

Raccomandazioni per la gestione del Breakthrough cancer Pain (BTcP)

Sebastiano Mercadante¹, Dino Amadori², Giovanni Apolone³,
Edoardo Arcuri⁴, Alfredo Barbato⁵, Augusto Caraceni⁶, Marco Maltoni⁷,
Paolo Marchetti⁸, Consalvo Mattia⁹, Giustino Varrassi¹⁰,
Vittorina Zagonel¹¹, Furio Zucco¹²

Corrispondenza a:
Sebastiano Mercadante
e-mail: terapiadeldolore@lamaddalenenet.it

¹ Unità di Anestesia e Terapia Intensiva, Unità di Terapia del Dolore e Terapie Palliative, Clinica Oncologica della Maddalena, Palermo

² Direttore Scientifico Istituto Scientifico Romagnolo dello Studio Della Cura Dei Tumori, Meldola (FO)

³ Laboratorio di Ricerca Trasazionale e di Outcome. Dipartimento di Oncologia. Istituto di Oncologia. Istituto di Ricerche Farmacologiche "Mario Negri", Milano

⁴ Direttore Scientifico Hospice Sacro Cuore, Fondazione-Roma, Roma

⁵ Direttore Medico Cephalon Italia

⁶ Direttore S.C. Cure Palliative, Terapia del dolore, Riabilitazione - Fondazione IRCCS Istituto Nazionale dei Tumori, Milano

⁷ Direttore Unità Operativa Hospice e Cure Palliative AUSL, Forlì

⁸ U.O.C. di Oncologia Medica, Azienda Ospedaliera Sant'Andrea, Roma

Professore di Oncologia Medica, Facoltà di Medicina e Chirurgia, Università degli Studi di L'Aquila

⁹ Dipartimento di Scienze Anestesiologiche, Medicina Critica e Terapia del Dolore Università La Sapienza, Roma

U.O.C. di Anestesia e Rianimazione ICOT-Polo Pontino, Latina

¹⁰ Responsabile del Servizio di Anestesia e Rianimazione della AUSL di L'Aquila

Professore Ordinario di Anestesia e Rianimazione, Università di L'Aquila

¹¹ Direttore U.O.C. Oncologia Medica 1. Istituto Oncologico Veneto (IOV), IRCCS, Padova

¹² Direttore del Dipartimento Gestionale di Anestesia, Rianimazione, Terapia del Dolore e Cure Palliative.

Responsabile Struttura Complessa di Cure Palliative e Medicina del Dolore. Azienda Ospedaliera G. Salvini, Garbagnate Milanese, Milano

Conflitti di interesse dichiarati

Il gruppo di lavoro che ha prodotto queste raccomandazioni è stato supportato da un grant educativo di Cephalon Italia. Gli Autori hanno ricevuto onorari per lezioni, consulenze o convegni, e finanziamenti per la ricerca o istituzionali dalle seguenti aziende farmaceutiche.

Sebastiano Mercadante: Cephalon, Dompé, Grünenthal-Formenti, Janssen-Cilag, Mundipharma, Nycomed, Pfizer, QX Pharma, Wyeth
Giovanni Apolone: Cephalon, Grünenthal-Formenti

Augusto Caraceni: Cephalon, Janssen-Cilag, Molteni, Novartis, Pfizer, Wyeth

Paolo Marchetti: Astra Zeneca, Cephalon, GSK, Molteni, Pfizer, Roche

Consalvo Mattia: Astellas Pharma, Cephalon, Grünenthal-Formenti, Zambon

Giustino Varrassi: BMS, Cephalon, Eisai, Grünenthal-Formenti, Lilly, Nycomed, Pfizer

Vittorina Zagonel: Cephalon, Mundipharma, Roche

Furio Zucco: Cephalon, Dompé, Janssen-Cilag, Mundipharma, Nycomed, Pfizer, Wyeth

Riassunto

Gli Autori presentano alcune raccomandazioni pratiche per la definizione, la diagnosi e il trattamento del Breakthrough cancer Pain sulla base di alcune evidenze della letteratura e di un consenso tra esperti. Le raccomandazioni richiamano la necessità di una definizione standardizzata di BTcP che tenga conto di una terapia analgesica adeguata a controllare il dolore di base alla quale associare il farmaco analgesico più efficace per controllare gli episodi di BTcP.

