

**UNIVERSITA' DEGLI STUDI DI ROMA
"TOR VERGATA"**

FACOLTA' DI MEDICINA E CHIRURGIA GENERALE

DOTTORATO DI RICERCA IN
EMATOLOGIA

CICLO DEL CORSO DI DOTTORATO
XXII

Titolo della tesi
FISIOPATOGENESI E TRATTAMENTO DEL DOLORE NEL MIELOMA
MULTIPLO

Nome e Cognome del Dottorando

GIOVANNINI MARCO

A.A. 2009/2010

Docente Guida/Tutor: Dott. Niscola Pasquale

Coordinatore: Prof. Amadori Sergio

INTRODUZIONE

Le neoplasie dell'apparato emolinfopoietico sono ritenute meno caratterizzate dalla presenza del sintomo dolore rispetto ai tumori solidi. La precisa dimensione del problema ed i caratteri fisiopatogenetici delle sindromi algiche che si osservano nelle neoplasie ematologiche sono stati scarsamente studiati e non ci sono in letteratura studi che hanno trattato l'argomento in maniera esaustiva. Generalmente i dati riguardanti i pazienti onco-ematologici sono compresi in casistiche generali insieme a quelli di pazienti con tumori solidi. Nell'ambito delle neoplasie ematologiche il Mieloma Multiplo è sicuramente quella caratterizzata con maggiore frequenza dal sintomo dolore a volte molto intenso ed invalidante. Il mieloma multiplo è una patologia complessa responsabile di una vasta serie di sintomi tra i quali numerose sindromi dolorose che riconoscono varie cause e vari meccanismi patogenetici (1). Il dolore può avere un impatto significativamente negativo sulla qualità di vita (2) dei pazienti, condizionando in maniera significativa lo stato funzionale e il grado di autonomia personale .

Per tale motivo, nonostante in letteratura siano riportati pochi contributi specifici riguardanti il trattamento del dolore in pazienti con mieloma (3) è ormai fuori di dubbio che la misurazione e la gestione del dolore dovrebbe far parte di una corretta e globale strategia terapeutica (4).

In questa trattazione ci si propone di riportare le principali sindromi dolorose che si evidenziano nei pazienti con mieloma multiplo discutendo dei meccanismi patogenetici riconosciuti e della corretta impostazione della strategia gestionale.

EPIDEMIOLOGIA E FISIOPATOGENESI DEL DOLORE

Le sindromi dolorose nel mieloma multiplo possono essere legate alla patologia stessa e alle sue complicanze ma anche alle conseguenze delle procedure diagnostiche e terapeutiche che vengono messe in atto (Tab. 1).

In passato il dolore veniva riportato nel 68% dei pazienti all'esordio della malattia (5), ma lavori piu' recenti pubblicati dopo un miglioramento delle procedure diagnostiche con possibilita' di evidenziare la malattia in fasi piu' precoci (6), sembrerebbero indicare una minore incidenza del dolore come sintomo iniziale

Lennert riporta un'incidenza del 61% di dolore severo in pazienti con Mieloma Multiplo in diversi stadi della malattia (3). In altre esperienze viene riportata un'incidenza del 77% di questo sintomo tra pazienti ospedalizzati affetti da mieloma (7) con un incremento progressivo al peggiorare della malattia fino ad interessare la quasi totalita' dei pazienti nelle fasi avanzate (8)

La maggior parte delle sindromi dolorose sono legate alla patologia ossea mielomatosa (1,9) e alle sue complicanze non ultimo la progressiva atrofia muscolare e inabilita' dei pazienti. Un'altra causa riconosciuta di dolore è rappresentata dalle neuropatie periferiche legate a coinvolgimento delle radici nervose o a compressione midollare (10). La neuropatia periferica interessa circa il 10% dei pazienti affetti da mieloma multiplo e puo' essere legata alla deposizione di sostanza amiloide o all'attivita' della paraproteina sierica che puo' avere come bersaglio alcune componenti dei nervi periferici (10,11). In alcuni casi il dolore puo' essere legato ad un interessamento diretto da parte della malattia che raramente puo' localizzarsi a livello viscerale (12), pleurico (13) o meningeo (14).

Altre sindromi dolorose che vengono riportate in questi pazienti sono legate a certe complicanze della malattia quali le infezioni (ascessi, celluliti, pleuriti) (15) o dolore acuto da herpes zoster e nevralgia postherpetica (16) che spesso pone severe difficolta' di trattamento. Vi sono poi le sindromi dolorose legate ai farmaci che vengono utilizzati per il trattamento della malattia e alle procedure diagnostiche e terapeutiche (Tab.1) (1,17). Il sintomo dolore ha un impatto notevole nei pazienti sottoposti a procedure trapiantologiche (18,19). In particolare il dolore osseo e la cefalea sono molto frequenti nei pazienti sottoposti a terapia con fattori di crescita granulocitari per la mobilitazione delle cellule staminali (19). La mucosite orale e gastro-intestinale sono frequenti cause di sindromi dolorose (18) e

vengono riportate in piu' del 90% dei pazienti con mieloma multiplo che hanno ricevuto melphalan 200mg come regime di condizionamento pre-autotrapianto di midollo osseo (18,19). Alterazioni della motilita' intestinale con diarrea e dolori vengono riportati nei pazienti trattati con bortezomib (20). Un'altra causa di dolore iatrogena è rappresentata dalla necrosi della mandibola (22,23,24,) riportata fino al 8,5% dei pazienti con mieloma multiplo trattati con bifosfonati (25,26). Riportato anche dolore legato a ulcerazioni della lingua dopo somministrazione di bifosfonati (27). Sindromi dolorose di difficile gestione sono le neuropatie legate a nuove terapie con farmaci quali la talidomide e il bortezomib (29,31,34,) . In accordo con i criteri NCI una neuropatia lieve (grado 1-2) viene riportata in piu' dell'80% dei pazienti che ricevono talidomide , mentre in circa il 3-5% si osserva una neuropatia severa di grado 3-4 (30). Un'incidenza di neuropatia severa grado 3-4 viene riportata da differenti studi nel 8% -12% dei pazienti con mieloma trattati con bortezomib (31,32,33). Alla base della neuropatia è stata associata un deficit di tutte e tre le principali fibre nervose A beta, A delta e C (28). Il meccanismo del danno periferico non è ancora completamente chiarito e vengono riportati sia meccanismi tossici immunomediati che una disregolazione di neurotrofine e della omeostasi calcio mitocondriale mediata (35,36,37).

