

Medici italiani e riconoscimento del dolore episodico intenso (breakthrough pain) nei pazienti oncologici.

Una valutazione clinica lineare?

Augusto Caraceni¹, Cinzia Brunelli¹, Michela Bagnasco², Luigi Lanata²
e il gruppo cooperativo italiano sullo studio del DEI*

¹Unità di Riabilitazione e Cure Palliative, Istituto Nazionale Tumori di Milano

²Dompè Farmaceutici SpA

* Lista completa del gruppo cooperativo italiano sullo studio del DEI a fine articolo

Corrispondenza a:

Augusto Caraceni

Unità di Riabilitazione e Cure Palliative

Istituto Nazionale Tumori di Milano

Via Venezian 1 - 20133 Milano

Email augusto.caraceni@istitutotumori.mi.it

Tel 02 23903374 - Fax 02 23903393

Riassunto

Questo articolo si propone l'obiettivo di approfondire gli aspetti diagnostici e clinici del dolore episodico intenso (DEI, breakthrough pain) riferendo un'esperienza preliminare condotta su un piccolo campione di medici italiani partecipanti a uno studio osservazionale sul dolore oncologico. A diciassette medici italiani provenienti da diverse specialità, tutti attivamente coinvolti nella gestione di pazienti con dolore oncologico e partecipanti a un protocollo sul dolore episodico intenso, sono stati presentati dieci casi di pazienti con diverse tipologie di dolore cronico o episodico di natura oncologica o derivante da situazioni cliniche associate al tumore, ed è stato chiesto loro di riconoscere, per ciascuno di essi, la presenza o l'assenza di DEI, prima e dopo una breve sessione d'addestramento con relativa discussione.

Il coefficiente k di Cohen prima e dopo l'addestramento era rispettivamente di 0,61 e 0,68, mostrando un grado di concordanza da discreto a buono. I casi di esacerbazione del dolore dovuti alle caratteristiche della sindrome dolorosa occorsi durante regolare terapia analgesica di fondo con somministrazione a orari fissi di farmaci oppioidi e non oppioidi, sono stati riconosciuti come manifestazioni di DEI con un grado di concordanza molto elevato tra i medici partecipanti. Per quei casi in cui gli episodi dolorosi potevano essere scatenati dall'effetto di fine-dose di analgesico tra un intervallo di somministrazione e il successivo, oppure da un'adeguata titolazione della terapia analgesica di fondo, si è registrata una significativa discrepanza di consensi, come dimostra il valore relativamente basso dei coefficienti k rilevati. Successivamente alla sessione d'addestramento e alla relativa discussione, i partecipanti si mostravano concordi - con un livello di consenso elevato - nell'indicare che l'instaurazione di una terapia analgesica di fondo somministrata a orari fissi era ritenuta necessaria ai fini della determinazione di una diagnosi di DEI.

Quest'analisi qualitativa dei dati evidenzia la necessità di condurre una più formale ricerca quantitativa circa l'impiego della terminologia del dolore tra specialisti e non specialisti, e in particolare circa la definizione e l'impiego clinico del termine "breakthrough pain" o dolore episodico intenso nei pazienti con dolore oncologico.

Parole chiave: breakthrough pain, dolore del cancro, dolore episodico intenso.

Summary

Seventeen Italian physicians with different specialties all actively involved in managing cancer patients with pain, and participating in a protocol on breakthrough pain (BP), were presented ten written cases of patients with different types of stable or episodic pains due to cancer or cancer-related conditions, and were required to recognize for each of them the presence or the absence of BP, before and after a brief training and discussion session. Cohen's k coefficient was respectively 0.61 and 0.68, showing moderate to good agreement. Cases of pains exacerbations occurring as a consequence of the characteristics of the pain syndrome, with baseline opioid or non-opioid regularly administered analgesics, were recognized as BP and concordance was very high. Cases for whom pain episodes might be due to analgesic end-of-dose failure or to inadequate titration of baseline analgesic therapy lead to significant disagreement and were responsible of the relatively low k coefficients found. Baseline regularly administered analgesic therapy was considered necessary to establish BP or episodic pain diagnosis, after the training and discussion session, with a high level of concordance. These qualitative data analysis highlights the need for more formal quantitative research about the use of pain terminology among specialists and non specialists, and in particular about the definition and clinical use of the term breakthrough pain in cancer pain patients.