Parole chiave: dolore da cancro, breakthrough cancer pain, oppioidi, linee guida.

Summary

The authors present some practical recommendations for the definition, diagnosis and treatment of Breakthrough cancer Pain based on evidence from the literature and expert consensus. The recommendations highlight the need for a standardized definition of BTcP which should account for baseline analgesic therapy and adequate baseline pain control. The most appropriate opioid drugs for BTcP are identified.

Key words: cancer pain, breakthrough cancer pain, opioids, guidelines.

INTRODUZIONE

I pazienti con dolore da cancro presentano spesso delle fluttuazioni nell'intensità del dolore, con dei picchi che si differenziano più nettamente rispetto all'intensità del dolore di base, presente per la maggior parte della giornata. Per esprimere tali caratteristiche temporali è stato introdotto il termine di "breakthrough cancer pain" (BTcP), apparso in letteratura circa 18 anni fa. Dalla prima definizione presentata da Portenoy e Hagen⁽¹⁾, il BTcP ha ricevuto sempre maggiori attenzioni nel trattamento del dolore da cancro, come evidenziato dalla mole di lavori, revisioni e raccomandazioni pubblicati negli ultimi anni. Per un certo periodo il termine è rimasto ambiguo, sia nel significato tecnico sia in quello semantico, particolarmente per la difficoltà di traduzione nella maggior parte delle lingue europee⁽²⁾. Il tentativo di fornire un termine più comprensibile, ad esempio "dolore episodico intenso", non ha trovato seguito per l'impronta ormai universale di quello originario di BTcP, ormai adottato per definire il caratteristico profilo temporale di tale evento.

Precedenti analisi hanno messo in luce che tale fenomeno è particolarmente frequente ed è associato maggiormente a scarso controllo del dolore di base, aumentato disagio psicologico, ridotta attività fisica e una scarsa qualità di vita⁽³⁾. In molti studi la prevalenza del BTcP è risultata variabile, compresa tra il 30% e il 90% della popolazione con dolore da cancro, probabilmente perché la valutazione è stata effettuata con modalità differenti in vari setting di cura^(1, 3-9). È probabile che l'imprecisione nella nomenclatura abbia influenzato la variabilità osservata in letteratura⁽²⁾. In linea di massima, tali percentuali sono state confermate da uno studio internazionale, che ha mostrato una prevalenza del BTcP del 65% nei pazienti con dolore da cancro visti da specialisti algologi⁽¹⁰⁾.

I dati disponibili in Italia sono limitati. In uno studio effettuato su pazienti reclutati in vari centri di oncologia, terapia del dolore e cure palliative, la prevalenza del BTcP è risultata del 48%, dato che si rivelava inferiore se la rilevazione veniva fatta in centri di oncologia⁽¹¹⁾.

La prevalenza del BTcP sembra essere condizionata dalle fasi della malattia, dai diversi setting e dal trattamento del dolore di base. Una valutazione dinamica nel tempo rende giustizia delle differenti valutazioni riportate in letteratu-

ra. In uno studio longitudinale effettuato presso centri oncologici, l'incidenza si modificava nel tempo, per passare dall'87% sino al 32% dopo sei mesi dalla prima rilevazione. Di questi casi, il dolore dovuto al movimento era la causa del BTcP nel 43% dei pazienti, per ridursi dopo 6 mesi al 32%⁽¹²⁾. In uno studio effettuato in pazienti seguiti a domicilio da un'équipe di cure palliative in una fase molto avanzata della malattia, solo il 42% dei pazienti presentava BTcP e nel 65% dei casi si trattava di dolore incidente al movimento. La prevalenza diminuiva dopo un mese, possibilmente per una progressiva riduzione dell'attività fisica o per una migliore analgesia di base⁽¹³⁾.