Anche la terapia steroidea viene chiamata in causa come responsabile di sindromi dolorose secondarie ad osteoporosi e miopatie (1)

I pazienti affetti da mieloma multiplo possono presentare diversi tipi di dolore che originano da vari meccanismi e possono riconoscere cause diverse (Tab.2). Dal punto di vista neuro fisiopatologico il dolore viene classificato come nocicettivo e neuropatico. Il dolore nocicettivo viene poi distinto in somatico (superficiale e profondo) e viscerale (1). Il dolore nocicettivo viene trasmesso dalle fibre Adelta e C che vengono attivate da stimoli di varia natura e trasmettono il segnale doloroso al midollo spinale.

Il dolore somatico è solitamente ben localizzato dal paziente , continuo o intermittente, gravativo, talvolta crampiforme. Alla base di tale dolore vi è spesso l'attivazione dei nocicettori periferici da parte di mediatori infiammatori o citochine (flogosi, infiltrazione tumorale di organi e tessuti). Il dolore viscerale è invece scarsamente localizzato dal paziente, riferito come diffuso o irradiazione parietale ed è legato alla attivazione dei nocicettori viscerali secondaria a flogosi, infiltrazione o compressione tumorale .Il dolore neuropatico viene percepito come disestesia, senso di bruciore , percezioni lancinanti, talvolta a carattere parossistico e puo' riconoscere alla base sia alterazioni a carico del SNC che del SNP: deafferentazione da distruzione di fibre del SNP (nevralgia post-herpetica, alcaloidi della

vinca), infiltrazione (amiloidosi) o compressione di queste (masse neoplastiche). Vi è poi il "Breakthrough pain" che rappresenta una esacerbazione acuta del dolore associata a movimenti (dolore incidente) volontari (mobilizzazione, masticazione, defecazione) e involontari (peristalsi) o legato a riduzione temporanea della dose analgesica del farmaco. Tale tipo di dolore, trasmesso dalle fibre A delta appare di difficile gestione anche nei pazienti con una buona analgesia a riposo. Il dolore nocicettivo è generalmente di più facile gestione presentando una maggiore sensibilità ai comuni farmaci analgesici rispetto al dolore di tipo neuropatico.

La maggior parte delle sindromi di dolore somatico sono legate alla malattia ossea mielomatosa (1,5). Il dolore è legato di solito a lesioni litiche e può essere complicato da fratture e compressione che interessano soprattutto la colonna lombare, le vertebre toraciche e gli arti inferiori. Il dolore osseo può anche essere associato in questi pazienti a cause non strettamente correlate con la malattia quali artrosi ed osteoporosi. Pur essendo un dolore di tipo nocicettivo spesso la malattia ossea del mieloma si può caratterizzare per la presenza di una componente neuropatica (dolore misto) e una componente di tipo incidente legata al movimento. Il dolore di tipo somatico può anche riconoscere altre cause quali fenomeni compressivi da parte di masse mielomatose extramidollari, complicanze infettive quali ascessi celluliti e manovre invasive diagnostiche come la biopsia osteomidollare. Dolore somatico è anche quello provocato dalla somministrazione di fattori di crescita granulocitari o quello legato alla osteo-necrosi della mandibola. La forma più comune di dolore somatico superficiale nei pazienti con mieloma multiplo ha origini iatrogene ed è rappresentato dalla mucosite orale frequente nei casi di procedure trapiantologiche (19,20). Il dolore di tipo viscerale nel mieloma multiplo è raramente legato alla malattia (12) e alle sue complicanze (17) ma più spesso è attribuibile ai farmaci utilizzati nei protocolli terapeutici. Un esempio importante di tale tipo di dolore è rappresentato dalla mucosite gastro-intestinale e dai disturbi della motilità intestinale legati alla terapia con bortezomib (21). Il dolore neuropatico, infine, rappresenta una delle forme di più difficile gestione di neuropatia periferica nei pazienti affetti da mieloma multiplo.

DIAGNOSI E VALUTAZIONE DEL DOLORE

Spesso nel paziente con mieloma multiplo possono coesistere diverse sindromi dolorose e pertanto è mandatorio una corretta valutazione e diagnosi dei meccanismi causali al fine di ottimizzare il trattamento. La terapia antalgica va comunque instaurata con rapidità anche prima di una diagnosi certa delle cause del dolore. Una valutazione multidisciplinare che coinvolga vari specialisti quali ematologo, neurologo, ortopedico, chirurgo, neurochirurgo, radiologo, radiologo interventista, radioterapista e algologo costituisce spesso la premessa indispensabile per una corretta gestione del dolore. La radiologia e gli studi elettrofisiologici sono spesso indispensabili per una corretta diagnosi. Esami radiologici quali gli le radiografie tradizionali la tomografia computerizzata e la risonanza magnetica vengono utilizzate di routine in questi pazienti e rappresentato il gold standard nel caso di dolore legato a lesioni litiche, a compressione midollare e plasmocitoma (41). La TAC e la RMN sono le indagini di scelta per lo studio della osteonecrosi della mandibola da bifosfonati. La RMN è superiore alla radiografia tradizionale nello studio delle lesioni pelviche e della colonna e utile nella distinzione tra osteoporosi senile o postmenopausale e quella su base mielomatosa (42).

Nuove moderne tecniche diagnostiche strumentali testate nello studio del mieloma quali la Tomografia ad emissione di positroni (PET, la Tomografia computerizzata multi detector (TCMD), la risonanza magnetica "whole body" (WB-MRI) (43) e la scintigrafia con tecnezio-99m-metossi-isobutile-isonitrile (99mTc-MIBI) hanno apportato notevoli vantaggi nello studio delle lesioni osse, del midollo e delle localizzazioni extramidollari. La valutazione e lo studio del dolore neuropatico richiede una consulenza neurologica e l'utilizzo di studi elettrofisiologici (28,32,44). Molto importante una corretta valutazione dell'intensità della sintomatologia dolorosa che deve essere fatta dal paziente stesso utilizzando strumenti quali la scala analogico-visiva (VAS), la scala numerica o la scala descrittiva-verbale. Nella scala numerica il dolore da 1 a 4 viene definito come lieve, da 5 a 6 come moderato e da 7 a 10 come severo. Il dolore di grado superiore a 5 è considerato in grado di interferire in maniera negativa con la qualità di vita del paziente (45).

