

Gaetano Lanzetta

**Dipartimento di Oncologia e Cure Palliative
Casa di Cura I.N.I. Grottaferrata (Roma)**



gaetano.lanzetta@gruppoini.it



**TERAPIA DEL DOLORE
NELLE
MESTASTASI OSSEE**

AIGOM
ASSOCIAZIONE ITALIANA
GRUPPI ONCOLOGICI MULTIDISCIPLINARI

In occasione della
**GIORNATA NAZIONALE
del tumore mammario metastatico**

**2024
CARCINOMA
MAMMARIO METASTATICO:
QUALI NOVITÀ?**

*Conoscere le novità per assicurare
il trattamento migliore a ogni paziente*

**11 OTTOBRE 2024
ROMA**



ESMO

Designated Centers
of Integrated
Oncology and
Palliative Care



The logo for AIGOM (Associazione Italiana Gruppi Oncologici Multidisciplinari) is displayed in a white box. It features the acronym 'AIGOM' in large, bold, blue letters. To the right of the 'O' is a vertical bar with a rainbow gradient. Below the acronym, the full name of the association is written in smaller, orange and black text. A pink and black ribbon graphic is positioned to the left of the text.

ASSOCIAZIONE ITALIANA
GRUPPI ONCOLOGICI MULTIDISCIPLINARI

In occasione della
GIORNATA NAZIONALE
del tumore mammario metastatico

2024

**CARCINOMA
MAMMARIO METASTATICO:
QUALI NOVITÀ?**

*Conoscere le novità per assicurare
il trattamento migliore a ogni paziente*

11 OTTOBRE 2024

ROMA

Disclosure as of October 11, 2024

In the last 3 years I received:

Personal honoraria for acting as consultant or participating to advisory boards:

Molteni, Kyowa Kirin, Novartis, Amgen

BONE CANCER PAIN AND METASTATIC BREAST CANCER

- **Epidemiological impact**
- **Clinical and Therapeutic impact**
- **Research impact**



BONE CANCER PAIN AND METASTATIC BREAST CANCER

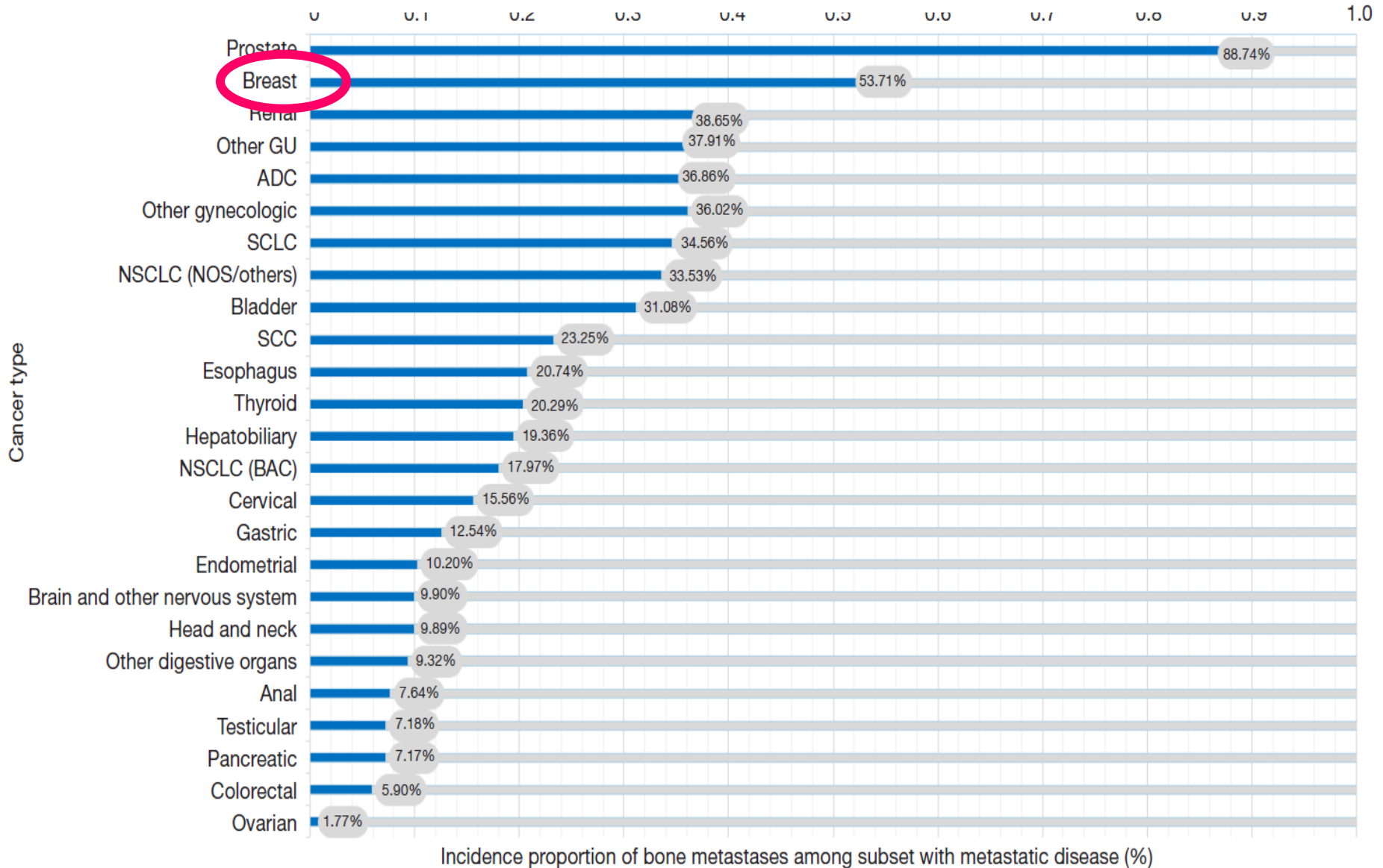
- **Epidemiological impact**
- **Clinical and Therapeutic impact**
- **Research impact**