Il BTP è stato riscontrato anche in numerose altre condizioni di dolore cronico non da cancro, con percentuali di prevalenza abbastanza simili⁽¹⁴⁻¹⁷⁾. Come negli adulti, il BTcP è abbastanza frequente anche nei bambini, sebbene tale aspetto non sia stato particolarmente studiato. I dati in questo campo sono infatti veramente scarsi⁽¹⁸⁾.

METODO

Del tutto recentemente sono stati pubblicati in alcuni Paesi dei documenti di consenso o delle raccomandazioni, focalizzati sulle evidenze disponibili. Gran parte delle raccomandazioni risultano prive di evidenze in rapporto alla scarsità di studi controllati disponibili⁽¹⁹⁻²⁵⁾. Sulla base dell'importanza dell'argomento e della peculiarità culturale nazionale, si è ritenuto opportuno che un gruppo di esperti italiani si riunisse per fornire delle raccomandazioni fruibili per i medici e gli infermieri italiani che si confrontano quotidianamente con pazienti con BTcP. L'attenzione si è concentrata sul dolore da cancro, viste la disomogeneità e la mancanza di dati disponibili riguardo al BTP nelle sindromi dolorose croniche non oncologiche. Sul trattamento del BTP in queste forme esistono notevoli controversie per i possibili rischi connessi, al di là dell'ormai riconosciuta prevalenza in questo tipo di popolazione, molto simile a quella riscontrata nei pazienti con dolore da cancro.

RISULTATI DEL CONSENSO TRA ESPERTI

Terminologia

Sono stati adoperati vari termini, come BTcP, dolore episodico, dolore incidente, dolore transitorio. Dal punto di vista pratico, è meglio utilizzare un solo termine, per una

ben precisa definizione e per adoperare un linguaggio comune⁽⁹⁾. Il BTcP deve essere considerato come un'esacerbazione transitoria del dolore, sia spontanea sia indotta da un fattore scatenante, in pazienti con dolore di base stabile di intensità relativamente accettabile^(1,9,17). Tale definizione sottolinea il profilo clinico del peggioramento transitorio della sintomatologia dolorosa.

Secondo tale definizione, i pazienti con dolore non ben controllato o che presentano episodi di intensità dolorosa elevata durante l'inizio del trattamento con oppioidi, o durante successive fasi di titolazione del dosaggio di oppioidi, non dovrebbero essere considerati a rigore in tale categoria. La "end of dose failure", riportata in letteratura e corrispondente a un insufficiente trattamento del dolore di base con i farmaci assunti regolarmente ad orario, è stata considerata a lungo un sottogruppo di BTcP. Questa forma di BTcP non si iscrive esattamente nel profilo della definizione suggerita precedentemente e, teoricamente, dovrebbe essere esclusa dai sottogruppi di BTcP^(20,23). È però evidente che questo non esclude un trattamento simile a quello impiegato per il BTcP, ovvero la somministrazione di farmaci al bisogno in attesa di adeguare la terapia di base.

Un'altra caratteristica del BTcP è la diversità dei quadri dal punto di vista sia causale sia clinico (Tabella 1).

Tabella 1. Categorie di BTcP.

Dolore spontaneo-idiopatico (40-60%)

Dolore provocato (40-60%)

- volontario (indotto dal movimento o dallo sfioramento della cute)
- non volontario (indotto da cause inattese)
- da procedura (prevedibile ma non spontaneo, come nel caso della medicazione di una ferita)

Una classificazione di massima è basata sulla possibilità di riconoscere o meno la causa. Per esempio, molti fenomeni sono spontanei, ovvero non prevedibili, e non riconoscono una vera causa precipitante. Per tale motivo, il BTcP viene identificato in questi casi come idiopatico.

In altri casi è possibile identificare un fattore precipitante, che può essere volontario (ad es., movimento) o involontario (ad es., tosse). Un'altra forma è il dolore conseguente a una procedura dolorosa (medicazione di una ferita).

All'interno di queste grosse categorie esistono in realtà quadri differenziati a livello individuale, che riguardano l'espressione clinica, il livello di attività e le modalità

comportamentali. La maggior parte di questi quadri ha in comune l'elemento temporale – una rapida insorgenza (alcuni minuti) e una durata generalmente molto breve (30-60 minuti di media) – e l'intensità del dolore (moderata-elevata).