PREVENZIONE DEL DOLORE NEI PAZIENTI CON MIELOMA MULTIPLO

Determinate procedure terapeutiche possono essere utilizzate per prevenire l'insorgenza di alcune sindromi dolorose nei pazienti con mieloma multiplo. L'utilizzo dei bifosfonati è ormai routine consolidata e si è dimostrato utile nella riduzione delle complicanze scheletriche (Fratture patologiche) legate alla malattia mielomatosa (46,47). I pazienti devono essere sottoposti ad una corretta valutazione odontoiatrica prima di iniziare il trattamento con bifosfonati al fine di ridurre l'insorgenza della osteonecrosi della mandibola (24-26). Il dolore da procedure diagnostiche può essere prevenuto in casi selezionati utilizzando analgesici a rapido rilascio o ricorrendo ad una breve sedazione (1,19). La prevenzione della mucosite orale e gastrointestinale non produce ancora risultati soddisfacenti ma alla base vi è una educazione dei pazienti al mantenimento di una corretta igiene orale (18,48). Nei pazienti con mieloma sottoposti a trapianto di midollo osseo che ricevono alte dosi di melphalan buoni risultati produce la crioterapia orale (48,49). Diversi studi hanno dimostrato l'efficacia del palifermin nella prevenzione della mucosite ed è attualmente approvato nei pazienti trapiantati quando nel regime di condizionamento è inclusa la TBI (50). Non vi sono agenti che abbiano dimostrato un'efficacia nella prevenzione della neuropatia periferica iatrogena (52,53) e pertanto è fondamentale un attento monitoraggio dei pazienti al fine di ridurre le dosi o interrompere il trattamento per prevenire sequele irreversibili come riportato in diversi studi sulla talidomide (30) e sul bortezomib (33,51).

TRATTAMENTO DEL DOLORE NEL MIELOMA MULTIPLIO

In considerazione delle molteplici sindromi dolorose evidenziabili nei pazienti con mieloma multiplo una corretta strategia di trattamento deve necessariamente includere i trattamenti farmacologici anti-mielomatosi, la radioterapia, i presidi ortopedici e le procedure chirurgiche quando necessarie ed applicabili. Queste misure possono essere combinate con i trattamenti analgesici e adiuvanti (54) al fine di eliminare la causa del dolore, bloccare la sua trasmissione e ridurre la percezione (1).

I protocolli terapeutici utilizzati nel mieloma multiplo inclusa la semplice terapia steroidea hanno una notevole rilevanza nella gestione del dolore in questi pazienti. Alla base della loro efficacia vengono chiamati in causa diversi meccanismi quali il blocco della secrezione di citochine infiammatorie da parte delle plasmacellule neoplastiche, la riduzione dell'edema peritumorale e il controllo della pressione endomidollare. Tali terapie possono essere utilizzate anche a scopi esclusivamente antalgico palliativo in quanto il mieloma mantiene una certa chemio e radiosensibilità anche nelle fasi avanzate. I corticosteroidi hanno una elevata attività antitumorale nel mieloma e sono molto efficaci nella gestione del dolore osseo e di quello neuropatico da infiltrazione o compressione di strutture nervose come si osserva nella compressione spinale.

Il trattamento del dolore legato alla malattia ossea da mieloma si può giovare di diversi presidi ad iniziare dai bifosfonati. Tali farmaci oltre a ridurre la progressione delle lesioni ossee (46) hanno anche un effetto antalgico importante anche se va considerato che tale effetto non è immediato come con l'utilizzo di farmaci antalgici specifici. La radioterapia locale può migliorare rapidamente la sintomatologia dolorosa legata a lesioni ossee o compressione spinale (55). In letteratura vengono riportati diverse schede e regimi di frazionamento in accordo con quello che è l'obiettivo che ci si pone ovvero se solo analgesia o anche favorire processi di ricalcificazione. In caso di pazienti con ridotto performance status o breve aspettativa di vita, a scopo antalgico palliativo viene raccomandato l'utilizzo di un'unica dose di radiazione di 8 Gy (56,57). Nella maggior parte dei pazienti in cui oltre allo scopo analgesico ci si pone un obiettivo terapeutico più complesso di ricalcificazione e ricostituzione ossea vengono utilizzati schemi più complessi di 30Gy/in 20 frazioni o 30 Gy in 10 frazioni (55). Un corretto approccio alla sindrome da compressione spinale richiede una lunga durata e frazioni multiple di radioterapia (57). Recentemente sono state

perfezionate alcune tecniche di riparazione di crolli o lesioni vertebrali quali la cemento plastica, vertebroplastica o cifoplastica che hanno un notevole impatto anche sulla sintomatologia dolorosa (61,62,63,65). In pazienti che hanno lesioni litiche estese in certe determinate posizioni puo' essere necessario il ricorso alla chirurgia ortopedica a scopo antalgico ma anche al fine di prevenire complicanze fratturative (62,64). Piccole esperienze sono state riportate recentemente con l'impiego di terapie radio farmacologiche con infusione di samarium 153 (153-Sm) leixidronam rivelatosi efficace nel ridurre il dolore a riposo ma anche quello legato al movimento (59,60,). In pazienti che hanno esaurito altre possibilita' terapeutiche effetti antalgici sono stati dimostrati sulle lesioni litiche con l'uso di termoablazione con radiofrequenza (58).

In letteratura vi sono pochissimi studi riguardanti la terapia antalgica nel mieloma e pertanto la scelta del farmaco piu' appropriato si basa su dati estrapolati da studi su altri tipi di tumore, sull'esperienza e capacita' del medico o sulle comorbilita' eventualmente presenti nel paziente. Fondamentalmente la terapia farmacologica si basa su farmaci analgesici (oppioidi e non oppioidi) e su agenti adiuvanti e la scelta della classe di farmaci da utilizzare dovrebbe basarsi sulla intensita' e sul tipo di dolore (nocicettivo, neuropatico e breakthrough pain) (1,38). Nella tabella 3 sono riportati i farmaci piu' frequentemente utilizzati nella terapia del dolore nei pazienti con mieloma e le dosi iniziale nel trattamento. In accordo con la scala analgesica WHO (Tab. 4) il dolore nocicettivo puo' essere controllato utilizzando analgesici standard quali il paracetamolo, i farmaci antinfiammatori non steroidei e gli oppioidi (65) . Nelle sindromi dolorose con componente neuropatica il trattamento va individualizzato sul singolo paziente e il trattamento puo' richiedere l'utilizzo di farmaci neuro attivi (gabapentin, pregabalin), antidepressivi triciclici e alcuni tipi di oppioidi (66,67). Il breakthrough pain e il dolore incidente acuto sono comuni nei pazienti con mieloma e possono richiedere l'utilizzo di dosi aggiuntive di farmaci a rapida azione o un analgesia preventiva in caso di movimenti o procedure programmate (69). La scelta del farmaco e della via di somministrazione è cruciale per la gestione delle crisi dolorose e deve basarsi sulla preferenza del paziente e sulla rapidita' con cui si intende raggiungere una analgesia. La via orale è la via da preferire ma possono essere utilizzate anche altre vie come quella sottocutanea, transdermica , endovenosa, sublinguale, rettale. La via intramuscolare è di solito da sconsigliare per un alterato assorbimento e perche' dolorosa. La via endovenosa è quella capace di indurre un analgesia in tempi piu' brevi e puo' essere utile nei pazienti con dolore di intensita' severa ingravescente (54). L'analgesia controllata dal paziente (PCA) che solitamente utilizza

oppioidi prevede la auto somministrazione di boli di farmaco da parte del paziente e rappresenta la metodica di scelta nel trattamento del dolore da mucosite orale. La via transdermica va considerata dopo aver ottenuto una stabilizzazione dell'analgesia con agenti a rapida azione terapeutica. Metodiche invasive quali i blocchi neurassiali con oppioidi o altri farmaci trovano raramente indicazione in questi pazienti. Non vi sono chiare evidenze scientifiche sull'utilità dei farmaci analgesici topici nel trattamento del dolore muscolo-scheletrico nei pazienti con mieloma multiplo (70)

