermal fentanyl"[Title/Abstract] OR "Transmucosal Fentanyl"[Title/Abstract] OR "Fentanyl Ethypharm"[Title/Abstract] OR "fentanyl sublingual spray"[Title/Abstract])) AND (((((((("Meta-Analysis as Topic"[Mesh]) OR "Meta-Analysis"[Publication Type]) OR "meta-analysis[Title] OR systematic review"[Title] OR "meta analy*" [Title] OR "metaanaly*" [Title] OR "Meta-Analysis"[Title]) OR ("systematic literature review"[Title]) OR ("systematic review"[Title/Abstract]) OR (((("Randomized Controlled Trial"[Publication Type]) OR "Randomized Controlled Trials as Topic"[Mesh]) OR ("Clinical Trial" [Publication Type])) OR (randomized[Title/Abstract] OR randomised[Title/Abstract] OR randomly[Title/Abstract])))

Records: 648**Embase (Embase.com) (1974 a 11 Febbraio 2021)**

#1 'Cancer pain'/exp/mj

#2 'cancer pain*' OR 'cancer-associated pain' OR 'cancer associated pain*' OR 'neoplasm-related pain*' OR 'neoplasm related pain*' OR 'oncological pain*' OR 'tumor-related pain*' OR 'tumor related pain*' OR 'oncology pain*' OR 'cancer-related pain*':ti,ab

#3 #1 OR #2

#4 'fentanyl'/exp/mj OR fentanyl OR phentanyl OR fentanest OR 'fentanyl citrate' OR 'intranasal fentanyl' OR 'fentanyl pectin nasal spray' OR 'sublingual fentanyl' OR 'fentanyl buccal tablet' OR 'oral transmucosal fentanyl citrate' OR 'transdermal fentanyl' OR 'transmucosal fentanyl' OR 'fentanyl ethypharm' OR 'fentanyl sublingual spray':ti,ab

#5 #3 AND #4 AND ([cochrane review]/lim OR [systematic review]/lim OR [meta analysis]/lim OR [controlled clinical trial]/lim OR [randomized controlled trial]/lim) AND [embase]/lim

Records: 347**selezionati 6 records (Q19:4;Q20:2)****Q21: E' raccomandabile la titolazione della rescue dose di fentanyl transmucosale nel trattamento del dolore episodico intenso?****MEDLINE (PubMed) (1966 a 11 Febbraio 2021)**

("cancer pain/drug therapy"[MeSH Terms] OR ("cancer pain*" [Title/Abstract] OR "Cancer-Associated Pain"[Title/Abstract] OR "cancer associated pain*" [Title/Abstract] OR "neoplasm related pain*" [Title/Abstract]

OR "neoplasm related pain"[Title/Abstract] OR "oncological pain"[Title/Abstract] OR "tumor related pain"[Title/Abstract] OR "tumor related pain"[Title/Abstract] OR "oncology pain"[Title/Abstract] OR "cancer related pain"[Title/Abstract]) AND (("Fentanyl"[Mesh]) OR (Fentanyl [Title/Abstract] OR Phentanyl[Title/Abstract] OR Fentanest[Title/Abstract] OR "Fentanyl Citrate"[Title/Abstract] OR "intranasal fentanyl"[Title/Abstract] OR "fentanyl pectin nasal spray"[Title/Abstract] OR "sublingual fentanyl"[Title/Abstract] OR "Fentanyl buccal tablet"[Title/Abstract] OR "Oral transmucosal fentanyl citrate"[Title/Abstract] OR "transdermal fentanyl"[Title/Abstract] OR "Transmucosal Fentanyl"[Title/Abstract] OR "Fentanyl Ethypharm"[Title/Abstract] OR "fentanyl sublingual spray" OR[Title/Abstract]))

Records: 648

Embase (Embase.com) (1974 a 11 Febbraio 2021)

#1 'Cancer pain'/exp/mj

#2 'cancer pain*' OR 'cancer-associated pain' OR 'cancer associated pain*' OR 'neoplasm-related pain*' OR 'neoplasm related pain*' OR 'oncological pain*' OR 'tumor-related pain*' OR 'tumor related pain*' OR 'oncology pain*' OR 'cancer-related pain*':ti,ab

#3 #1 OR #2

#4 'fentanyl'/exp/mj OR fentanyl OR phentanyl OR fentanest OR 'fentanyl citrate' OR 'intranasal fentanyl' OR 'fentanyl pectin nasal spray' OR 'sublingual fentanyl' OR 'fentanyl buccal tablet' OR 'oral transmucosal fentanyl citrate' OR 'transdermal fentanyl' OR 'transmucosal fentanyl' OR 'fentanyl ethypharm' OR 'fentanyl sublingual spray':ti,ab

#5 #3 AND #4 AND ([cochrane review]/lim OR [systematic review]/lim OR [meta analysis]/lim OR [controlled clinical trial]/lim OR [randomized controlled trial]/lim) AND [embase]/lim

Records: 347

selezionati 3 records

Q22: Nei pazienti oncologici è raccomandabile l'utilizzo della morfina o di altri oppioidi nel trattamento del dolore episodico intenso?

MEDLINE (PubMed) (1966 a 11 Febbraio 2021)

((("Acute Pain"[MeSH Terms] OR ("cancer pain"[Title/Abstract] OR "Cancer-Associated Pain"[Title/Abstract] OR "cancer associated pain"[Title/Abstract] OR "neoplasm related pain"[Title/Abstract] OR "neoplasm related pain"[Title/Abstract] OR "oncological pain"[Title/Abstract] OR "tumor related pain"[Title/Abstract] OR "tumor related pain"[Title/Abstract] OR "oncology pain"[Title/Abstract] OR "cancer related pain"[All Fields])) AND ("morphine/administration and dosage"[MeSH Terms] OR ("Morphine"[Title/Abstract] OR "Morphia"[Title/Abstract] OR "Morphine Chloride"[Title/Abstract] OR "Morphine Sulfate"[Title/Abstract]) OR ("analgesics, opioid/therapeutic use"[MeSH Terms] OR ("Opioid Analgesics"[Title/Abstract] OR "Opioids"[Title/Abstract] OR "Partial Opioid Agonists"[Title/Abstract] OR "Opioid Partial Agonists"[Title/Abstract] OR "Full Opioid Agonists"[Title/Abstract] OR "Opioid Full Agonists"[Title/Abstract] OR "Opioid Mixed Agonist-Antagonists"[Title/Abstract] OR "Opioid Mixed Agonist-Antagonists"[Title/Abstract]))) AND (meta-analysis[Filter] OR randomizedcontrolledtrial[Filter] OR systematicreview[Filter]))

Records: 632

Embase (Embase.com) (1974 a 11 Febbraio 2021)

#1 'pain'/exp/mj

#2 'cancer pain*' OR 'cancer-associated pain' OR 'cancer associated pain*' OR 'neoplasm-related pain*' OR 'neoplasm related pain*' OR 'oncological pain*' OR 'tumor-related pain*' OR 'tumor related pain*' OR 'oncology pain*' OR 'cancer-related pain*':ti,ab

#3 #1 OR #2

#4 'narcotic analgesic agent'/exp/mj OR 'opioid analgesics' OR opioids OR 'partial opioid agonists' OR 'opioid partial agonists' OR 'full opioid agonists' OR 'opioid full agonists' OR 'opioid mixed agonist-antagonists' OR 'opioid mixed agonist antagonists':ti,ab

#5 'morphine'/exp/mj OR morphine OR morphia OR 'morphine chloride' OR 'morphine sulfate' OR 'oral morphine':ti,ab

#6 #4 OR #5

#7 #3 AND #6 AND ([cochrane review]/lim OR [systematic review]/lim OR [meta analysis]/lim OR [controlled clinical trial]/lim OR [randomized controlled trial]/lim) AND [embase]/lim

Records: 7531

Selezionati 1 record

Q23: Nel paziente oncologico in fase avanzata di malattia, con dolore di diversa etiologia é raccomandabile la somministrazione rachidea (epidurale e subaracnoidea) di oppioidi e/o anestetici locali?

MEDLINE (PubMed) (1966 a 11 Febbraio 2021)

("cancer pain/drug therapy"[MeSH Terms] OR ("cancer pain*" [Title/Abstract] OR "Cancer-Associated Pain" [Title/Abstract] OR "cancer associated pain*" [Title/Abstract] OR "neoplasm related pain*" [Title/Abstract] OR "neoplasm related pain*" [Title/Abstract] OR "oncological pain*" [Title/Abstract] OR "tumor related pain*" [Title/Abstract] OR "tumor related pain*" [Title/Abstract] OR "oncology pain*" [Title/Abstract] OR "cancer related pain*" [Title/Abstract])) AND ("Neoplasm Staging"[MeSH Terms] OR ("grade iii" [Title/Abstract] OR "stage iii" [Title/Abstract] OR "advance" [Title/Abstract] OR "locally advanced disease" [Title/Abstract])) AND ("morphine/administration and dosage"[MeSH Terms] OR ("Morphine" [Title/Abstract] OR "Morphia" [Title/Abstract] OR "Morphine Chloride" [Title/Abstract] OR "Morphine Sulfate" [Title/Abstract]) OR ("analgesics, opioid/therapeutic use"[MeSH Terms] OR ("Opioid Analgesics" [Title/Abstract] OR "Opioids" [Title/Abstract] OR "Partial Opioid Agonists" [Title/Abstract] OR "Opioid Partial Agonists" [Title/Abstract] OR "Full Opioid Agonists" [Title/Abstract] OR "Opioid Full Agonists" [Title/Abstract] OR "Opioid Mixed Agonist-Antagonists" [Title/Abstract] OR "Opioid Mixed Agonist-Antagonists" [Title/Abstract]))

Records: 47

Embase (Embase.com) (1974 a 11 Febbraio 2021)

#1 'pain'/exp/mj

#2 'cancer pain*' OR 'cancer-associated pain' OR 'cancer associated pain*' OR 'neoplasm-related pain*' OR 'neoplasm related pain*' OR 'oncological pain*' OR 'tumor-related pain*' OR 'tumor related pain*' OR 'oncology pain*' OR 'cancer-related pain*':ti,ab

#3 'grade iii' OR 'stage iii' OR advance OR 'locally-advanced disease':ti,ab

#4 #1 OR #2 AND #3

#5 'narcotic analgesic agent'/exp/mj OR 'opioid analgesics' OR opioids OR 'partial opioid agonists' OR 'opioid partial agonists' OR 'full opioid agonists' OR 'opioid full agonists' OR 'opioid mixed agonist-antagonists' OR 'opioid mixed agonist antagonists':ti,ab

#6 'morphine'/exp/mj OR morphine OR morphia OR 'morphine chloride' OR 'morphine sulfate' OR 'oral morphine':ti,ab

#7 #4 AND (#5 OR #6)

Records: 245

Selezionati 4 records

Q24: Nel paziente oncologico in fase avanzata di malattia, con dolore da infiltrazione pancreatico delle strutture viscerali celiache é raccomandabile l'esecuzione di una neurolisi del plesso celiaco?

MEDLINE (PubMed) (1966 a 11 Febbraio 2021)

((("cancer pain/drug therapy"[MeSH Terms] OR ("cancer pain*" [Title/Abstract] OR "Cancer-Associated Pain" [Title/Abstract] OR "cancer associated pain*" [Title/Abstract] OR "neoplasm related pain*" [Title/Abstract] OR "neoplasm related pain*" [Title/Abstract] OR "oncological pain*" [Title/Abstract] OR "tumor related pain*" [Title/Abstract] OR "tumor related pain*" [Title/Abstract] OR "oncology pain*" [Title/Abstract] OR "cancer related pain*" [Title/Abstract])) AND (((("Celiac Plexus/diagnostic imaging"[Mesh])) OR ((plexus[Title/Abstract] AND neurolysis[Title/Abstract]))))

Records: 96

Embase (Embase.com) (1974 a 11 Febbraio 2021)

#1 'pain'/exp/mj

#2 'cancer pain*' OR 'cancer-associated pain' OR 'cancer associated pain*' OR 'neoplasm-related pain*' OR 'neoplasm related pain*' OR 'oncological pain*' OR 'tumor-related pain*' OR 'tumor related pain*' OR 'oncology pain*' OR 'cancer-related pain*':ti,ab

#3 (plexus NEAR/2 neurolysis):ti,ab

#4 (#1 OR #2) AND #3

Records: 270

Selezionati 2 records

Q25: Nel paziente oncologico in fase avanzata di malattia, con dolore di diversa etiologia é raccomandabile l'esecuzione di una neurolesione chimica o fisica?

MEDLINE (PubMed) (1966 a 11 Febbraio 2021)

((("Neoplasms/complications"[Mesh] OR "Neoplasms/drug therapy"[Mesh])) OR (Neoplasms [Title/Abstract] OR Neoplasia*[Title/Abstract] OR Neoplasm[Title/Abstract] OR Tumor*[Title/Abstract] OR Cancer*[Title/Abstract] OR Malignancy[Title/Abstract])) AND (("grade iii"[Title/Abstract] OR "stage iii"[Title/Abstract] OR "advance"[Title/Abstract] OR "locally advanced disease"[Title/Abstract AND]))) (((("Pain Management/methods"[Mesh]) OR "Pain, Intractable/drug therapy"[Mesh])

Records: 21

Embase (Embase.com) (1974 a 11 Febbraio 2021)

#1 'pain'/exp/mj

#2 'cancer pain*' OR 'cancer-associated pain' OR 'cancer associated pain*' OR 'neoplasm-related pain*' OR 'neoplasm related pain*' OR 'oncological pain*' OR 'tumor-related pain*' OR 'tumor related pain*' OR 'oncology pain*' OR 'cancer-related pain*':ti,ab

#3 #1 OR #2

#4 'pain management index'/exp OR 'intractable pain'/exp/mj

#5 #3 AND #4 AND ([cochrane review]/lim OR [systematic review]/lim OR [meta analysis]/lim OR [controlled clinical trial]/lim OR [randomized controlled trial]/lim) AND [embase]/lim

Records: 78

selezionati 3 records

Q26: Quali farmaci del I gradino possono essere raccomandati nel trattamento del dolore da cancro lieve nel paziente anziano?

Q27: I farmaci del III gradino possono essere raccomandati nel trattamento del dolore moderato/severo dell'anziano?

Q28: Quale ruolo per i farmaci adiuvanti nel trattamento del dolore da cancro dell'anziano?

MEDLINE (PubMed) (1966 a 11 Febbraio 2021)

("cancer pain/drug therapy"[MeSH Terms] OR ("cancer pain*" [Title/Abstract] OR "Cancer-Associated Pain" [Title/Abstract] OR "cancer associated pain*" [Title/Abstract] OR "neoplasm related pain*" [Title/Abstract] OR "neoplasm related pain*" [Title/Abstract] OR "oncological pain*" [Title/Abstract] OR "tumor related pain*" [Title/Abstract] OR "tumor related pain*" [Title/Abstract] OR "oncology pain*" [Title/Abstract] OR "cancer related pain*" [Title/Abstract])) AND ("Aged"[MeSH Terms] OR "aged, 80 and over"[MeSH Terms] OR ("elderly population" [Title/Abstract] OR "elderly" [Text Word] OR "elders" [Text Word] OR "elderly patient" [Text Word] OR "elderly patients" [Text Word] OR "elderly people" [Text Word] OR "aged 70" [Text Word] OR "aged 80" [Text Word] OR "aged 65" [Text Word] OR "65 years old" [Text Word] OR "70 years old" [Text Word] OR "70 years old" [Text Word] OR "older person*" [Text Word] OR "older persons" [Text Word] OR "older adult*" [Text Word] OR "Older Adults" [Text Word] OR "Oldest Old" [Text Word] OR "Nonagenarians" [Text Word] OR "Octogenarians" [Text Word] OR "Centenarians" [Text Word] OR ("Aged" [MeSH Terms] OR "Aged" [All Fields]) AND "over 70" [Text Word] OR "aged over 80" [Text Word] OR "aged over 90" [Text Word]) AND ("Meta-Analysis as Topic" [MeSH Terms] OR "Meta-Analysis" [Publication Type] OR "meta analy*" [Text Word] OR "metaanaly*" [Text Word] OR "Meta-Analysis" [Text Word] OR "systematic literature review" [Text Word] OR "systematic review" [Text Word] OR ("Randomized Controlled Trial" [Publication Type] OR "Randomized

Controlled Trials as Topic"[MeSH Terms] OR "Clinical Trial"[Publication Type] OR ("randomized"[Title/Abstract] OR "randomised"[Title/Abstract] OR "randomly"[Title/Abstract]))

Records: 676

Embase (Embase.com) (1974 a 11 Febbraio 2021)

#1 'pain'/exp/mj

#2 'cancer pain*' OR 'cancer-associated pain' OR 'cancer associated pain*' OR 'neoplasm-related pain*' OR 'neoplasm related pain*' OR 'oncological pain*' OR 'tumor-related pain*' OR 'tumor related pain*' OR 'oncology pain*' OR 'cancer-related pain*':ti,ab

#3 #1 OR #2

#4 'aged'/exp/mj OR (((('elderly population' OR elderly OR elders OR 'elderly patient' OR 'elderly patients' OR 'elderly people' OR 'aged 70' OR 'aged 80' OR '70 years old' OR 'older person' OR 'older persons' OR 'older adult*' OR 'older adults' OR 'oldest old' OR nonagenarians OR octogenarians OR centenarians OR aged) AND over AND 70 OR aged) AND over AND 80 OR aged) AND over AND 90:ti,ab

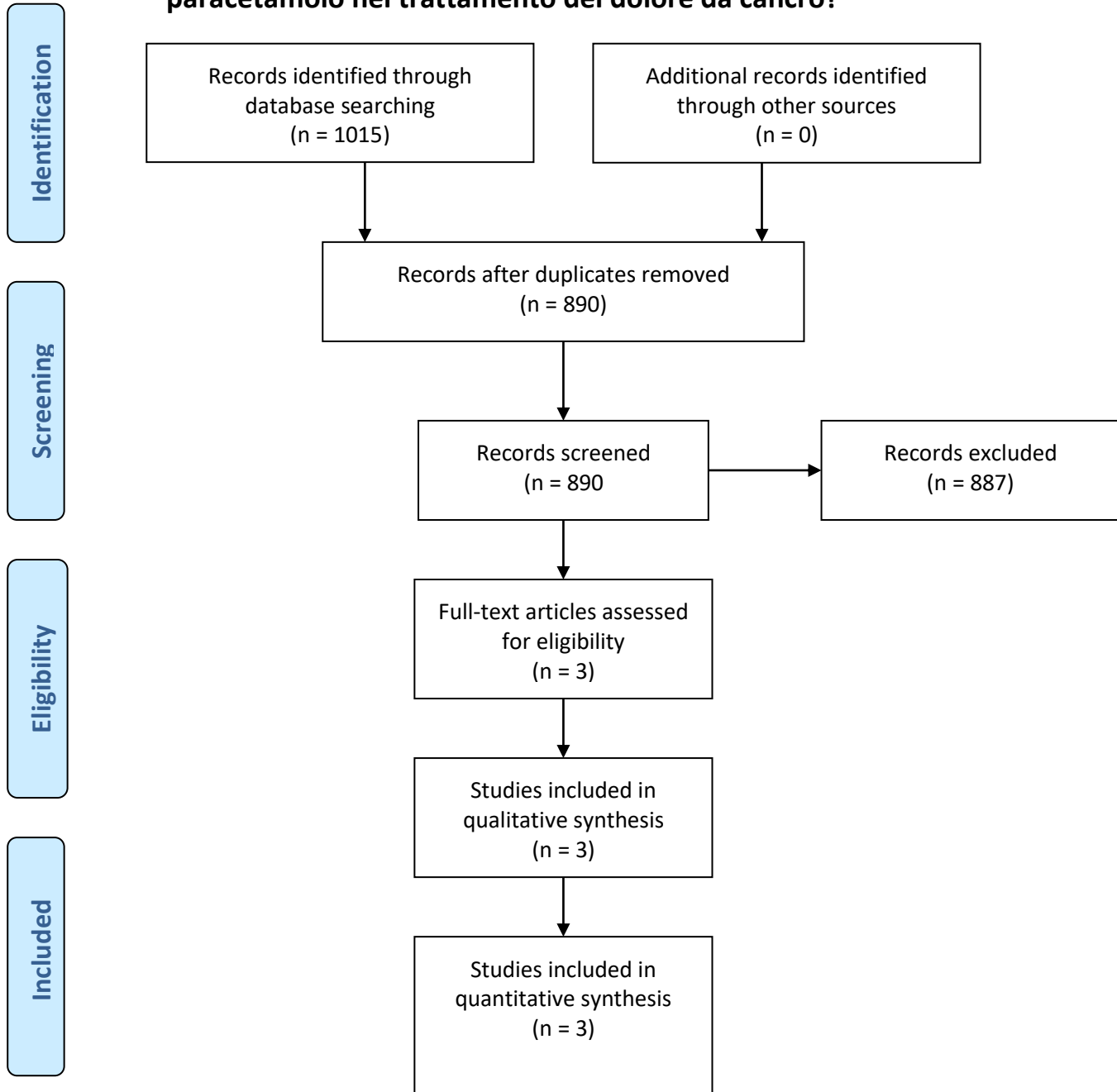
#5 #3 AND #4

Records: 121

selezionati 16 records (Q26:3;Q27:6;Q28:7)

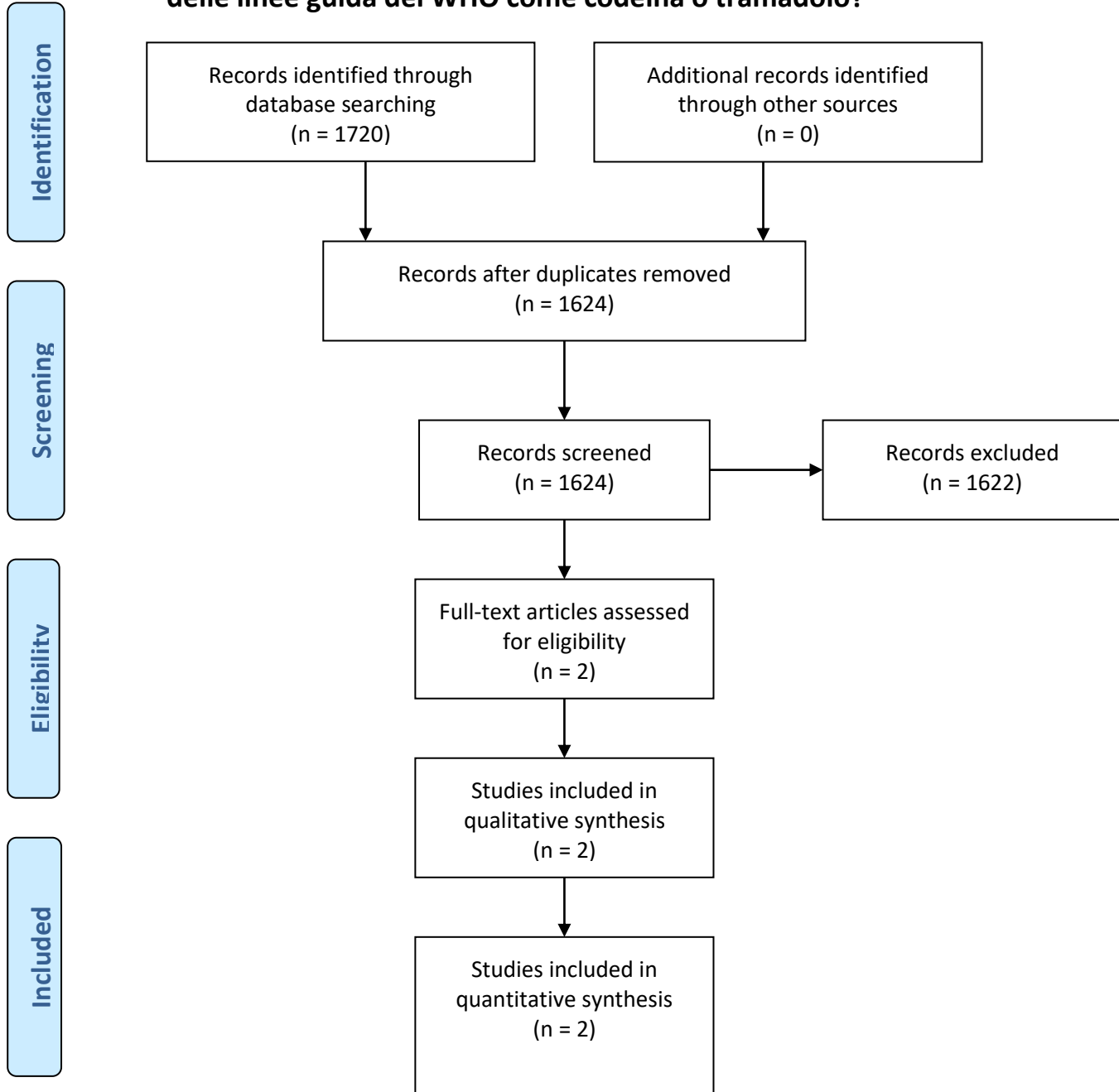


PRISMA 2009 Flow Diagram: Q1: Nel paziente oncologico in fase avanzata di malattia, con dolore di diversa etiologia sono raccomandati FANS e paracetamolo nel trattamento del dolore da cancro?

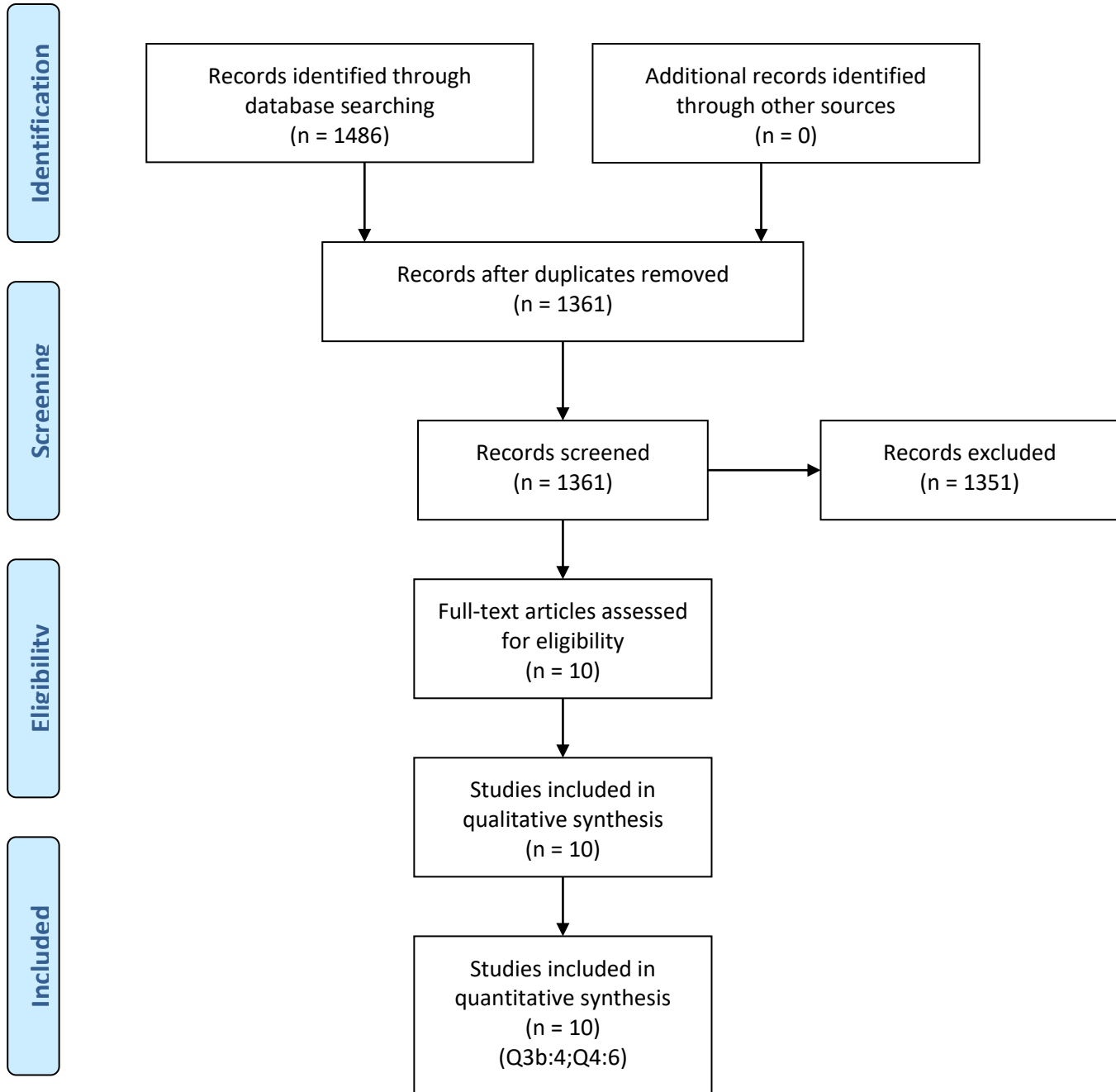




PRISMA 2009 Flow Diagram: Q2: Il trattamento del dolore da cancro lieve/moderato deve essere effettuato con oppioidi classificati al II scalino delle linee guida del WHO come codeina o tramadolo?