Pertanto, la definizione che ha raccolto il consenso degli esperti è sintetizzata nella Raccomandazione n. 1:

Il BTcP è un'esacerbazione transitoria del dolore, di intensità moderata-elevata, che insorge, sia spontaneamente sia a seguito di un fattore scatenante, in pazienti con dolore di base mantenuto per la maggior parte della giornata sotto controllo o di intensità lieve.

Valutazione

La valutazione del BTcP prevede l'analisi di una serie di elementi necessari per una comprensione del fenomeno che possa indirizzare il trattamento terapeutico in maniera individuale, data l'elevata variabilità di cause e di presentazione clinica. Sono stati elaborati dei sistemi che si stanno diffondendo negli ambienti di ricerca⁽²⁶⁾ e che sostanzialmente prevedono delle domande da rivolgere al paziente, riassunte nella Tabella 2.

Da una stima delle risposte ottenute è possibile avere un quadro delle caratteristiche del BTcP in quel particolare soggetto e, soprattutto, le possibili soluzioni da intraprendere. L'uso di un diario può aiutare la raccolta dei dati, quando il paziente non riesce o non è pronto a fornire le risposte al momento. La valutazione iniziale richiede una successiva fase di rivalutazione, in relazione al trattamento scelto, per verificarne l'efficacia. Generalmente, 3-4 episodi al giorno di BTcP sono considerati compatibili con una discreta analgesia di base, a meno che non si tratti di dolore indotto dal movimento. La necessità di controllare e modificare il dosaggio di base degli oppioidi verrà dunque valutata individualmente, secondo le caratteristiche del BTcP e le necessità del paziente.

Raccomandazione n. 2:

In tutti i pazienti con BTcP è necessaria una specifica valutazione iniziale (eziologia, durata, intensità e meccanismi fisiopatologici), che va ripetuta dopo l'inizio di un trattamento, una sua modifica o a seguito di variazioni del quadro clinico.

Tabella 2. Elementi da conoscere per un'appropriate valutazione del BTcP.

Qual è l'intensità media del dolore di base nell'ultimo periodo (da 24 ore ad alcuni giorni)?

Quali farmaci sta assumendo ad orari regolari per il dolore di base?

Quali dosi e da quanto tempo?

La terapia è sufficiente a controllare adeguatamente il dolore di base durante la maggior parte della giornata?

Ha episodi di aumento improvviso dell'intensità del dolore?

Qual è l'intensità di un episodio, in media?

Quanti episodi alla settimana/al giorno?

In quanto tempo si sviluppa?

Quanto dura?

Quale intensità raggiunge?

È uguale o differente rispetto al dolore di base?

Compare spontaneamente o è indotto da qualche attività?

Compare regolarmente, prima della somministrazione della dose programmata di analgesico?

Quale impatto determina sulla vita quotidiana?

Evita di fare qualcosa in questo caso?

Cosa permette di ridurre il dolore?

Quale trattamento specifico è stato effettuato e da quanto tempo?

Quali sono i farmaci e quali le dosi?

Sono efficaci?

Trattamento

Considerato che il BTcP non è rappresentato da una singola entità e comprende un largo spettro di modalità, dovute a vari fattori, tra cui eziologia, fisiopatologia, presentazione clinica, fase della malattia, livello di attività fisica, oltre che lo stile di vita e le capacità soggettive, risulta evidente la necessità di individualizzare il trattamento. Il trattamento della causa del dolore rimane fondamentale, prima di identificare la presenza di BTcP, anche se non esistono linee di evidenza riguardo all'efficacia di alcuni trattamenti oncologici nel trattamento del BTcP. Questo è il caso della radioterapia, che è da considerare generalmente il trattamento di scelta per le metastasi ossee che producono dolore nel movimento. D'altra parte, un'approfondita valutazione del paziente consente un'ottimizzazione del trattamento analgesico con un adeguato controllo del dolore di base, mediante un'appropriate titolazione del dosaggio degli oppioidi a lunga durata di azione (LAO, *Long Acting Opioids*).