La gestione del dolore lieve o moderato può essere basato sulla utilizzazione del paracetamolo che ha un effetto periferico e centrale tramite l'inibizione della sintesi delle prostaglandine liquorali, il blocco della trasmissione del segnale nel midollo spinale e l'attivazione delle vie discendenti serotoninergiche. Il paracetamolo non inibisce la sintesi periferica delle prostaglandine ed ha un profilo di tolleranza migliore rispetto ai farmaci antinfiammatori non steroidei. Può essere utilizzato come agente singolo nel dolore lieve o moderato di tipo nocicettivo anche in presenza di alterazione della funzionalità renale o disturbi gastrici anche in associazione ai corticosteroidi mantenendo una certa cautela solo nei pazienti con insufficienza epatica. I farmaci antinfiammatori non steroidei vanno utilizzati con estrema cautela nei pazienti con mieloma multiplo per il rischio elevato di complicanze emorragiche e renali. Gli inibitori della ciclo-ossigenasi 2 (COX-2) sembrano presentare un ridotto profilo di tossicità gastrica, renale e meno responsabili di complicanze emorragiche ma recenti studi hanno evidenziato problemi cardiovascolari legati al loro utilizzo (71). In generale quindi i FANS andrebbero evitati e sostituiti da altri farmaci nei pazienti con mieloma multiplo. Gli oppioidi rappresentano i farmaci di scelta nel trattamento del dolore moderato o severo. Vengono classificati (73,74) come deboli o forti (Tab.3) in accordo con la potenza del loro effetto terapeutico e l'intensità del dolore nel quale trovano indicazione (65,75) (Tab. 4). In letteratura vengono riportate poche esperienze sul loro uso nei pazienti con mieloma e pertanto la maggior parte dei dati sono estrapolati da studi su pazienti con neoplasie non ematologiche. Gli oppioidi deboli che più frequentemente vengono utilizzati agiscono sui recettori μ e sono rappresentati dalla codeina e dal tramadolo. La codeina è spesso utilizzata in associazione al paracetamolo in dosi fisse nel dolore moderato. Il tramadolo è un analgesico che agisce a livello centrale con una debole affinità per i recettori μ . È capace di inibire la ricaptazione di serotonina e norepinefrina a livello del nucleo del rafe inibendo la trasmissione del dolore (76) e per tale meccanismo viene utilizzato anche nel dolore neuropatico (66,68). Gli effetti collaterali del tramadolo

sono poco rilevanti ai dosaggi analgesici comunemente utilizzati , non causa depressione respiratoria (76) rappresentando pertanto una valida alternativa sia ai FANS che agli oppioidi maggiori. La morfina orale è il farmaco di riferimento tra gli oppioidi forti nella terapia del dolore da cancro ed è quello con cui tutti gli altri vanno confrontati (74). Altri oppioidi forti quali idromorfone (3) e ossicodone (68) si sono dimostrati efficaci in vari studi nel trattamento del dolore in pazienti con mieloma multiplo. In particolare l'ossicodone si è rivelato molto efficace nel trattamento del dolore neuropatico iatrogeno da bortezomib (68). Nonostante vi siano scarse esperienze il metadone può trovare un utilizzo nei pazienti con mieloma con insufficienza renale o componente neuropatica (77). Il fentanyl viene comunemente utilizzato soprattutto per la sua formulazione transdermica e trova indicazione nel dolore severo dopo aver ottenuto una stabile analgesia con farmaci a rapida azione (78,79). Recentemente si è resa disponibile una formulazione orale transmucosa di fentanyl citrato che può trovare il suo impiego ottimale nella gestione del breakthrough pain o nell'indurre una rapida analgesia prima di procedure diagnostico-terapeutiche dolorose (80). La buprenorfina è un farmaco agonista parziale che viene considerato intermedio tra gli oppioidi deboli e quelli forti. Non vi sono studi sul suo utilizzo in pazienti con mieloma ma alcune caratteristiche quali la maneggevolezza, le diverse preparazioni disponibili, la lunga emivita e il metabolismo del farmaco rene indipendente lo rendono molto interessante (81,82). La somministrazione degli oppioidi richiede una corretta conoscenza della potenza del farmaco scelto, della sua biodisponibilità in base alla via di somministrazione e una giusta titolazione in ogni paziente (74). Quando si inizia una terapia con oppioidi per evitare la costipazione ,effetto collaterale molto frequente , una terapia lassativa andrebbe sempre associata . In caso di nausea o vomito durante le fasi iniziali della terapia con oppioidi può essere utile utilizzare aloperidolo come antiemetico (82). In presenza di effetti collaterali imprevisti o rari va sempre considerata la possibilità di uno stato di disidratazione, eventuali comorbilità o interazioni farmacologiche. In questi casi può essere utile una riduzione della dose o una rotazione con la sostituzione con un altro oppioide . Per farmaci adiuvanti si intendono farmaci capaci di indurre analgesia ma che hanno altre specifiche indicazioni. Questi farmaci hanno un ruolo fondamentale nella gestione complessiva del dolore in particolare nelle sindromi algiche con una grossa componente neuropatica.

Farmaci neuro attivi quali gli antidepressivi triciclici, gabapentin e pregabalin (Tab. 3) sono sempre più utilizzati nel trattamento del dolore neuropatico (83, 84). Un significativo profilo di efficacia presentano in alcuni studi

anche certi oppioidi quali il tramadolo e ossicodone (16, 68) nel trattamento del dolore neuropatico. I pazienti con mieloma multiplo presentano spesso dei problemi renali essendo il rene un organo bersaglio della malattia. I farmaci da preferire in questi casi sono rappresentati da quelli che non hanno dei metaboliti attivi e una clearance renale quali il paracetamolo, la buprenorfina, il fentanyl e il metadone. Agenti come amitriptilina, gabapentin, idromorfone e tramadolo vanno usati con cautela e andrebbero evitati oppioidi quali la morfina e ossicodone (85, 86). Un ruolo importante nella gestione delle sindromi dolorosa in pazienti con mieloma puo' essere rappresentato da misure non farmacologiche quali il supporto fisiiatrico ed ortopedico, e i trattamenti fisioterapici e riabilitativi anche se non vi sono molti studi specifici in letteratura (87,88,89) Il supporto psicologico puo' avere un ruolo importante nell'approccio multidisciplinare al trattamento del dolore.