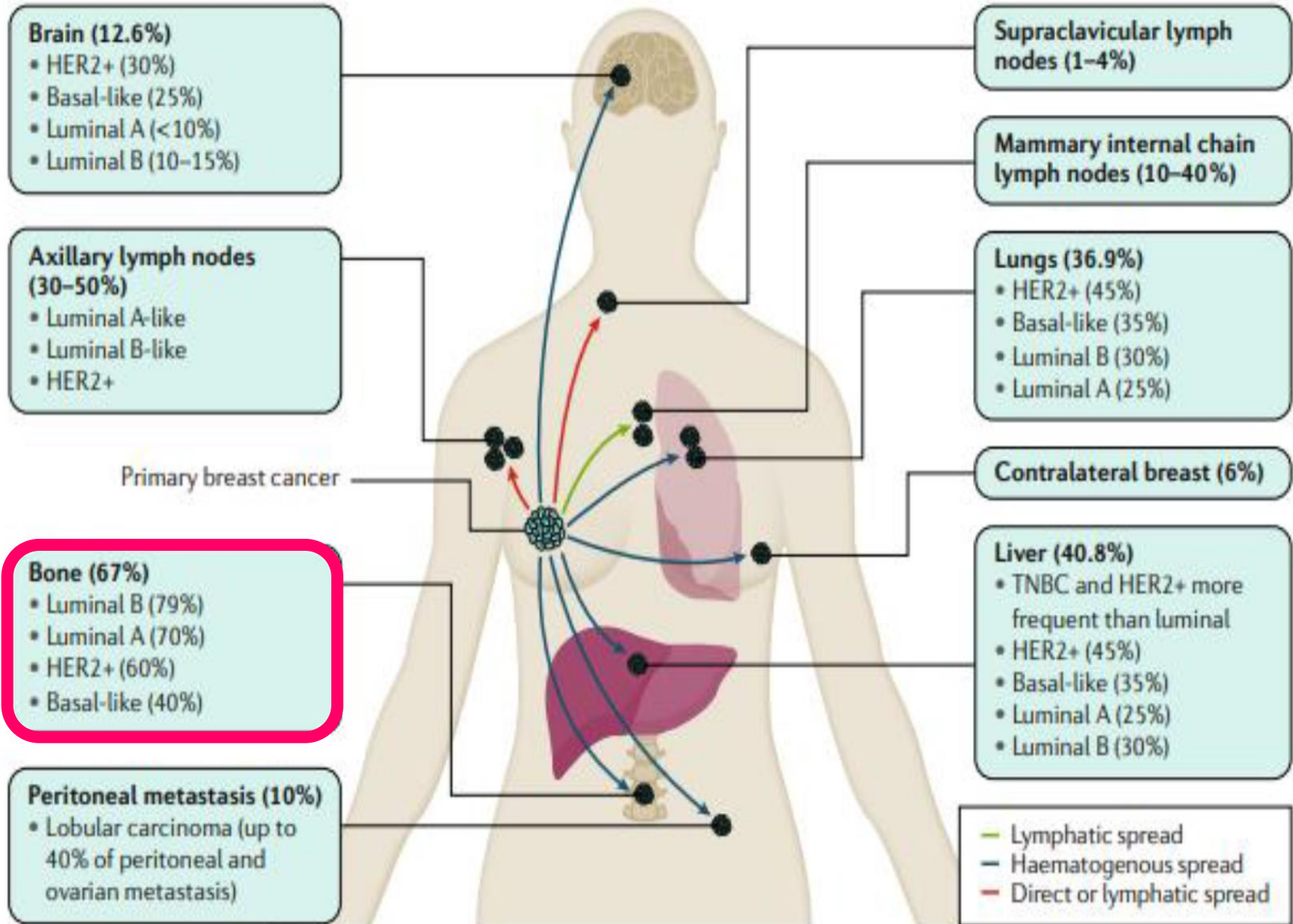


Incidence of patients with bone metastases at diagnosis of solid tumors in adults: a large population-based study

Ann Transl Med 2020;8(7):482

Jin-Feng Huang¹, Jianfei Shen², Xiao Li³, Ramesh Rengan⁴, Nicola Silvestris^{5,6}, Minqi Wang⁷, Lisa Derosa⁸, Xuanqi Zheng¹, Andrea Belli⁹, Xiao-Lei Zhang¹, Yan Michael Li¹⁰, Aimin Wu¹





The Clinicopathological features and survival outcomes of patients with different metastatic sites in stage IV breast cancer

Ru Wang^{1,2}, Yayun Zhu^{2,3}, Xiaoxu Liu¹, Xiaoqin Liao¹, Jianjun He¹ and Ligang Niu^{1*}