La somministrazione del dosaggio necessario di oppioidi (LAO) e l'eventuale sostituzione nel caso di una risposta non adeguata e/o l'uso aggiuntivo di farmaci adiuvanti o analgesici non oppioidi che possano migliorare l'analgesia o ridurre gli effetti collaterali prodotti dagli oppioidi⁽²⁸⁾ devono essere presi in considerazione dal medico.

Pertanto la raccomandazione n. 3 suggerisce che il dolore di base sia adeguatamente controllato prima di poter diagnosticare il BTcP:

È raccomandato che il dolore di base venga controllato adeguatamente con i farmaci o i trattamenti disponibili, per gestire meglio il BTcP e migliorare la qualità di vita del paziente.

Occasionalmente, sono state descritte delle tecniche non farmacologiche, mai sostanziate da alcuna evidenza, come il cambio di postura, l'uso di ghiaccio, di calore, creme, bendaggi, massaggi, elettrostimolazione e blocchi nervosi. Il trattamento principale risiede però nell'uso di farmaci da somministrare al bisogno, più frequentemente oppioidi.

In molti casi, la prescrizione di un trattamento per il BTcP non è seguita dalla reale somministrazione del farmaco. Alcune delle ragioni principali sono la scarsa intensità dell'episodio doloroso, l'enorme variabilità tra i diversi episodi nel corso della giornata e il miglioramento spontaneo. L'uso degli oppioidi per via orale, il cui profilo farmacologico non si adatta alle caratteristiche temporali del BTcP, può rinforzare tale atteggiamento.

Tradizionalmente la morfina orale è stata il farmaco più adoperato per il BTcP⁽²⁹⁾. La farmacocinetica e la farmacodinamica degli oppioidi per via orale non rispecchiano

però il profilo temporale della maggior parte degli episodi di BTcP, ovvero una rapida insorgenza (pochi minuti) e una breve durata (30-60 minuti). La morfina orale, un oppioide a breve durata di azione (SAO, *Short Acting Opioid*), richiede, ad esempio, circa 20-30 minuti per fornire un iniziale effetto analgesico, che raggiunge il picco solo dopo 60 minuti per durare infine circa 4 ore⁽³⁰⁾. La somministrazione di morfina orale non si adatta, quindi, alle caratteristiche temporali del BTcP: da ciò derivano le Raccomandazioni n. 4 e n. 5 (vedi Box alla fine dell'articolo).

La somministrazione di farmaci al bisogno rappresenta il cardine del trattamento del BTcP.

Nel caso di un dolore spontaneo o non volontario, il farmaco va prescritto all'inizio dell'episodio, mentre in quello di un dolore prevedibile o procedurale il farmaco potrebbe essere somministrato già prima che l'evento previsto si verifichi. La morfina orale può essere quindi raccomandata solo per il trattamento di episodi che si instaurano lentamente, prevedibili o procedurali, della durata di oltre 60 minuti. La somministrazione deve avvenire circa trenta minuti prima dell'evento, per esempio prima di iniziare l'attività⁽²⁰⁾.

La morfina per via endovenosa presenta delle caratteristiche favorevoli rispetto al profilo temporale del BTcP. L'azione compare infatti in breve tempo e la sua efficacia è elevata. L'uso è attualmente limitato alle strutture terziarie, dove maggiore è l'intensità del monitoraggio^(31,32).

I farmaci ideali per il trattamento del BTcP sono quelli che, attraverso una modalità di somministrazione maneggevole, producono un'analgesia rapida e di breve durata (ROO, *Rapid Onset Opioids*), che meglio si sovrappongono alle caratteristiche temporali del BTcP. Già nel 1990 è stato introdotto un sistema che consente un assorbimento abbastanza rapido di fentanyl citrato per via transmurale e in grado di produrre una riduzione dell'intensità del dolore entro 15 minuti⁽²⁵⁾. Questi dati permettono di formulare la Raccomandazione n. 6:

Nel trattamento del BTcP nuove formulazioni di fentanyl citrato, come quelle orosolubile, sublinguale e intranasale, offrono oggi sostanziali vantaggi dal punto di vista sia farmacocinetico (rapido assorbimento, mag-

giore biodisponibilità ed efficacia) sia della compliance (più facile via di somministrazione)^(33,34).