CONCLUSIONI

Il controllo del dolore rappresenta una componente fondamentale nella gestione complessiva dei pazienti affetti da mieloma multiplo. Gli scarsi studi presenti in letteratura inducono a pensare che forse il problema dolore in questi pazienti sia sottostimato e non adeguatamente trattato. I pazienti con mieloma possono sviluppare diversi tipi di sindromi dolorose durante il decorso della malattia che riconoscono meccanismi causali e patogenetici diversi. Dal dolore nocicettivo a quello neuropatico più complesso e difficile da controllare, alle forme miste.

Molto importante un approccio rapido ed adeguato al dolore per evitarne la cronicizzazione e l'instaurazione di meccanismi centrali di rinforzo del dolore stesso che lo possono rendere devastante e non più controllabile. Nella maggior parte dei casi il dolore può essere ben controllato seguendo le indicazioni della scala a tre gradini WHO (65) ma in alcuni casi sono necessari farmaci adiuvanti, neuroattivi e interventi non farmacologici strettamente correlati alle specificità della malattia stessa. I notevoli progressi fatti in questa malattia negli ultimi anni, con la disponibilità di numerosi farmaci nuovi in grado di determinare un allungamento della sopravvivenza rende ancora più importante un corretto approccio alla terapia antalgica al fine di ottenere un miglioramento anche della qualità di vita di questi pazienti.

BIBLIOGRAFIA

1. Niscola P, Arcuri E, Giovannini M et al. Pain syndromes in haematological malignancies: an overview. *Hematol J.* 2004;5(4):293-303.
2. Poulos AR, Gertz MA, Pankratz VS, Post-White J. Pain, mood disturbance, and quality of life in patients with multiple myeloma. *Oncol Nurs Forum.* 2001 Aug;28(7):1163-71.
3. Lennert H. Pain therapy in multiple myeloma — clinical experience from an observational study . *The pain Clinic, Volume 18, Number 2 (6):131-6, 2006.*
4. Smith A, Wisloff F, Samson D; UK Myeloma Forum; Nordic Myeloma Study Group; British Committee for Standards in Haematology. Guidelines on the diagnosis and management of multiple myeloma 2005. *Br J Haematol.* 2006 Feb;132(4):410-51.
5. Kyle RA. Multiple myeloma: review of 869 cases. *Mayo Clin Proc.* 1975 Jan;50(1):29-40.
6. Zappasodi P, Corso A, Klersy C et al. Changes in multiple myeloma epidemiology in the last thirty years: a single centre experience. *Eur J Cancer.* 2006 Feb;42(3):396-402.
7. Niscola P, Romani C, Cartoni C et al. Epidemiology of pain in hospital haematological setting: An Italian survey. *Leuk Res.* 2008 Jan;32(1):197-8.
8. Niscola P, Cartoni C, Romani C et al. Epidemiology, features and outcome of pain in patients with advanced hematological malignancies followed in a home care program: an Italian survey. *Ann Hematol.* 2007 Sep;86(9):671-6.
9. Roodman GD. Pathogenesis of myeloma bone disease. *Leukemia.* 2009 Mar;23(3):435-41.
10. Dispenzieri A, Kyle RA. Neurological aspects of multiple myeloma and related disorders. *Best Pract Res Clin Haematol.* 2005;18(4):673-88.
11. Silberman J, Lonial S. Review of peripheral neuropathy in plasma cell disorders. *Hematol Oncol.* 2008 Jun;26(2):55-65.
12. Suzuki M, Ohashi K, Sakamaki H. Immunoglobulin D plasmacytoma carrying aberrant expression of CD33 associated with aggressive visceral involvement. *Haematologica.* 2001 Aug;86(8):895.

13. Niscola P, Scaramucci L, Morabito F et al. Pleural effusion by malignant plasma cells in advanced multiple myeloma: report of three cases with a brief overview. *Haema* 2004; 7(4): 516-519.
14. Ochiai N, Shimazaki C, Okano A et al. Meningeal relapse after double peripheral blood stem cell transplantation in IgD myeloma. *Leuk Lymphoma*. 2002 Mar;43(3):641-3.
15. Desikan R, Barlogie B, Sethi R et al. Infection--an underappreciated cause of bone pain in multiple myeloma. *Br J Haematol*. 2003 Mar;120(6):1047-50.
16. Niscola P, Perrotti AP, del Poeta G et al. Case reports: zoster pain in haematological malignancies: effective pain relief with oxycodone in patients unresponsive to other analgesic measures. *Herpes*. 2007 Sep;14(2):45-7.
17. Coutaux A, Salomon L, Rosenheim M et al. Care related pain in hospitalized patients: a cross-sectional study. *Eur J Pain*. 2008 Jan;12(1):3-8.
18. Niscola P, Romani C, Cupelli L et al. Mucositis in patients with hematologic malignancies: an overview. *Haematologica*. 2007 Feb;92(2):222-31.
19. Niscola P, Romani C, Scaramucci L et al. Pain syndromes in the setting of haematopoietic stem cell transplantation for haematological malignancies. *Bone Marrow Transplant*. 2008 May;41(9):757-64.
20. Smith LC, Bertolotti P, Curran K, Jenkins B; IMF Nurse Leadership Board. Gastrointestinal side effects associated with novel therapies in patients with multiple myeloma: consensus statement of the IMF Nurse Leadership Board. *Clin J Oncol Nurs*. 2008 Jun;12(3 Suppl):37-52.
21. Siniscalchi A, Tendas A, Ales M et al. Bortezomib-related colon mucositis in a multiple myeloma patient. *Support Care Cancer*. 2009 Apr;17(4):325-7.
22. Srinivasan D, Shetty S, Ashworth D, Grew N, Millar B. Orofacial pain - a presenting symptom of bisphosphonate associated osteonecrosis of the jaws. *Br Dent J*. 2007 Jul 28;203(2):91-2.
23. Badros A, Terpos E, Katodritou E et al. Natural history of osteonecrosis of the jaw in patients with multiple myeloma. *J Clin Oncol*. 2008 Dec 20;26(36):5904-9.
24. Dimopoulos MA, Kastiris E, Bamia C et al. Reduction of osteonecrosis of the jaw (ONJ) after implementation of preventive measures in patients with multiple myeloma treated with zoledronic acid. *Ann Oncol*. 2008 Aug 9. [Epub ahead of print].