Key words: breakthrough pain, cancer pain, severe episodic pain.

INTRODUZIONE

Il termine “breakthrough pain” (BP), che trae le sue origini dalla pratica degli specialisti del dolore di lingua inglese⁽¹⁾, nasce con il significato figurato di “sfondamento” (breccia) dell’analgesia offerta da una terapia oppioide, e ha preso piede nella comunità medica internazionale che si occupa della gestione del dolore oncologico⁽²⁾. Negli ultimi anni sono emerse controversie circa il significato di questo termine e il suo impiego clinico da parte di medici provenienti da ambiti culturali diversi e di diversa nazionalità^(3-6,7,8). Nell’ambito del processo di definizione di un protocollo sul dolore episodico intenso, abbiamo valutato la concordanza di consensi di un gruppo di medici italiani nell’impiego di questo concetto e l’effetto di una breve sessione di addestramento e di discussione sulla loro interpretazione e uso di questa terminologia.

MATERIALI E METODI

Sono stati riuniti diciassette medici che hanno accettato di prendere parte a un trial clinico sul dolore episodico intenso in pazienti con dolore oncologico. I medici partecipanti all’incontro erano quasi tutti specialisti (sei oncologi, quattro anestesisti, un neurologo, un internista, due medici al quarto anno di specializzazione in oncologia e tre non specialisti); tutti a eccezione di due avevano maturato un’esperienza almeno annuale nella somministrazione di cure palliative e, in particolare, tutti erano stati attivamente coinvolti nella gestione di pazienti affetti da tumore in fase avanzata e con dolore oncologico. Dopo l’esposizione di dieci brevi descrizioni, basate su casi reali, a ciascun medico è stato chiesto di pronunciarsi, ponendo o meno per ciascuno dei casi presentati la diagnosi di dolore episodico intenso. Successivamente, i medici assistevano a una breve presentazione con diapositive, della durata di quindici minuti, in cui un esperto in dolore oncologico definiva le stesse tipologie di dolore, senza però toccare i casi specifici presentati, seguita da una discussione di sessanta minuti basata sulla letteratura^(3,4,7) e sull’esperienza personale. Nella discussione venivano evidenziati i pro e i contro dell’attribuzione dei diversi tipi di dolore alla categoria del dolore episodico intenso. L’accezione inglese del termine “breakthrough pain” è stata spiegata e confrontata con l’accezione del termine “dolore episodico intenso” (DEI, nell’acronimo italiano), sulla base

del documento di consenso stilato da un gruppo di esperti⁽⁷⁾, e quale potenziale equivalente italiano del termine “breakthrough pain”, che, di fatto, non esiste nella lingua italiana. È stata quindi ripetuta la fase dell’esperimento basata sulla valutazione dei dieci casi clinici. Si è esaminato il grado di concordanza sulla base del coefficiente k di Cohen per l’insieme dei casi, oltre alla percentuale grezza di concordanza espressa caso per caso, sia prima, sia dopo la sessione di addestramento. Le osservazioni e i motivi di disaccordo sono stati registrati dallo sperimentatore e verranno riportati in termini qualitativi.

RISULTATI

I dieci casi esaminati e la concordanza pre e postaddestramento delle risposte date dai medici partecipanti è riportata nella tabella 1. L’ordine di elencazione riflette la portata della discussione e non l’ordine di presentazione, che è stato casuale nelle sessioni dell’esperimento. Nella maggior parte, ma non in tutti i casi presentati, sono state fornite valutazioni dell’intensità del dolore, ricorrendo in alcuni casi a una scala verbale descrittiva e in altri a una scala numerica da 0 a 10. Il grado di concordanza registrato è stato giudicato buono per i casi da 1 a 5, 8 e 9, sia prima, sia dopo la sessione di addestramento, mentre non altrettanto buono è stato il risultato dei casi 6 e 7, anche dopo la discussione. Il caso 10 indicava che era intervenuta una variazione nell’opinione del gruppo successivamente alla fase di addestramento e discussione, potendosi così rilevare alla fine un buon livello di consenso tra i partecipanti. Il k di Cohen, misurato su tutte le 17 valutazioni dei 10 casi, era di 0.61 prima della sessione d’addestramento e di 0.68 successivamente.