CONCLUSIONI

Il BTcP è un'entità clinica da considerare in maniera specifica rispetto al dolore di base presente durante la giornata. Nei pazienti neoplastici, i medici dovrebbero considerare tale situazione clinica con una valutazione abbastanza semplice e ripetibile. Sulla base delle caratteristiche individuali, verrà suggerito un trattamento adeguato, generalmente oppioidi al bisogno. Gli oppioidi a breve durata d'azione (SAO), come la morfina, non risultano adeguati per le caratteristiche temporali del BTcP. Risulta evidente che per il trattamento del BTcP la scelta terapeutica va sempre individualizzata ai bisogni e alla valutazione della condizione clinica specifica del singolo paziente. All'interno di questo processo decisionale trovano indicazione specifica i più recenti farmaci oppioidi a rapida insorgenza d'azione (ROO). Nell'ambito di questa categoria è opportuno indirizzare la scelta terapeutica verso quel farmaco che meglio risponde all'esperienza del medico e alle esigenze del paziente. Le Raccomandazioni degli esperti espresse in questo articolo hanno un carattere generale, hanno lo scopo di inquadrare in modo generale la tematica del BTcP e intendono evitare un'errata definizione e un'eccessiva generalizzazione della terminologia. Per questo, la raccomandazione n. 1 si combina con le raccomandazioni n. 2 e n. 3, per escludere che sia definito come BTcP un dolore che invece riconosce in un inadeguato trattamento del dolore di base l'origine di episodi di dolore intenso, e per suggerire la necessità di una valutazione precisa e attenta sia del dolore di base sia del BTcP, dal punto di vista della causa e delle caratteristiche cliniche (Tabella 2). Le raccomandazioni successive n. 4 e n. 5 sottolineano il ruolo della terapia "al bisogno" per il BTcP, necessaria e giustificata a fronte della diagnosi precisa alla quale si riferiscono le raccomandazioni n. 1, 2 e 3. La raccomandazione n. 5 consiglia che la morfina orale a immediato rilascio o farmaci analoghi con un'azione analgesica relativamente lenta siano riservati a quei pazienti per i quali il BTcP sia prevedibile e quindi l'intervento analgesico possa essere programmabile nel tempo a prevenire il dolore. La raccomandazione finale n. 6 permette di concludere, quindi, questo quadro generale considerando

che farmaci di somministrazione pratica e adeguata alle caratteristiche dei pazienti ed efficaci in tempi brevi (ROO), come le preparazioni di fentanyl citrato, siano indicati maggiormente per i pazienti che fanno uso di oppioidi per il trattamento del dolore di base e che presentano episodi a rapida evoluzione dell'intensità dolorosa. Queste raccomandazioni hanno un valore generale e non si sostituiscono

a un'attenta valutazione individuale di tipo specialistico per l'indicazione terapeutica al singolo malato. Le presenti raccomandazioni, inoltre, sono specifiche per il tema trattato (BTcP) e non vanno applicate isolatamente, ma vanno integrate alle linee guida più generali disponibili per la terapia del paziente oncologico con dolore.

RACCOMANDAZIONI NELLA GESTIONE DEL BTcP

R1. Il BTcP è un'esacerbazione transitoria del dolore, di intensità moderata-elevata, che insorge sia spontaneamente sia a seguito di un fattore scatenante, in pazienti con dolore di base mantenuto per la maggior parte della giornata sotto controllo o di intensità lieve.

R2. In tutti i pazienti con BTcP è necessaria una specifica valutazione iniziale (eziologia, durata, intensità e meccanismi fisiopatologici), che va ripetuta dopo l'inizio di un trattamento, una sua modifica o a seguito di variazioni del quadro clinico.

R3. È raccomandato che il dolore di base venga controllato adeguatamente con i farmaci o i trattamenti disponibili, per gestire meglio il BTcP e migliorare la qualità di vita del paziente.

R4. La somministrazione di farmaci al bisogno rappresenta il cardine del trattamento del BTcP.