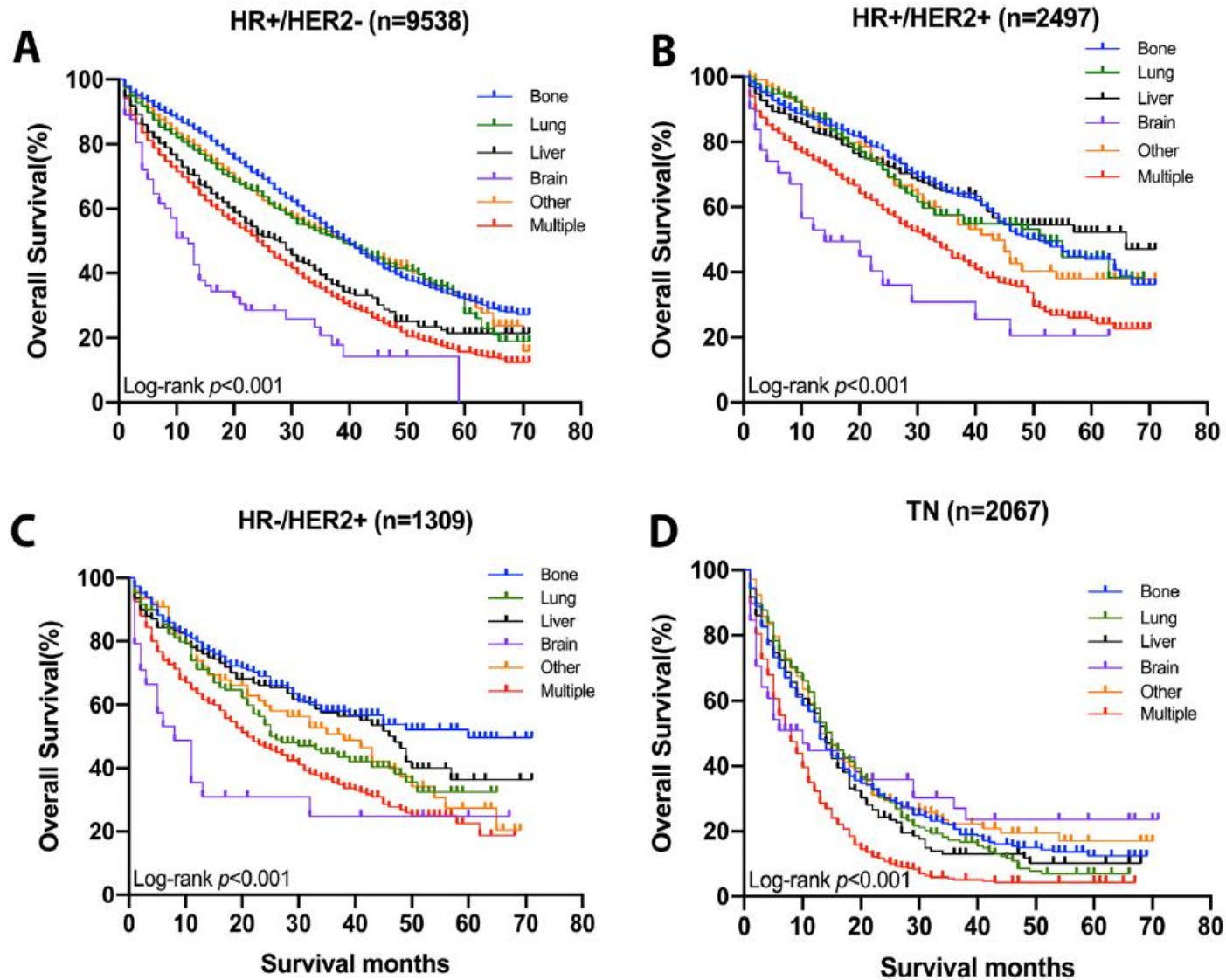
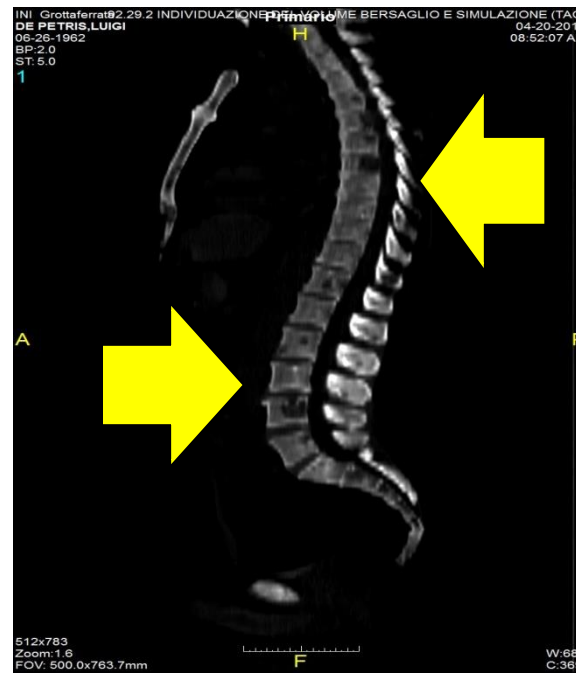
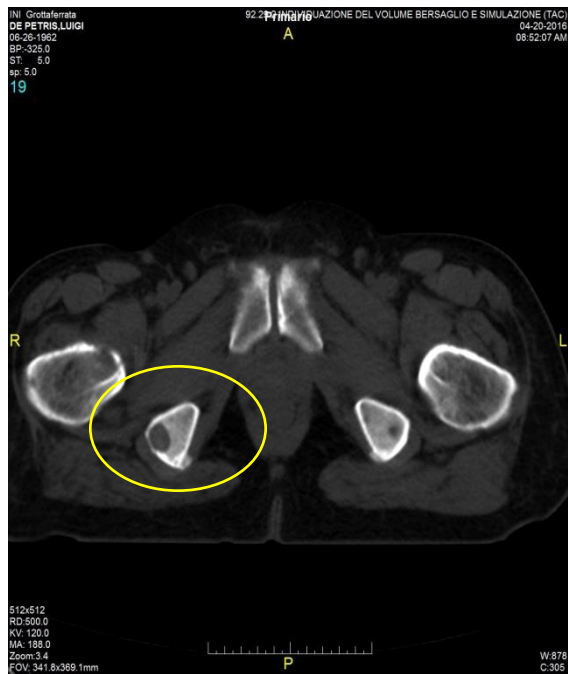