La discussione tra le due sessioni dell’esperimento rilevava come più controversi quei casi in cui un’insufficiente analgesia era potenzialmente la principale causa di BP o DEI (casi 6 e 7) e ciò poteva essere dovuto a un’inadeguata somministrazione della terapia analgesica di fondo e dei farmaci analgesici p.r.n., ossia utilizzati al bisogno. Alcuni partecipanti erano preoccupati che definire BP o DEI un qualsiasi dolore di natura transitoria, insorgente senza un’adeguata terapia analgesica di base, avrebbe incoraggiato e giustificato un impiego improprio dei farmaci analgesici p.r.n., ossia somministrati al bisogno. Calcolando la concordanza

Tabella 1. Concordanza tra 17 medici italiani nella diagnosi di dolore episodico intenso in 10 diversi casi, prima e dopo aver partecipato a una sessione di addestramento seguita da relativa discussione, volta a chiarire il concetto di BP o di dolore episodico intenso (DEI)

Descrizione dei casi clinici (riassunto) e domanda del test	Preaddestramento		Postaddestramento		Miglioramento della concordanza dopo l'addestramento
	% SÌ	% NO	% SÌ	% NO	
"Ritiene che questo caso debba essere classificato come BP o DEI?"					
1. Dolore osseo causato da metastasi vertebrali; aumenta (fino a intensità grave) dopo aver assunto la posizione eretta; viene aumentata la titolazione della dose di morfina di fondo, che non è tuttavia efficace nel controllare queste esacerbazioni di dolore.	82	18	100	0	+
2. Dolore da metastasi femorale: è controllato a riposo mediante regolare somministrazione di FANS, peggiora (fino a intensità grave) in caso di carico sull'arto compromesso.	82	18	100	0	+
3. Il dolore da mucosite orofaringea aumenta con la deglutizione; analgesia oppioide di fondo instaurata mediante infusione per via endovenosa.	88	12	100	0	+
4. Dolore epigastrico retroperitoneale da tumore del pancreas, controllato da somministrazione transdermica di oppioidi a lento rilascio e aggravato dall'ingestione di alimenti (10/10). La morfina a rilascio immediato viene utilizzata p.r.n., con parziale controllo di questi episodi dolorosi.	100	0	100	0	- *
5. Il dolore da plessopatia brachiale ha una componente continua (6/10), controllata con analgesici oppioidi orali a lento rilascio, ed episodi di dolore lancinante (9/10) ripetuti più volte al giorno, parzialmente controllati da un anticonvulsante.	76	24	94	6	+
6. Dolore osseo da metastasi vertebrali: è controllato da un sistema a base di oppioidi transdermici a rilascio prolungato (3/10), ma aumenta (>5/10) prima della sostituzione del cerotto ed è controllato mediante somministrazione di 4-5 dosi di oppioidi al bisogno per circa 12 ore; successivamente verrà nuovamente controllato senza dosi di soccorso aggiuntive.	12	88	35	65	-
7. Dolore di grave intensità dovuto a infiltrazione maligna del muscolo psoas; peggiora con l'estensione della coscia. Viene controllato solo per alcune ore (lieve) previa somministrazione di morfina a lento rilascio e il paziente ha bisogno di assumere morfina a rilascio immediato p.r.n. da 4 a 5 volte al giorno per riuscire a controllare i sintomi.	6	94	35	65	-
8. Dolore cronico stabilizzato da metastasi peritoneali, controllato mediante terapia di base con infusione di morfina.	0	100	6	94	- *
9. Il dolore da infiltrazione pleurica è controllato mediante somministrazione di morfina orale a lento rilascio. Il dolore peggiora (8/10) per infiltrazione del corpo vertebrale da parte del tumore ed è controllato nuovamente mediante titolazione della dose di morfina orale.	0	100	6	94	- *
10. Il dolore da lesione femorale è di moderata entità a riposo, tanto che il paziente non assume alcun farmaco analgesico, ma peggiora fino a diventare di grave entità quando il paziente cerca di muoversi nel letto.	76	24	12	88	+

* La concordanza può essere ritenuta perfetta o molto buona già prima dell'addestramento.

dopo aver escluso i casi 6 e 7, che avevano generato la più elevata discrepanza di consensi, il valore *k* aumentava fino a 0.84 nella rilevazione postaddestramento.