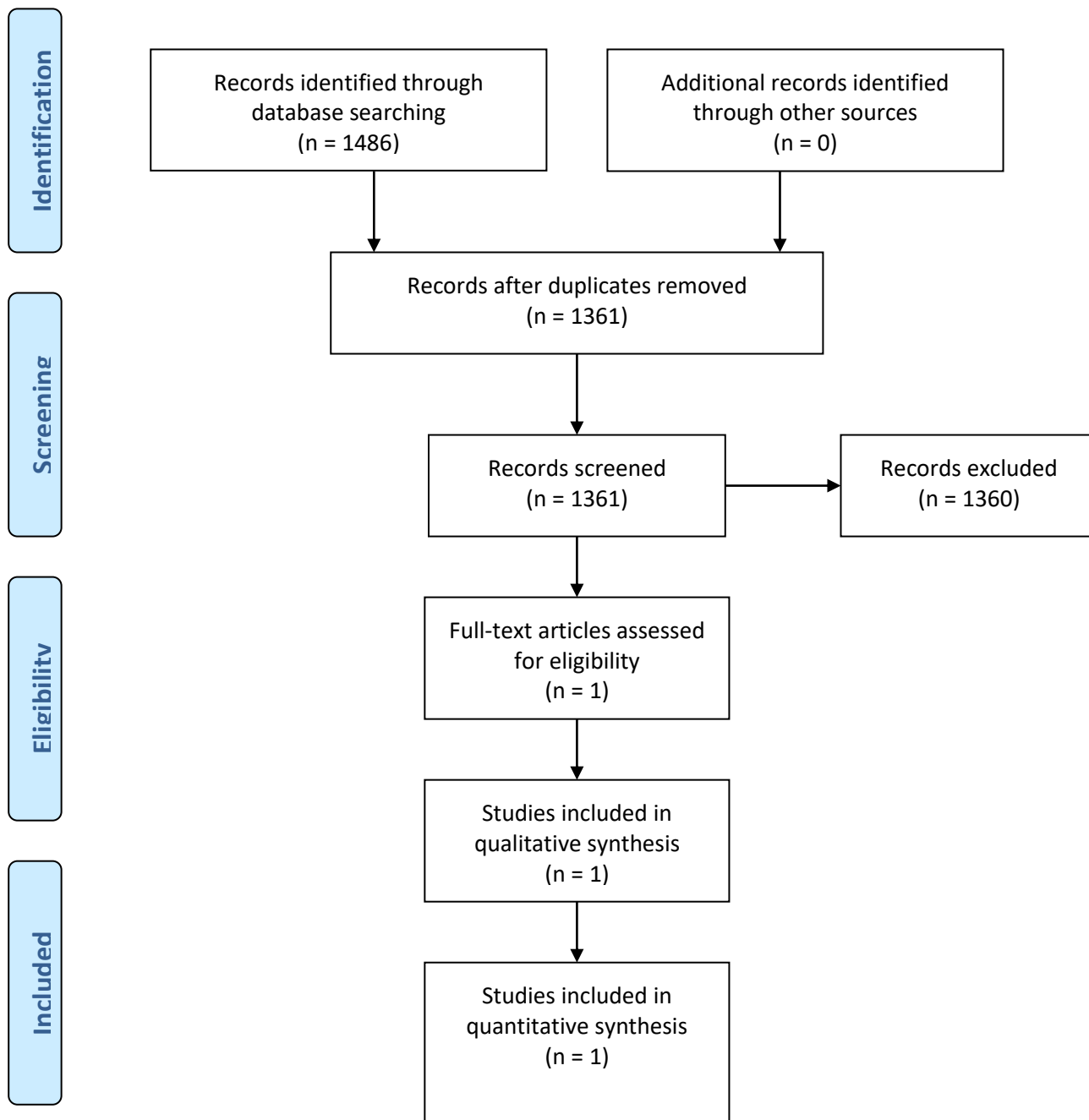


PRISMA 2009 Flow Diagram: Q3 & Q4:



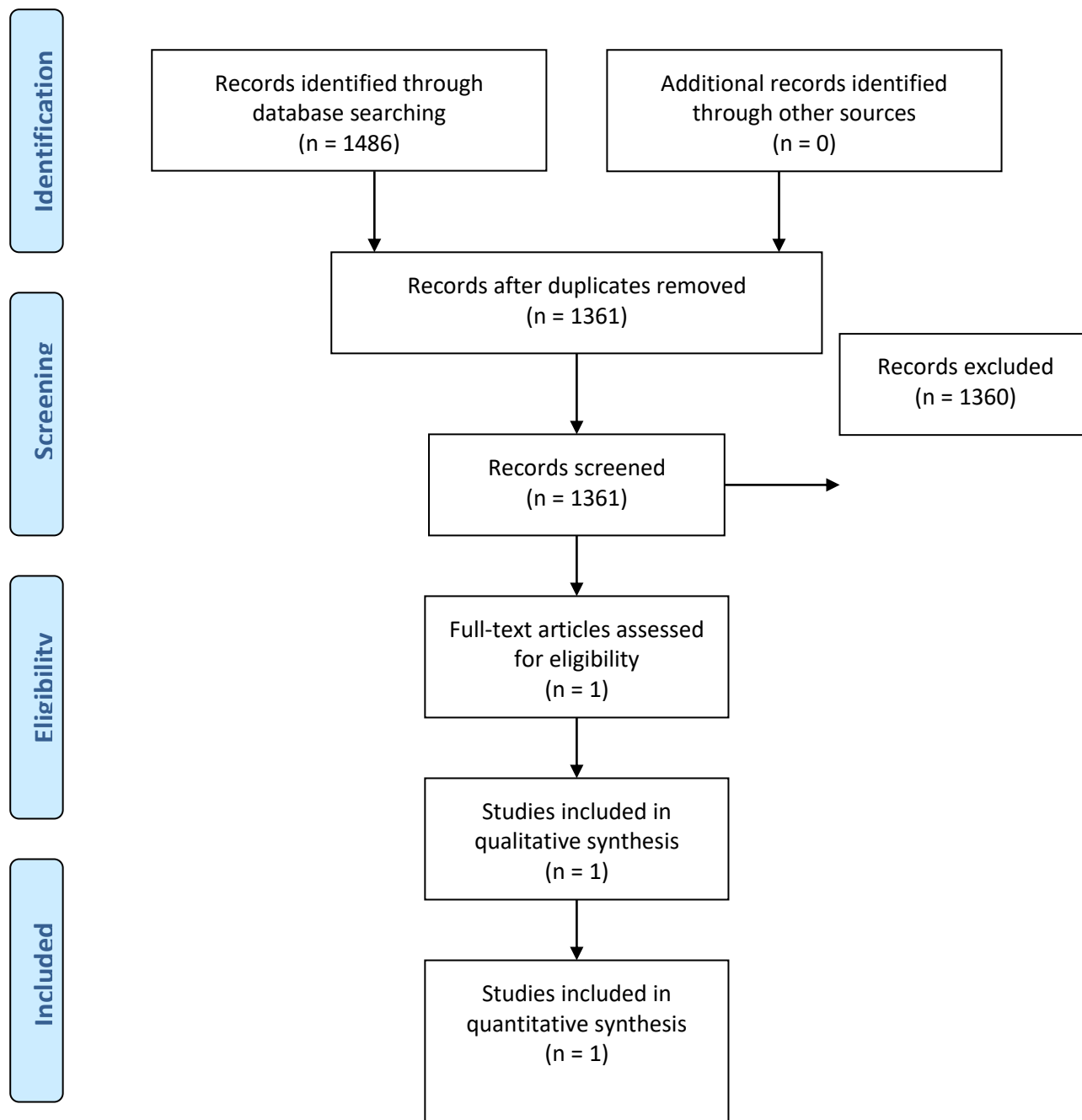


PRISMA 2009 Flow Diagram: Q5: La titolazione del trattamento iniziale con oppioidi forti va effettuata con morfina a immediato rilascio o a rilascio controllato? La via orale e' la via di prima scelta nella titolazione dell'oppioide forte?



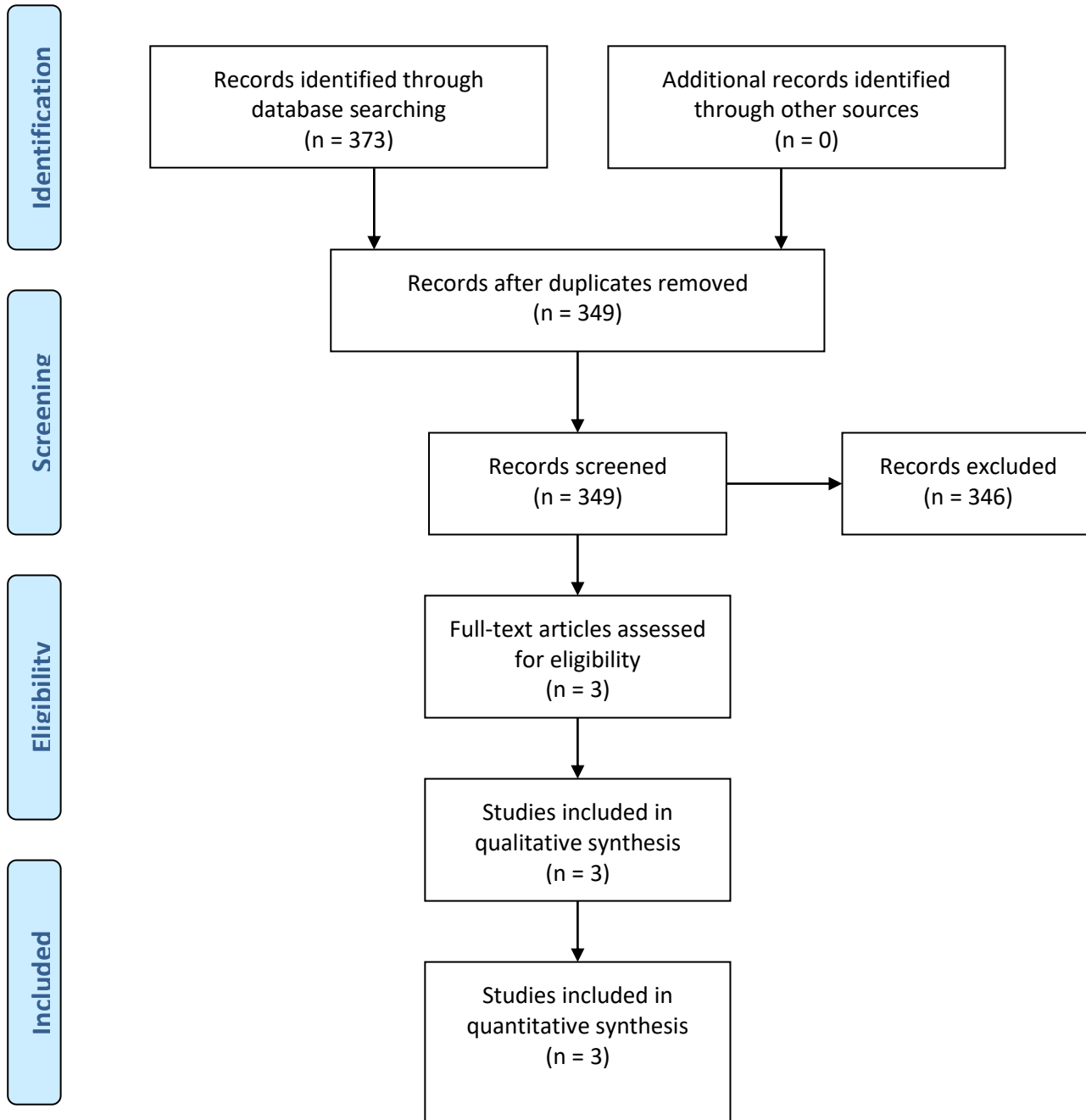


PRISMA 2009 Flow Diagram: Q6: In caso di impossibilità alla somministrazione orale, è raccomandato l'uso delle vie sottocutanea ed endovenosa in alternativa alle vie orali nella somministrazione degli oppiacei nel dolore da cancro?



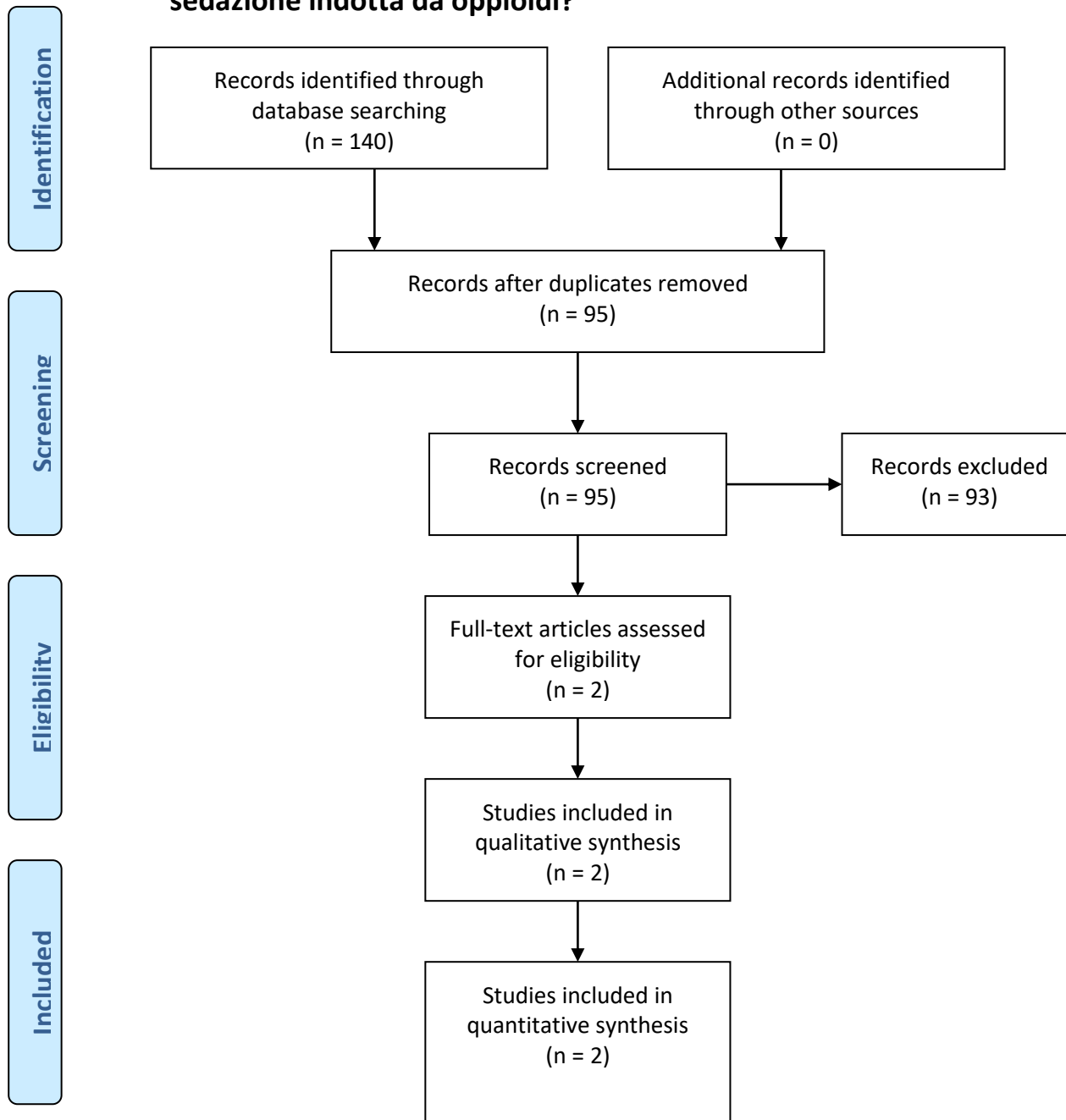


PRISMA 2009 Flow Diagram: Q7: La rotazione degli oppioidi è raccomandata nella gestione del dolore da cancro?



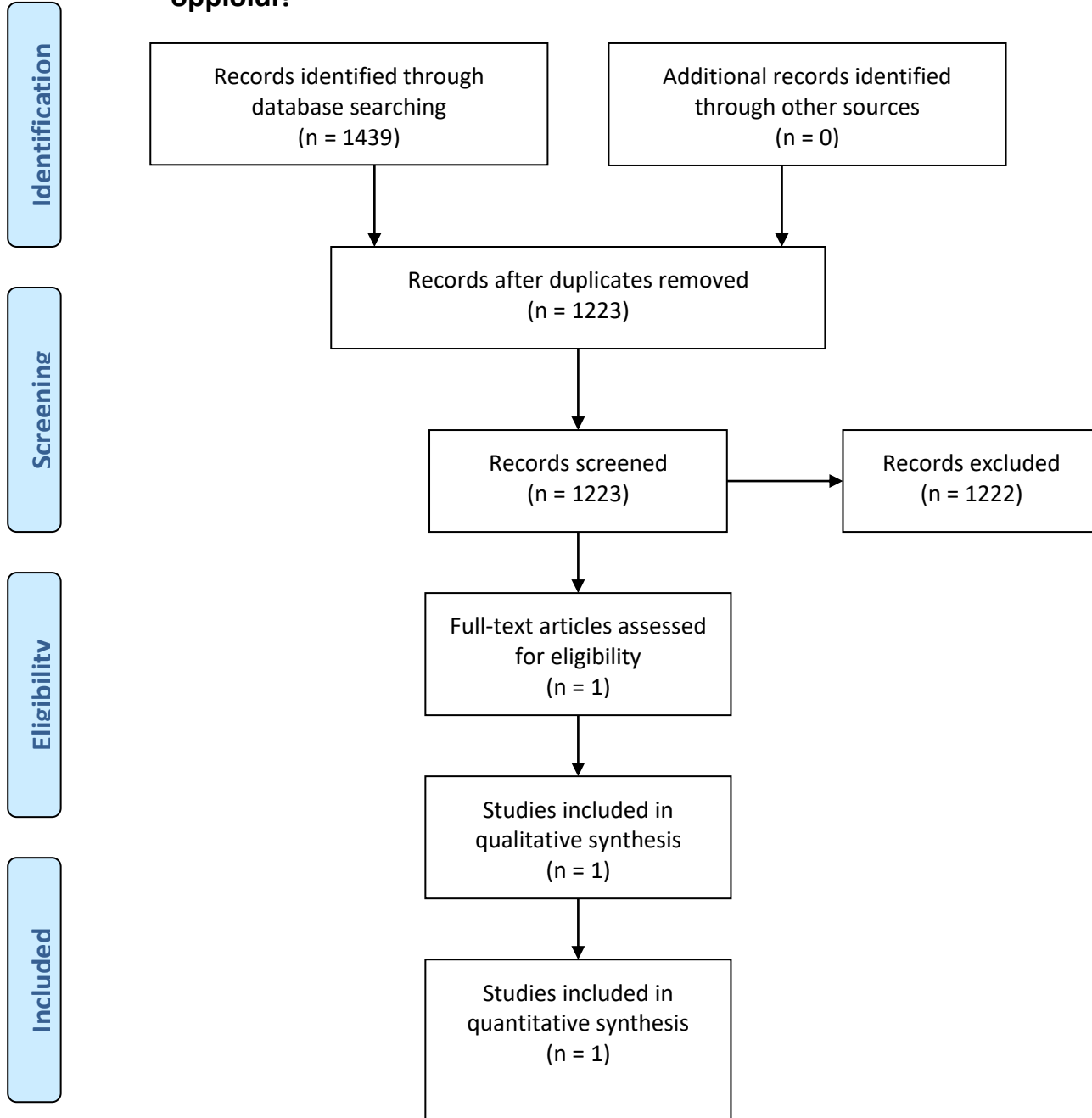


PRISMA 2009 Flow Diagram: Q8: È raccomandabile l'utilizzo di psicostimolanti (metilfenidato e/o destroamfetamine) nel controllo della sedazione indotta da oppioidi?



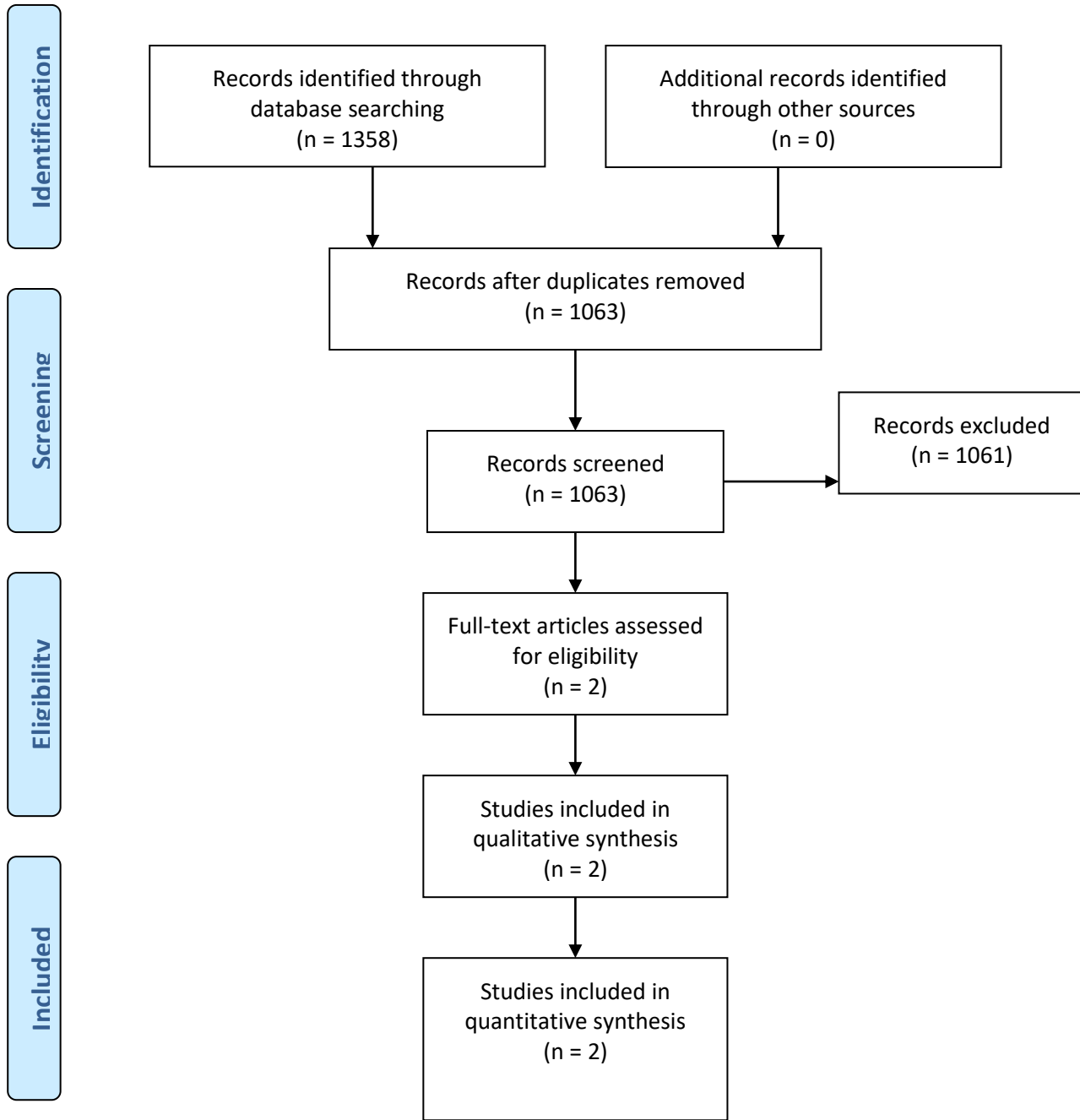


PRISMA 2009 Flow Diagram: Q9: È raccomandabile l' utilizzo di antagonisti del recettore mu per il controllo della depressione respiratoria indotta dagli oppioidi?



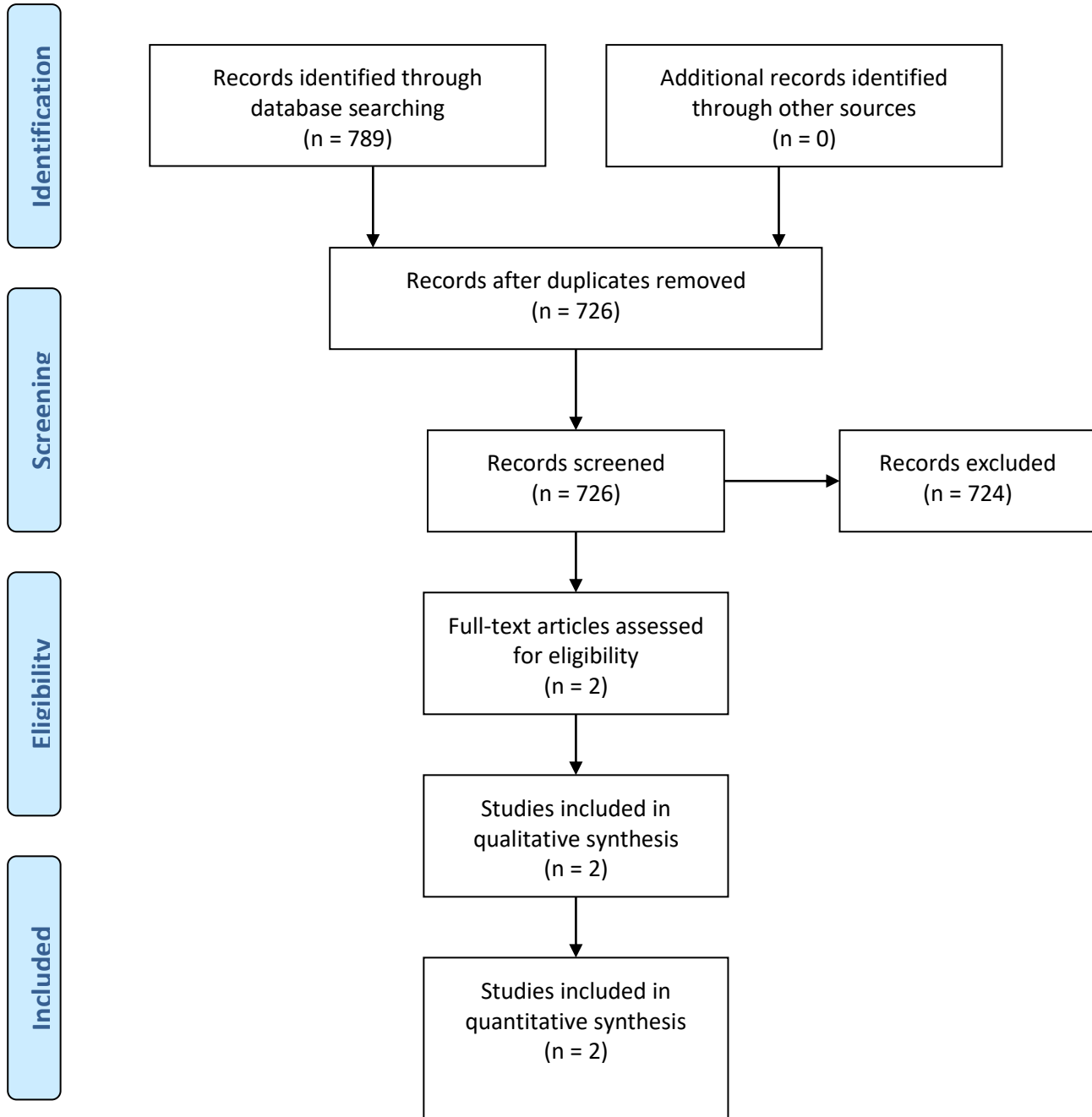


PRISMA 2009 Flow Diagram: Q10: E' raccomandabile l'utilizzo di approcci farmacologici per il controllo del delirium indotto dagli oppioidi?



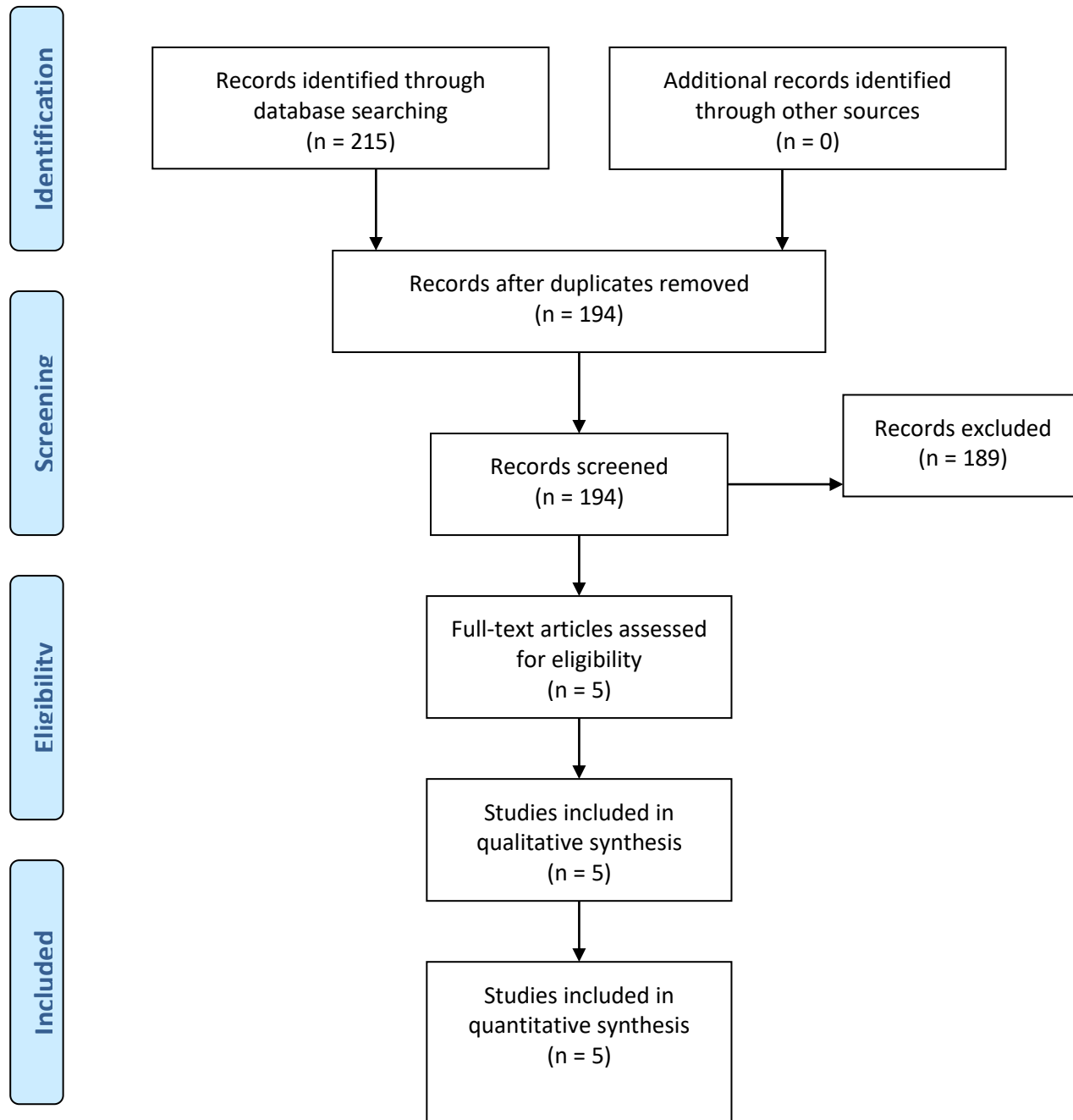


PRISMA 2009 Flow Diagram: Q11: E'raccomandabile l'utilizzo profilattico di lassativi nel controllo della stipsi indotta da oppioidi?