R5. Nel caso di un dolore spontaneo o non volontario, il farmaco va prescritto all'inizio dell'episodio, mentre in quello di un dolore prevedibile o procedurale il farmaco potrebbe essere somministrato già prima che l'evento previsto si verifichi. La somministrazione di morfina orale, per le sue caratteristiche farmacocinetiche, non si adatta alle caratteristiche temporali del BTcP.

La morfina orale può essere quindi raccomandata solo per il trattamento di episodi che s'instaurano lentamente, prevedibili o procedurali, della durata di oltre 60 minuti. La somministrazione deve avvenire circa trenta minuti prima dell'evento, per esempio prima di iniziare l'attività.

R6. Nel trattamento del BTcP nuove formulazioni di fentanyl citrato, come quelle orosolubile, sublinguale e intranasale, offrono oggi sostanziali vantaggi dal punto di vista sia farmacocinetico (rapido assorbimento, maggiore biodisponibilità ed efficacia) sia della compliance (più facile via di somministrazione).

Bibliografia

- Portenoy RK, Hagen NA. Breakthrough pain: definition, prevalence and characteristics. *Pain* 1990; 41: 273-281.
- Mercadante S, Radbruch L, Caraceni A et al. Episodic (breakthrough) pain. *Cancer* 2002; 94: 832-839.
- Portenoy RK, Payne D, Jacobson P. Breakthrough pain: characteristics and impact in patients with cancer pain. *Pain* 1999; 81: 129-134.
- Hwang SS, Chang VT, Kasimis B. Cancer breakthrough pain characteristics and responses to treatment at a VA medical center. *Pain* 2003; 101: 55-64.
- Zeppetella G, O'Doherty CA, Collins S. Prevalence and characteristics of breakthrough pain in cancer patients admitted to a hospice. *J Pain Symptom Manage* 2000; 20: 87-92.
- Fine PG, Busch MA. Characterization of breakthrough pain by hospice patients and their caregivers. *J Pain Symptom Manage* 1998; 16: 179-183.
- Gómez-Batiste X, Madrid F, Moreno F et al. Cancer pain: prevalence and characteristics in patients in Catalonia, Spain. *J Pain Symptom Manage* 2002; 24: 45-52.
- Swanwick M, Haworth M, Lennard RF. The prevalence of episodic pain in cancer: a survey of hospice patients on admission. *Palliat Med* 2001; 15: 9-18.
- Petzke F, Radbruch L, Zech D et al. Temporal presentation of chronic cancer pain: transitory pains on admission to a multidisciplinary pain clinic. *J Pain Symptom Manage* 1999; 17: 391-401.
- Caraceni A, Martini C, Zecca E et al. Working Group of an IASP Task Force on Cancer Pain. Breakthrough pain characteristics and syndromes in patients with cancer pain. An international survey. *Palliat Med* 2004; 18: 177-183.
- Greco MT, Corli O, Montanari M et al. Epidemiology and pattern of care of breakthrough cancer pain in a longitudinal sample of cancer patients. Results from CPOR -SC. Submitted
- Mercadante S, Costanzo BV, Fusco F et al. Breakthrough pain in advanced cancer patients followed at home: a longitudinal study. *J Pain Symptom Manage* 2009; 38: 554-560.
- Mercadante S, Breda E, Arcara C et al. Breakthrough pain in oncology: a longitudinal study. *J Pain Symptom Manage*. In press.
- Svensen K, Andersen S, Arnason S et al. Breakthrough pain in malignant and non-malignant diseases: a review of prevalence, characteristics and mechanisms. *Eur J Pain* 2005; 9: 195-206.
- Højsted J, Nielsen PR, Eriksen J et al. Breakthrough pain in opioid-treated chronic non-malignant pain patients referred to a multidisciplinary pain centre: a preliminary study. *Acta Anaesthesiol Scand* 2006; 50: 1290-1296.
- Portenoy RK, Bennett DS, Rauck R et al. Prevalence and characteristics of breakthrough pain in opioid-treated patients with chronic noncancer pain. *J Pain* 2006; 7: 583-591.