DISCUSSIONE

Il coefficiente di concordanza (*k* di Cohen) complessivo riscontrato in questo studio esplorativo preliminare, condotto su un piccolo gruppo di specialisti italiani, si situava in un *range* compreso tra un consenso discreto e buono, prima e dopo la sessione di addestramento (0.61 e 0.68 rispettivamente). I valori del coefficiente *k* possono essere infatti interpretati come segue: ≤ 0.40 : concordanza da scarsa a sufficiente; 0.41-0.60 discreta concordanza; 0.61-0.80: buona concordanza; 0.81-1.00: ottima concordanza⁽⁹⁾. Può pertanto rivelarsi utile tentare di spiegare le possibili ragioni della limitata concordanza riscontrata, quanto meno al livello qualitativo consentito dall'esiguo numero di medici partecipanti allo studio.

Il termine BP era, ed è spesso impiegato dagli autori di lingua inglese, per descrivere episodi di esacerbazione del dolore che interrompono il dolore cronico di base, generalmente ben controllato da una terapia a base di oppioidi analgesici^(1,3,10,11). Questa ristretta definizione non è stata però sempre applicata come tale e, in particolare, la presenza di un trattamento a base di oppioidi o analgesici, continuo o somministrato a intervalli programmati regolari, non è stata sempre richiesta come condizione per poter porre diagnosi di DEI^(4,10,12-14), come non è stata ritenuta necessaria in un recente documento di consenso stilato da esperti⁽⁷⁾, in cui si propone l'equivalenza del breakthrough pain con il dolore episodico intenso quale concetto semplificato per i medici non anglofoni. Una simile perdita di forza semantica del termine può essere riscontrata in numerosi altri articoli che utilizzano le espressioni "manifestazione violenta e improvvisa (esplosione) di dolore", "dolore incidentale", "dolori episodici", "esacerbazione del dolore", "dolori transitori", come sinonimi di breakthrough pain o come diagnosi supplementari^(6,15), per cui non è chiaro se il termine breakthrough pain debba essere riferito a tutti i tipi di dolore episodico che si manifestano nella patologia oncologica o piuttosto a un solo tipo particolare, manifestantesi in circostanze specifiche, come inizialmente suggerito.

Prendendo in considerazione questa controversia iniziale, la

definizione può essere applicata a diverse tipologie di esacerbazione del dolore scatenate in pazienti oncologici ed esemplificate nei casi studio da noi esaminati (tabella 1), che possono essere così sintetizzate:

1. dolori dovuti sostanzialmente alla fisiopatologia della sottostante sindrome dolorosa, quali
 - a) il dolore precipitato da azioni di natura totalmente o parzialmente volontaria e prevedibile (ad es. movimenti, postura, deglutizione, ingestione di alimenti, ecc.) (Casi 1, 2 3 e 4 in tabella 1)⁽³⁾;
 - b) dolori che non sono prevedibili e non possono essere evitati⁽³⁾ e che hanno natura spontanea, come nel caso di accessi di dolore neuropatico (caso 5);
2. episodi di dolore associati piuttosto alle caratteristiche cinetiche e dinamiche della strategia farmacologica adottata, implicanti una condizione di temporanea insufficienza dell'analgesia indotta dal regime farmacologico instaurato, che possono verificarsi in diverse condizioni e che possono essere classificati in modi diversi:
 - a) in corso di titolazione della dose di oppioidi, oppure durante la regolare somministrazione di farmaci a lento rilascio, al termine dell'intervallo di dosaggio, per effetto della riduzione dei livelli di concentrazione plasmatica del farmaco somministrato (cosiddetto DEI da esaurimento della durata d'azione della dose di analgesico)³. Vista in quest'ottica, allora, l'esacerbazione del dolore descritta nel caso 6 di tabella 1 potrebbe essere definita, ai fini diagnostici, come dolore da esaurimento della durata d'azione della dose di analgesico;
 - b) quando gli episodi di dolore acuto sono numerosi e il paziente deve assumere svariate dosi di analgesici p.r.n. in aggiunta alla terapia analgesica di fondo somministrata a orari fissi per controllare detti dolori (caso 7). Questa specifica circostanza potrebbe rappresentare un caso di dolore cronico di base non controllato piuttosto che di BP o DEI. Appare anche evidente che, in alcuni casi, le categorie 1 e 2 possono sovrapporsi. Tuttavia, nelle sessioni dello studio da noi condotto, il riconoscimento degli episodi dolorosi della categoria 1 e la loro identificazione come BP o DEI sono stati i meno problematici, con raggiungimento di un consenso pressoché unanime dopo la sessione di addestramento. Al contrario, il DEI della categoria 2 ha generato un'evidentissima discordanza, e questo a causa dell'incertezza