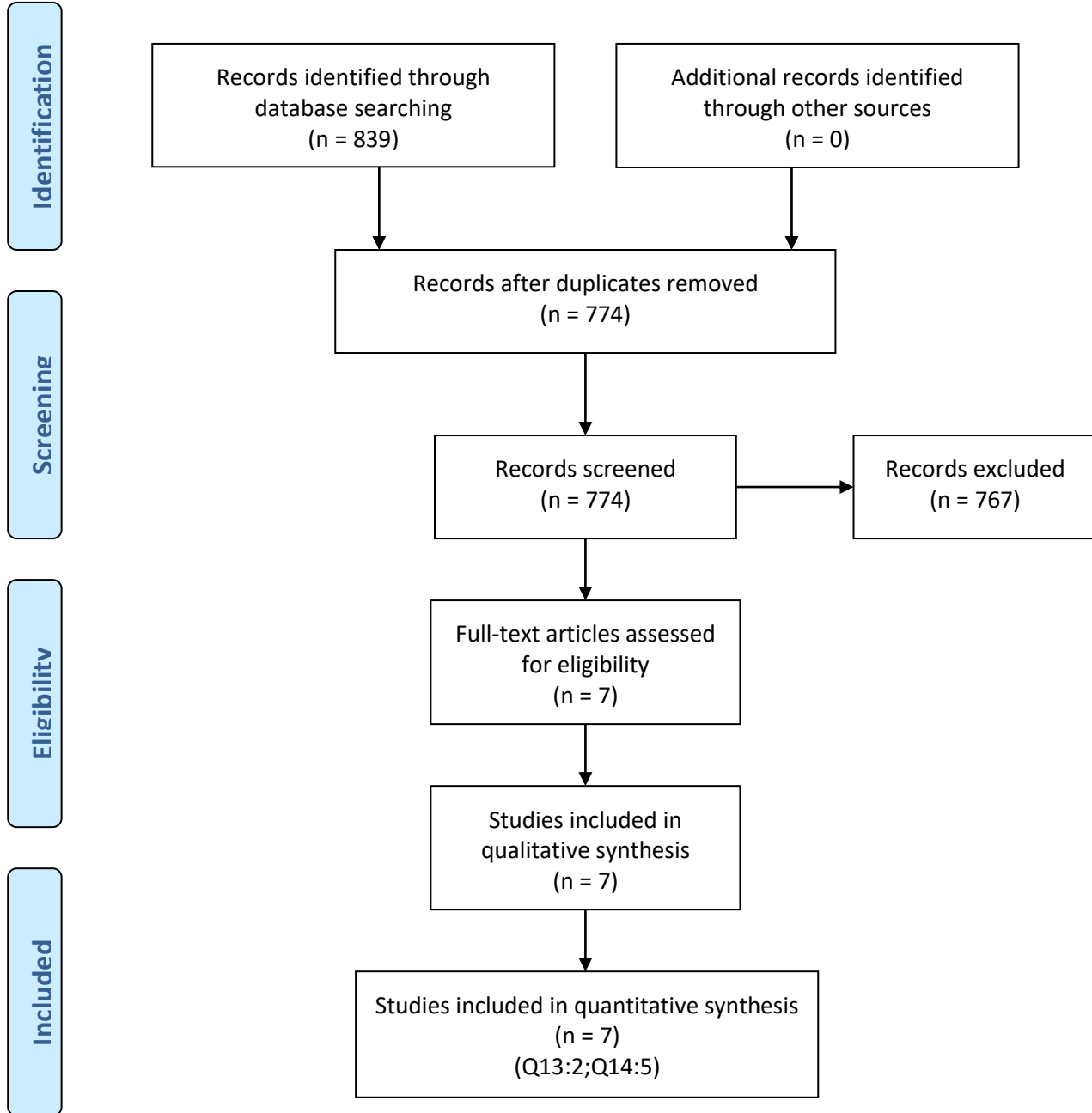


PRISMA 2009 Flow Diagram: Q12: Sono raccomandabili gli antagonisti del mu-recettore nel controllo della stipsi indotta dagli oppioidi?



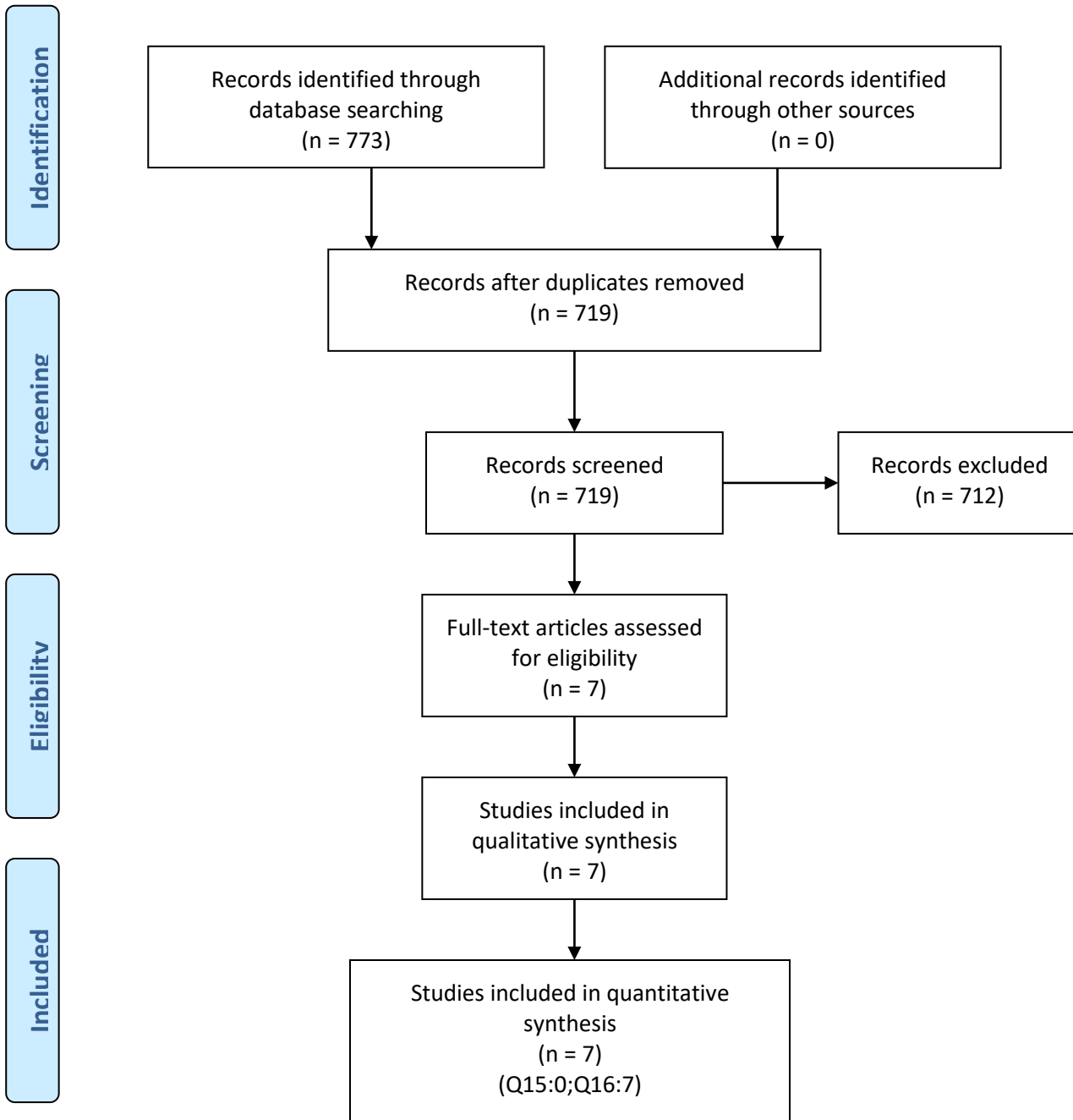


PRISMA 2009 Flow Diagram: Q13 & Q14



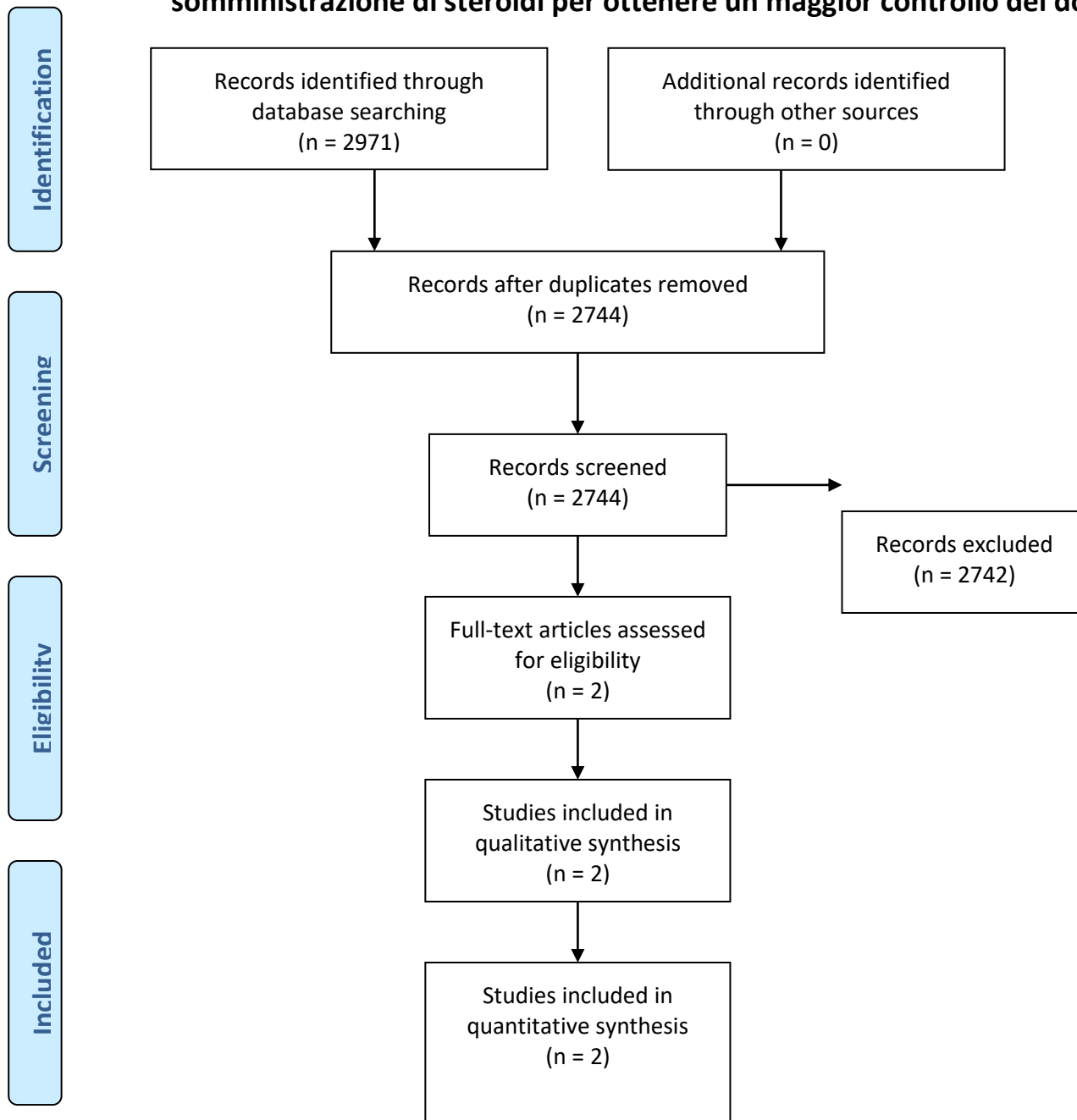


PRISMA 2009 Flow Diagram: Q15 & Q16



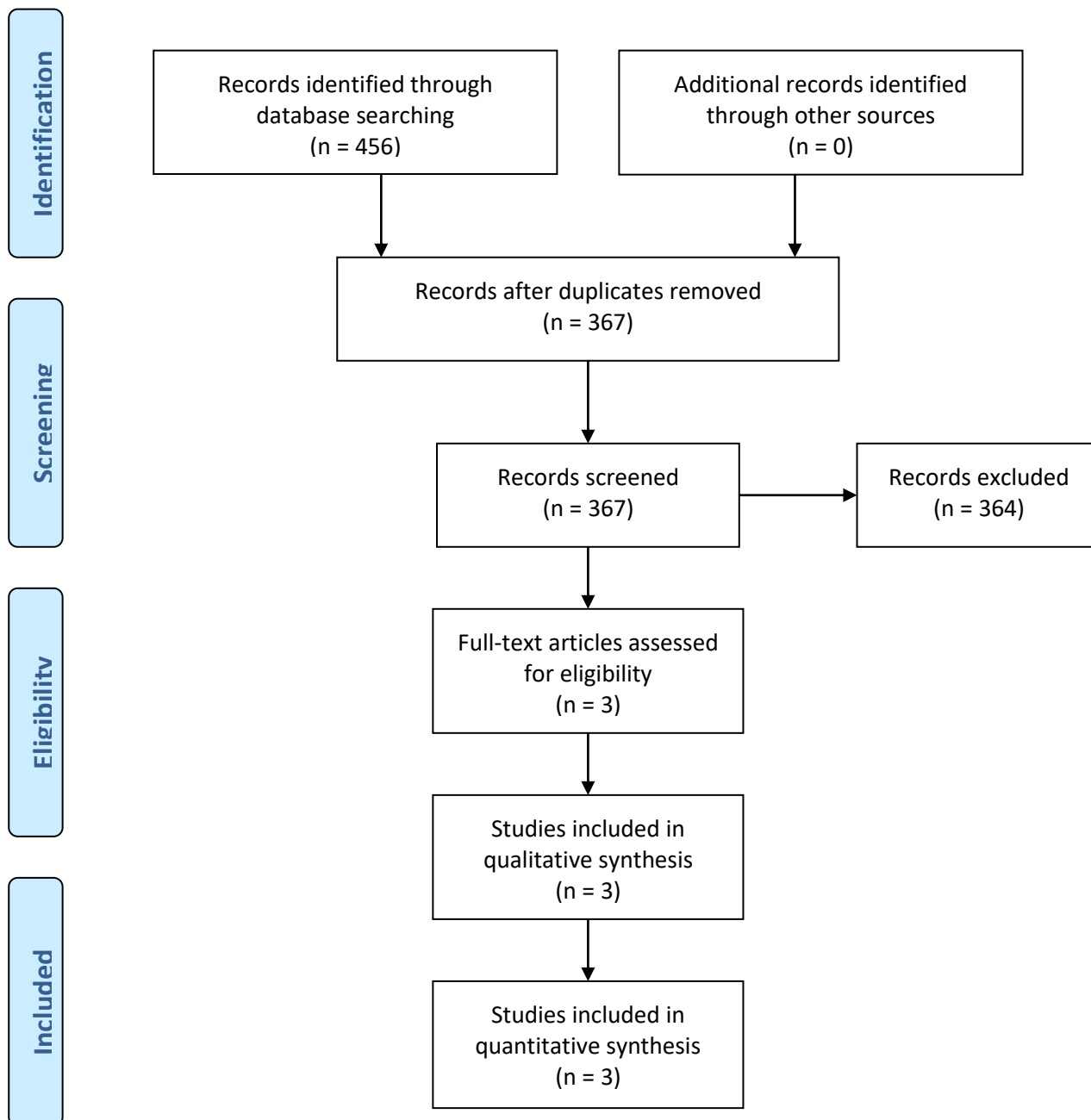


PRISMA 2009 Flow Diagram: Q17: Nel paziente oncologico in fase avanzata di malattia con dolore di diversa etiologia, é raccomandabile la somministrazione di steroidi per ottenere un maggior controllo del dolore?



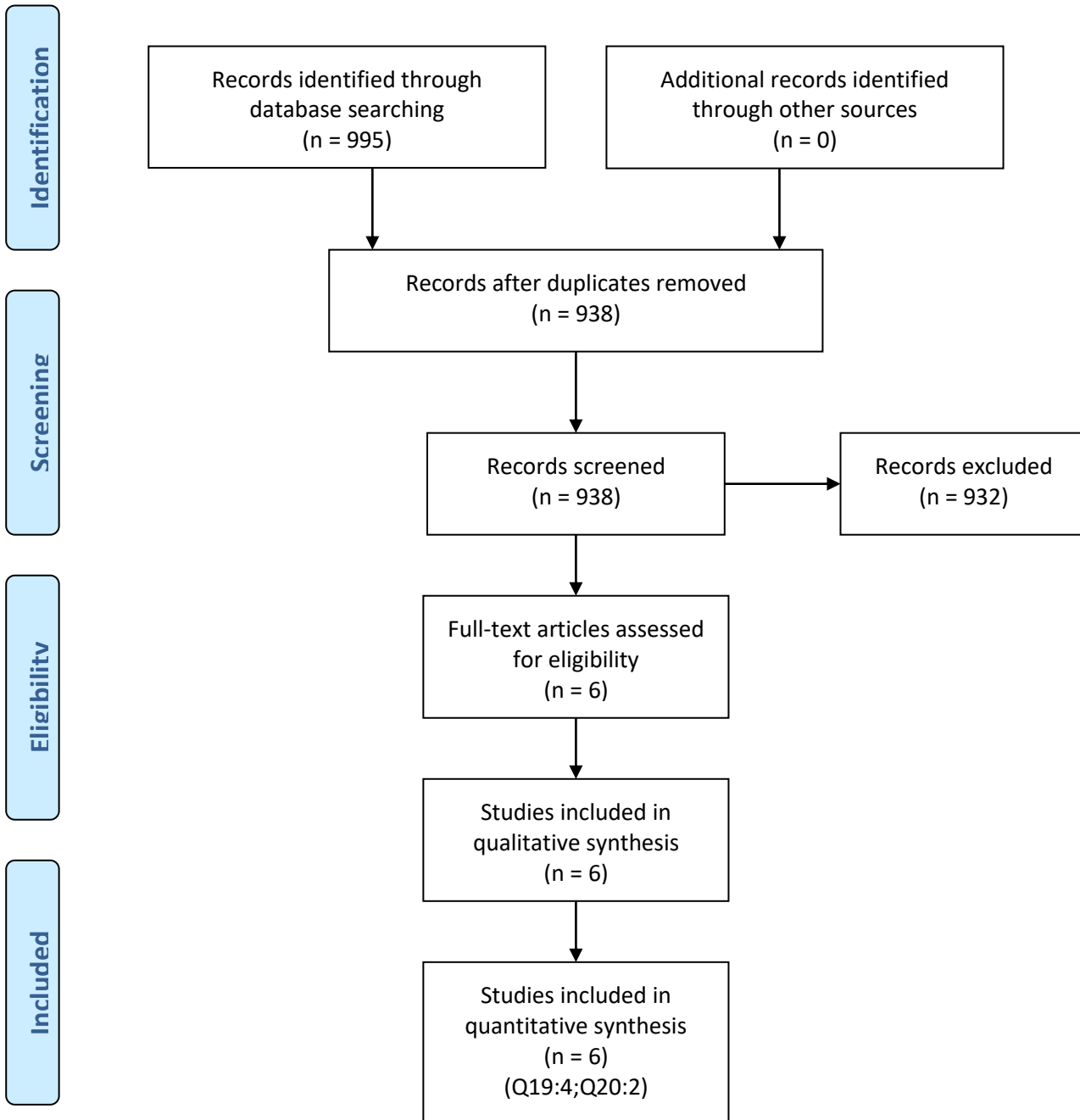


PRISMA 2009 Flow Diagram: Q18: I bisfosfonati a scopo antalgico nel dolore oncologico possono essere utilizzati quali farmaci adiuvanti, in associazione a farmaci analgesici della scala WHO, ma non in monoterapia?



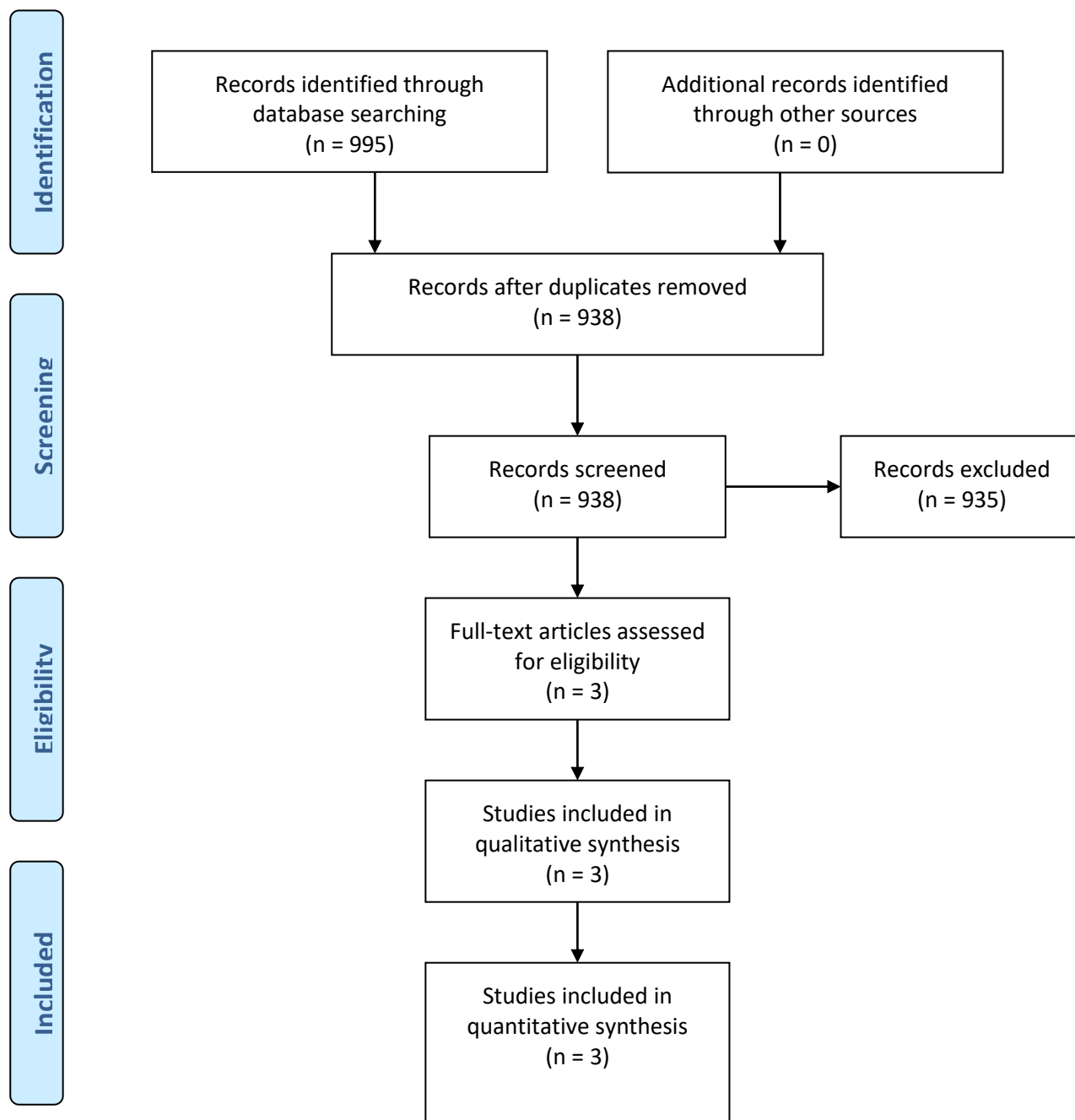


PRISMA 2009 Flow Diagram: Q19 & Q20



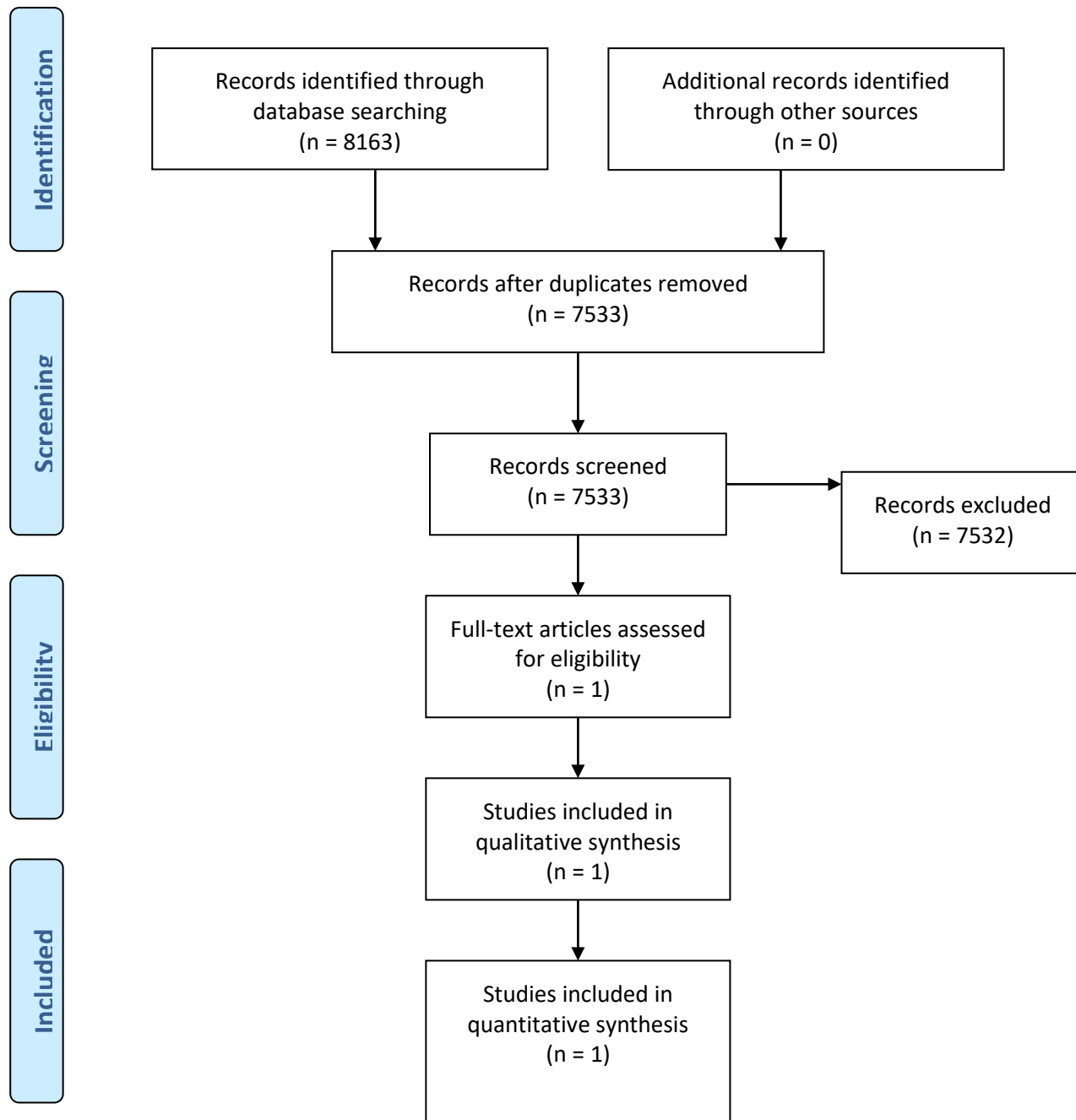


PRISMA 2009 Flow Diagram: Q21: E' raccomandabile la titolazione della rescue dose di fentanyl transmucoale nel trattamento del dolore episodico intenso?



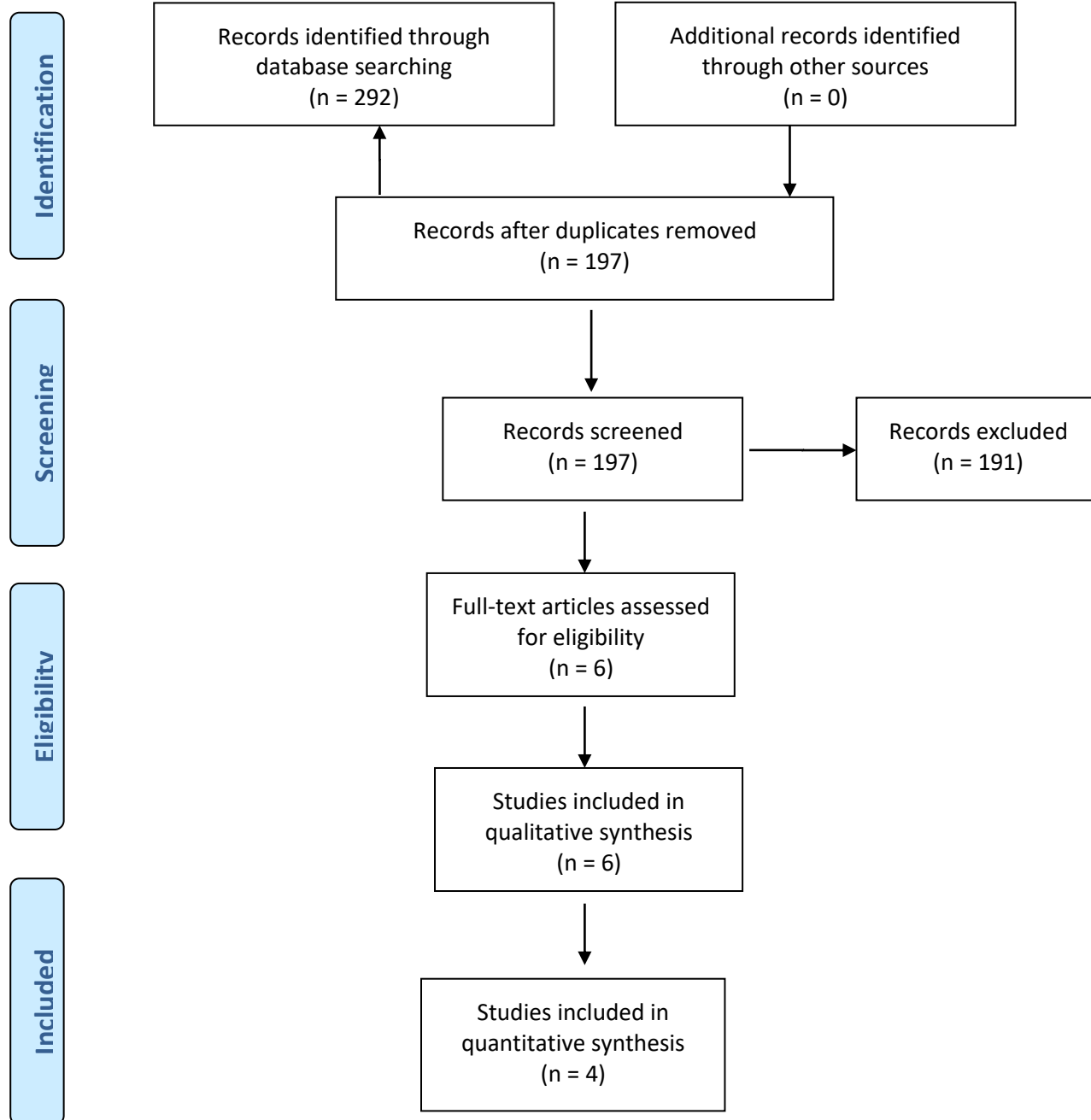


PRISMA 2009 Flow Diagram: Q22: E' raccomandabile l'utilizzo della morfina o di altri oppioidi nel trattamento del dolore episodico intenso?