25. Vahtsevanos K, Kyrgidis A, Verrou E et al. Longitudinal Cohort Study of Risk Factors in Cancer Patients of Bisphosphonate-Related Osteonecrosis of the Jaw. *J Clin Oncol*. 2009 Oct 5. [Epub ahead of print].
26. Boonyapakorn T, Schirmer I, Reichart PA, Sturm I, Massenkeil G. Bisphosphonate-induced osteonecrosis of the jaws: prospective study of 80 patients with multiple myeloma and other malignancies. *Oral Oncol*. 2008 Sep;44(9):857-69.
27. Treister NS, Richardson P, Schlossman R, Miller K, Woo SB. Painful tongue ulcerations in patients with bisphosphonate-associated osteonecrosis of the jaws. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod*. 2008 Jun;105(6):e1-4.
28. Mileshkin L, Stark R, Day B, Seymour JF, Zeldis JB, Prince HM. Development of neuropathy in patients with myeloma treated with thalidomide: patterns of occurrence and the role of electrophysiologic monitoring. *J Clin Oncol*. 2006 Sep 20;24(27):4507-14.
29. Chaudhry V, Cornblath DR, Polydefkis M, Ferguson A, Borrello I. Characteristics of bortezomib- and thalidomide-induced peripheral neuropathy. *J Peripher Nerv Syst*. 2008 Dec;13(4):275-82.
30. Ghobrial IM, Rajkumar SV. Management of thalidomide toxicity. *J Support Oncol*. 2003 Sep-Oct;1(3):194-205.
31. Richardson PG, Sonneveld P, Schuster MW, Irwin D, Stadtmauer EA, Facon T, Harousseau JL, Ben-Yehuda D, Lonial S, Goldschmidt H, Reece D, San-Miguel JF, Bladé J, Boccadoro M, Cavenagh J, Dalton WS, Boral AL, Esseltine DL, Porter JB, Schenkein D, Anderson KC; Assessment of Proteasome Inhibition for Extending Remissions (APEX) Investigators. Bortezomib or high-dose dexamethasone for relapsed multiple myeloma. *N Engl J Med*. 2005 Jun 16;352(24):2487-98.
32. Cata JP, Weng HR, Burton AW, Villareal H, Giralt S, Dougherty PM. Quantitative sensory findings in patients with bortezomib-induced pain. *J Pain*. 2007 Apr;8(4):296-306.
33. Richardson PG, Briemberg H, Jagannath S et al. Frequency, characteristics, and reversibility of peripheral neuropathy during treatment of advanced multiple myeloma with bortezomib. *J Clin Oncol*. 2006 Jul 1;24(19):3113-20.
34. El-Cheikh J, Stoppa AM, Bouabdallah R et al. Features and risk factors of peripheral neuropathy during treatment with bortezomib for advanced multiple myeloma. *Clin Lymphoma Myeloma*. 2008 Jun;8(3):146-52.

35. Argyriou AA, Iconomou G, Kalofonos HP. Bortezomib-induced peripheral neuropathy in multiple myeloma: a comprehensive review of the literature. *Blood*. 2008 Sep 1;112(5):1593-9.
36. Ravaglia S, Corso A, Piccolo G et al. Immune-mediated neuropathies in myeloma patients treated with bortezomib. *Clin Neurophysiol*. 2008 Nov;119(11):2507-12.
37. 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 Feb 1; 94(3): 832-9.
38. Sabino MA, Luger NM, Mach DB et al. Different tumors in bone each give rise to a distinct pattern of skeletal destruction, bone cancer-related pain behaviors and neurochemical changes in the central nervous system. *Int J Cancer*. 2003 May 1; 104(5): 550-8.
39. Delaney A, Fleetwood-Walker SM, Colvin LA, Fallon M. Translational medicine: cancer pain mechanisms and management. *Br J Anaesth*. 2008 Jul;101(1):87-94.
40. Breyer RJ 3rd, Mulligan ME, Smith SE, Line BR, Badros AZ. Comparison of imaging with FDG PET/CT with other imaging modalities in myeloma. *Skeletal Radiol*. 2006 Sep;35(9):632-40.
41. Dinter DJ, Neff WK, Klaus J et al. Comparison of whole-body MR imaging and conventional X-ray examination in patients with multiple myeloma and implications for therapy. *Ann Hematol*. 2009 May;88(5):457-64.
42. Delorme S, Baur-Melnyk A. Imaging in multiple myeloma. *Eur J Radiol*. 2009 Jun;70(3):401-8. Epub 2009 Mar 9.
43. Cruccu G, Truini A. Tools for assessing neuropathic pain. *PLoS Med*. 2009 Apr 7;6(4):e1000045.
44. Caraceni A, Cherny N, Fainsinger R et al. Pain measurement tools and methods in clinical research in palliative care: recommendations of an Expert Working Group of the European Association of Palliative Care. *J Pain Symptom Manage*. 2002 Mar;23(3):239-55.
45. Kyle RA, Yee GC, Somerfield MR et al. American Society of Clinical Oncology 2007 clinical practice guideline update on the role of bisphosphonates in multiple myeloma. *J Clin Oncol*. 2007 Jun 10;25(17):2464-72.
46. Musto P, Petrucci MT, Brinthen S et al. A multicenter, randomized clinical trial comparing zoledronic acid versus observation in patients with asymptomatic myeloma. *Cancer*. 2008 Oct 1;113(7):1588-95.