incontrata nella classificazione come DEI del dolore da esaurimento della durata d'azione della dose di analgesico e/o da un inadeguato controllo del dolore cronico di base. Veniva quindi messa in dubbio l'utilità clinica *tout court* di questa distinzione. Il dibattito durante la fase di addestramento era polarizzato attorno a due punti di vista contrapposti. Uno favorevole a un uso più ampio del termine e uno invece contrario a considerare come BP o DEI l'esaurimento dell'effetto analgesico tra un intervallo di somministrazione e il successivo. L'effetto della discussione è stato d'incrementare il numero di coloro che considerano l'insufficiente analgesia dovuta all'esaurimento della durata d'azione della dose di analgesico tra un intervallo di somministrazione e il successivo del punto 6 un caso di BP (dal 12 al 35%), ma anche di ridurre il grado di concordanza (dal 94 al 65%) di coloro che ritengono il punto 7, che presenta un elevato numero di dosi supplementari di oppioidi usate in associazione alla terapia stabile, un caso di dolore cronico di base non controllato piuttosto che di BP o DEI.

È soprattutto alla discrepanza di consensi su questi due casi che va attribuita la responsabilità del coefficiente *k* relativamente basso così calcolato. Il calcolo del *k* effettuato escludendo i casi 6 e 7 determinava, infatti, successivamente alla sessione di addestramento, un incremento del valore a 0.84, rientrando così nell'intervallo di valutazione ottimo.

Questa mancanza di omogeneità e incostanza di opinioni che si rileva nell'esame di situazioni cliniche simili, ben riflette le preoccupazioni già sollevate in passato⁽⁵⁾ circa i rischi di una diagnosi per eccesso del BP, quando la dose della terapia analgesica di fondo non è titolata per ottenere il massimo effetto. In realtà, soltanto pochissimi studi effettuati sul BP riferiscono di aver instaurato un adeguato dosaggio analgesico, sia per la terapia di fondo somministrata a orari fissi, sia p.r.n., ossia al bisogno, prima di esprimere una valutazione sul DEI^(14,16).

Per contro, i casi clinici caratterizzati da analgesia oppioidi continua in corso e dolore cronico ben controllato dalla terapia instaurata (caso 8) o con dolore soggetto a costante aggravamento per effetto della progressione della lesione eziologica di base (caso 9), venivano agevolmente classificati da tutti i medici come casi di dolore diverso dal DEI.

La presenza di una terapia analgesica di fondo continua per il controllo del dolore cronico di base come requisito per

una diagnosi di BP o DEI ha costituito parte integrante della discussione relativa ai problemi posti dai casi 6 e 7. Nel caso 10, per il quale non era stato fornito alcun regolare trattamento analgesico, è stato significativo constatare come il consenso finale favoriva il concetto classico e ribaltava completamente l'opinione iniziale dei partecipanti, considerando di fondamentale importanza, ai fini della diagnosi di DEI, la presenza di un regime analgesico di fondo, anche in caso di dolore cronico di base lieve, inasprito dal movimento.

Sebbene, nella maggior parte dei casi sia stata fornita una valutazione dell'intensità del dolore (sia cronico di base, sia episodico), con indicazione di un giudizio verbale descrittivo o numerico sul dolore, la questione della misurazione esulava dall'obiettivo del nostro studio. Quali variazioni nell'intensità del dolore dovrebbero essere impiegate nella definizione di BP? Portenoy et al. definivano il *breakthrough pain* come il passaggio da un dolore d'intensità lieve o moderata a uno d'intensità grave o insopportabile⁽³⁾. Il valore del BP misurato in uno studio di Fine e Bush su una scala numerica da 0 a 10 era pari a 7 (media, range 3-10)⁽¹²⁾. Più recentemente, uno studio di Farrar et al. indicava che variazioni di 2 gradini in una scala di 10, ovvero del 33% rispetto alla baseline, sono clinicamente significative in un aggiustamento della dose per il trattamento del BP⁽¹⁷⁾. Quel che è certo è che saranno necessarie ulteriori ricerche per esaminare metodi clinicamente utili di misurazione del BP.