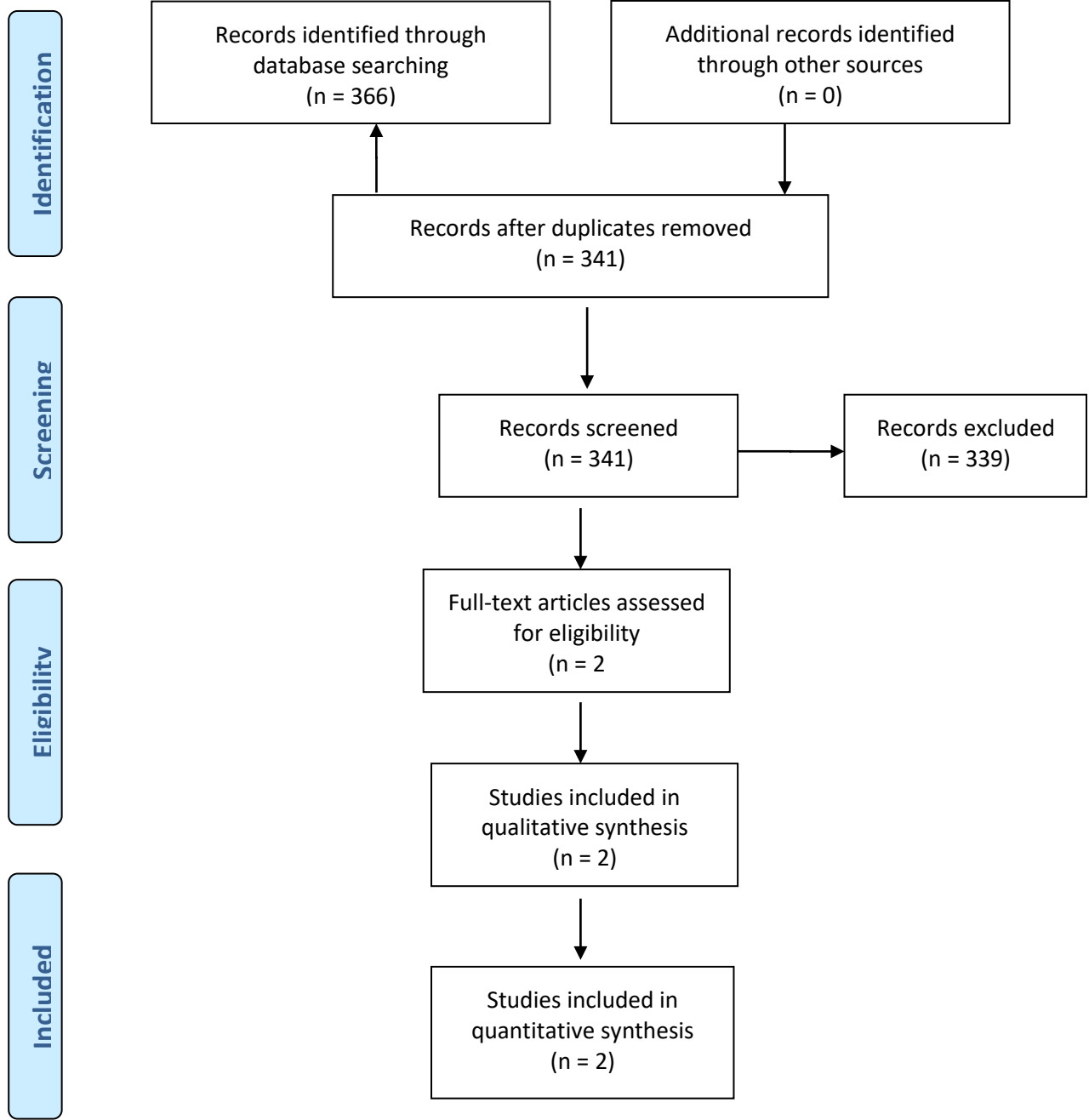


PRISMA 2009 Flow Diagram: Q23: Nel paziente oncologico in fase avanzata di malattia, con dolore di diversa etiologia é raccomandabile la somministrazione rachidea (epidurale e subaracnoidea) di oppioidi e/o anestetici locali?



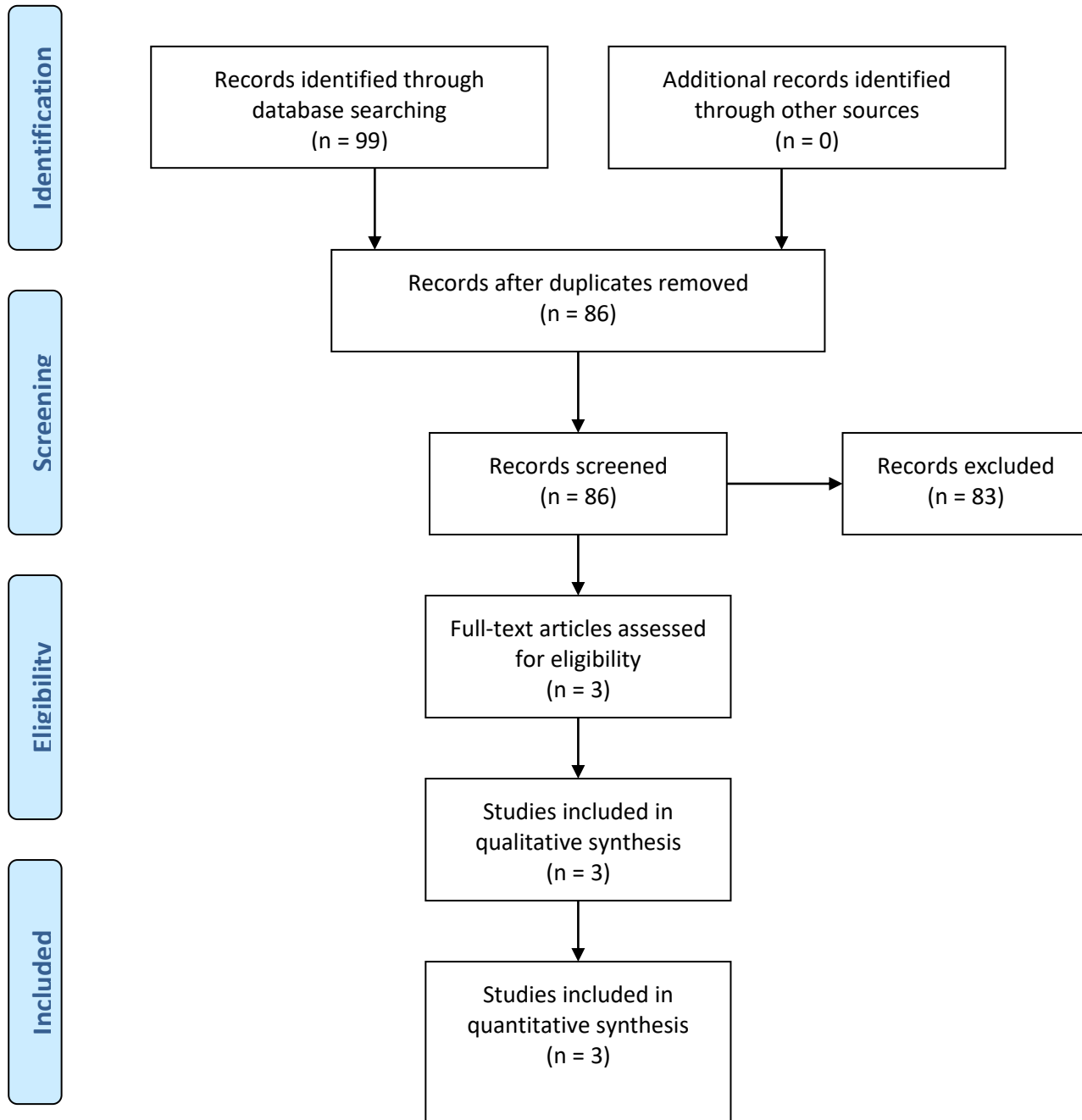


PRISMA 2009 Flow Diagram: Q24: Nel paziente oncologico in fase avanzata di malattia, con dolore da infiltrazione pancreatico o delle strutture viscerali celiache è raccomandabile l'esecuzione di una neurolisi del plesso celiaco?



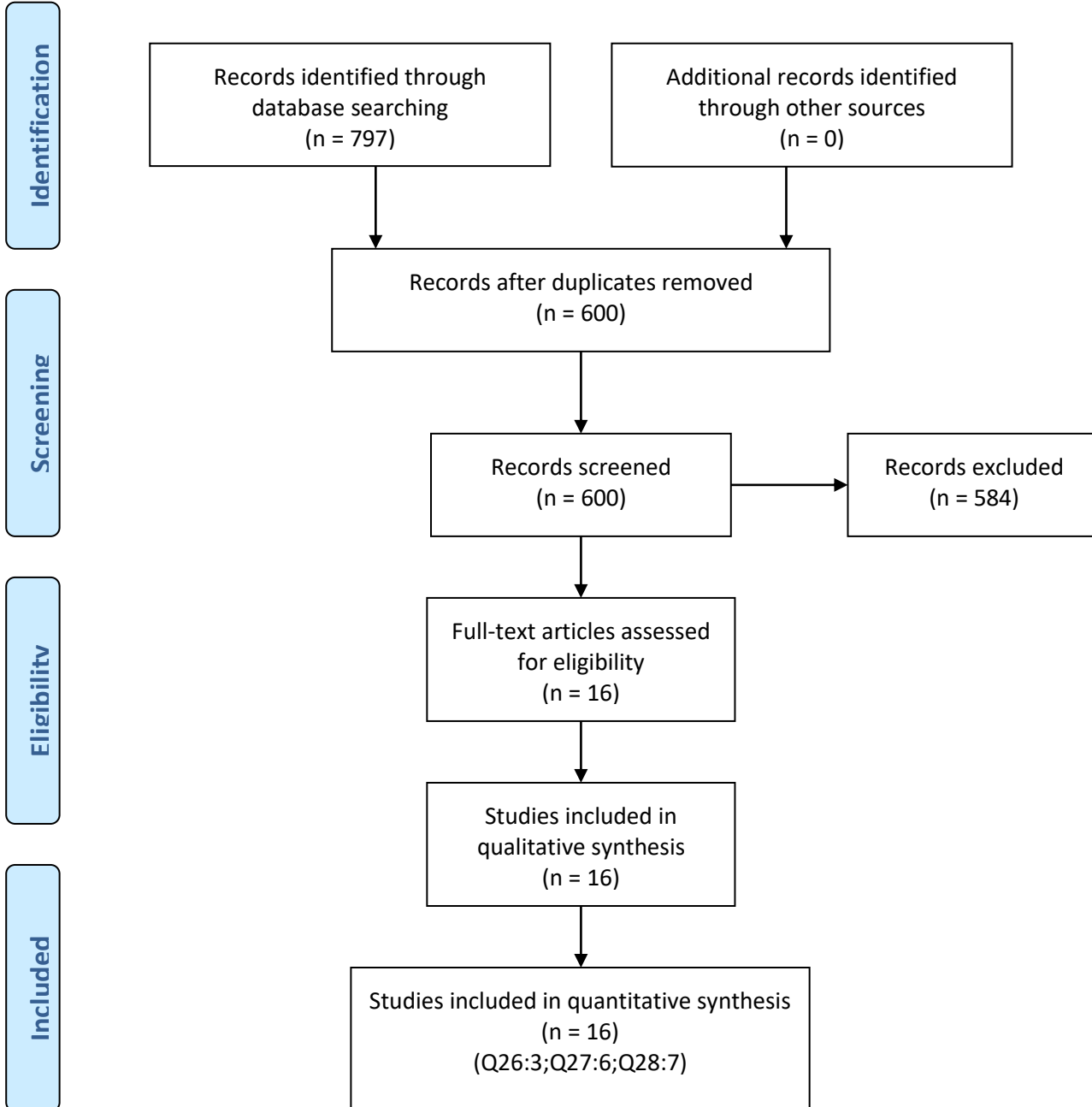


PRISMA 2009 Flow Diagram: Q25: Nel paziente oncologico in fase avanzata di malattia, con dolore di diversa etiologia é raccomandabile l'esecuzione di una neurolesione chimica o fisica?





PRISMA 2009 Flow Diagram: Q26; Q27 & Q28





Appendice 3: Manuale Metodologico AIOM 2021





Associazione Italiana Oncologia Medica

**LINEE GUIDA AIOM 2021.
Finalità e caratteristiche.
Metodologia applicata alle linee guida AIOM.**

24 giugno 2021

Indice

LINEE GUIDA AIOM 2021: FINALITÀ E CARATTERISTICHE.....	174
1. FINALITÀ E UTENTI TARGET	174
2. CARATTERISTICHE DELLE LINEE GUIDA AIOM.....	174
A. STRUTTURA ORGANIZZATIVA	174
B. COMPOSIZIONE DEI GRUPPI DI LAVORO DELLE SINGOLE LG	175
C. METODOLOGIA	175
D. REVISIONE DEI DOCUMENTI	179
E. INDIPENDENZA E CONFLITTO DI INTERESSE	179
F. AGGIORNAMENTO PERIODICO	179
G. PUBBLICAZIONE NEL SITO AIOM	179
H. VALUTAZIONE DELLA IMPLEMENTAZIONE	179
3. CONFRONTO CON LE LINEE GUIDA INTERNAZIONALI	180
4. BIBLIOGRAFIA.....	182
METODOLOGIA APPLICATA ALLE LINEE GUIDA AIOM	183
1. SCOPO E CAMPO DI APPLICAZIONE	183
2. METODOLOGIA SCIENTIFICA.....	183
2.1. Formulazione del Quesito Clinico	183
2.2. Selezione della letteratura a supporto delle raccomandazioni cliniche	184
2.3. Valutazione critica della letteratura a supporto delle raccomandazioni cliniche	185
2.3.1. La descrizione degli studi per esteso	185
2.3.2. Qualità dell'evidenza (SIGN) – da considerare solo per la lettura delle raccomandazioni prodotte fino al 2015	186
2.3.2.1. Considerazioni sulla “estrapolazione delle evidenze”	187
Qualità dell'evidenza (GRADE)	188
2.3.3. Bilancio tra benefici e danni	191
2.3.4. Evidence to Decision Framework (EtD)	191
3. Raccomandazioni cliniche	191
3.1. Tabelle sinottiche raccomandazioni cliniche	193
3.2. GRADE-Adolopment	195
4. SISTEMA NAZIONALE LINEE GUIDA.....	195
5. CRITICAL APPRAISAL.....	195
6. Voci bibliografiche.....	198

LINEE GUIDA AIOM 2021: FINALITÀ E CARATTERISTICHE

Michela Cinquini, Giovanni Pappagallo, Ivan Moschetti

La produzione di Linee Guida (LG) rappresenta uno degli elementi principali della medicina basata sull'evidenza; esse rappresentano una delle modalità con cui vengono trasferite nella pratica clinica le conoscenze prodotte dalla ricerca, sintetizzando le migliori prove di efficacia disponibili. Scopo delle Linee Guida è di produrre raccomandazioni per la pratica clinica attraverso un processo sistematico e trasparente. Le raccomandazioni devono essere coerenti con il rapporto tra benefici e danni connessi all'intervento in esame.

1. FINALITÀ E UTENTI TARGET

Le finalità delle Linee Guida AIOM sono:

4. Migliorare e standardizzare “la pratica clinica”
5. Offrire al paziente sull'intero territorio nazionale la possibilità della “migliore cura”
6. Garantire un riferimento basato sull'evidenza per le istituzioni nazionali e regionali, per gli organismi regolatori ed i “payers”.

Attualmente le Linee Guida AIOM sono rivolte solo all'utilizzo medico. Sono disponibili da aprile 2015 nel sito di AIOM Fondazione opuscoli informativi per i pazienti, redatti dai singoli Gruppi di Lavoro delle Linee Guida, in attesa di produrre anche Linee Guida formali rivolte ai pazienti.

2. CARATTERISTICHE DELLE LINEE GUIDA AIOM

A. STRUTTURA ORGANIZZATIVA

Il Gruppo Linee Guida AIOM comprende il Presidente AIOM, il Presidente eletto, due membri del direttivo nazionale AIOM a rappresentanza del Direttivo stesso e da altri professionisti, oncologi medici AIOM.

È inoltre costituito da metodologi, da un rappresentante pazienti, e in prospettiva da un rappresentante dei Medici di Medicina Generale.

Il Gruppo di Lavoro Linee Guida AIOM è coordinato dal Presidente Nazionale AIOM, in considerazione del fatto che, a seguito della Legge Biondi-Gelli del marzo 2017 e del Decreto Ministeriale Lorenzin del 2 agosto 2017, la produzione di Linee Guida è diventato uno dei due obiettivi strategici della Associazione Italiana di Oncologia Medica.

Questa organizzazione rende più rapida e efficace la parte organizzativa e operativa nella produzione di LG nelle fasi di produzione e aggiornamento annuali. Il Gruppo Metodologico svolge un ruolo fondamentale. Costituito da 4 metodologi, il gruppo infatti indica la metodologia da utilizzare per la stesura delle LG, supporta l'applicazione della metodologia valutando la qualità delle evidenze e producendo i documenti riassuntivi ed inoltre svolge attività di formazione per il gruppo di lavoro di ogni LG.

B. COMPOSIZIONE DEI GRUPPI DI LAVORO DELLE SINGOLE LG

Attualmente i Gruppi di Lavoro sono 40 e la maggior parte è composta da soli medici (oncologi e altri specialisti coinvolti nella gestione multidisciplinare del paziente).

Dal 2016, come raccomandato dalla WHO (Schunemann HJ et al, 2006), è in corso l'estensione alla partecipazione di medici di medicina generale e pazienti, fornendo anche a tali figure le competenze atte alla valutazione e alla decisione. In alcune Linee Guida ha preso parte a tutto il processo decisionale anche il paziente o una Associazione di pazienti.

Figure più tipicamente "tecniche" (farmacisti, metodologi, economisti sanitari) possono partecipare ai gruppi di lavoro con la funzione di supporto formativo e conoscitivo, senza diritto di voto.

C. METODOLOGIA

Dal 2016 le raccomandazioni formulate nelle Linee Guida AIOM vengono prodotte adattando la metodologia GRADE (Manuale Metodologico 2015-2019, www.aiom.it) al contesto italiano.

Con il metodo GRADE, complesso e oneroso in termini di tempo e di impegno per i metodologi e per i componenti dei Gruppi di Lavoro di ogni LG, vengono affrontati per il momento soltanto quesiti diagnostici/terapeutici clinici riguardanti:

- ✓ test diagnostici il cui bilancio tra benefici e danni risulti non essere chiarito in modo definitivo;
- ✓ farmaci/trattamenti di recente commercializzazione il cui bilancio tra benefici e danni risulti non essere chiarito in modo definitivo;
- ✓ farmaci/trattamenti storici qualora siano emersi nuovi dati di efficacia e/o sicurezza.

Approccio comune a tutte le LG rimane quello di formulare il quesito clinico verso il quale sarà prodotta la raccomandazione seguendo l'acronimo P.I.C.O. (P=popolazione; I=intervento; C=confronto; O=Outcome), evitando quesiti generici (ad es.: qual è il ruolo dell'intervento XXX nel trattamento del").

Quindi, il quesito dovrebbe essere posto in tal modo:

P: *Nei pazienti con (menzionare le specifiche caratteristiche di paziente, malattia, stadio, ecc.)*

I: *il trattamento con (descrivere l'intervento terapeutico oggetto del quesito)*

C: *è suscettibile di impiego in alternativa a (descrivere il trattamento altrimenti considerato in alternativa all'intervento in esame)*

Gli esiti vengono elencati e descritti nel testo a supporto delle raccomandazioni:

O: *con riferimento agli outcome di beneficio e di danno (elencare i parametri clinico-laboratoristici – misure di effetto, outcome – ritenuti essenziali/importanti per la proposta terapeutica)"*

- **Il Gruppo di Lavoro** (gruppo multidisciplinare) sceglie gli outcome di beneficio e di danno a mezzo di una votazione sulla criticità degli stessi nel processo di formulazione della proposta clinica;
- Il processo di ricerca sistematica della letteratura avviene senza restrizione di lingua o limite temporale su più database (PubMed, EMBASE, CENTRAL, database area-specifici) e letteratura grigia (registri dei trial, WHO, ecc.) ed è effettuata da parte di una bibliometrista esperta.

- Il **panel** identifica, **indipendentemente dal Gruppo Metodologico**, gli studi potenzialmente eleggibili e ne valuta l’inclusione. A seconda del quesito clinico, i tipi di disegni di studio più appropriati per rispondere alla domanda saranno tenuti in considerazione. Non saranno invece inclusi editoriali, position paper, commenti, lettere, revisioni narrative, o case report. Qualora ci fosse la necessità di portare a supporto una Linea Guida già prodotta e pubblicata, questa dovrà avere almeno un punteggio pari a 75% della scala di valutazione AGREE II (maggiore attenzione sarà data al dominio 3: rigore metodologico).
- Il **gruppo metodologico è competente nel valutare la qualità delle evidenze per singolo outcome** , che si basata su 5 dimensioni (*risk of bias, imprecision, inconsistency, indirectness, publication bias*), ed è sintetizzata in 4 livelli (alta, moderata, bassa, molto bassa), produce le tavole sinottiche delle evidenze e applica l’Evidence to Decision Framework (EtD) strumento che tiene presente anche i valori e le preferenze dei pazienti più una serie di altre dimensioni come fattibilità, equità, etc.
- Il panel procede poi alla valutazione del rapporto benefici/danni correlati all’intervento in oggetto (votazione) e, tramite EtD e discussione, partecipa alla votazione della forza della raccomandazione relativa al quesito clinico posto. Votazione che viene espressa secondo maggioranza. In casi in cui la maggioranza non venga ottenuta in prima battuta, la votazione sarà ripetuta dopo nuova discussione/confronto con o senza nuove evidenze fino a un livello soddisfacente. In caso l’esito della votazione mostri costantemente un panel chiaramente diviso su posizioni differenti si suggerisce di riportare l’esito a seguire la raccomandazione spiegandone ove possibile la/le ragioni.
- Nel caso in cui mancassero evidenze di qualsiasi rango, sarà possibile esitare il quesito in un “good practice statement” solo nel caso siano state soddisfatte le seguenti condizioni:
 - le valutazioni fornite sono realmente necessarie in rispetto all’attuale situazione dell’assistenza sanitaria;
 - la ricerca e la sintesi dell’evidenza non costituiscono, in questo momento, un uso appropriato delle risorse;
 - dopo aver considerato tutti gli esiti rilevanti e le potenziali conseguenza delle raccomandazioni fornite, l’implementazione di tali “good practice statement” avrà un impatto netto positivo sulla gestione della problematica;
 - esiste evidenza indiretta che supporta tali raccomandazioni (di seguito viene riportata la bibliografia essenziale per statement critici, oggetto di discussione e di ri-valutazioni condivise, riportati nelle raccomandazioni attuali)
- Inoltre, alla fine di ogni raccomandazione verrà riportato il numero o la dicitura per esteso delle referenze che la supportano.
- La raccomandazione per la pratica clinica esprime l’importanza clinica di un intervento/procedura e la forza della raccomandazione clinica viene graduata su 4 livelli (Tabella 1).

Forza della raccomandazione clinica	Terminologia	Significato
Forte a favore	“Nei pazienti con (<i>criteri di selezione</i>) l’intervento xxx dovrebbe essere preso in considerazione come opzione terapeutica di prima intenzione”	l’intervento in esame dovrebbe essere considerato come prima opzione terapeutica (evidenza che i benefici sono prevalenti sui danni)

Condizionata favore	a	“Nei pazienti con (<i>criteri di selezione</i>) l'intervento xxx può essere preso in considerazione come opzione terapeutica di prima intenzione, in alternativa a yyy”	l'intervento in esame può essere considerato come opzione di prima intenzione, consapevoli dell'esistenza di alternative ugualmente proponibili (incertezza riguardo alla prevalenza dei benefici sui danni)
Condizionata sfavore	a	“Nei pazienti con (<i>criteri di selezione</i>) l'intervento xxx non dovrebbe essere preso in considerazione come opzione terapeutica di prima intenzione, in alternativa a yyy”	l'intervento in esame non dovrebbe essere considerato come opzione di prima intenzione; esso potrebbe comunque essere suscettibile di impiego in casi altamente selezionati e previa completa condivisione con il paziente (incertezza riguardo alla prevalenza dei danni sui benefici)
Forte a sfavore		“Nei pazienti con (<i>criteri di selezione</i>) l'intervento xxx non deve essere preso in considerazione come opzione terapeutica di prima intenzione”	l'intervento in esame non deve essere in alcun caso preso in considerazione (evidenza che i danni sono prevalenti sui benefici)

Tabella 1. Terminologia e significato delle raccomandazioni cliniche.

- In ossequio a quanto raccomandato dalla evidence-based practice (*Haynes RB, BMJ 2002*) per “prendere in considerazione” non si intende un invito a somministrare un trattamento, ma a verificarne la maggiore o minore opportunità in base alla malattia presente (caratteristiche biopatologiche, stadio, rischio di ripresa o di progressione, ecc.), alle condizioni del paziente (PS, età, comorbidità, ecc.) e alle sue preferenze/attese/valori. L'opportunità di formulare la raccomandazione clinica in tale modo “non categorico” è inoltre condivisa da NICE (v. *NICE Guideline Manual, 2012*)
- Riguardo alla possibilità di considerare l'uso delle risorse per soglia di sostenibilità (analisi dei costi per beneficio) come outcome (di beneficio o di danno), il metodo GRADE consente di tralasciare tale opzione quando non vi siano le evidenze a supporto di una corretta analisi costo/efficacia (confronto dei costi e degli esiti di diverse alternative di trattamento) (*Guyatt GH, 2008; Brunetti M et al, 2013*)
Non verranno quindi presi in considerazione aspetti di tipo farmaco-economico (applicando l'EtD non verrà quindi valutata la dimensione costo-efficacia a meno che evidenze del genere siano trovate in fase di selezione degli studi).
- Non saranno considerati nelle raccomandazioni e neppure nelle flow chart diagnostico-terapeutiche farmaci non ancora autorizzati da AIFA. Nel caso di farmaci in CNN (fascia C non negoziata), ne sarà data informazione esplicita nel testo.
- Per alcune raccomandazioni, formulate dal 2012 al 2015, la valutazione della qualità delle evidenze è stata eseguita applicando le vecchie regole SIGN Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN) (vedi “Come leggere le raccomandazioni”).
Il passaggio della valutazione delle evidenze secondo SIGN a metodologia GRADE sarà graduale nel corso degli anni, e riguarderà solo quei quesiti “ancora aperti”. Ovvero dove la produzione scientifica sia ancora attiva e dove non si sia raggiunto un punto fermo da parte della comunità scientifica.

Come suggerito da GRADE, esistono 5 situazioni paradigmatiche in cui è possibile formulare una raccomandazione “forte” a fronte di una certezza delle prove “bassa” o “molto bassa” e sono di seguito riportate in Tabella 3.

Tabella . Situazioni in cui possono essere formulate raccomandazioni “forti” in presenza di una certezza delle prove “bassa” o “molto bassa”

<i>Situazione</i>	<i>Certezza nelle prove</i>		<i>Benefici vs danni</i>	<i>Giudizi su valori e preferenze</i>	<i>Considerazioni sulle risorse</i>	<i>Tipo di raccomandazione</i>
	<i>Benefici</i>	<i>Danni</i>				
Pericolo di vita	Bassa o Molto bassa	Irrilevante (da Molto bassa ad Alta)	L'intervento potrebbe salvare delle vite in situazioni di pericolo. Eventi avversi non proibitivi	Grande importanza data ad un beneficio incerto ma potenzialmente salva-vita	Piccolo incremento in costi o uso di risorse legato ai benefici che giustifica l'intervento	Raccomandazione forte a favore dell'intervento
Beneficio incerto, danno certo	Bassa o Molto bassa	Alta o Moderata	Beneficio incerto ma possibile. Sostanziali danni riconosciuti	Maggiore importanza data agli eventi dannosi, che sono certi, rispetto ai benefici, che sono incerti	Possibile grande incremento in costi o uso di risorse di un beneficio incerto potrebbero indicare la necessità di una raccomandazione contro l'intervento	Raccomandazione forte contro l'intervento (o in favore di un confronto meno dannoso/costoso)
Opzioni potenzialmente equivalenti, una chiaramente meno dannosa o costosa dell'altra	Bassa o Molto bassa	Alta o Moderata	Elevato incremento nei costi (o uso di risorse) relativo ai beneficio che potrebbe giustificare una raccomandazione a favore del controllo, se meno dannoso	Importanza nell'evitare danni	Grandi incrementi in costi (o uso di risorse) relativi ai benefici che potrebbero giustificare la necessità di una raccomandazione a favore del confronto, se meno dannoso	Raccomandazione forte a favore di un confronto meno dannoso/costoso
Alta certezza su benefici simili tra opzioni, ma una potenzialmente più dannosa o costosa dell'altra	Alta o Moderata	Bassa o Molto bassa	Strategie alternative di management hanno definito benefici simili, ma una di queste potrebbe essere più dannosa dell'altra (certezza: bassa)	Importanza nell'evitare danni	Grandi incrementi in costi (o uso di risorse) di un intervento che potrebbe giustificare la necessità di raccomandare in favore del confronto, se meno dannoso	Raccomandazione forte contro un confronto potenzialmente più dannoso/costoso
Danni potenzialmente catastrofici	Irrilevante (da Molto bassa ad Alta)	Bassa o Molto bassa	Intervento potenzialmente poco dannoso, mentre il beneficio varia nella sua magnitudo	Importanza nell'evitare danni maggiori	Grandi incrementi in costi (o uso di risorse) legati all'intervento potenzialmente più dannoso che possa giustificare la necessità di raccomandare il confronto meno dannoso	Raccomandazione forte contro l'intervento (o a favore di un confronto meno dannoso/costoso)

D. REVISIONE DEI DOCUMENTI

I revisori esterni sono chiamati a rivedere la Linea Guida, per migliorarne la qualità, agendo direttamente sull'intero testo, suggerendo eventuali riconsiderazioni/modifiche/aggiunte/eliminazioni.