47. Keefe DM, Schubert MM, Elting LS et al. Updated clinical practice guidelines for the prevention and treatment of mucositis. *Cancer*. 2007 Mar 1;109(5):820-31.
48. Lilleby K, Garcia P, Gooley T et al. A prospective, randomized study of cryotherapy during administration of high-dose melphalan to decrease the severity and duration of oral mucositis in patients with multiple myeloma undergoing autologous peripheral blood stem cell transplantation. *Bone Marrow Transplant*. 2006 Jun;37(11):1031-5.
49. Spielberger R, Stiff P, Bensinger W et al. Palifermin for oral mucositis after intensive therapy for hematologic cancers. *N Engl J Med*. 2004 Dec 16;351(25):2590-8.
50. Tariman JD, Love G, McCullagh E, Sandifer S; IMF Nurse Leadership Board. Peripheral neuropathy associated with novel therapies in patients with multiple myeloma: consensus statement of the IMF Nurse Leadership Board. *Clin J Oncol Nurs*. 2008 Jun;12(3 Suppl):29-36.
51. Stillman M, Cata JP. Management of chemotherapy-induced peripheral neuropathy. *Curr Pain Headache Rep*. 2006 Aug;10(4):279-87.
52. Wolf S, Barton D, Kottschade L, Grothey A, Loprinzi C. Chemotherapy-induced peripheral neuropathy: prevention and treatment strategies. *Eur J Cancer*. 2008 Jul;44(11):1507-15.
53. Niscola P, Scaramucci L, Romani C et al. Opioids in pain management of blood-related malignancies. *Ann Hematol*. 2006 Aug;85(8):489-501.
54. Mose S, Pfitzner D, Rahn A, Nierhoff C, Schiemann M, Bottcher HD. Role of radiotherapy in the treatment of multiple myeloma. *Strahlenther Onkol*. 2000 Nov;176(11):506-12.
55. Sze WM, Shelley MD, Held I, Wilt TJ, Mason MD. Palliation of metastatic bone pain: single fraction versus multifraction radiotherapy-a systematic review of randomised trials. *Clin Oncol (R Coll Radiol)*. 2003 Sep; 15(6): 345-52.
56. van den Hout WB, van der Linden YM, Steenland E et al. Single-versus multiple-fraction radiotherapy in patients with painful bone metastases: cost-utility analysis based on a randomized trial. *J Natl Cancer Inst*. 2003 Feb 5; 95(3): 222-9.
57. Rades D, Hoskin PJ, Stalpers LJ et al. Short-course radiotherapy is not optimal for spinal cord compression due to myeloma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2006 Apr 1;64(5):1452-7.
58. Munk PL, Rashid F, Heran MK et al. Combined cementoplasty and radiofrequency ablation in the treatment of painful neoplastic lesions of bone. *J Vasc Interv Radiol*. 2009 Jul;20(7):903-11.

59. Ripamonti C, Fagnoni E, Campa T, Seregni E, Maccauro M, Bombardieri E. Incident pain and analgesic consumption decrease after samarium infusion: a pilot study. *Support Care Cancer*. 2007 Mar;15(3):339-42.
60. Abruzzese E, Iuliano F, Trawinska MM, Di Maio M. 153Sm: its use in multiple myeloma and report of a clinical experience. *Expert Opin Investig Drugs*. 2008 Sep;17(9):1379-87.
61. Masala S, Anselmetti GC, Marcia S, Massari F, Manca A, Simonetti G. Percutaneous vertebroplasty in multiple myeloma vertebral involvement. *J Spinal Disord Tech*. 2008 Jul;21(5):344-8.
62. Astolfi S, Scaramuzza L, Logroscino CA. A minimally invasive surgical treatment possibility of osteolytic vertebral collapse in multiple myeloma. *Eur Spine J*. 2009 Jun;18 Suppl 1:115-21.
63. Tran Thang NN, Abdo G, Martin JB, Seium-Neberay Y et al. Percutaneous cementoplasty in multiple myeloma: a valuable adjunct for pain control and ambulation maintenance. *Support Care Cancer*. 2008 Aug;16(8):891-6.
64. No authors listed. World Health Organization. *Cancer pain Relief*. World Health Organization, Geneva 1986.
65. Jensen TS, Madsen CS, Finnerup NB. Pharmacology and treatment of neuropathic pains. *Curr Opin Neurol*. 2009 Oct;22(5):467-74.
66. Johnson RW, Dworkin RH. Treatment of herpes zoster and postherpetic neuralgia. *BMJ* 2003; 326:748-50.
67. Cavazzini F. The combination acetaminophen/tramadol in hematological daily practice. *Minerva Med*. 2008 Dec;99(6):631-641.
68. Cartoni C, Brunetti GA, Niscola P, Alfieri PL, Delia GM, Foà R. Pain management of bortezomib-induced neuropathy with oral controlled-release oxycodone. *Haematologica* 2009; 94[suppl.2]:49 abs. 0128.
69. Casuccio A, Mercadante S, Fulfarò F. Treatment strategies for cancer patients with breakthrough pain. *Expert Opin Pharmacother*. 2009 Apr;10(6):947-53.
70. Stanos SP. Topical agents for the management of musculoskeletal pain. *J Pain Symptom Manage*. 2007 Mar;33(3):342-55.
71. Dajani EZ, Islam K. Cardiovascular and gastrointestinal toxicity of selective cyclo-oxygenase-2 inhibitors in man. *J Physiol Pharmacol*. 2008 Aug;59 Suppl 2:117-33.
72. Inturrisi CE. Clinical pharmacology of opioids for pain. *Clin J Pain*. 2002 Jul-Aug; 18(4 Suppl): S3-13.

73. G W Hanks, F de Conno, N Cherny et al. Morphine and alternative opioids in cancer pain: the EAPC recommendations Expert Working Group of the Research Network of the European Association for Palliative Care. *British Journal of Cancer* (2001) 84, 587-593.
74. Swarm R, Anghelescu DL, Benedetti C et al. National Comprehensive Cancer Network (NCCN). Adult cancer pain. *J Natl Compr Canc Netw*. 2007 Sep;5(8):726-51.
75. Hartmann LC, Zahasky KM, Grendahl DC. Management of cancer pain. Safe, adequate analgesia to improve quality of life. *Postgrad Med*. 2000 Mar;107(3):267-72, 275-6.
76. Grond S, Sablotzki A. Clinical pharmacology of tramadol. *Clin Pharmacokinet*. 2004; 43(13): 879-923.
77. Mercadante S. Methadone in cancer pain. *Eur J Pain*. 1997; 1(2): 77-83.
78. Kress HG, Von der Laage D, Hoerauf KH et al. A randomized, open, parallel group, multicenter trial to investigate analgesic efficacy and safety of a new transdermal fentanyl patch compared to standard opioid treatment in cancer pain. *J Pain Symptom Manage*. 2008 Sep; 36(3): 268-79.
79. Messina J, Darwish M, Fine PG. Fentanyl buccal tablet. *Drugs Today (Barc)*. 2008 Jan; 44(1): 41-54.
80. Pergolizzi JV, Mercadante S, Echaburu AV et al. The role of transdermal buprenorphine in the treatment of cancer pain: an expert panel consensus. *Curr Med Res Opin*. 2009 May 11. [Epub ahead of print].
81. Mercadante S, Casuccio A, Tirelli W, Giarratano A. Equipotent doses to switch from high doses of opioids to transdermal buprenorphine. *Support Care Cancer*. 2009 Jun;17(6):715-8.
82. Cherny N, Ripamonti C, Pereira J et al. Expert Working Group of the European Association of Palliative Care Network. Strategies to manage the adverse effects of oral morphine: an evidence-based report. *J Clin Oncol* 2001 May 1; 19(9): 2542-54.
83. O'Connor AB, Dworkin RH. Treatment of neuropathic pain: an overview of recent guidelines. *Am J Med*. 2009 Oct;122(10 Suppl):S22-32.
84. Jensen TS, Madsen CS, Finnerup NB. Pharmacology and treatment of neuropathic pains. *Curr Opin Neurol*. 2009 Oct;22(5):467-74.