- Zeppetella G, O'Doherty CA, Collins S. Prevalence and characteristics of breakthrough pain in patients with non-malignant terminal disease admitted to a hospice. *Palliat Med* 2001; 15: 243-246.
- Friedrichsdorf SJ, Finney D, Bergin M et al. Breakthrough pain in children with cancer. *J Pain Symptom Manage* 2007; 34: 209-216.
- Aronoff G, Bremman M, Douglas D et al. Evidence-based oral transmucosal fentanyl citrate (OTFC) dosing guidelines. *Pain Med* 2005; 4: 305-314.
- Davies AN, Dickman A, Reid C et al. Science Committee of the Association for Palliative Medicine of Great Britain and Ireland. The management of cancer-related breakthrough pain: recommendations of a task group of the Science Committee of the Association for Palliative Medicine of Great Britain and Ireland. *Eur J Pain* 2009; 13: 331-338.
- Bennett D, Burton A, Fishman S et al. Consensus panel recommendations for the assessment and management of breakthrough pain. Part I. Assessment. *P & T*. 2005; 30: 296-301.
- Bennett D, Burton A, Fishman S et al. Consensus panel recommendations for the assessment and management of breakthrough pain. Part II. Management. *P & T*. 2005; 30: 354-361.
- Hagen N, Biondo P, Stiles C. Assessment and management of breakthrough pain in cancer patients: current approaches and emerging research. *Curr Pain Headache Rep* 2008; 12: 241-248.
- Pappagallo M, Dickerson E, Hulka S. Palliative care and hospice opioid dosing guidelines with breakthrough pain (BP) dose. *Am J Hosp Palliat Care* 2000; 17: 407-413.
- Zeppetella G, Ribeiro M. Opioids for the management of breakthrough (episodic) pain in cancer patients. *Cochrane Database Syst Rev* 2006 Jan 25; (1): CD004311. Review.
- Hagen N, Stiles C, Nekolaichuk C et al. The Alberta breakthrough pain assessment tool for cancer patients: a validation study using a Delphi process and patient think-aloud interviews. *J Pain Symptom Manage* 2008; 35: 136-152.
- Mercadante S, Villari P, Ferrera P et al. Optimization of opioid therapy for preventing incident pain associated with bone metastases. *J Pain Symptom Manage* 2004; 28: 505-510.
- Mercadante S. Breakthrough pain. In: Portenoy RK, Bruera E, eds. *Cancer Pain*. Cambridge: Cambridge University Press. In press.
- Hanks GW, De Conno F, Cherry N et al. Morphine and alternative opioids in cancer pain: the EAPC recommendations. *Br J Cancer* 2001; 84: 587-593.
- Davies AN, Vriens J, Kennett A et al. An observational study of oncology patients' utilization of breakthrough pain medication. *J Pain Symptom Manage* 2008; 35: 406-411.
- Mercadante S, Intraivaia G, Villari P et al. Intravenous morphine for episodic-breakthrough pain in an acute palliative care unit: a confirmatory study. *J Pain Symptom Manage* 2008; 35: 307-313.
- Mercadante S, Villari P, Ferrera P et al. Safety and effectiveness of intravenous morphine for episodic-breakthrough pain, using a fixed ratio with the oral daily morphine dose. *J Pain Symptom Manage* 2004; 27: 352-359.
- Portenoy RK, Taylor D, Messina J et al. A randomized, placebo-controlled study of fentanyl buccal tablet for breakthrough pain in opioid-treated patients with cancer. *Clin J Pain* 2006; 22: 805-811.
- Slatkin NE, Xie F, Messina J et al. Fentanyl buccal tablet for relief of breakthrough pain in opioid-tolerant patients with cancer-related chronic pain. *J Support Oncol* 2007; 5: 327-334.
- Mercadante S, Villari P, Ferrera P et al. Transmucosal fentanyl vs intravenous morphine in doses proportional to basal opioid regimen for episodic-breakthrough pain. *Br J Cancer* 2007; 96: 1828-1833.
- McCarberg BH. The treatment of breakthrough pain. *Pain Med* 2007; 8(suppl 1): S8-S13.