Le modifiche suggerite dagli esperti verranno revisionate dal Panel e, se ritenuto opportuno, incluse nel documento finale. Tutti gli esperti con compito di revisori avranno dichiarato il loro conflitto di interessi.

Il metodo utilizzato per la revisione esterna consiste nell'utilizzo di un questionario. Per ciascuna raccomandazione oggetto della consultazione, il questionario prevede 4 dimensioni.

1. La raccomandazione è formulata in modo comprensibile rispetto all'intervento che si raccomanda di utilizzare, all'intervento alternativo e alla popolazione target.
2. La raccomandazione è formulata in modo che l'adesione alla raccomandazione sia facile da documentare e da misurare.
3. La valutazione della qualità delle prove è coerente con le mie conoscenze e con la mia valutazione delle prove..
4. La forza della raccomandazione espressa dal Panel è coerente con le mie conoscenze e la mia valutazione delle prove

Ogni stakeholder viene chiamato ad esprimere il suo grado di accordo/disaccordo con ciascuna affermazione, utilizzando una scala da 1 a 3 in cui ciascuna risposta indica rispettivamente: (1) in disaccordo", (2) "incerto", (3) "d'accordo".

Inoltre, il questionario prevede anche una domanda aperta, facoltativa, in cui tutti gli stakeholder possano aggiungere i propri commenti alla raccomandazione.

E. INDIPENDENZA E CONFLITTO DI INTERESSE

Le LG AIOM non ricevono alcun supporto diretto ed esplicito, in particolare da soggetti aventi interessi economici nella materia oggetto alle raccomandazioni.

Inoltre, al momento dell'accettazione dell'incarico, tutti i partecipanti ai Gruppi di Lavoro delle varie Linee Guida AIOM sono tenuti, dal 2013, ad esplicitare possibili conflitti di interesse.

I MPE si astengono dalla votazione della forza della raccomandazione nei seguenti casi:

- ✓ quando fanno parte dell'*authorship* di uno o più lavori considerati per la raccomandazione
- ✓ quando hanno ricevuto finanziamenti diretti o indiretti da Aziende farmaceutiche titolari dell'intervento che si sta prendendo in esame

Per ogni raccomandazione è previsto uno statement circa i possibili conflitti di interesse di ciascun Membro del panel di Esperti. Laddove non sussistano conflitti di interesse lo Statement sarà "Nessun conflitto dichiarato". Vedi "Come leggere le raccomandazioni" all'inizio di ogni singola LG.

F. AGGIORNAMENTO PERIODICO

Le LG AIOM vengono aggiornate annualmente, con divulgazione in concomitanza al congresso nazionale AIOM, in autunno.

L'abolizione dei documenti cartacei e la pubblicazione sul sito AIOM rende possibile l'aggiornamento in tempo reale nel caso di variazioni importanti per la pratica clinica.

G. PUBBLICAZIONE NEL SITO AIOM

Le LG AIOM vengono pubblicate sul sito AIOM (www.aiom.it) e sono scaricabili sia dai soci AIOM che dai non soci.

È inoltre disponibile una APP per i più diffusi sistemi operativi in mobilità.

H. VALUTAZIONE DELLA IMPLEMENTAZIONE

AIOM ha attivato nel corso degli anni una serie di progetti di valutazione dell'implementazione delle LG nella pratica clinica (Progetti RIGHT), basati sulla verifica dei record clinici nel periodo susseguente la pubblicazione delle LG.

È prevista per il futuro l'istituzione di audit in selezionate strutture di cura, con valutazione dei record clinici prima e dopo la pubblicazione delle LG di un dato anno e riscontro di eventuali modifiche nella pratica clinica quotidiana.



Milano, 15 gennaio 2018

Figura 2. Progetti RIGHT

3. CONFRONTO CON LE LINEE GUIDA INTERNAZIONALI

Le raccomandazioni prodotte da AIOM utilizzando elementi del metodo GRADE rappresentano un punto qualificante nel panorama internazionale delle LG fornite da organizzazioni scientifiche, prodotte in larga misura attraverso l'utilizzo di revisioni non sistematiche e tramite il consenso tra esperti.

Le LG AIOM non pongono il giudizio di qualità sul solo disegno di studio (vedi Linee Guida NCCN – versione *standard*) bensì sul rischio di bias, sulla eterogeneità (vedi Linee Guida ESMO) e sulla trasferibilità dei dati (estrapolazione delle evidenze) per ogni outcome critico o importante per la proposta clinica.

In questi 5 anni AIOM ha avviato un profondo processo di revisione - tuttora in corso - del modo di proporre le LG, che ha permesso di ottenere dei risultati importanti ma ancora perfezionabili.

Lo sforzo di questi anni ha infatti consentito di ottenere raccomandazioni basate su revisioni esaustive della letteratura (soprattutto, ma non solo, per i quesiti clinici affrontati con il metodo GRADE) e con valutazioni strutturate ed esplicite della qualità dei dati così da rendere trasparente il percorso metodologico che conduce alla forza della raccomandazione a partire dalla qualità delle evidenze. Inoltre, la modalità di lavoro dei Gruppi è stata resa il più omogenea possibile così che il lettore abbia la possibilità di muoversi facilmente tra le raccomandazioni intra o inter-linee guida.

Nella tabella seguente si può dedurre come, rispetto agli standard metodologici che fanno capo ai criteri AGREE II (link alla versione italiana: http://www.gimbe.org/pubblicazioni/traduzioni/AGREE_IT.pdf), la validità delle LG AIOM è dimostrabile.

Tabella 2. Standard metodologico per lo sviluppo di linee guida (LG) – AGREE II

		LG AIOM		Commenti
		“SIGN”	“GRADE”	
1	Obiettivo generale della LG chiaramente espresso		√	Espresso nel manuale metodologico
2	Quesiti clinici chiaramente definiti		√	
3	Popolazione (pazienti, medici, altri stakeholders, etc.) a cui si riferisce la LG chiaramente espressa			Popolazione target: oncologo (raramente esistono figure diverse)
4	Panel costituiti da tutte le figure professionali rilevanti		√	Figure diverse dall'oncologo non in tutte le LG
5	La visione o le preferenze della popolazione target (pazienti, medici, altri stakeholders, etc.) inclusa		√	Non in tutte le LG
6	Utilizzatori finali (pazienti, medici, altri stakeholders, etc.) della LG chiaramente esplicitati		√	Popolazione target: oncologo (raramente esistono figure diverse)
7	Metodi sistematici per l'identificazione delle evidenze disponibili		√	Esplicita ricerca bibliografica
8	Criteri espliciti per selezionare le evidenze		√	
9	Descrizione dei punti di forza e delle limitazioni del corpo delle evidenze valutati secondo standard metodologici (qualità delle evidenze)	√	√	
10	Chiara descrizione del metodo per formulare la raccomandazione		√	Definizione del quesito (PICO); strategia di ricerca sui motori adeguati; valutazione delle voci bibliografiche selezionate; valutazione qualità metodologica; sintesi delle evidenze (tabelle delle evidenze) solo per quesiti GRADE
11	Benefici e danni considerati nella formulazione della raccomandazione		√	
12	Link espliciti tra raccomandazioni ed evidenza a supporto		√	
13	LG riviste da esperti esterni prima della pubblicazione		√	
14	Procedure di aggiornamento continuo		√	
15	Raccomandazioni specifiche e non ambigue		√	
16	Opzioni differenti per il trattamento della condizione in oggetto prese in considerazione		√	Nel testo vengono elencate tutte le opzioni terapeutiche senza giustamente esprimere un ranking di preferenza
17	Raccomandazioni chiave facilmente identificabili		√	
18	Descrizione della facilità/difficoltà di implementazione della LG			
19	Esplicitazione di suggerimenti o strumenti per portare le LG dalla ricerca alla pratica		√	Presenti per alcuni quesiti (oltre ai quesiti GRADE)
20	Considerazione dei potenziali costi di applicazione delle LG			
21	Criteri di audit e monitoraggio della diffusione e utilizzo della LG		√	Attraverso il progetto RIGHT
22	Opinione dei finanziatori non influenza il contenuto delle LG		√	
23	Conflitto di interesse registrato e disponibile		√	Disponibile

Il confronto delle LG di associazioni scientifiche europee e internazionali mostra inoltre il buon grado di aderenza agli standard delle LG AIOM, seconda solo alle attuali LG ASCO, radicalmente cambiate negli ultimi 2 anni.

Tabella 3. Confronto tra le Linee Guida AIOM ed altre Linee Guida internazionali

	AIOM	ECCO	ESMO	ASCO	NCCN	
1	Obiettivo generale della LG chiaramente espresso	√	√	√	√	NA
2	Quesiti clinici chiaramente definiti	√	√		√	NA
3	Popolazione (pazienti, medici, altri stakeholders, etc.) a cui si riferisce la LG chiaramente espressa	√	NR	NR	√	NR
4	Panel costituiti da tutte le figure professionali rilevanti	√ ^{&}	NR	√	√	√
5	La visione o le preferenze della popolazione target (pazienti, medici, altri stakeholders, etc.) inclusa	√ ^{&}	NR	NR	√	NR
6	Utilizzatori finali (pazienti, medici, altri stakeholders, etc.) della LG chiaramente esplicitati	√	NR	NR	√	NR
7	Metodi sistematici per l'identificazione delle evidenze disponibili	√	NR	NR	√	NR
8	Criteri espliciti per selezionare le evidenze	√	NR	NR	√	NR
9	Descrizione dei punti di forza e delle limitazioni del corpo delle evidenze valutati secondo standard metodologici (qualità delle evidenze)	√	NR	NO	√	NO
10	Chiara descrizione del metodo per formulare la raccomandazione	√	√	√	√	NR
11	Benefici e danni considerati nella formulazione della raccomandazione	√	NR	√	√	NA
12	Link espliciti tra raccomandazioni ed evidenza a supporto	√	NR	√	√	NA
13	LG riviste da esperti esterni prima della pubblicazione	√	NR	NR	√	NR
14	Procedure di aggiornamento continuo	√	√	√	√	√
15	Raccomandazioni specifiche e non ambigue	√	√	√	√	NA
16	Opzioni differenti per il trattamento della condizione in oggetto prese in considerazione	√	√	√	√	NA
17	Raccomandazioni chiave facilmente identificabili	√	√	√	√	NA
18	Descrizione della facilità/difficoltà di implementazione della LG	NR	NR	NR	√	NR
19	Esplicitazione di suggerimenti o strumenti per portare le LG dalla ricerca alla pratica	NR	NR	√	√	NR
20	Considerazione dei potenziali costi di applicazione delle LG	NR	NR	NR	√	NR
21	Criteri di audit e monitoraggio della diffusione e utilizzo della LG	√	NR	√	√	NR
22	Opinione dei finanziatori non influenza il contenuto delle LG	√	NR	NR	NR	NR
23	Conflitto di interesse registrato e disponibile	√	√	√	√	√

[&]solo per alcune LG (manca il paziente)

NR: non riportato; NA: non accessibile

7. BIBLIOGRAFIA

- Schünemann HJ, Fretheim A, Oxman AD; WHO Advisory Committee on Health Research. Improving the use of research evidence in guideline development: 1. Guidelines for guidelines. Health Res Policy Syst. 2006 Nov 21;4:13.
- Haynes BR: Physicians' and patients' choices in evidence based practice. BMJ 2002; 324:1350.
- Guyatt GH, Oxman AD, Kunz R, Jaeschke R, Helfand M, Liberati A, Vist GE, Schünemann HJ; GRADE Working Group. Incorporating considerations of resources use into grading recommendations. BMJ. 2008 May 24;336(7654):1170-3. doi: 10.1136/bmj.39504.506319.80. Review.
- Brunetti M, Shemilt I, Pregno S, Vale L, Oxman AD, Lord J, Sisk J, Ruiz F, Hill S, Guyatt GH, Jaeschke R, Helfand M, Harbour R, Davoli M, Amato L, Liberati A, Schünemann HJ. GRADE guidelines: 10. Considering resource use and rating the quality of economic evidence. J Clin Epidemiol. 2013 Feb;66(2):140-50. doi: 10.1016/j.jclinepi.2012.04.012. Epub 2012 Aug 3.

METODOLOGIA APPLICATA ALLE LINEE GUIDA AIOM

Michela Cinquini, Ivan Moschetti, Giovanni Pappagallo

1. SCOPO E CAMPO DI APPLICAZIONE

Il manuale operativo ha la finalità di supportare i Gruppi di Lavoro (WG) nella stesura delle Linee Guida (LG) al fine di allinearne i contenuti, la valutazione delle evidenze scientifiche, la formulazione delle raccomandazioni e degli altri contenuti ritenuti essenziali, compreso l'editing. Recentemente SIGN (Scottish Intercollegiate Guideline Network) ha adottato gli elementi del GRADE (Grading Recommendations Assessment Development and Evaluation) Working Group per la valutazione delle evidenze. Una indicazione di questo tipo non può far altro che rinforzare il nostro approccio alla produzione di raccomandazioni per la pratica clinica, poiché l'integrazione tra i due sistemi è sempre stata la proposta di questo gruppo metodologico.

Proprio per questo motivo, dal 2016 AIOM ha deciso di abbandonare la valutazione delle evidenze secondo SIGN per concentrarsi su GRADE e affrontare poco alla volta tutti i quesiti clinici rilevanti con quest'ultimo sostituendolo gradualmente a SIGN.

Il documento è suddiviso in due parti: la prima relativa alla metodologia scientifica e la seconda relativa alle istruzioni per l'editing.

2. METODOLOGIA SCIENTIFICA

2.1. Formulazione del Quesito Clinico

Per la definizione precisa del campo di applicazione è fondamentale una corretta formulazione del quesito che, tendenzialmente, non dovrebbe essere generica ("qual è il ruolo di X nel trattamento della patologia Y"), bensì aderente al PIC(O) ovvero Pazienti, Intervento, Confronto, e (Outcome). Outcome è messo tra parentesi poiché non è sempre spendibile direttamente nel quesito, spesso infatti gli outcome di interesse sono multipli e non risulterebbe intellegibile inserirne una lista al termine del quesito.

Esempio di quesito PIC(O):

- **Nei pazienti con** (*menzionare le specifiche caratteristiche di malattia, stadio, o ecc.*)
- **il trattamento con** (*descrivere l'intervento terapeutico oggetto del quesito*)
- **è suscettibile di impiego in alternativa a** (*descrivere il trattamento altrimenti considerato in alternativa all'intervento in esame*)?
- **(con riferimento agli outcome di beneficio e di danno)** (*elencare i parametri clinico-laboratoristici – misure di effetto, outcome – ritenuti essenziali per la proposta terapeutica*)

Come sopra descritto gli outcome possono essere declinati di seguito al quesito.

La fase di individuazione degli outcome pertinenti al quesito clinico dovrebbe idealmente coinvolgere l'intero gruppo di esperti e non (membri del panel di esperti - MPE) che sono chiamati a formulare la raccomandazione. In questa fase devono essere individuati sia outcome positivi ("benefici") che negativi ("danni").

Nel metodo GRADE, una volta scelti, gli outcome verranno classificati in termini di rilevanza:

- *importanti ed essenziali (indicati come "critici per poter prendere una decisione clinica")*

- *importanti ma non essenziali*
- *non importanti*

Tale metodo suggerisce di effettuare la valutazione della rilevanza degli outcome mediante votazione individuale dei MPE, utilizzando una scala a 9 punti e assegnando l'outcome a una delle tre categorie sopra descritte sulla base del punteggio mediano ottenuto. In base alla categoria nella quale sono stati classificati, gli outcome saranno o meno considerati nella tabella sinottica delle evidenze e successivamente nella formulazione della raccomandazione, secondo i criteri riportati in **Tab.1**.

Rating (mediana del voto)	Importanza	Incluso in
7 8 9	<i>outcome</i> importanti ed essenziali	tabelle sulla qualità delle prove: SÌ raccomandazione: SÌ
4 5 6	<i>outcome</i> importanti ma non essenziali	tabelle sulla qualità delle prove: SÌ raccomandazione: NO
1 2 3	<i>outcome</i> non importanti	tabelle sulla qualità delle prove: NO raccomandazione: NO

Tab.1: Classificazione degli outcome

2.2. Selezione della letteratura a supporto delle raccomandazioni cliniche

La strategia di ricerca

I MPE che sono chiamati a formulare la raccomandazione dovrebbero avere a disposizione le migliori informazioni disponibili nella letteratura scientifica.

A tal fine, si rende necessario effettuare ricerche sistematiche mirate con lo scopo di individuare tutti gli studi disponibili che hanno affrontato il quesito.

Lo sviluppo di una strategia di ricerca sensibile, riproducibile e che dia risultati gestibili necessita di figure formate *ad hoc*, i bibliometristi.

Una volta ottenuti gli articoli individuati dalla strategia di ricerca il panel deve selezionare le evidenze migliori. Se non ci sono revisioni sistematiche di studi clinici randomizzati (RCTs) pertinenti il quesito si passerà agli studi singoli o alle revisioni sistematiche (RS) di studi osservazionali etc., seguendo in sintesi la nota piramide delle evidenze.

In media, è relativamente più semplice individuare risultati solidi per outcome di efficacia (overall survival, progression-free survival, etc), mentre è meno comune trovare studi adeguatamente dimensionati e con follow-up sufficiente per gli outcome di danno, soprattutto nel lungo periodo. Un suggerimento può essere quello di cercare gli esiti negativi in studi osservazionali o serie di casi o case report, etc. che possono essere disponibili anche per malattie diverse da quella considerata ma legati al trattamento.

La strategia di ricerca viene esplicitata, disponibile (in appendice) a quanti interessati a visionarla e al limite a rilanciarla in futuro nell'ottica di eventuali aggiornamenti. La presenza (e la tracciabilità) di una strategia di ricerca sviluppata specificamente per un quesito o pluri-quesito è un elemento di qualità di una raccomandazione ed è requisito previsto dagli strumenti internazionali (checklist) che misurano la validità di una LG..

Durante il processo di produzione di raccomandazioni, viene quindi effettuata una ricerca bibliografica (esaustiva, sensibile e riproducibile) delle fonti su diversi database medico-scientifici (PubMed, Embase, CENTRAL e database area-specifici).

L'interrogazione di ogni database segue regole specifiche per ciascuno di essi.

In PubMed, ad esempio, le parole chiave vengono cercate prima attraverso il dizionario MESH e poi in "ricerca libera" (utilizzando l'operatore booleano OR per aumentare la sensibilità), avvalendosi dei diversi strumenti messi a disposizione dal database tra cui i filtri per limitare la ricerca (fasce di età, tipo di disegno di studio, tipologia di soggetti inclusi, etc.) (vedi Manuale Strategie di ricerca).

2.3. Valutazione critica della letteratura a supporto delle raccomandazioni cliniche

2.3.1. La descrizione degli studi per esteso

È auspicabile che ogni studio considerato, essenziale per il supporto a una raccomandazione, venga descritto nel testo in maniera sintetica ma esaustiva.

È consigliato iniziare riportando i risultati principali (effetto netto in misura sia relativa sia assoluta, relativamente ai benefici e ai danni osservati)¹. Si suggerisce di proseguire descrivendo la metodologia e soprattutto le problematiche relative alla conduzione dello studio valutando in sequenza i possibili bias. Occorre tener presente che ogni errore sistematico (bias) individuato andrebbe in qualche modo relazionato alla sua ripercussione sul risultato, in quanto non tutti i bias contribuiscono in egual misura a rendere i risultati più o meno credibili/affidabili.

Al termine della descrizione dello studio, nel testo e solo per i quesiti vecchi (con valutazione SIGN), rimarrà il livello di evidenza (1,2,3,4) corredato dal rischio di bias (++,+,-) e indicato se il PICO dello studio è sufficientemente vicino/sovrapponibile o distante rispetto al PICO del quesito di interesse.

Una raccomandazione può essere integrata da commenti e può essere suddivisa in sotto-raccomandazioni dove è possibile specificare meglio altre caratteristiche salienti del paziente, setting, modalità di somministrazione, dose, tempi, monitoraggio effetti collaterali specifici, etc. Ovvero tutto quello che può aiutare il clinico a proporre l'intervento (farmacologico, chirurgico, etc.).

Uno degli obiettivi più importanti delle LG /raccomandazioni è il trasferimento "locale", ossia a livello nazionale o regionale delle evidenze prodotte "around the world".

Da ricordare quando si legge una raccomandazione la cui evidenza è stata valutata con SIGN:

- se le evidenze non provengono da RCT o meta-analisi con basso rischio di bias (1++), oppure da studi epidemiologici osservazionali con basso rischio di bias (2++) nella descrizione dello studio dovrebbero essere riportate le considerazioni metodologiche principali che hanno portato all'abbassamento della qualità delle evidenze ovvero a 1+ o 2+.
- i livelli di evidenza si riferiscono a uno studio specifico, non a gruppi di studi. Di conseguenza, ogni studio descritto e ritenuto rilevante per la raccomandazione ha il livello di evidenza specificato nel testo.
- le stesse referenze essenziali sono riportate nel box dove viene riportata la raccomandazione corredata dalla sua forza.

Importante: indipendentemente dal disegno di studio (indicato da: 1 o 2), se il livello di qualità risulta negativo (-) **non sarà prodotta alcuna raccomandazione, anche nel caso questa fosse negativa** (es: *l'intervento non deve/non dovrebbe essere somministrato*), poiché con il segno (-) si intendono "risultati non affidabili". In altre parole, lo studio è ad alto rischio di bias, quindi i

¹ descrizione sintetica dei risultati in termini relativi (HR, RR, OR) o assoluti (RD, NNT o mesi guadagnati, ecc.). Se disponibile, riportare la lunghezza del follow-up.

risultati non sono attendibili sia in senso positivo sia negativo, l'incertezza è totale, studi successivi sullo stesso argomento potrebbero confermare o ribaltare completamente risultato e dimensione.

2.3.2. Qualità dell'evidenza (SIGN) – da considerare solo per la lettura delle raccomandazioni prodotte fino al 2015

Nell'approccio SIGN, la qualità delle evidenze (singoli studi /revisioni sistematiche / meta-analisi, etc.) a sostegno della raccomandazione veniva valutata tenendo conto sia del disegno dello studio (**Fig.1**) sia di come esso è stato condotto: la minore o maggiore entità del rischio di *bias* associabile a uno studio è indicata rispettivamente con le notazioni (**) (*rischio molto basso*), (+) (*rischio basso*) (-), (*rischio elevato*). Il **Livello di Evidenza SIGN (Tab.2)** viene riportato nel testo al termine della descrizione di ciascuno studio ritenuto rilevante e essenziale a sostegno o contro l'esecuzione di uno specifico intervento.

I livelli di evidenza dovranno essere precisati solo per le evidenze (studi) descritti e che sono essenziali per la raccomandazione clinica e che quindi contribuiscono a formare il giudizio della Qualità Globale delle Evidenze SIGN.

La **Qualità Globale delle Evidenze SIGN (Tab.3)** viene quindi riportata con lettere (A, B, C, D) e corrisponde a un giudizio sintetico dei singoli studi, unitamente all'indicazione sulla diretta applicabilità delle evidenze sulla popolazione target della raccomandazione.

Ogni lettera indica in sintesi la **"fiducia"** nell'intero corpo delle evidenze valutate che sostengono la raccomandazione; **NON** riflettono sempre l'importanza clinica della raccomandazione e **NON** sono sinonimo della forza della raccomandazione clinica.

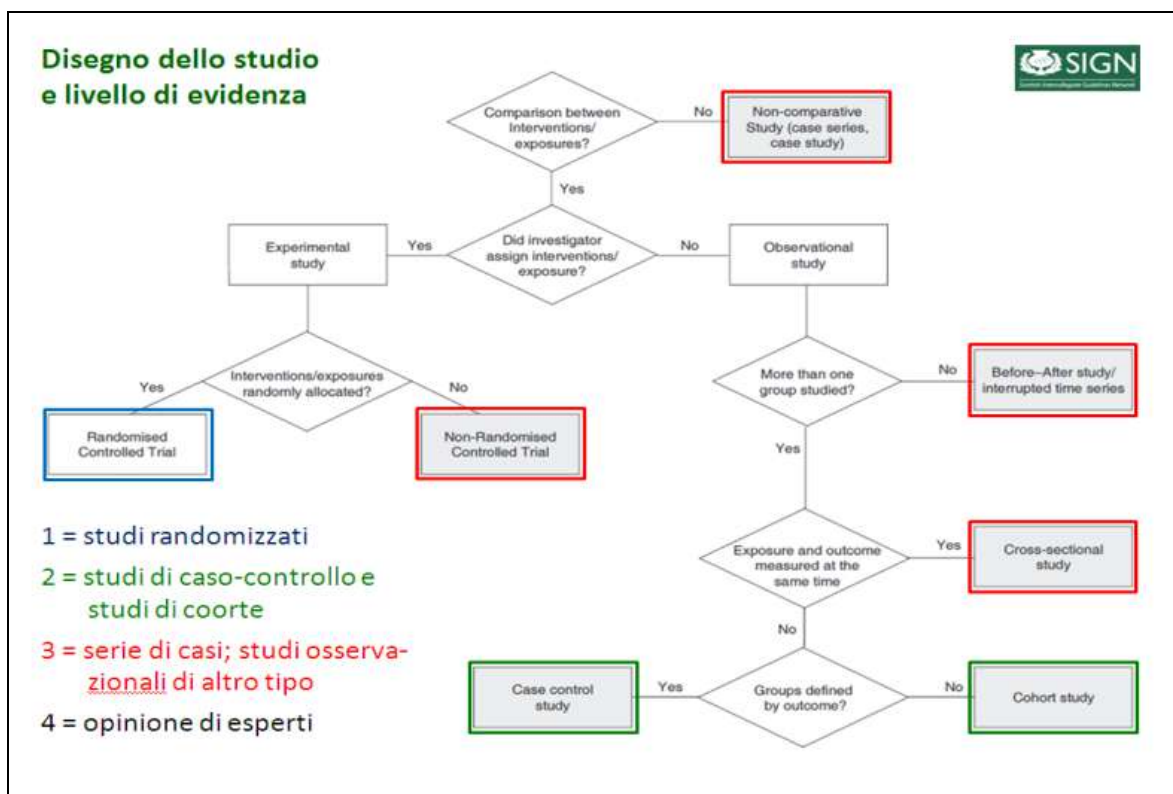


Fig.1

Tab.2: Livelli di Evidenza SIGN

1	Revisioni sistematiche e meta-analisi di RCT o singoli RCT
1 ++	Rischio di bias molto basso.

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

Tab.3: Qualità Globale delle Evidenze SIGN -fiducia espressa verso il corpo delle evidenze-

A	Almeno una meta-analisi o revisione sistematica o RCT valutato 1++ e direttamente applicabile alla popolazione target <i>oppure</i>
	Il corpo delle evidenze disponibili consiste principalmente in studi valutati 1+ direttamente applicabili alla popolazione target e con risultati coerenti per direzione e dimensione dell'effetto
B	Il corpo delle evidenze include studi valutati 2++ con risultati applicabili direttamente alla popolazione target e con risultati coerenti per direzione e dimensione dell'effetto.
	Evidenze estrapolate da studi valutati 1++ o 1+
C	Il corpo delle evidenze include studi valutati 2+ con risultati applicabili direttamente alla popolazione target e con risultati coerenti per direzione e dimensione dell'effetto.
	Evidenze estrapolate da studi valutati 2++
D	Evidenze di livello 3 o 4
	Evidenze estrapolate da studi valutati 2+

2.3.2.1. Considerazioni sulla "estrapolazione delle evidenze"

Si fa qui riferimento alla trasferibilità dei risultati dallo studio alla popolazione a cui è destinata la raccomandazione. Non sono quindi direttamente trasferibili evidenze con le caratteristiche riportate di seguito

- a) studi eseguiti su pazienti in prima linea -> raccomandazioni prodotte per la II linea,
- b) studi eseguiti in setting diversi da quelli dove sarà applicata la raccomandazione,
- c) popolazione selezionata in base alla positività all'istochimica anziché su esami di analisi molecolare sul tessuto, etc.
- d) differenze nei dosaggi tra lo studio e la pratica clinica
- e) differenze di etnia
- f) etc

Anche nel caso di un'evidenza 1 (studio randomizzato) senza evidenza di bias rilevanti (**), nel caso la popolazione oggetto dello studio non sia sovrapponibile a quella oggetto del quesito clinico, la qualità globale dell'evidenza passerà da **A**² a **B**³.