In conclusione, abbiamo dimostrato che la definizione di BP o DEI pone significativi problemi di natura clinica, in accordo con una precedente osservazione secondo cui, anche tra gli specialisti del dolore, e in un contesto di dolore oncologico grave in trattamento con oppioidi, la frequenza di riscontro del BP era influenzata dalla nazionalità del medico curante⁸. Questo gruppo di medici italiani, provenienti da diverse esperienze e specialità, ma tutti similmente coinvolti nella gestione di pazienti con dolore oncologico, sembrava concordare senza grandi difficoltà sul riconoscimento del BP o del dolore episodico caratterizzato da un meccanismo dipendente dalla malattia, clinicamente identificabile, e quando il dolore cronico di base era ben controllato con regolari terapie analgesiche di fondo, con somministrazione di farmaci oppioidi o non oppioidi, ma avevano maggiori difficoltà nell'identificare il BP o DEI derivante da un'insufficiente analgesia per esaurimento della durata d'a-

zione nell'intervallo tra una dose e la successiva rispetto al dolore cronico di base non controllato.

I medici italiani non sembravano essere aiutati dal tentativo di utilizzare un'espressione italiana (DEI), che non associa il concetto di BP a specifici elementi, clinicamente rilevanti, invece dell'espressione inglese originale, ma ciò non risolve comunque il disaccordo sul BP per insufficiente analgesia da fine dose.

Questo studio esplorativo evidenzia la necessità di una formale valutazione dell'uso del concetto di BP, o di dolore episodico, nel trattamento del dolore oncologico, in diversi contesti culturali e di accrescere il consenso tra gli specialisti del dolore al fine di garantire che condizioni cliniche omogenee siano classificate conformemente e che non si addivenga a una proliferazione ingiustificata di entità cliniche. Nei trial clinici sul dolore oncologico sarà di estrema importanza non solo offrire una rigorosa e specifica definizione di BP o di dolore episodico, ma anche valutare la concordanza di consensi tra i ricercatori clinici come parte integrante del metodo di studio.

*Gruppo cooperativo italiano sullo studio del DEI: F. De Conno¹, A. Caraceni¹, C. Brunelli¹, T. Campana¹, C. Martini¹, C.I. Ripamonti¹, O. Bertetto², C. Fissore², R. Labianca³, E. Berardi³, C. Moro³, G. Zaninetta⁴, L. Enteri⁴, N. Fasser⁴, M. Maltoni⁵, E. Scarpi⁵, C. Modonesi⁵, S. Mercadante⁶, P. Villari⁶, P. Ferrera⁶, G. Varassi⁷, F. Marinangeli⁷, F. Zucco⁸, M.G. Rusconi⁸, L. Putignani⁸, C. De Chio⁹.

¹U.O. di Riabilitazione e Cure Palliative-Istituto Nazionale per lo Studio e la Cura dei Tumori - Milano

²A.O. S. Giovanni Battista-Molinetto U. O. Oncologia Medica - Torino

³U. O. Oncologia Medica A. O. Ospedale Riuniti - Bergamo

⁴Cassa di Cura Domus Salutis U. O. di Cure Palliative - Brescia

⁵U. di Cure Palliative, Dip. Oncologico Ospedale G. B. Morgagni-L. Pierantoni-Forlì

⁶U. di Anestesia e Terapia Intensiva, U. di Terapia del Dolore e Cure Palliative, Dip. Oncologico La Maddalena - Palermo

⁷Dipartimento di Scienze Chirurgiche Università degli Studi di L'Aquila

⁸A. O. G. Salvini U. O. di Cure Palliative e Terapia del Dolore - Garbagnate Milanese (MI)