85. Mercadante S, Arcuri E. Opioids and renal function. *J Pain*. 2004 Feb;5(1):2-19.
86. Murtagh F, Edmonds P, Farnham C. Opioids in special circumstances. In Forbes K: *Opioids in Cancer Pain*, Oxford University Press, Oxford, 2007, pp 131-143.
87. Cassileth B, Trevisan C, Gubili J. Complementary therapies for cancer pain. *Curr Pain Headache Rep*. 2007 Aug;11(4):265-9.
88. Jones LW, Courneya KS, Vallance JK et al. Understanding the determinants of exercise intentions in multiple myeloma cancer survivors: an application of the theory of planned behavior. *Cancer Nurs*. 2006 May-Jun;29(3):167-75.
89. Stanos SP, McLean J, Rader L. Physical medicine rehabilitation approach to pain. *Med Clin North Am*. 2007 Jan;91(1):57-95.

TAB 1. SINDROMI DOLOROSE NEL MIELOMA MULTIPLO

Patogenesi delle sindromi dolorose	Eziologia e meccanismi causali piu' frequenti
Correlate direttamente alla malattia	Aumento della pressione endomidollare, infiammazione (stimolazione dei nocicettori da parte di mediatori chimici)), osteolisi, microfratture , neuropatia legata alla paraproteina e alla deposizione di amiloide, meningopatia mielomatosa, interessamento pleurico, effetti compressivi da masse mielomatose extramidollari,
Correlate a complicanze della malattia	Infezioni (ascessi, cellulite, pleuriti, candidiasi), nevralgia post-herpetica, spasmi e contratture muscolari, atrofia muscolare e scadimento fisico
Iatrogene	Incremento della pressione endomidollare da G-CSF , neuropatie indotte da farmaci (bortezomib, talidomide, alcaloidi della vinca), osteoporosi e miopatie legate a terapia steroidea
Manovre diagnostiche e terapeutiche	Dolore da procedure (Aspirato midollare e biopsia ossea, cefalea post puntura lombare, mobilizzazione del paziente).
Dolore non correlate alla malattia	Cefalea, artrosi,osteoporosi postmenopausale.

TAB. 2. TIPI DI DOLORE E CAUSE PIU' FREQUENTI

Tipi di dolore		Eziologia e patogenesi
Nocicettivo	Somatico profondo	Dolore da procedure (Agoaspirato midollare e biopsia ossea, cefalea pot-lombare), Malattia ossea mielomatosa . (infiammazione, osteolisi, microfratture), Aumento della pressione endomidollare da G-CSF, Infezioni (ascessi, celluliti, pleuriti), cefalea da plasmocitoma intracranico e da meningopatia mielomatosa. compressione da masse mielomatose extramidollari.
	Somatico superficiale	Mucosite orale, lesioni da decubito, infezioni,.
	Viscerale	Costipazione indotta da talidomide, neuropatia intestinale da bortezomib (iperomotilita', diarrea), Mucosite gastro-intestinale, interessamento viscerale daparte di masse mielomatose extramidollari.
Neuropatico	Neuropatia periferica	Interessamento di radici nervose o loro intrappolamento, neuropatia periferica (correlata alla malattia o indotta dalle terapie), infezione da virus erpetici, nevralgia post-herpetica, Compressione midollare (radicolopatia).
	Neuropatia centrale	Sensibilizzazione centrale, meningopatia mielomatosa, Compressione midollare
Misto	Neuropatico + Somatico	Combinazione dei vari meccanismi
Breakthrough	Incidente : correlate al movimento	Instabilita' scheletrica, mucosite orale e gastro-intestinale, infezioni (pleuriti, ascessi, celluliti),
	Non-incidente	Riduzione della dose analgesica

TAB. 3. FARMACI ANALGESICI E DOSI INIZIALI RACCOMANDATE

Classe farmacologica	Agente	Dose
Analgesici non oppioidi	Paracetamolo	500-1000 mg q4h PO (max 4 gr / die).
Oppioidi deboli	Codeina*	30 mg q4h PO (max 360 mg/die).
	Tramadolo	25 mg q4h PO (max 400 mg/die).
Potenza analgesica intermedia (tra oppioidi deboli e forti)	Buprenorfina cerotti	35 µg/h q3d transdermico.
	Buprenorfina (sublinguale)	0.2 mg q6-12h (0.8 mg/die)
Oppioidi forti	Morfina soluzione orale (rilascio immediato)	5-20 mg q3h PO (no effetto tetto).
	Morfina (Rilascio lento)	10-30 mg bid
	Morfina cloridrato ev	3 mg q7min IV fino a remissione del dolore, poi conversione della della dose alla via orale. Il rapporto parenterale/orale è di 1 a 3
	Fentanyl cerotto	25-µg/h q3d transdermico.
	Metadone	5 mg q8h PO (no effetto tetto)).Necessario stretto monitoraggio da algologi esperti
	Ossicodone (Rilascio lento)	5 mg q4h PO (no effetto tetto)
	Idromorfone (Rilascio lento)	4 mg q24h PO
Farmaci adiuvanti		
Antidepressivi	Amitriptilina	10-25-mg/day-bedtime PO (fino a 75 mg/die o meno in caso di effetti collaterali).
Anticonvulsanti	Gabapentin	200 mg tid PO (fino a 1800-3600 mg/die)
	Pregabalin	75 mg bid PO (max 600 mg/day)
Bifosfonati	Pamidronato	90 mg/die ogni 4 settimane (IV)
	Zolendronato	4 mg/die ogni 4 settimane (IV)
Miorilassanti	Baclofen	5-10 mg/die (maxl 80 mg/die)

*Quando disponibile in associazione la dose limite deve essere quella di 4gr/die del paracetamolo

TAB. 4: LINEE GUIDA WHO PER IL CONTROLLO DEL DOLORE DA CANCRO

Gradini della scala analgesica	Livello di dolore	Linee guida
1	Dolore lieve	Non oppioidi con o senza adiuvanti
2	Lieve-moderato	Oppioidi deboli piu' non oppioidi con o senza terapia adiuvante.
3	Moderato-severo	Oppioidi forti con o senza non oppioidi e terapia adiuvante.