Qualità dell'evidenza (GRADE)

Il GRADE prevede una valutazione della qualità delle evidenze per ogni outcome scelto dal panel come critico o importante. Il sistema inoltre nasce per dare una visione di insieme delle evidenze disponibili (body of evidence), privilegiando le sintesi esaustive e sistematiche della letteratura per rispondere a una singola domanda come le revisioni sistematiche. Le dimensioni che influenzano la qualità del singolo outcome sono riportate di seguito:

- ✓ **Study design** - *errori nella pianificazione e conduzione dello studio*: sono fattori legati strettamente al modo con il quale lo studio è stato condotto e la probabilità che eventuali errori fatti in corso di studio abbiano potuto determinare *bias* nelle stime di efficacia o di occorrenza di effetti avversi; per gli studi randomizzati i principali limiti di questo tipo sono:
 - truffe, errori o insufficiente attenzione alla assegnazione in cieco al braccio di trattamento o di controllo (*allocation concealment*). La lista di distribuzione dei pazienti (allocazione) ai diversi trattamenti deve essere nascosta (*concealed*) bene e il metodo con cui è stata generata la lista casuale di allocazione deve essere adeguato (*selection bias*).
 - mancanza o problemi nella effettiva realizzazione della cecità, specie per outcome soggettivi (*detection bias*, in casi rari *performance bias*)
 - perdita al follow-up di una quota importante di pazienti originariamente inclusi negli studi o perdite al follow-up asimmetriche nei due gruppi (*attrition bias*)
 - esclusione dall'analisi dei soggetti/pazienti persi al follow-up in diversi momenti dello studio (violazione del principio della *intention to treat*)
 - interruzioni precoci degli studi a seguito di un eccesso di efficacia o tossicità secondo modalità non previste dal protocollo
 - altri bias outcome specifici: *crossover*.
 - *selective outcome reporting bias*. Probabilità che un outcome sia pubblicato rispetto a un altro dovuta al fatto che il risultato sia positivo (statisticamente significativo). Avere a disposizione il protocollo dello studio può servire da verifica.
- ✓ **Precision** – valuta la *precisione delle stime*:
 - i risultati sono imprecisi quando gli studi includono pochi pazienti e/o si verificano pochi eventi producendo così limiti di confidenza della stima della misura di effetto ampi che possono essere compatibili con conclusioni cliniche di segno opposto;
 - nel caso in cui la frequenza dell'evento sia molto bassa, con ampi intervalli di confidenza della stima relativa di effetto e stretti intervalli di confidenza della stima assoluta di effetto, è possibile non abbassare il livello di qualità della prova.
- ✓ **Directness** – valuta la *diretta applicabilità delle evidenze (P.I.C.O.)*
 - popolazione, intervento, controllo o outcome indiretti: il quesito per il quale si intende porre la raccomandazione si riferisce a una popolazione, intervento, controllo o outcome diversi da quelli per i quali sono disponibili prove di efficacia in letteratura

² RCT senza evidenza di rischi di bias, i cui risultati sono direttamente applicabili alla popolazione per cui è prodotta la raccomandazione

³ RCT senza evidenza di rischi di bias, ma con incertezza rispetto alla trasferibilità dei risultati alla popolazione per cui è prodotta la raccomandazione

- confronto indiretto: quando non sono disponibili studi che confrontano direttamente l'intervento A con l'intervento B ma solo studi che confrontano A con C e B con C; questi studi permettono un confronto solo indiretto di A con B e quindi la qualità della prova sarà giudicata inferiore
 - **NB** la definizione compiuta del quesito clinico con le dimensioni PICO è molto utile per valutare la trasferibilità più o meno diretta delle prove disponibili; infatti, la *indirectness* dei risultati dipende in larga misura dalla distanza tra gli studi disponibili e il quesito al quale si vuole rispondere
 - Se infatti si affrontano, all'interno della stessa raccomandazione, quesiti che riguardano sottogruppi, il giudizio sulla *indirectness* potrebbe cambiare in funzione di una maggiore o minore focalizzazione del PICO.
- ✓ **Consistency** – valuta la coerenza dei risultati tra studi differenti eseguiti con il medesimo obiettivo: questo criterio si applica solamente all'insieme della letteratura disponibile e non al singolo studio; si manifesta come una eterogeneità delle stime di effetto tra gli studi che non trova spiegazione logica (diversità nel tipo di intervento o nella composizione delle popolazioni studiate) e che quindi aumenta l'incertezza sulla reale entità dell'effetto dell'intervento (si applica solo nella valutazione di una revisione sistematica).
- ✓ **Publication bias** – valuta la presenza di **pubblicazione selettiva dei dati**: tendenza secondo cui gli studi pubblicati differiscono sistematicamente dagli studi non pubblicati, i quali è più probabile che riportino risultati statisticamente non significativi o negativi.
 - Si suggerisce di considerare e discutere esplicitamente questa possibilità e di esaminare, caso per caso, se in presenza di forte sospetto di tale bias sia opportuno procedere o meno a un *downgrading* della qualità.

Con il metodo GRADE la qualità delle prove viene considerata separatamente per ciascun outcome classificato almeno come "importante", costruendo tabelle sintetiche dette "*evidence profile o evidence table o ToEs*) che riportano per singolo outcome la qualità delle prove e la sintesi quantitativa degli effetti.

A seconda del disegno di studio considerato la qualità dell'evidenza parte da un certo livello (alta per RCT, molto bassa per studi osservazionali).

In **Tab.4** sono presentati i criteri per l'aumento (*upgrading*) o la diminuzione (*downgrading*) del giudizio di qualità (alta, moderata, bassa, molto bassa) delle prove, il cui significato, comprensivo delle conseguenze interpretative, è sintetizzato in **Tab.5**.

Tab.4: criteri per l'aumento o la diminuzione del giudizio sulla qualità delle

Tipo di prove	Studio controllato e randomizzato = alta	Studio osservazionale = bassa	Qualsiasi altro tipo di informazione = molto basso
A. Diminuzione della categoria di attribuzione (es. da "alta" a "moderata")	1. Limiti gravi (-1 livello) o molto gravi (-2 livelli) nella qualità di conduzione dello studio	2. Incoerenza nei risultati tra studi diversi sullo stesso quesito (-1 o -2 livelli)	3. Alcune (-1 livello) o importanti (-2 livelli) incertezze circa la diretta trasferibilità dei risultati (<i>directness</i>)
	4. Imprecisione o dati insufficienti (<i>sparse data</i>) (-1 o -2 livelli)	5. Possibilità di pubblicazione selettiva dei dati (<i>publication e reporting bias</i>) (-1 o -2 livelli)	
B. Aumento della categoria di attribuzione (es. da "bassa" a "moderata")	1. Associazione intervento- <i>outcome</i> forte, ovvero con rischio relativo >2 (<0,5), sulla base di prove concordanti provenienti da due o più studi osservazionali, senza alcun fattore di confondimento plausibile (+1 livello)	2. Associazione intervento- <i>outcome</i> molto forte, ovvero con rischio relativo >5 (<0,2) (+2 livelli)	3. Presenza di un gradiente dose-risposta (+1 livello)
	4. Tutti i possibili fattori di confondimento che avrebbero potuto alterare le stime di effetto avrebbero ridotto l'effetto che si osserva (+1 livello)		

prove

Tab.5: Significato e conseguenze dei diversi livelli di qualità delle prove

Livello certezza	Significato	Conseguenza
Alta	Alto grado di confidenza nei risultati	È molto probabile che l'effetto vero del trattamento sia simile a quello stimato
Moderata	Discreto grado di confidenza nei risultati	È probabile che l'effetto vero del trattamento sia simile a quello stimato ma vi è la possibilità che l'effetto sia differente
Bassa	I risultati sono poco credibili	La fiducia nella stima dell'effetto è limitata: l'effetto vero potrebbe essere sostanzialmente differente da quello stimato
Molto bassa	I dati esaminati sono totalmente inaffidabili	La fiducia nella stima dell'effetto è molto limitata: è probabile che l'effetto vero sia sostanzialmente differente da quello stimato

A seguire la graduazione della qualità per i singoli outcome importanti si deve formulare il giudizio complessivo di qualità.

Il metodo GRADE suggerisce di procedere considerando soltanto gli outcome essenziali (critici) per la formulazione della raccomandazione relativa al quesito clinico.

Se la qualità è diversa fra i singoli outcome essenziali, il metodo suggerisce la seguente linea di comportamento:

- ✓ se i risultati vanno in direzioni opposte (es. il trattamento oggetto della raccomandazione è di qualità migliore in termini di efficacia ma peggiore per quanto riguarda gli effetti indesiderati), la qualità globale viene attribuita basandosi sulla valutazione peggiore ossia assumendo come

più rappresentativo l'outcome critico (essenziale per la proposta clinica) che ha ottenuto la più bassa valutazione di qualità;

- ✓ se i risultati vanno nella stessa direzione per tutti gli outcome (beneficio o danno), viene assunta come qualità globale delle prove la qualità dell'outcome essenziale che da solo basterebbe per formulare compiutamente la raccomandazione. [G. Guyatt et al. / Journal of Clinical Epidemiology 66 (2013) 151e157]

2.3.3. Bilancio tra benefici e danni

La direzione della raccomandazione a favore o contro l'uso di un determinato intervento/farmaco/trattamento/comportamento, etc. si dovrebbe basare sul bilancio tra gli effetti positivi (esiti benefici) e negativi (effetti dannosi) di tale intervento.

La decisione sul bilancio tra effetti positivi e effetti negativi deve tenere conto del numero e del peso dei singoli fattori.

Il peso di ciascun effetto positivo o negativo è inoltre influenzato dai seguenti elementi:

- ✓ importanza degli outcome: sebbene solo gli outcome essenziali siano considerati nel processo che porta a formulare la raccomandazione, non è detto che tutti abbiano lo stesso peso. In altre parole, anche all'interno della categoria di outcome essenziali, potrebbe essere utile definire una gerarchia tale da influenzare la proposta terapeutica;
- ✓ rischio di base degli eventi che l'intervento oggetto della raccomandazione dovrebbe essere in grado di ridurre; in generale maggiore è il rischio di base, maggiore è la probabilità che l'intervento considerato dalla raccomandazione abbia un impatto rilevante;
- ✓ entità dell'effetto relativa e assoluta (rilevanza clinico-epidemiologica): in presenza di studi di buona qualità che documentano effetti positivi ampi e rilevanti sul piano clinico o un chiaro prevalere di effetti negativi su quelli positivi, si arriverà più facilmente alla formulazione di raccomandazioni "forti" (a favore o contro l'uso dell'intervento, rispettivamente).

La definizione del rapporto beneficio/danno viene effettuata dal panel mediante votazione formale sulle seguenti alternative:

- ✓ favorevole
- ✓ incerto (a favore o a sfavore dell'intervento)
- ✓ sfavorevole

2.3.4. Evidence to Decision Framework (EtD)

Attraverso lo sviluppo dell' EtD framework verranno sintetizzate e riportate le prove rispetto alla priorità del problema, entità degli effetti desiderabili ed indesiderabili, certezza nelle prove, valori e preferenze dei pazienti, bilancio tra effetti desiderabili ed indesiderabili, risorse economiche, accettabilità, equità e fattibilità degli interventi a confronto.

Scopo principale dell'EtD è quello di informare in modo strutturato e trasparente i panel a prendere delle decisioni e a formulare le raccomandazioni finali.

3. Raccomandazioni cliniche⁴

Esprimono l'importanza clinica di un intervento, e dovrebbero quindi essere formulate sulla base del P.I.C.O. del quesito (popolazione, intervento, confronto, outcome). La forza della raccomandazione viene graduata, in base all'importanza clinica, su 4 livelli (**Tab.6**):

Tab.6: Tipi di raccomandazione clinica

⁴ A inizio capitolo sarebbe auspicabile che ogni LG inserisca un paragrafo contenente le raccomandazioni chiave

Forza della raccomandazione clinica	Terminologia	Significato
Forte a Favore	“Nei pazienti con (<i>criteri di selezione</i>) l'intervento xxx dovrebbe essere preso in considerazione come opzione terapeutica di prima intenzione”	l'intervento in esame dovrebbe essere considerato tra le opzioni di prima scelta terapeutica (evidenza che i benefici sono prevalenti sui danni)
Condizionata a Favore	“Nei pazienti con (<i>criteri di selezione</i>) l'intervento xxx può essere preso in considerazione come opzione terapeutica	l'intervento in esame può essere considerato come opzione di prima intenzione, consapevoli dell'esistenza di alternative ugualmente proponibili (incertezza riguardo alla prevalenza dei benefici sui danni), molto utile una discussione approfondita con il pz allo scopo di chiarire al meglio i valori espressi o meno dalla persona oggetto del trattamento
Condizionata a Sfavore	“Nei pazienti con (<i>criteri di selezione</i>) l'intervento xxx non dovrebbe essere preso in considerazione come opzione terapeutica	l'intervento in esame non dovrebbe essere considerato come opzione di prima intenzione; esso potrebbe comunque essere suscettibile di impiego in casi altamente selezionati e previa completa condivisione con il paziente (incertezza riguardo alla prevalenza dei danni sui benefici)
Forte a Sfavore	“Nei pazienti con (<i>criteri di selezione</i>) l'intervento xxx non deve essere preso in considerazione	l'intervento in esame non deve essere in alcun caso preso in considerazione (evidenza affidabile che i danni sono prevalenti sui benefici)

La forza della raccomandazione riflette la misura in cui si ritiene che, nella popolazione specifica del quesito clinico, gli effetti benefici derivanti dal seguire la raccomandazione superino gli effetti indesiderati (o viceversa per le raccomandazioni negative).

- ✓ Quando si decide per una raccomandazione “forte” si deve essere certi dei fattori che influenzano la forza della raccomandazione.
 - una raccomandazione “forte” dovrebbe essere riservata a situazioni nelle quali si è molto convinti che la maggioranza dei soggetti che ricevono l'intervento oggetto della raccomandazione ottengono un beneficio.
- ✓ Quando esiste incertezza sul rapporto beneficio/danno, o quando le informazioni rilevanti che influenzano la forza della raccomandazione non sono disponibili o non sono chiare, si dovrebbe optare per una raccomandazione “condizionata”.
 - le raccomandazioni “condizionate” sono quelle per cui gli effetti benefici probabilmente prevalgono sugli effetti dannosi (o viceversa per le raccomandazioni a sfavore) ma c'è ancora una non trascurabile incertezza.
 - una raccomandazione “condizionata” può implicare che si debba valutare attentamente in quali condizioni o a quali pazienti proporre il trattamento, essendo ancora almeno in parte incerto il bilancio beneficio/danno. In presenza di una raccomandazione condizionata, si devono cioè considerare attentamente le condizioni specifiche del paziente e del contesto assistenziale, così come le preferenze e i valori individuali espressi dal malato.

3.1. Tabelle sinottiche raccomandazioni cliniche

Le raccomandazioni vengono presentate in tabelle. Nel caso le evidenze a supporto rimangano valutate secondo criteri SIGN, lo sfondo della riga d'intestazione della tabella è verde (**Tab.7**).

Nel caso di evidenze a supporto di raccomandazioni nuove o precedentemente valutate con il metodo SIGN, ma che richiedono degli aggiornamenti, dal 2016 le evidenze a supporto vengono valutate secondo le dimensioni suggerite dal GRADE, senza effettuare tutto il processo formale GRADE (strategia di ricerca, votazioni sull'importanza degli outcome, bilancio beneficio/danno e forza della raccomandazione) e lo sfondo della riga d'intestazione della tabella diverrà arancione (**Tab.8**).

Tab.7: Tabella sinottica di una raccomandazione SIGN

Qualità dell'evidenza SIGN	Raccomandazione clinica	Forza della raccomandazione clinica
B	Nel paziente oncologico in fase avanzata di malattia, con dolore di diversa etiologia, la somministrazione di FANS e paracetamolo può essere presa in considerazione, per periodi limitati e con attenzione ai possibili effetti collaterali. (3) ⁵	Condizionata a favore

Tab.8: Tabella sinottica di una raccomandazione dal 2016

Qualità globale delle evidenze	Raccomandazione clinica	Forza della raccomandazione clinica
ALTA	Nei pazienti affetti da melanoma inoperabile o metastatico (stadio IIIc o IV) in presenza di mutazione BRAF V600, il trattamento con BRAF inibitore + MEK inibitore dovrebbe essere preso in considerazione.	Forte a favore

Tab.9: Tabella sinottica di raccomandazione GRADE

QUESITO xx:
RACCOMANDAZIONE:
Forza della raccomandazione:
Motivazioni/Commenti al bilancio Beneficio/Danno:

⁵ A fianco di ogni raccomandazione è utile inserire la o le referenze che sottendono a tale raccomandazione

*Sono state rilevate le seguenti limitazioni:
Conclusioni per motivare il bilancio beneficio/danno:*

Implicazioni per le ricerche future:

Certezza delle Prove

La certezza delle prove è stata giudicata per i seguenti motivi:

Certezza globale delle prove:

COI:

3.2. GRADE-Adolopment

Qualora esistano già in letteratura Linee Guida di alta qualità rispondenti ai quesiti PICO di interesse per il Panel e sulla base di requisiti di credibilità, stato di aggiornamento, accettabilità e applicabilità al contesto culturale e organizzativo, ogni Panel può decidere se accettare o modificare intere LG o soltanto specifiche raccomandazioni. Come citato nel Manuale Metodologico dell'Istituto Superiore di Sanità (al quale si rimanda <https://snlg.iss.it/?p=176>) e dall'estensione del metodo GRADE (GRADE-ADOLOPMENT <http://www.gradeworkinggroup.org>) "Dopo aver valutato la corrispondenza tra quesiti e raccomandazioni disponibili o evidenze emerse da RS si procede con il completamento o la rivalutazione dei giudizi derivati dall'applicazione del GRADE Evidence-to-Decision (EtD) framework. Se la raccomandazione è simile a quella di riferimento la si adotta, altrimenti la si adatta al contesto. L'adozione o l'adattamento di una raccomandazione richiedono spesso aggiornamenti di Revisioni Sistematiche esistenti. Se non sono disponibili evidenze o raccomandazioni, viene sviluppata una nuova raccomandazione, sempre applicando il GRADE EtD framework."

4. SISTEMA NAZIONALE LINEE GUIDA

Il 7 maggio 2018 l'Istituto Superiore di sanità ha presentato il nuovo Sistema Nazionale Linee Guida (SNLG), che diventa l'unico punto di accesso per cittadini e operatori sanitari a linee guida di pratica clinica validate dall'Istituto, come previsto dalla Legge 24/2017 sulla responsabilità professionale.

Come riportato nella pagina ufficiale del nuovo SNLG (<https://snlg.iss.it/>) potranno essere inserite Linee Guida che rispettano gli standard metodologici e di stesura.

Il **Centro Nazionale per l'Eccellenza clinica, la Qualità e la Sicurezza delle Cure (CNEC)** sarà il "garante metodologico e indipendente per la valutazione di LG prodotte da terzi e per la produzione di LG di buona qualità, informate dalle migliori evidenze disponibili e rispondenti ai bisogni di salute del Paese sulla base di criteri di rilevanza e impatto clinico, economico e sociale."

Gli standard metodologici a cui si fa riferimento sono:

- ✓ Per il reporting: AGREE reporting scaricabile in italiano al seguente link: <https://www.evidence.it/articoli/pdf/e1000146.pdf>
- ✓ Per la qualità metodologica: AGREE II scaricabile in italiano al seguente link: https://www.agreerust.org/wp-content/uploads/2013/06/AGREE_II_Italian.pdf

L'Istituto Superiore di Sanità ha inoltre prodotto un suo manuale metodologico dove vengono riportate gli elementi di metodologia ritenuti fondamentali per far sì che la Linea Guida venga accettata e rientri nel nuovo SNLG.

In particolare, il CNEC, dopo aver valutato in un primo step il reporting della Linea Guida, passerà alla valutazione metodologica della stessa. Solo le Linee Guida che otterranno globalmente un punteggio $\geq 70\%$ dello strumento AGREE II e un punteggio $\geq 0\%$ nelle dimensioni 3 (rigore metodologico) e 6 (indipendenza editoriale) potranno essere accettate.

5. CRITICAL APPRAISAL

Di seguito vengono riportati in **Tab.10** e **Tab.11** gli elementi principali che potenzialmente possono influenzare la qualità dei disegni degli studi RCT e osservazionali, rispettivamente. Nella seconda colonna sono riportate le sezioni specifiche dei lavori scientifici dove cercare le informazioni.

Tab.10: Critical appraisal RCT/Revisioni sistematiche (meta-analisi)

RECLUTAMENTO: rappresentatività dei pazienti	
I soggetti inclusi sono rappresentativi della popolazione target (popolazione a cui si riferisce la raccomandazione)?	Cercare le informazioni nella sezione dei metodi
ALLOCAZIONE: allocazione dei pazienti ai gruppi di trattamento	
È presente la descrizione di come è stata generata la sequenza di randomizzazione? Viene dichiarato come la sequenza di randomizzazione è stata nascosta? La randomizzazione ha prodotto 2 gruppi bilanciati?	Cercare le informazioni nella sezione dei metodi (prime due) Cercare nella tabella delle caratteristiche al baseline tra i gruppi o nei risultati.
CONDUZIONE DELLO STUDIO: durante lo svolgimento dello studio i co-interventi sono stati uguali nei 2 o più gruppi?	
Descrivere se sono emerse differenze nei protocolli seguiti dai 2 gruppi escluso ovviamente l'intervento in oggetto: sbilanciamento di trattamenti addizionali, test o altre misurazioni.	Cercare le informazioni nella sezione dei metodi.
FOLLOW-UP: lunghezza accettabile o troppo breve.	
Pazienti persi al follow-up > 20%, oppure sbilanciamento nei due gruppi. I pz sono stati analizzati nel gruppo in cui erano stati randomizzati -> analisi per intention to treat. Analisi ad interim, chiusura precoce dello studio.	Cercare le informazioni nei risultati, oppure nella flow-chart proposta dal CONSORT.
MISURAZIONE DEGLI OUTCOME: I pz e valutatori erano in cieco rispetto al trattamento? Le misurazioni (outcome) erano oggettive o soggettive?	
Le misure soggettive sono più a rischio di essere influenzate dall'assenza di cecità dei valutatori o dei pz.	Cercare le informazioni nei metodi. NB: In oncologia spesso non viene applicato il double/triple blind perché difficilmente fattibile (effetti collaterali specifici, chirurgia, etc.). Tuttavia, queste problematiche non devono essere una scusante per non mettere in atto tutti gli sforzi possibili per introdurre la cecità per interventi e outcome dove è possibile farlo.
Elementi relativi alla valutazione delle revisioni sistematiche con o senza meta-analisi	
QUALITA' STUDI INCLUSI: la loro validità è stata valutata correttamente?	
Gli studi inclusi dovrebbero essere stati valutati indipendentemente da due revisori, dovrebbe essere specificato il metodo con cui è stata effettuata un'analisi dei rischi di bias e nella discussione i risultati dovrebbero essere letti alla luce anche della qualità metodologica degli studi inclusi	Cercare le informazioni nella sezione dei metodi per capire gli strumenti di valutazione, nella sezione dei risultati per ottenere un quadro generale (o in tabelle) della valutazione di qualità e nella sezione della discussione.
SINTESI DEI RISULTATI: Sono stati utilizzati metodi appropriati per la sintesi dei risultati (tabelle, forest plot..)?	
Se la revisione sistematica si conclude con una meta-analisi, i risultati dovrebbero essere presentati come un "forest plot" (figura tipica delle meta-analisi)	Cercare le informazioni nella sezione dei risultati, in particolare nelle figure
ETERogeneità DEI RISULTATI: I risultati degli studi sono simili tra loro?	
Idealmente, i risultati dei differenti studi inclusi dovrebbero essere simili od omogenei. Se esiste eterogeneità gli autori dovrebbero specificare i	Cercare le informazioni nella sezione dei risultati, in particolare nelle figure (Q-test, I ²), o nel testo (analisi per sottogruppi, analisi di sensibilità, meta-

metodi con cui è stata analizzata ed esplorata	regressioni)
--	--------------

Tab.11: *Critical appraisal studi osservazionali (coorte, caso-controllo)*

STUDI DI COORTE	STUDI CASO-CONTROLLO
I soggetti inclusi sono rappresentativi della popolazione target (popolazione a cui si riferisce la raccomandazione)? Cercare le informazioni nella sezione dei metodi	
RECLUTAMENTO	
Confrontabilità delle popolazioni (unica differenza = fattore di rischio oggetto di studio)	I Casi e i Controlli sono ricavati da popolazioni confrontabili Medesimi criteri di esclusione per i Casi e per i Controlli
MANTENIMENTO	
Adeguate percentuale di soggetti accettanti / soggetti invitati	Non differenza tra la percentuale di Casi e di Controlli rispetto ai soggetti eleggibili
MISURAZIONE	
Affidabilità della rilevazione del fattore di rischio Standardizzazione e affidabilità nella rilevazione dell'outcome di interesse clinico (in cieco rispetto al fattore di rischio)	Standardizzazione e affidabilità nella rilevazione del fattore di esposizione (in cieco rispetto al fattore di esposizione)
FOLLOW-UP	
Contenimento dei drop-out	
CONFONDIMENTO	
Identificazione dei possibili fattori di confondimento Fare le opportune considerazioni rispetto a come il fattore di confondimento può influire sulla dimensione e direzione dell'effetto osservato	Identificazione dei possibili fattori di confondimento Fare le opportune considerazioni rispetto a come il fattore di confondimento può influire sulla dimensione e direzione dell'effetto osservato
ASSOCIAZIONE	
Probabile nesso di causalità	Probabile nesso di causalità

Per approfondimenti in merito suggeriamo di fare riferimento alle seguenti scale o checklist formali:

AMSTAR: a measurement tool to assess the methodological quality of **systematic reviews**, 2007 Shea et al. Si tratta di uno strumento di 11 items validati per misurare la qualità metodologica di una revisione sistematica.

PRISMA: Preferred Reporting Items for **Systematic Reviews and Meta-Analyses**: 2009 Moher et al. Si tratta di una checklist con 27 items nata per supportare gli autori nel reporting di una revisione sistematica ma può essere anche utilizzata come guida per fare un critical appraisal di una meta-analisi.

CONSORT 2010: Explanation and Elaboration: updated guidelines for reporting parallel group **randomised trials**, 2010 David Moher et al. Si tratta di uno strumento utile a valutare la qualità del reporting di RCT, sono disponibili varianti di questo strumento per interventi non farmacologici e studi di non-inferiorità.

RISK OF BIAS: per la valutazione del rischio di bias in studi randomizzati e controllati. Disponibile sul sito della Cochrane Collaboration al seguente link: <http://handbook.cochrane.org>.

NEWCASTLE-OTTAWA SCALE: per la valutazione delle evidenze derivanti da studi osservazionali (di coorte, caso-controllo, cross-sectional). Disponibile al link: http://www.ohri.ca/programs/clinical_epidemiology/oxford.asp.

STROBE: linee guida per il reporting di studi osservazionali

STARD: linee guida per il reporting di studi di accuratezza diagnostica

QUADAS-2: per la valutazione delle revisioni sistematiche di accuratezza diagnostica

EQUATOR network: Per quanto riguarda la valutazione metodologica di disegni di studio diversi da RCT/ revisioni sistematiche di RCT suggeriamo di fare riferimento al sito <http://www.equator-network.org>. Il progetto raccoglie diversi strumenti per valutare la qualità del reporting dei diversi disegni di studio.

6. Voci bibliografiche

Le voci bibliografiche andranno inserite alla fine del capitolo (dopo gli algoritmi). Resta a discrezione del gruppo scegliere se numerarle in maniera progressiva (esempio: da 1 a N.) o se numerarle suddividendole per paragrafi ripartendo da 1 nella numerazione (esempio: Capitolo 1: dal n.1 al n.22; Capitolo 2 dal n. 1 al n. 13, ecc.)

È preferibile utilizzare il metodo “Vancouver” (quello utilizzato da Pubmed) vedi esempio riportato di seguito.

Link: <https://subjects.library.manchester.ac.uk/referencing/referencing-vancouver>

Esempio

Bracarda S, Porta C, Boni C, Santoro A, Mucciarini C, Pazzola A, Cortesi E, Gasparro D, Labianca R, Di Costanzo F, Falcone A, Cinquini M, Caserta C, Paglino C, De Angelis V. Could interferon still play a role in metastatic renal cell carcinoma? A randomized study of two schedules of sorafenib plus interferon-alpha 2a (RAPSODY). *Eur Urol.* 2013 Feb;63(2):254-61. doi: 10.1016/j.eururo.2012.08.027. Epub 2012 Aug 23. PubMed PMID: 22964169.



Appendice 4: Commenti revisori esterni



NOME REVISORE	REVISIONE PROPOSTA	OPINIONE DEL PANEL DEGLI ESTENSORI
Marco Cascella	A) Modifiche stilistiche B) Modifica testo qualità delle prove e suggerimenti bibliografici	A) Accettate B) Non accettata
Vittorio Franciosi	Nessuna modifica	
Franco Mariangeli	A) Modifiche stilistiche B) Suggesto inserimento lavoro non citato	A) Accettate B) Non accettato perchè non ritenuto rilevante
Alessandro Vittori	A) Modifiche stilistiche	A) Accettate



Appendice 5: Conflitti di interesse





Dichiarazione Pubblica sul conflitto di interessi

allegato al Regolamento per dichiarazione e regolamentazione degli eventuali conflitti di interessi (app. CD 26/10/17)

Nome.....AUGUSTO

Cognome...CARACENI

Qualifica...DIRETTORE S.C. CURE PALLIATIVE, TERAPIA DEL DOLORE E RIABILITAZIONE

Ente di appartenenza...FONDAZIONE IRCCS ISTITUTO NAZIONALE DEI TUMORI

Impiego dell'industria farmaceutica nel corso degli ultimi cinque anni: tutte le attività svolte (direttamente o indirettamente) per ditte farmaceutiche (o per loro conto; in questo caso, specificare il proprio ruolo e le attività svolte e indicare, il nome del prodotto e la natura del lavoro svolto), sia che tali attività abbiano comportato o meno remunerazione regolare o occasionale, in denaro oppure in natura, fra le quali:

- partecipazione al processo decisionale interno di una ditta farmaceutica (p. es. partecipazione al consiglio di amministrazione, direzione esecutiva o non esecutiva);

...//.....

...//.....

...//.....

- appartenenza permanente o temporanea al personale di una ditta farmaceutica. Altre attività svolte all'interno di una ditta farmaceutica. Altre attività svolte all'interno di una ditta farmaceutica (p. es. tirocinio) sono egualmente soggette a dichiarazione.

...//.....

...//.....

...//.....

- lavoro di consulenza o di altro genere, appaltato da ditte farmaceutiche.

**Pfizer/Eli Lilly Italia Spa (2020) ; Angelini (2019) ; Shionogi (2019) ; Molteni ; Kyowa Kirin (2019);
Institute de Recherche « Pierre Fabre» (2016) ; Sandoz International GmbH (2016)**

...//.....

...//.....

Interessi finanziari nel capitale di un'industria farmaceutica:

Nome dell'industria: ...//.....

Tipo di azione: ...//.....Numero di azioni: ...//.....

Altri rapporti con l'industria farmaceutica: ogni tipo di assistenza e sostegno ricevuto dall'industria durante i precedenti 2 anni, comprendente o meno i benefici pecuniari o materiali, diretti o indiretti, del tipo:

- borse di studio o di ricerca istituite dall'industria

Molteni & C Soc Esercizio Spa (2015-2019) ; Ipsen (2015-2019)

- fellowship o sponsorizzazioni sovvenzionate dall'industria farmaceutica.