Bibliografia

- Hess PE, Pratt SD, Lucas TP, et al. Predictors of breakthrough pain during labor epidural analgesia (Fattori predittivi del breakthrough pain durante l'analgesia epidurale in travaglio di parto). *Anesth Analg* 2001; 93: 414.
- Mercadante S, Arcuri E. Breakthrough pain in cancer patients pathophysiology and treatment (Breakthrough pain in pazienti oncologici: patofisiologia e trattamento). *Cancer Treat Rep* 1998; 24: 425.
- Portenoy RK, Payne D, Jacobsen P. Breakthrough pain: characteristics and impact in patients with cancer pain (Breakthrough pain: caratteristiche e impatto in pazienti con dolore da cancro). *Pain* 1999; 81: 129.
- Portenoy RK, Hagen NA. Breakthrough pain: definition, prevalence and characteristics (Breakthrough pain: definizione, prevalenza e caratteristiche). *Pain* 1990; 41: 273.
- Mercadante S. What is the definition of breakthrough pain? (Qual è la definizione di breakthrough pain?) *Pain* 1991; 45: 107 (letter).
- Petzke F, Radbruch L, Zech D, et al. Temporal presentation of chronic cancer pain: transitory pains on admission to a multidisciplinary pain clinic (Presentazione temporale del dolore oncologico cronico: dolori transitori al ricovero in una clinica del dolore multidisciplinare). *J Pain Symptom Manage* 1999; 17: 391.
- 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 [Dolore episodico (breakthrough pain). Conferenza di consenso di un gruppo di lavoro di esperti dell'Associazione europea per le Cure Palliative]. *Cancer* 2002; 94: 832.
- Caraceni A, Martini C, Zecca E, Portenoy RK, a working group of the IASP task force on cancer pain. Breakthrough pain characteristics and syndromes in patients with cancer pain. An international survey (Gruppo di lavoro della task force IASP sul dolore oncologico. Caratteristiche e sindromi del breakthrough pain in pazienti con dolore da cancro. Uno studio internazionale). *Pall Med* 2004; 18: 177.
- Landis JR, Koch GG. The measurement of observer agreement for categorical data (La misurazione della concordanza tra osservatori sui dati categorici). *Biometrics* 1977; 33: 159.
- Portenoy RK. Treatment of temporal variations in chronic cancer pain (Trattamento delle variazioni temporali nel dolore cronico da cancro). *Seminars in Oncology* 1997; 24 (S16): 7.
- Portenoy RK, Forbes K, Lussier D, et al. Difficult pain problems and integrated approach (Problemi di dolore difficili e approccio integrato). In: Doyle D, Hanks G, Cherny N, Calman K eds. *Oxford textbook of palliative medicine*. Oxford: Oxford University Press, 2004: 438-58.
- Fine PG, Busch MA. Characterization of breakthrough pain by hospice patients and their caregivers (Caratterizzazione del breakthrough pain da parte di pazienti di hospice e di chi si prende cura di loro). *J Pain Symptom Manage* 1998; 16: 179.
- Gomez-batiste X, Madrid F, Moreno F, et al. Breakthrough cancer pain: prevalence and characteristics in patients in Catalonia, Spain (Breakthrough pain di natura oncologica: prevalenza e caratteristiche in pazienti della Catalogna, Spagna). *J Pain Symptom Manage* 2002; 24: 45.
- Hwang SS, Chang VT, Kasimis B. Cancer breakthrough pain characteristics and responses to treatment at a VA medical center (Breakthrough pain oncologico: caratteristiche e risposte al trattamento in un VA Medical Center). *Pain* 2003; 101: 55.
- Zeppetella G, Ribeiro M. Episodic pain in patients with advanced cancer (Dolore episodico in pazienti con tumore avanzato). *Am J Hosp Palliat Care* 2002; 19: 267.
- Enting RH, Oldenmenger WH, van der Rijt C, et al. Nitrous oxide is not beneficial for breakthrough cancer pain (L'ossido nitroso non è vantaggioso in caso di breakthrough pain oncologico). *Pall Med* 2002; 16: 257.
- Farrar JT, Portenoy RK, Berlin JA, et al. Defining the clinically important difference in pain outcome measure (Definizione della differenza clinicamente importante nella misura dell'esito doloroso). *Pain* 2000; 88: 287.

Ringraziamenti. Questa ricerca è stata realizzata con il supporto di Dompé SpA, Milano, Italia.