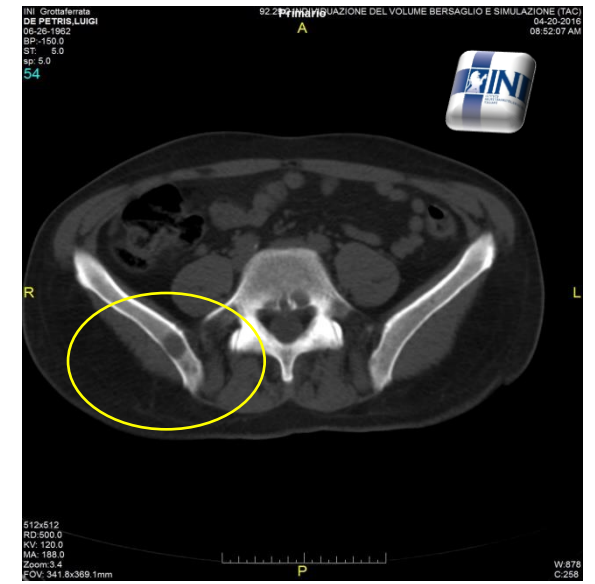
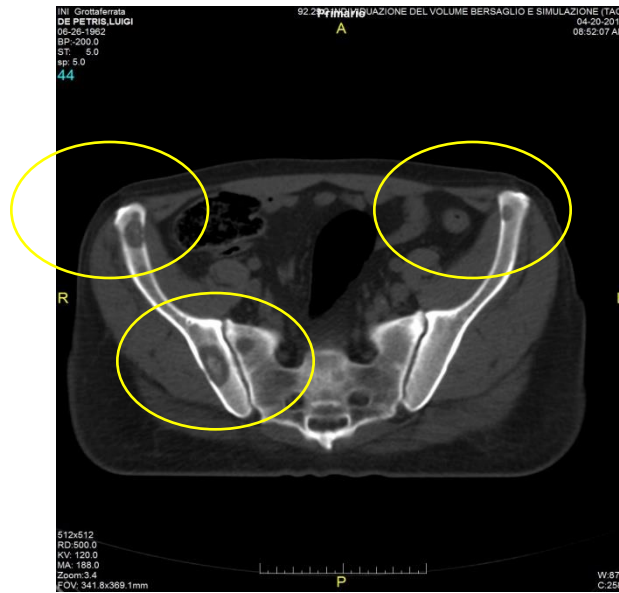
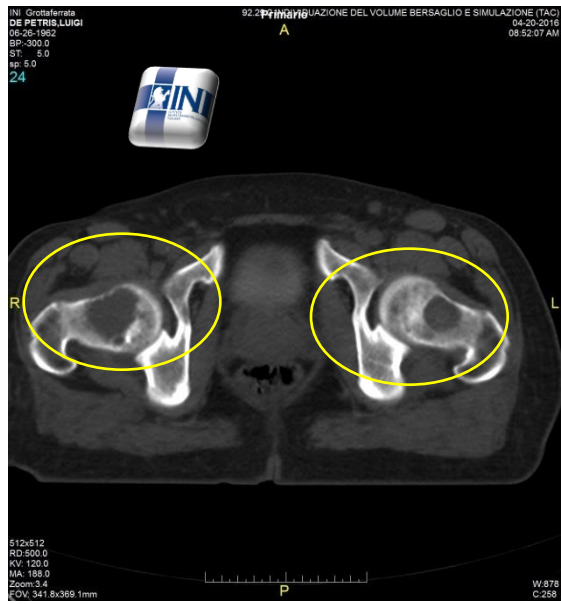