...//.....
...//.....
...//.....

Altri interessi o fatti si stimino debbano essere portati a conoscenza, ivi compresi elementi relativi ai componenti del nucleo familiare sono: il coniuge, il(la) compagno(a) e i figli a carico che vivono sotto lo stesso tetto dell'interessato. Non è necessario menzionare il nome di tali persone:

...//.....
...//.....
...//.....

Il sottoscritto dichiara di non detenere, a sua conoscenza, altri interessi diretti o indiretti nell'industria farmaceutica oltre a quelli summenzionati.

Dichiara inoltre *che* si impegna a presentare una nuova dichiarazione pubblica di interessi qualora dovessero risultare nuovi o ulteriori interessi, tali da dover essere portati a conoscenza.

In fede...  Data... 07/01/2021.....



Dichiarazione Pubblica sul conflitto di interessi

allegato al Regolamento per dichiarazione e regolamentazione degli eventuali conflitti di interessi (app. CD 26/10/17)

Nome..... EMILIANO
Cognome..... TAMBURINI
Qualifica..... DIREGENTE MEDICO
Eute di appartenenza..... OSPEDALE CARDINAL G. PANICO

Impiego dell'industria farmaceutica nel corso degli ultimi cinque anni: tutte le attività svolte (direttamente o indirettamente) per ditte farmaceutiche (o per loro conto; in questo caso, specificare il proprio ruolo e le attività svolte e indicare, il nome del prodotto e la natura del lavoro svolto), sia che tali attività abbiano comportato o meno remunerazione regolare o occasionale, in denaro oppure in natura, fra le quali:

partecipazione al processo decisionale interno di una ditta farmaceutica (p. es. partecipazione al consiglio di amministrazione, direzione esecutiva o non esecutiva);

.....
.....
.....

appartenenza permanente o temporanea al personale di una ditta farmaceutica. Altre attività svolte all'interno di una ditta farmaceutica. Altre attività svolte all'interno di una ditta farmaceutica (p. es. tirocinio) sono egualmente soggette a dichiarazione.

.....
.....
.....

lavoro di consulenza o di altro genere, appaltato da ditte farmaceutiche.
BAYER, AMGEN, SERVIER, ROCHE, SANDOZ
MERCK

.....
.....

Interessi finanziari nel capitale di un'industria farmaceutica:

Nome dell'industria:.....

Tipo di azione:.....Numero di azioni:.....

.....

.....

.....

Altri rapporti con l'industria farmaceutica: ogni tipo di assistenza e sostegno ricevuto dall'industria durante i precedenti 2 anni, comprendente o meno i benefici pecuniari o materiali, diretti o indiretti, del tipo:

borse di studio o di ricerca istituite dall'industria

.....

.....

.....

fellowship o sponsorizzazioni sovvenzionate dall'industria farmaceutica.

.....

.....

.....

.....

Altri interessi o fatti si stimino debbano essere portati a conoscenza, ivi compresi elementi relativi ai componenti del nucleo familiare sono: il coniuge, il(la) compagno(a) e i figli a carico che vivono sotto lo stesso tetto dell'interessato. Non è necessario menzionare il nome di tali persone:

.....

.....

.....

Il sottoscritto dichiara di non detenere, a sua conoscenza, altri interessi diretti o indiretti nell'industria farmaceutica oltre a quelli summenzionati.

Dichiara inoltre *che* si impegna a presentare una nuova dichiarazione pubblica di interessi qualora dovessero risultare nuovi o ulteriori interessi, tali da dover essere portati a conoscenza.

In fede Guido Landi data 30/12/2020



Dichiarazione Pubblica sul conflitto di interessi

allegato al Regolamento per dichiarazione e regolamentazione degli eventuali conflitti di interessi (app. CD 26/10/17)

Nome..... VITTORIA
Cognome..... ZAGONEL
Qualifica..... DIRETTORE ONCOLOGIA 1
Ente di appartenenza..... ISTITUTO ONCOLOGICO VOLETO IRCCS

Impiego dell'industria farmaceutica nel corso degli ultimi cinque anni: tutte le attività svolte (direttamente o indirettamente) per ditte farmaceutiche (o per loro conto; in questo caso, specificare il proprio ruolo e le attività svolte e indicare, il nome del prodotto e la natura del lavoro svolto), sia che tali attività abbiano comportato o meno remunerazione regolare o occasionale, in denaro oppure in natura, fra le quali:

- partecipazione al processo decisionale interno di una ditta farmaceutica (p. es. partecipazione al consiglio di amministrazione, direzione esecutiva o non esecutiva);

.....
.....
.....

- appartenenza permanente o temporanea al personale di una ditta farmaceutica. Altre attività svolte all'interno di una ditta farmaceutica. Altre attività svolte all'interno di una ditta farmaceutica (p. es. tirocinio) sono egualmente soggette a dichiarazione.

.....
.....
.....

- lavoro di consulenza o di altro genere, appaltato da ditte farmaceutiche.
CONSULTING OR ADVISORY ROLE: BMS, MSD, Eisai, ITALFARMACO
SPEAKERS' BUREAU: ROCHE, BMS, ASTELLAS PHARMA, SERVIER,
ASTRAZENECA, MSD, JANSSEN, IPSEN.

RESEARCH FUNDING: BAYER, ROCHE, LILLY, ASTRAZENECA, BMS,
IPSEN, ASTELLAS PHARMA
TRAVEL, ACCOMODATIONS, EXTENSES: BAYER, ROCHE, SEWIGR

Interessi finanziari nel capitale di un'industria farmaceutica:

Nome dell'industria:..... *MS*

Tipo di azione:..... Numero di azioni:.....

Altri rapporti con l'industria farmaceutica: ogni tipo di assistenza e sostegno ricevuto dall'industria durante i precedenti 2 anni, comprendente o meno i benefici pecuniari o materiali, diretti o indiretti, del tipo:

- borse di studio o di ricerca istituite dall'industria

.....
.....
.....

- fellowship o sponsorizzazioni sovvenzionate dall'industria farmaceutica.

ved' allegato Col

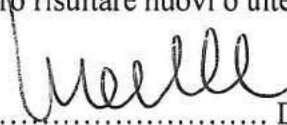
.....
.....
.....

Altri interessi o fatti si stimino debbano essere portati a conoscenza, ivi compresi elementi relativi ai componenti del nucleo familiare sono: il coniuge, il(la) compagno(a) e i figli a carico che vivono sotto lo stesso tetto dell'interessato. Non è necessario menzionare il nome di tali persone:

.....
.....
.....

Il sottoscritto dichiara di non detenere, a sua conoscenza, altri interessi diretti o indiretti nell'industria farmaceutica oltre a quelli summenzionati.

Dichiara inoltre *che* si impegna a presentare una nuova dichiarazione pubblica di interessi qualora dovessero risultare nuovi o ulteriori interessi, tali da dover essere portati a conoscenza.

In fede.....  Data..... 20/01/2021

This is a disclosure report of your financial relationships with for-profit health care companies. Please keep your disclosure current and visit coi.asco.org to make any updates or revisions.

All relationships are considered compensated. Relationships are self-held unless otherwise noted. I = Immediate Family Member, Inst = My Institution

Employment

No Relationships to Disclose

Leadership

No Relationships to Disclose

Stock and Other Ownership Interests

No Relationships to Disclose

Honoraria

No Relationships to Disclose

Consulting or Advisory Role

Company: Bristol-Myers Squibb

Recipient: You

Company: MSD

Recipient: You

Company: Eisai

Recipient: You

Company: ITALFARMACO

Recipient: You

Speakers' Bureau

Company: Roche

Recipient: You

Company: Bristol-Myers Squibb

Recipient: You

Company: Astellas Pharma

Recipient: You

Company: SERVIER

Recipient: You

Company: AstraZeneca

Recipient: You

Company: MSD

Recipient: You

Company: JANSEN

Recipient: You

Company: IPSEN

Recipient: You

Research Funding

Company: Bayer

Recipient: Your Institution

Company: Roche

Recipient: Your Institution

Company: Lilly

Recipient: Your Institution

Company: Astra Zeneca

Recipient: Your Institution

Company: BMS

Recipient: Your Institution

Company: Ipsen

Recipient: Your Institution

Company: Astellas Pharma

Recipient: Your Institution

Patents, Royalties, Other Intellectual Property

No Relationships to Disclose

Expert Testimony

No Relationships to Disclose

Travel, Accommodations, Expenses

Company: Bayer

Recipient: You

Company: Roche

Recipient: You

Company: SERVIER

Recipient: You

Other Relationship

No Relationships to Disclose

(OPTIONAL) Uncompensated Relationships

No Relationships to Disclose

(OPTIONAL) Open Payments Link

No Relationships to Disclose



Dichiarazione Pubblica sul conflitto di interessi

allegato al Regolamento per dichiarazione e regolamentazione degli eventuali conflitti di interessi (app. CD 26/10/17)

Nome..... MARCO CESARE
Cognome..... MALTONI
Qualifica..... PROF. ASSOCIATO STRAORDINARIO
Ente di appartenenza..... UNI BO

Impiego dell'industria farmaceutica nel corso degli ultimi cinque anni: tutte le attività svolte (direttamente o indirettamente) per ditte farmaceutiche (o per loro conto; in questo caso, specificare il proprio ruolo e le attività svolte e indicare, il nome del prodotto e la natura del lavoro svolto), sia che tali attività abbiano comportato o meno remunerazione regolare o occasionale, in denaro oppure in natura, fra le quali:

- partecipazione al processo decisionale interno di una ditta farmaceutica (p. es. partecipazione al consiglio di amministrazione, direzione esecutiva o non esecutiva);

.....
.....
.....

- appartenenza permanente o temporanea al personale di una ditta farmaceutica. Altre attività svolte all'interno di una ditta farmaceutica. Altre attività svolte all'interno di una ditta farmaceutica (p. es. tirocinio) sono egualmente soggette a dichiarazione.

.....
.....
.....

- lavoro di consulenza o di altro genere, appaltato da ditte farmaceutiche.

.....
.....
.....

Interessi finanziari nel capitale di un'industria farmaceutica:

Nome dell'industria:.....

Tipo di azione:.....Numero di azioni:.....

Altri rapporti con l'industria farmaceutica: ogni tipo di assistenza e sostegno ricevuto dall'industria durante i precedenti 2 anni, comprendente o meno i benefici pecuniari o materiali, diretti o indiretti, del tipo:

- borse di studio o di ricerca istituite dall'industria

.....
.....
.....

- fellowship o sponsorizzazioni sovvenzionate dall'industria farmaceutica.


.....
.....
.....
.....

Altri interessi o fatti si stimino debbano essere portati a conoscenza, ivi compresi elementi relativi ai componenti del nucleo familiare sono: il coniuge, il(la) compagno(a) e i figli a carico che vivono sotto lo stesso tetto dell'interessato. Non è necessario menzionare il nome di tali persone:

.....
.....
.....

Il sottoscritto dichiara di non detenere, a sua conoscenza, altri interessi diretti o indiretti nell'industria farmaceutica oltre a quelli summenzionati.

Dichiara inoltre *che* si impegna a presentare una nuova dichiarazione pubblica di interessi qualora dovessero risultare nuovi o ulteriori interessi, tali da dover essere portati a conoscenza.

In fede  Data 01/03/2022



Dichiarazione Pubblica sul conflitto di interessi

allegato al Regolamento per dichiarazione e regolamentazione degli eventuali conflitti di interessi (app. CD 26/10/17)

Nome...ALESSANDRA.....

Cognome..... PIGNI.....

Qualifica.....medico.....

Ente di appartenenza.....Fondazione IRCCS Istituto Nazionale dei Tumori di Milano.....

Impiego dell'industria farmaceutica nel corso degli ultimi cinque anni: tutte le attività svolte (direttamente o indirettamente) per ditte farmaceutiche (o per loro conto; in questo caso, specificare il proprio ruolo e le attività svolte e indicare, il nome del prodotto e la natura del lavoro svolto), sia che tali attività abbiano comportato o meno remunerazione regolare o occasionale, in denaro oppure in natura, fra le quali:

- partecipazione al processo decisionale interno di una ditta farmaceutica (p. es. partecipazione al consiglio di amministrazione, direzione esecutiva o non esecutiva);

.....//.....
.....
.....

- appartenenza permanente o temporanea al personale di una ditta farmaceutica. Altre attività svolte all'interno di una ditta farmaceutica. Altre attività svolte all'interno di una ditta farmaceutica (p. es. tirocinio) sono egualmente soggette a dichiarazione.

.....//.....
.....
.....

- lavoro di consulenza o di altro genere, appaltato da ditte farmaceutiche.

.....//.....
.....
.....

Interessi finanziari nel capitale di un'industria farmaceutica:

Nome dell'industria:.....
Tipo di azione:.....Numero di azioni:.....
.....//.....
.....
.....
.....

Altri rapporti con l'industria farmaceutica: ogni tipo di assistenza e sostegno ricevuto dall'industria durante i precedenti 2 anni, comprendente o meno i benefici pecuniari o materiali, diretti o indiretti, del tipo:

- borse di studio o di ricerca istituite dall'industria
.....//.....
.....
.....
- fellowship o sponsorizzazioni sovvenzionate dall'industria farmaceutica.
.....//.....
.....
.....
.....

Altri interessi o fatti si stimino debbano essere portati a conoscenza, ivi compresi elementi relativi ai componenti del nucleo familiare sono: il coniuge, il(la) compagno(a) e i figli a carico che vivono sotto lo stesso tetto dell'interessato. Non è necessario menzionare il nome di tali persone:

.....//.....
.....
.....

Il sottoscritto dichiara di non detenere, a sua conoscenza, altri interessi diretti o indiretti nell'industria farmaceutica oltre a quelli summenzionati.

Dichiara inoltre *che* si impegna a presentare una nuova dichiarazione pubblica di interessi qualora dovessero risultare nuovi o ulteriori interessi, tali da dover essere portati a conoscenza.

In fede.....Alessandra Pigni.....Data.....08.01.2021.....





Dichiarazione Pubblica sul conflitto di interessi

allegato al Regolamento per dichiarazione e regolamentazione degli eventuali conflitti di interessi (app. CD 26/10/17)

Nome..... DAVIDE
Cognome..... TASSINARI
Qualifica..... DIRETTORE UOC ONCOLOGIA PERU
Ente di appartenenza..... AZIENDA USC REGIONA

Impiego dell'industria farmaceutica nel corso degli ultimi cinque anni: tutte le attività svolte (direttamente o indirettamente) per ditte farmaceutiche (o per loro conto; in questo caso, specificare il proprio ruolo e le attività svolte e indicare, il nome del prodotto e la natura del lavoro svolto), sia che tali attività abbiano comportato o meno remunerazione regolare o occasionale, in denaro oppure in natura, fra le quali:

- partecipazione al processo decisionale interno di una ditta farmaceutica (p. es. partecipazione al consiglio di amministrazione, direzione esecutiva o non esecutiva);

..... NO
.....
.....

- appartenenza permanente o temporanea al personale di una ditta farmaceutica. Altre attività svolte all'interno di una ditta farmaceutica. Altre attività svolte all'interno di una ditta farmaceutica (p. es. tirocinio) sono egualmente soggette a dichiarazione.

..... NO
.....
.....

- lavoro di consulenza o di altro genere, appaltato da ditte farmaceutiche.

..... NO
.....
.....

Interessi finanziari nel capitale di un'industria farmaceutica:

Nome dell'industria:.....

Tipo di azione:.....Numero di azioni:.....

NO

Altri rapporti con l'industria farmaceutica: ogni tipo di assistenza e sostegno ricevuto dall'industria durante i precedenti 2 anni, comprendente o meno i benefici pecuniari o materiali, diretti o indiretti, del tipo:

- borse di studio o di ricerca istituite dall'industria

NO

- fellowship o sponsorizzazioni sovvenzionate dall'industria farmaceutica.

NO

Altri interessi o fatti si stimino debbano essere portati a conoscenza, ivi compresi elementi relativi ai componenti del nucleo familiare sono: il coniuge, il(la) compagno(a) e i figli a carico che vivono sotto lo stesso tetto dell'interessato. Non è necessario menzionare il nome di tali persone:

NO

Il sottoscritto dichiara di non detenere, a sua conoscenza, altri interessi diretti o indiretti nell'industria farmaceutica oltre a quelli summenzionati.

Dichiara inoltre *che* si impegna a presentare una nuova dichiarazione pubblica di interessi qualora dovessero risultare nuovi o ulteriori interessi, tali da dover essere portati a conoscenza.

In fede..... Data..... 28.9.21



Dichiarazione Pubblica sul conflitto di interessi

allegato al Regolamento per dichiarazione e regolamentazione degli eventuali conflitti di interessi (app. CD 26/10/17)

Nome..... CRISTINA
Cognome..... CAIURI
Qualifica..... RESPONSABILE MEDICO NOSPICE "CASA BETANIA" TRICASE
Ente di appartenenza..... OSPEDALE CARDINALE PANICO TRICASE

Impiego dell'industria farmaceutica nel corso degli ultimi cinque anni: tutte le attività svolte (direttamente o indirettamente) per ditte farmaceutiche (o per loro conto; in questo caso, specificare il proprio ruolo e le attività svolte e indicare, il nome del prodotto e la natura del lavoro svolto), sia che tali attività abbiano comportato o meno remunerazione regolare o occasionale, in denaro oppure in natura, fra le quali:

- partecipazione al processo decisionale interno di una ditta farmaceutica (p. es. partecipazione al consiglio di amministrazione, direzione esecutiva o non esecutiva);

~~.....
.....
.....~~

- appartenenza permanente o temporanea al personale di una ditta farmaceutica. Altre attività svolte all'interno di una ditta farmaceutica. Altre attività svolte all'interno di una ditta farmaceutica (p. es. tirocinio) sono egualmente soggette a dichiarazione.

~~.....
.....
.....~~

- lavoro di consulenza o di altro genere, appaltato da ditte farmaceutiche.

~~.....
.....
.....~~

Interessi finanziari nel capitale di un'industria farmaceutica:

Nome dell'industria:.....

Tipo di azione:..... Numero di azioni:.....

.....
.....
.....

Altri rapporti con l'industria farmaceutica: ogni tipo di assistenza e sostegno ricevuto dall'industria durante i precedenti 2 anni, comprendente o meno i benefici pecuniari o materiali, diretti o indiretti, del tipo:

- borse di studio o di ricerca istituite dall'industria

.....
.....
.....

- fellowship o sponsorizzazioni sovvenzionate dall'industria farmaceutica.

.....
.....
.....
.....

Altri interessi o fatti si stimino debbano essere portati a conoscenza, ivi compresi elementi relativi ai componenti del nucleo familiare sono: il coniuge, il(la) compagno(a) e i figli a carico che vivono sotto lo stesso tetto dell'interessato. Non è necessario menzionare il nome di tali persone:

.....
.....
.....

Il sottoscritto dichiara di non detenere, a sua conoscenza, altri interessi diretti o indiretti nell'industria farmaceutica oltre a quelli summenzionati.

Dichiara inoltre *che* si impegna a presentare una nuova dichiarazione pubblica di interessi qualora dovessero risultare nuovi o ulteriori interessi, tali da dover essere portati a conoscenza.

In fede... *Paolo...* Data... *2/1/2021*.....



Dichiarazione Pubblica sul conflitto di interessi

allegato al Regolamento per dichiarazione e regolamentazione degli eventuali conflitti di interessi (app. CD 26/10/17)

Nome..... FABRIZIO
 Cognome..... DRUDI
 Qualifica..... MEDICO
 Ente di appartenenza..... AUSL ROMAGNA

Impiego dell'industria farmaceutica nel corso degli ultimi cinque anni: tutte le attività svolte (direttamente o indirettamente) per ditte farmaceutiche (o per loro conto; in questo caso, specificare il proprio ruolo e le attività svolte e indicare, il nome del prodotto e la natura del lavoro svolto), sia che tali attività abbiano comportato o meno remunerazione regolare o occasionale, in denaro oppure in natura, fra le quali:

- partecipazione al processo decisionale interno di una ditta farmaceutica (p. es. partecipazione al consiglio di amministrazione, direzione esecutiva o non esecutiva);
 NO

- appartenenza permanente o temporanea al personale di una ditta farmaceutica. Altre attività svolte all'interno di una ditta farmaceutica. Altre attività svolte all'interno di una ditta farmaceutica (p. es. tirocinio) sono egualmente soggette a dichiarazione.
 NO

- lavoro di consulenza o di altro genere, appaltato da ditte farmaceutiche.
 NO

Interessi finanziari nel capitale di un'industria farmaceutica: NO
 Nome dell'industria:.....
 Tipo di azione:..... Numero di azioni:.....

Altri rapporti con l'industria farmaceutica: ogni tipo di assistenza e sostegno ricevuto dall'industria durante i precedenti 2 anni, comprendente o meno i benefici pecuniari o materiali, diretti o indiretti, del tipo:

- borse di studio o di ricerca istituite dall'industria
 NO

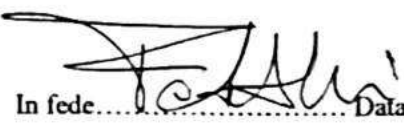
- fellowship o sponsorizzazioni sovvenzionate dall'industria farmaceutica.
 NO

.....
.....
Altri interessi o fatti si stimino debbano essere portati a conoscenza, ivi compresi elementi relativi ai componenti del nucleo familiare sono: il coniuge, il(la) compagno(a) e i figli a carico che vivono sotto lo stesso tetto dell'interessato. Non è necessario menzionare il nome di tali persone:

No

.....
.....
.....
Il sottoscritto dichiara di non detenere, a sua conoscenza, altri interessi diretti o indiretti nell'industria farmaceutica oltre a quelli summenzionati.

Dichiara inoltre *che* si impegna a presentare una nuova dichiarazione pubblica di interessi qualora dovessero risultare nuovi o ulteriori interessi, tali da dover essere portati a conoscenza.

In fede.....  Data..... 7/11/2021



Dichiarazione Pubblica sul conflitto di interessi

allegato al Regolamento per dichiarazione e regolamentazione degli eventuali conflitti di interessi (app. CD 26/10/17)

Nome..... CATERINA
Cognome..... AURILIO
Qualifica..... PROFESSORE ORDINARIO
Ente di appartenenza..... UNIVERSITA' VANVITELLI

Impiego dell'industria farmaceutica nel corso degli ultimi cinque anni: tutte le attività svolte (direttamente o indirettamente) per ditte farmaceutiche (o per loro conto; in questo caso, specificare il proprio ruolo e le attività svolte e indicare, il nome del prodotto e la natura del lavoro svolto), sia che tali attività abbiano comportato o meno remunerazione regolare o occasionale, in denaro oppure in natura, fra le quali:

- partecipazione al processo decisionale interno di una ditta farmaceutica (p. es. partecipazione al consiglio di amministrazione, direzione esecutiva o non esecutiva);

.....
.....
.....

- appartenenza permanente o temporanea al personale di una ditta farmaceutica. Altre attività svolte all'interno di una ditta farmaceutica. Altre attività svolte all'interno di una ditta farmaceutica (p. es. tirocinio) sono egualmente soggette a dichiarazione.

.....
.....
.....

- lavoro di consulenza o di altro genere, appaltato da ditte farmaceutiche.

.....
.....
.....

Interessi finanziari nel capitale di un'industria farmaceutica:

Nome dell'industria:.....

Tipo di azione:.....Numero di azioni:.....

Altri rapporti con l'industria farmaceutica: ogni tipo di assistenza e sostegno ricevuto dall'industria durante i precedenti 2 anni, comprendente o meno i benefici pecuniari o materiali, diretti o indiretti, del tipo:

- borse di studio o di ricerca istituite dall'industria

- fellowship o sponsorizzazioni sovvenzionate dall'industria farmaceutica.

Altri interessi o fatti si stimino debbano essere portati a conoscenza, ivi compresi elementi relativi ai componenti del nucleo familiare sono: il coniuge, il(la) compagno(a) e i figli a carico che vivono sotto lo stesso tetto dell'interessato. Non è necessario menzionare il nome di tali persone:

Il sottoscritto dichiara di non detenere, a sua conoscenza, altri interessi diretti o indiretti nell'industria farmaceutica oltre a quelli summenzionati.

Dichiara inoltre *che* si impegna a presentare una nuova dichiarazione pubblica di interessi qualora dovessero risultare nuovi o ulteriori interessi, tali da dover essere portati a conoscenza.

In fede. Patrizia De Vito Data 12-03-2021



Dichiarazione Pubblica sul conflitto di interessi

allegato al Regolamento per dichiarazione e regolamentazione degli eventuali conflitti di interessi (app. CD 26/10/17)

Nome..... LUIGI
Cognome..... AVANTI
Qualifica..... DIRETTORE DIPARTIMENTO ONCOLOGIA/EMATOLOGIA
Ente di appartenenza..... ALL PIACENZA

Impiego dell'industria farmaceutica nel corso degli ultimi cinque anni: tutte le attività svolte (direttamente o indirettamente) per ditte farmaceutiche (o per loro conto; in questo caso, specificare il proprio ruolo e le attività svolte e indicare, il nome del prodotto e la natura del lavoro svolto), sia che tali attività abbiano comportato o meno remunerazione regolare o occasionale, in denaro oppure in natura, fra le quali:

- partecipazione al processo decisionale interno di una ditta farmaceutica (p. es. partecipazione al consiglio di amministrazione, direzione esecutiva o non esecutiva);

..... NO
.....
.....

- appartenenza permanente o temporanea al personale di una ditta farmaceutica. Altre attività svolte all'interno di una ditta farmaceutica. Altre attività svolte all'interno di una ditta farmaceutica (p. es. tirocinio) sono egualmente soggette a dichiarazione.

..... NO
.....
.....

- lavoro di consulenza o di altro genere, appaltato da ditte farmaceutiche.

..... NO
.....
.....

Interessi finanziari nel capitale di un'industria farmaceutica: NO

Nome dell'industria:.....
Tipo di azione:.....Numero di azioni:.....
.....
.....

Altri rapporti con l'industria farmaceutica: ogni tipo di assistenza e sostegno ricevuto dall'industria durante i precedenti 2 anni, comprendente o meno i benefici pecuniari o materiali, diretti o indiretti, del tipo:

- borse di studio o di ricerca istituite dall'industria
.....
.....
- fellowship o sponsorizzazioni sovvenzionate dall'industria farmaceutica.
.....
.....
.....
.....
.....
.....
.....
.....

SI che ASTRA ZENEA, MERK,
CELGENE, PFIZER, IPSEN

Altri interessi o fatti si stimino debbano essere portati a conoscenza, ivi compresi elementi relativi ai componenti del nucleo familiare sono: il coniuge, il(la) compagno(a) e i figli a carico che vivono sotto lo stesso tetto dell'interessato. Non è necessario menzionare il nome di tali persone:

No

Il sottoscritto dichiara di non detenere, a sua conoscenza, altri interessi diretti o indiretti nell'industria farmaceutica oltre a quelli summenzionati.

Dichiara inoltre che si impegna a presentare una nuova dichiarazione pubblica di interessi qualora dovessero risultare nuovi o ulteriori interessi, tali da dover essere portati a conoscenza.

In fede..... Data 13/01/21.....

Dr. CAVANNA Luigi
C. F.: CVN LGU 53A22 G535V
AZIENDA U. S. L. DI PIACENZA
Presidio Ospedaliero di Piacenza
U. O. Oncologia - Ematologia
Direttore di Dipartimento



Dichiarazione Pubblica sul conflitto di interessi

allegato al Regolamento per dichiarazione e regolamentazione degli eventuali conflitti di interessi (app. CD 26/10/17)

Nome MARCO Cognome CASCELA

Qualifica: Dirigente Medico

Ente di appartenenza: Istituto Nazionale Tumori – IRCCS – Fondazione Pascale

Il sottoscritto dichiara di NON detenere, a sua conoscenza interessi in merito a:

Impiego dell'industria farmaceutica nel corso degli ultimi cinque anni: tutte le attività svolte (direttamente o indirettamente) per ditte farmaceutiche (o per loro conto; in questo caso, specificare il proprio ruolo e le attività svolte e indicare, il nome del prodotto e la natura del lavoro svolto), sia che tali attività abbiano comportato o meno remunerazione regolare o occasionale, in denaro oppure in natura, fra le quali:

- partecipazione al processo decisionale interno di una ditta farmaceutica (p. es. partecipazione al consiglio di amministrazione, direzione esecutiva o non esecutiva);
- appartenenza permanente o temporanea al personale di una ditta farmaceutica. Altre attività svolte all'interno di una ditta farmaceutica. Altre attività svolte all'interno di una ditta farmaceutica (p. es. tirocinio) sono egualmente soggette a dichiarazione.
- lavoro di consulenza o di altro genere, appaltato da ditte farmaceutiche.

Interessi finanziari nel capitale di un'industria farmaceutica: NESSUNO

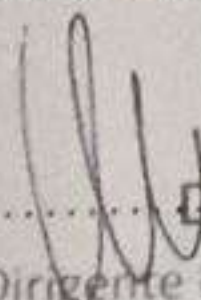
Altri rapporti con l'industria farmaceutica: ogni tipo di assistenza e sostegno ricevuto dall'industria durante i precedenti 2 anni, comprendente o meno i benefici pecuniari o materiali, diretti o indiretti, del tipo:

- borse di studio o di ricerca istituite dall'industria
- fellowship o sponsorizzazioni sovvenzionate dall'industria farmaceutica.

Altri interessi o fatti si stimino debbano essere portati a conoscenza, ivi compresi elementi relativi ai componenti del nucleo familiare sono: il coniuge, il(la) compagno(a) e i figli a carico che vivono sotto lo stesso tetto dell'interessato.

Il sottoscritto dichiara di non detenere, a sua conoscenza, altri interessi diretti o indiretti nell'industria farmaceutica oltre a quelli summenzionati.

Dichiara inoltre *che* si impegna a presentare una nuova dichiarazione pubblica di interessi qualora dovessero risultare nuovi o ulteriori interessi, tali da dover essere portati a conoscenza.

In fede.....  Data: 05/03/2021

Dirigente Medico I Livello S.C. Anestesiologia
Rianimazione e Terapia Antalgica
IRCCS Fondazione Pascale
NA 28309



Dichiarazione Pubblica sul conflitto di interessi

allegato al Regolamento per dichiarazione e regolamentazione degli eventuali conflitti di interessi (app. CD 26/10/17)

Nome..... ARTURO

Cognome..... QUATO

Qualifica..... Direttore S.C. Anestesia, Rianimazione e T. Antalgica

Ente di appartenenza..... IRCCS Fondazione Pascale - Napoli

Impiego dell'industria farmaceutica nel corso degli ultimi cinque anni: tutte le attività svolte (direttamente o indirettamente) per ditte farmaceutiche (o per loro conto; in questo caso, specificare il proprio ruolo e le attività svolte e indicare, il nome del prodotto e la natura del lavoro svolto), sia che tali attività abbiano comportato o meno remunerazione regolare o occasionale, in denaro oppure in natura, fra le quali:

- partecipazione al processo decisionale interno di una ditta farmaceutica (p. es. partecipazione al consiglio di amministrazione, direzione esecutiva o non esecutiva);

.....
.....
.....

- appartenenza permanente o temporanea al personale di una ditta farmaceutica. Altre attività svolte all'interno di una ditta farmaceutica. Altre attività svolte all'interno di una ditta farmaceutica (p. es. tirocinio) sono egualmente soggette a dichiarazione.

.....
.....
.....

- lavoro di consulenza o di altro genere, appaltato da ditte farmaceutiche.

.....
.....
.....

Interessi finanziari nel capitale di un'industria farmaceutica:

.....
.....

Nome dell'industria:.....

Tipo di azione:.....Numero di azioni:.....

.....
.....
.....

Altri rapporti con l'industria farmaceutica: ogni tipo di assistenza e sostegno ricevuto dall'industria durante i precedenti 2 anni, comprendente o meno i benefici pecuniari o materiali, diretti o indiretti, del tipo:

- borse di studio o di ricerca istituite dall'industria

.....
.....
.....

- fellowship o sponsorizzazioni sovvenzionate dall'industria farmaceutica.

.....
G. RUNENTHAL
ANGELINI
MOLTENI
.....
.....

Altri interessi o fatti si stimino debbano essere portati a conoscenza, ivi compresi elementi relativi ai componenti del nucleo familiare sono: il coniuge, il(la) compagno(a) e i figli a carico che vivono sotto lo stesso tetto dell'interessato. Non è necessario menzionare il nome di tali persone:

.....
.....
.....

Il sottoscritto dichiara di non detenere, a sua conoscenza, altri interessi diretti o indiretti nell'industria farmaceutica oltre a quelli summenzionati.

Dichiara inoltre *che* si impegna a presentare una nuova dichiarazione pubblica di interessi qualora dovessero risultare nuovi o ulteriori interessi, tali da dover essere portati a conoscenza.

In fede..... Data.....
Autunno
Autunno
8.11.2021



Dichiarazione Pubblica sul conflitto di interessi

allegato al Regolamento per dichiarazione e regolamentazione degli eventuali conflitti di interessi (app. CD 26/10/17)

Nome VITTORIO
Cognome FRANCIOSI
Qualifica DIRIGENTE MEDICO DI ONCOLOGIA
Ente di appartenenza AOU DI PARMA

Impiego dell'industria farmaceutica nel corso degli ultimi cinque anni: tutte le attività svolte (direttamente o indirettamente) per ditte farmaceutiche (o per loro conto; in questo caso, specificare il proprio ruolo e le attività svolte e indicare, il nome del prodotto e la natura del lavoro svolto), sia che tali attività abbiano comportato o meno remunerazione regolare o occasionale, in denaro oppure in natura, fra le quali: **NESSUNO**

Altri rapporti con l'industria farmaceutica: ogni tipo di assistenza e sostegno ricevuto dall'industria durante i precedenti 2 anni, comprendente o meno i benefici pecuniari o materiali, diretti o indiretti, del tipo: **NESSUNO**

Altri interessi o fatti si stimino debbano essere portati a conoscenza, ivi compresi elementi relativi ai componenti del nucleo familiare sono: il coniuge, il(la) compagno(a) e i figli a carico che vivono sotto lo stesso tetto dell'interessato. Non è necessario menzionare il nome di tali persone: **NESSUNO**

Il sottoscritto dichiara di non detenere, a sua conoscenza, altri interessi diretti o indiretti nell'industria farmaceutica oltre a quelli summenzionati.

Dichiara inoltre *che* si impegna a presentare una nuova dichiarazione pubblica di interessi qualora dovessero risultare nuovi o ulteriori interessi, tali da dover essere portati a conoscenza.

In fede

VITTORIO FRANCIOSI

A handwritten signature in black ink, appearing to read "Vittorio Franciosi", written over the printed name.

Data PARMA 8.1.2021



Dichiarazione Pubblica sul conflitto di interessi

allegato al Regolamento per dichiarazione e regolamentazione degli eventuali conflitti di interessi (app. CD 26/10/17)

Nome...Pierangelo

Cognome Lora Aprile.....

Qualifica...Medico di Medicina Generale

Ente di appartenenza...Società Italiana di Medicina Generale

Impiego dell'industria farmaceutica nel corso degli ultimi cinque anni: tutte le attività svolte (direttamente o indirettamente) per ditte farmaceutiche (o per loro conto; in questo caso, specificare il proprio ruolo e le attività svolte e indicare, il nome del prodotto e la natura del lavoro svolto), sia che tali attività abbiano comportato o meno remunerazione regolare o occasionale, in denaro oppure in natura, fra le quali:

- partecipazione al processo decisionale interno di una ditta farmaceutica (p. es. partecipazione al consiglio di amministrazione, direzione esecutiva o non esecutiva);

.....
.....
.....

- appartenenza permanente o temporanea al personale di una ditta farmaceutica. Altre attività svolte all'interno di una ditta farmaceutica. Altre attività svolte all'interno di una ditta farmaceutica (p. es. tirocinio) sono egualmente soggette a dichiarazione.

.....
.....
.....

- lavoro di consulenza o di altro genere, appaltato da ditte farmaceutiche.

.....
.....
.....

Interessi finanziari nel capitale di un'industria farmaceutica:

.....

Nome dell'industria:.....

Tipo di azione:.....Numero di azioni:.....

.....

.....

.....

Altri rapporti con l'industria farmaceutica: ogni tipo di assistenza e sostegno ricevuto dall'industria durante i precedenti 2 anni, comprendente o meno i benefici pecuniari o materiali, diretti o indiretti, del tipo:

- borse di studio o di ricerca istituite dall'industria

.....

.....

.....

- fellowship o sponsorizzazioni sovvenzionate dall'industria farmaceutica.

.....

.....

.....

.....

Altri interessi o fatti si stimino debbano essere portati a conoscenza, ivi compresi elementi relativi ai componenti del nucleo familiare sono: il coniuge, il(la) compagno(a) e i figli a carico che vivono sotto lo stesso tetto dell'interessato. Non è necessario menzionare il nome di tali persone:

.....

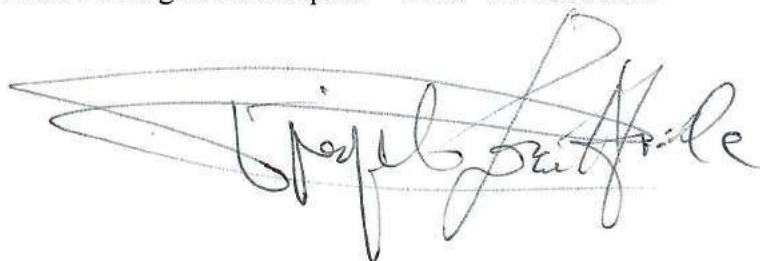
.....

.....

Il sottoscritto dichiara di non detenere, a sua conoscenza, altri interessi diretti o indiretti nell'industria farmaceutica oltre a quelli summenzionati.

Dichiara inoltre *che* si impegna a presentare una nuova dichiarazione pubblica di interessi qualora dovessero risultare nuovi o ulteriori interessi, tali da dover essere portati a conoscenza.

In fede Pierangelo Lora Aprile Data 8 Marzo 2021





Dichiarazione Pubblica sul conflitto di interessi

allegato al Regolamento per dichiarazione e regolamentazione degli eventuali conflitti di interessi (app. CD 26/10/17)

Nome... MARIA CATERINA

Cognome... PACE

Qualifica... PROF. ORDINARIO DI ANESTESIA e RIANIMAZIONE

Ente di appartenenza... UNIVERSITA' DELLA CAMPANIA "L. VANVITELLI"

Impiego dell'industria farmaceutica nel corso degli ultimi cinque anni: tutte le attività svolte (direttamente o indirettamente) per ditte farmaceutiche (o per loro conto; in questo caso, specificare il proprio ruolo e le attività svolte e indicare, il nome del prodotto e la natura del lavoro svolto), sia che tali attività abbiano comportato o meno remunerazione regolare o occasionale, in denaro oppure in natura, fra le quali:

- partecipazione al processo decisionale interno di una ditta farmaceutica (p. es. partecipazione al consiglio di amministrazione, direzione esecutiva o non esecutiva);

.....
.....
.....

- appartenenza permanente o temporanea al personale di una ditta farmaceutica. Altre attività svolte all'interno di una ditta farmaceutica. Altre attività svolte all'interno di una ditta farmaceutica (p. es. tirocinio) sono egualmente soggette a dichiarazione.

.....
.....
.....

- lavoro di consulenza o di altro genere, appaltato da ditte farmaceutiche.

.....
.....
.....

Interessi finanziari nel capitale di un'industria farmaceutica:

Nome dell'industria:.....

Tipo di azione:.....Numero di azioni:.....

.....
.....
.....

Altri rapporti con l'industria farmaceutica: ogni tipo di assistenza e sostegno ricevuto dall'industria durante i precedenti 2 anni, comprendente o meno i benefici pecuniari o materiali, diretti o indiretti, del tipo:

- borse di studio o di ricerca istituite dall'industria

.....
.....
.....

- fellowship o sponsorizzazioni sovvenzionate dall'industria farmaceutica.


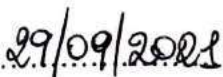
.....
.....
.....
.....

Altri interessi o fatti si stimino debbano essere portati a conoscenza, ivi compresi elementi relativi ai componenti del nucleo familiare sono: il coniuge, il(la) compagno(a) e i figli a carico che vivono sotto lo stesso tetto dell'interessato. Non è necessario menzionare il nome di tali persone:

.....
.....
.....

Il sottoscritto dichiara di non detenere, a sua conoscenza, altri interessi diretti o indiretti nell'industria farmaceutica oltre a quelli summenzionati.

Dichiara inoltre *che* si impegna a presentare una nuova dichiarazione pubblica di interessi qualora dovessero risultare nuovi o ulteriori interessi, tali da dover essere portati a conoscenza.

In fede.....
..... Data.....
.....



Dichiarazione Pubblica sul conflitto di interessi

allegato al Regolamento per dichiarazione e regolamentazione degli eventuali conflitti di interessi (app. CD 26/10/17)

Nome..... ALESSANDRO
Cognome..... VALLE
Qualifica..... DIRETTORE SANITARIO
Ente di appartenenza..... FONDAZIONE FARO - TORINO

Impiego dell'industria farmaceutica nel corso degli ultimi cinque anni: tutte le attività svolte (direttamente o indirettamente) per ditte farmaceutiche (o per loro conto; in questo caso, specificare il proprio ruolo e le attività svolte e indicare, il nome del prodotto e la natura del lavoro svolto), sia che tali attività abbiano comportato o meno remunerazione regolare o occasionale, in denaro oppure in natura, fra le quali:

- partecipazione al processo decisionale interno di una ditta farmaceutica (p. es. partecipazione al consiglio di amministrazione, direzione esecutiva o non esecutiva);

.....
.....
.....

- appartenenza permanente o temporanea al personale di una ditta farmaceutica. Altre attività svolte all'interno di una ditta farmaceutica. Altre attività svolte all'interno di una ditta farmaceutica (p. es. tirocinio) sono egualmente soggette a dichiarazione.

.....
.....
.....

- lavoro di consulenza o di altro genere, appaltato da ditte farmaceutiche.

.....
.....
.....

Interessi finanziari nel capitale di un'industria farmaceutica:

Nome dell'industria:.....

Tipo di azione:..... Numero di azioni:.....

.....
.....
.....

Altri rapporti con l'industria farmaceutica: ogni tipo di assistenza e sostegno ricevuto dall'industria durante i precedenti 2 anni, comprendente o meno i benefici pecuniari o materiali, diretti o indiretti, del tipo:

- borse di studio o di ricerca istituite dall'industria

.....
.....
.....

- fellowship o sponsorizzazioni sovvenzionate dall'industria farmaceutica.

CORSI E CONGRESSI → FOLTENI -
KYOWA KIRIN - ANGELINI - GENTILI
.....
.....

Altri interessi o fatti si stimino debbano essere portati a conoscenza, ivi compresi elementi relativi ai componenti del nucleo familiare sono: il coniuge, il(la) compagno(a) e i figli a carico che vivono sotto lo stesso tetto dell'interessato. Non è necessario menzionare il nome di tali persone:

.....
.....
.....

Il sottoscritto dichiara di non detenere, a sua conoscenza, altri interessi diretti o indiretti nell'industria farmaceutica oltre a quelli summenzionati.

Dichiara inoltre *che* si impegna a presentare una nuova dichiarazione pubblica di interessi qualora dovessero risultare nuovi o ulteriori interessi, tali da dover essere portati a conoscenza.

In fede... *Olivero* Data... *02/03/2021*



Dichiarazione Pubblica sul conflitto di interessi

allegato al Regolamento per dichiarazione e regolamentazione degli eventuali conflitti di interessi (app. CD 26/10/17)

Nome. Alessandro

Cognome: Vittori

Qualifica: Dirigente Medico I livello

Ente di appartenenza: IRCCS Ospedale Pediatrico Bambino Gesù

Impiego dell'industria farmaceutica nel corso degli ultimi cinque anni: tutte le attività svolte (direttamente o indirettamente) per ditte farmaceutiche (o per loro conto; in questo caso, specificare il proprio ruolo e le attività svolte e indicare, il nome del prodotto e la natura del lavoro svolto), sia che tali attività abbiano comportato o meno remunerazione regolare o occasionale, in denaro oppure in natura, fra le quali:

- partecipazione al processo decisionale interno di una ditta farmaceutica (p. es. partecipazione al consiglio di amministrazione, direzione esecutiva o non esecutiva);

.....
.....
.....

- appartenenza permanente o temporanea al personale di una ditta farmaceutica. Altre attività svolte all'interno di una ditta farmaceutica. Altre attività svolte all'interno di una ditta farmaceutica (p. es. tirocinio) sono egualmente soggette a dichiarazione.

.....
.....
.....

- lavoro di consulenza o di altro genere, appaltato da ditte farmaceutiche.

.....
.....
.....

Interessi finanziari nel capitale di un'industria farmaceutica:

Nome dell'industria:.....

Tipo di azione:..... Numero di azioni:.....

.....
.....
.....

Altri rapporti con l'industria farmaceutica: ogni tipo di assistenza e sostegno ricevuto dall'industria durante i precedenti 2 anni, comprendente o meno i benefici pecuniari o materiali, diretti o indiretti, del tipo:

- borse di studio o di ricerca istituite dall'industria

.....
.....
.....

- fellowship o sponsorizzazioni sovvenzionate dall'industria farmaceutica.

.....
.....
.....
.....

Altri interessi o fatti si stimino debbano essere portati a conoscenza, ivi compresi elementi relativi ai componenti del nucleo familiare sono: il coniuge, il(la) compagno(a) e i figli a carico che vivono sotto lo stesso tetto dell'interessato. Non è necessario menzionare il nome di tali persone:

.....
.....
.....

Il sottoscritto dichiara di non detenere, a sua conoscenza, altri interessi diretti o indiretti nell'industria farmaceutica oltre a quelli summenzionati.

Dichiara inoltre *che* si impegna a presentare una nuova dichiarazione pubblica di interessi qualora dovessero risultare nuovi o ulteriori interessi, tali da dover essere portati a conoscenza.

In fede..... Data 10/03/2021.....



Dichiarazione Pubblica sul conflitto di interessi

allegato al Regolamento per dichiarazione e regolamentazione degli eventuali conflitti di interessi (app. CD 26/10/17)

Nome Franco

Cognome Marinangeli

Qualifica Professore Ordinario

Ente di appartenenza Università degli Studi dell'Aquila

Impiego dell'industria farmaceutica nel corso degli ultimi cinque anni: tutte le attività svolte (direttamente o indirettamente) per ditte farmaceutiche (o per loro conto; in questo caso, specificare il proprio ruolo e le attività svolte e indicare, il nome del prodotto e la natura del lavoro svolto), sia che tali attività abbiano comportato o meno remunerazione regolare o occasionale, in denaro oppure in natura, fra le quali:

- partecipazione al processo decisionale interno di una ditta farmaceutica (p. es. partecipazione al consiglio di amministrazione, direzione esecutiva o non esecutiva);

.....
.....
.....

- appartenenza permanente o temporanea al personale di una ditta farmaceutica. Altre attività svolte all'interno di una ditta farmaceutica. Altre attività svolte all'interno di una ditta farmaceutica (p. es. tirocinio) sono egualmente soggette a dichiarazione.

.....
.....
.....

- lavoro di consulenza o di altro genere, appaltato da ditte farmaceutiche.
MSD, Grunenthal, Menarini

Interessi finanziari nel capitale di un'industria farmaceutica:

Nome dell'industria:.....

Tipo di azione:.....Numero di azioni:.....

.....
.....
.....

Altri rapporti con l'industria farmaceutica: ogni tipo di assistenza e sostegno ricevuto dall'industria durante i precedenti 2 anni, comprendente o meno i benefici pecuniari o materiali, diretti o indiretti, del tipo:

- borse di studio o di ricerca istituite dall'industria

.....
.....
.....

- fellowship o sponsorizzazioni sovvenzionate dall'industria farmaceutica.

.....
.....
.....
.....

Altri interessi o fatti si stimino debbano essere portati a conoscenza, ivi compresi elementi relativi ai componenti del nucleo familiare sono: il coniuge, il(la) compagno(a) e i figli a carico che vivono sotto lo stesso tetto dell'interessato. Non è necessario menzionare il nome di tali persone:

.....
.....
.....

Il sottoscritto dichiara di non detenere, a sua conoscenza, altri interessi diretti o indiretti nell'industria farmaceutica oltre a quelli summenzionati.

Dichiara inoltre *che* si impegna a presentare una nuova dichiarazione pubblica di interessi qualora dovessero risultare nuovi o ulteriori interessi, tali da dover essere portati a conoscenza.

In fede



Data 11.03.2021



Dichiarazione Pubblica sul conflitto di interessi

allegato al Regolamento per dichiarazione e regolamentazione degli eventuali conflitti di interessi (app. CD 26/10/17)

Nome.....Michela.....

Cognome.....Cinquini.....

Qualifica.....Biostatistico.....

Ente di appartenenza Istituto di Ricerche Farmacologiche Mario Negri IRCCS

Impiego dell'industria farmaceutica nel corso degli ultimi cinque anni: tutte le attività svolte (direttamente o indirettamente) per ditte farmaceutiche (o per loro conto; in questo caso, specificare il proprio ruolo e le attività svolte e indicare, il nome del prodotto e la natura del lavoro svolto), sia che tali attività abbiano comportato o meno remunerazione regolare o occasionale, in denaro oppure in natura, fra le quali:

- partecipazione al processo decisionale interno di una ditta farmaceutica (p. es. partecipazione al consiglio di amministrazione, direzione esecutiva o non esecutiva);

.....
.....
.....

- appartenenza permanente o temporanea al personale di una ditta farmaceutica. Altre attività svolte all'interno di una ditta farmaceutica. Altre attività svolte all'interno di una ditta farmaceutica (p. es. tirocinio) sono egualmente soggette a dichiarazione.

.....
.....
.....

- lavoro di consulenza o di altro genere, appaltato da ditte farmaceutiche.

.....
.....
.....

Interessi finanziari nel capitale di un'industria farmaceutica:

Nome dell'industria:.....

Tipo di azione:.....Numero di azioni:.....

.....

.....

.....

Altri rapporti con l'industria farmaceutica: ogni tipo di assistenza e sostegno ricevuto dall'industria durante i precedenti 2 anni, comprendente o meno i benefici pecuniari o materiali, diretti o indiretti, del tipo:

- borse di studio o di ricerca istituite dall'industria

.....
.....
.....

- fellowship o sponsorizzazioni sovvenzionate dall'industria farmaceutica.

.....
.....
.....
.....

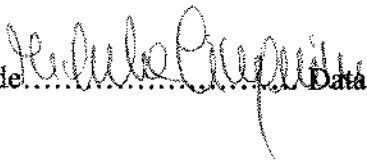
Altri interessi o fatti si stimino debbano essere portati a conoscenza, ivi compresi elementi relativi ai componenti del nucleo familiare sono: il coniuge, il(la) compagno(a) e i figli a carico che vivono sotto lo stesso tetto dell'interessato. Non è necessario menzionare il nome di tali persone:

.....
.....
.....

Il sottoscritto dichiara di non detenere, a sua conoscenza, altri interessi diretti o indiretti nell'industria farmaceutica oltre a quelli summenzionati.

Dichiara inoltre *che* si impegna a presentare una nuova dichiarazione pubblica di interessi qualora dovessero risultare nuovi o ulteriori interessi, tali da dover essere portati a conoscenza.

In fede.....Data...07/01/2020..





Dichiarazione Pubblica sul conflitto di interessi

allegato al Regolamento per dichiarazione e regolamentazione degli eventuali conflitti di interessi (app. CD 26/10/17)

Nome.....Ivan.....

Cognome.....Moschetti.....

Qualifica.....Medico di Medicina Generale.....

Ente di appartenenza Istituto di Ricerche Farmacologiche Mario Negri IRCCS

Impiego dell'industria farmaceutica nel corso degli ultimi cinque anni: tutte le attività svolte (direttamente o indirettamente) per ditte farmaceutiche (o per loro conto; in questo caso, specificare il proprio ruolo e le attività svolte e indicare, il nome del prodotto e la natura del lavoro svolto), sia che tali attività abbiano comportato o meno remunerazione regolare o occasionale, in denaro oppure in natura, fra le quali:

- partecipazione al processo decisionale interno di una ditta farmaceutica (p. es. partecipazione al consiglio di amministrazione, direzione esecutiva o non esecutiva);

.....
.....
.....

- appartenenza permanente o temporanea al personale di una ditta farmaceutica. Altre attività svolte all'interno di una ditta farmaceutica. Altre attività svolte all'interno di una ditta farmaceutica (p. es. tirocinio) sono egualmente soggette a dichiarazione.

.....
.....
.....

- lavoro di consulenza o di altro genere, appaltato da ditte farmaceutiche.

.....
.....
.....

Interessi finanziari nel capitale di un'industria farmaceutica:

Nome dell'industria:.....

Tipo di azione:.....Numero di azioni:.....

.....
.....
.....

Altri rapporti con l'industria farmaceutica: ogni tipo di assistenza e sostegno ricevuto dall'industria durante i precedenti 2 anni, comprendente o meno i benefici pecuniari o materiali, diretti o indiretti, del tipo:

- borse di studio o di ricerca istituite dall'industria

.....
.....
.....

- fellowship o sponsorizzazioni sovvenzionate dall'industria farmaceutica.

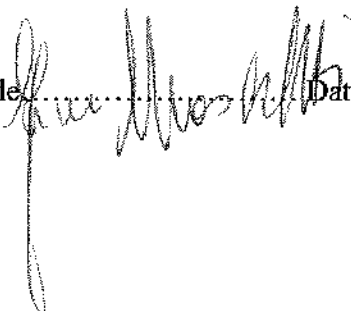
.....
.....
.....

Altri interessi o fatti si stimino debbano essere portati a conoscenza, ivi compresi elementi relativi ai componenti del nucleo familiare sono: il coniuge, il(la) compagno(a) e i figli a carico che vivono sotto lo stesso tetto dell'interessato. Non è necessario menzionare il nome di tali persone:

.....
.....
.....

Il sottoscritto dichiara di non detenere, a sua conoscenza, altri interessi diretti o indiretti nell'industria farmaceutica oltre a quelli summenzionati.

Dichiara inoltre *che* si impegna a presentare una nuova dichiarazione pubblica di interessi qualora dovessero risultare nuovi o ulteriori interessi, tali da dover essere portati a conoscenza.

In fede  Data...07/01/2020..



Dichiarazione Pubblica sul conflitto di interessi

allegato al Regolamento per dichiarazione e regolamentazione degli eventuali conflitti di interessi (app. CD 26/10/17)

Nome.....Veronica Andrea.....

Cognome.....Fittipaldo.....

Qualifica.....Information Specialist.....

Ente di appartenenza Istituto di Ricerche Farmacologiche Mario Negri IRCCS

Impiego dell'industria farmaceutica nel corso degli ultimi cinque anni: tutte le attività svolte (direttamente o indirettamente) per ditte farmaceutiche (o per loro conto; in questo caso, specificare il proprio ruolo e le attività svolte e indicare, il nome del prodotto e la natura del lavoro svolto), sia che tali attività abbiano comportato o meno remunerazione regolare o occasionale , in denaro oppure in natura, fra le quali:

- partecipazione al processo decisionale interno di una ditta farmaceutica (p. es. partecipazione al consiglio di amministrazione, direzione esecutiva o non esecutiva);

.....
.....
.....

- appartenenza permanente o temporanea al personale di una ditta farmaceutica. Altre attività svolte all'interno di una ditta farmaceutica. Altre attività svolte all'interno di una ditta farmaceutica (p. es. tirocinio) sono egualmente soggette a dichiarazione.

.....
.....
.....

- lavoro di consulenza o di altro genere, appaltato da ditte farmaceutiche.

.....
.....
.....

Interessi finanziari nel capitale di un'industria farmaceutica:

Nome dell'industria:.....

Tipo di azione:.....Numero di azioni:.....

Altri rapporti con l'industria farmaceutica: ogni tipo di assistenza e sostegno ricevuto dall'industria durante i precedenti 2 anni, comprendente o meno i benefici pecuniari o materiali, diretti o indiretti, del tipo:

- borse di studio o di ricerca istituite dall'industria

.....
.....
.....

- fellowship o sponsorizzazioni sovvenzionate dall'industria farmaceutica.

.....
.....
.....

Altri interessi o fatti si stimino debbano essere portati a conoscenza, ivi compresi elementi relativi ai componenti del nucleo familiare sono: il coniuge, il(la) compagno(a) e i figli a carico che vivono sotto lo stesso tetto dell'interessato. Non è necessario menzionare il nome di tali persone:

.....
.....
.....

Il sottoscritto dichiara di non detenere, a sua conoscenza, altri interessi diretti o indiretti nell'industria farmaceutica oltre a quelli summenzionati.

Dichiara inoltre *che* si impegna a presentare una nuova dichiarazione pubblica di interessi qualora dovessero risultare nuovi o ulteriori interessi, tali da dover essere portati a conoscenza.

In fede.  Data...07/01/2020..



Dichiarazione Pubblica sul conflitto di interessi

allegato al Regolamento per dichiarazione e regolamentazione degli eventuali conflitti di interessi (app. CD 26/10/17)

Nome ANTONINO GARMÉLO

Cognome TRALONZO

Qualifica MEDICO SPECIALIZZANDO ONCOLOGIA MEDICA/METODOLOGO

Ente di appartenenza UNIVERSITA' DI PAVIA / ISTITUTO MARIO NEGRI

Impiego dell'industria farmaceutica nel corso degli ultimi cinque anni: tutte le attività svolte (direttamente o indirettamente) per ditte farmaceutiche (o per loro conto; in questo caso, specificare il proprio ruolo e le attività svolte e indicare, il nome del prodotto e la natura del lavoro svolto), sia che tali attività abbiano comportato o meno remunerazione regolare o occasionale, in denaro oppure in natura, fra le quali:

- partecipazione al processo decisionale interno di una ditta farmaceutica (p. es. partecipazione al consiglio di amministrazione, direzione esecutiva o non esecutiva);

NO

- appartenenza permanente o temporanea al personale di una ditta farmaceutica. Altre attività svolte all'interno di una ditta farmaceutica. Altre attività svolte all'interno di una ditta farmaceutica (p. es. tirocinio) sono egualmente soggette a dichiarazione.

NO

- lavoro di consulenza o di altro genere, appaltato da ditte farmaceutiche.

NO

Interessi finanziari nel capitale di un'industria farmaceutica:

Nome dell'industria:

Tipo di azione: Numero di azioni:

Altri rapporti con l'industria farmaceutica: ogni tipo di assistenza e sostegno ricevuto dall'industria durante i precedenti 2 anni, comprendente o meno i benefici pecuniari o materiali, diretti o indiretti, del tipo:

- borse di studio o di ricerca istituite dall'industria

..... NO

- fellowship o sponsorizzazioni sovvenzionate dall'industria farmaceutica.

..... NO

Altri interessi o fatti si stimino debbano essere portati a conoscenza, ivi compresi elementi relativi ai componenti del nucleo familiare sono: il coniuge, il(la) compagno(a) e i figli a carico che vivono sotto lo stesso tetto dell'interessato. Non è necessario menzionare il nome di tali persone:

..... NESSUNO

Il sottoscritto dichiara di non detenere, a sua conoscenza, altri interessi diretti o indiretti nell'industria farmaceutica oltre a quelli summenzionati.

Dichiara inoltre *che* si impegna a presentare una nuova dichiarazione pubblica di interessi qualora dovessero risultare nuovi o ulteriori interessi, tali da dover essere portati a conoscenza.

In fede. *Antoine Tzif* Data. *6/9/21*



Io sottoscritto, dott. Saverio Cinieri, Presidente e Legale Rappresentante di AIOM
Associazione Italiana di Oncologia Medica

dichiaro

che tutte le raccomandazioni cliniche della Linea Guida sono in linea con le leggi italiane vigenti, norme e regolamenti delle agenzie regolatorie italiane e del Ministero della Salute, incluse le disposizioni relative ai Livelli Essenziali di Assistenza.

Inoltre

dichiaro

- di non presentare né pubblicare la LG in tutto o in parte, con logo SNLG, prima del completamento del processo di valutazione, fatte salve le procedure previste di consultazione pubblica prestabilite per la specifica linea guida comunicate al CNEC (per le LG in fase di sviluppo) e descritte nella sezione metodologica (LG complete);
- di fornire piena collaborazione e ogni documentazione aggiuntiva al CNEC, su sua specifica richiesta, inerente uno o più dei punti sopra delineati.

In fede

Dr. Saverio Cinieri
Presidente AIOM