Fig. 3 Survival curves with the log-rank tests of overall survival per metastatic sites according to subtype; HR+/HER2-(a), HR+/HER2+ (b), HR-/HER2+ (c), TN (d). Abbreviations: *HR*: Hormone receptor, *HER2*: Human epidermal growth receptor 2, *TN*: Triple negative

BONE CANCER PAIN AND METASTATIC BREAST CANCER

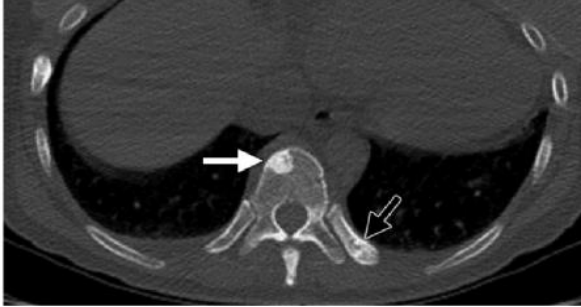
- **Epidemiological impact**
- **Clinical and Therapeutic impact**
- **Research impact**



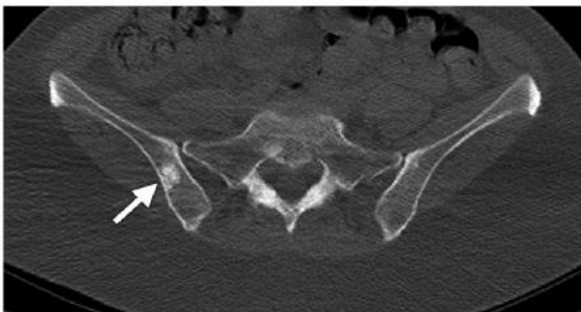




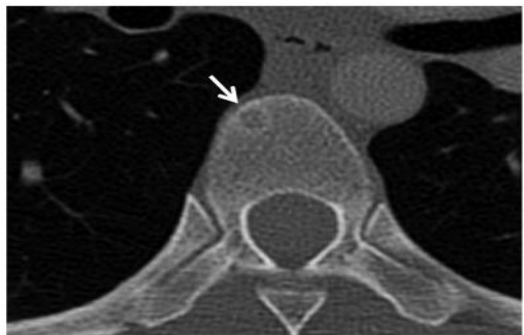
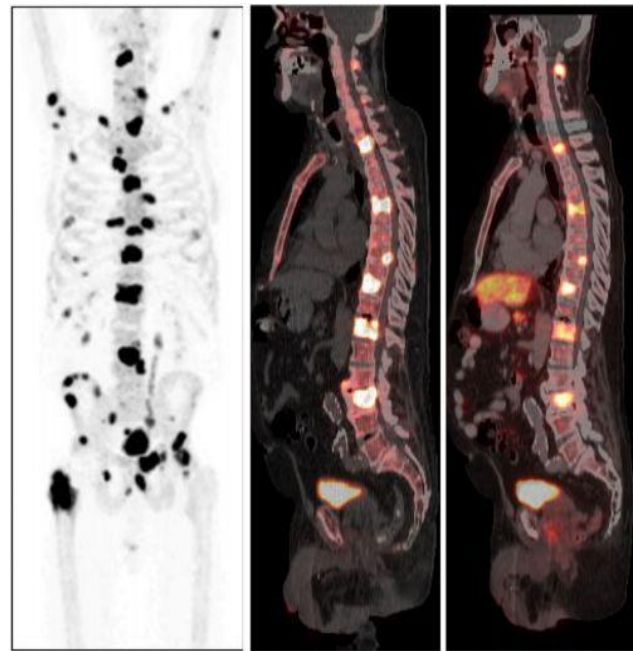
a.



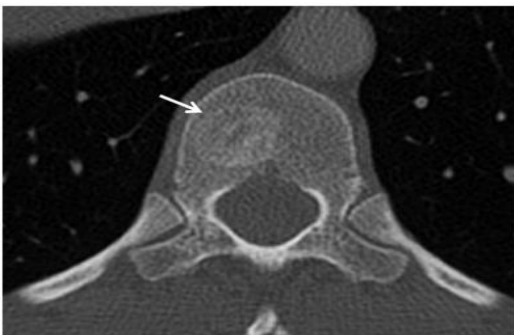
b.



c.



A

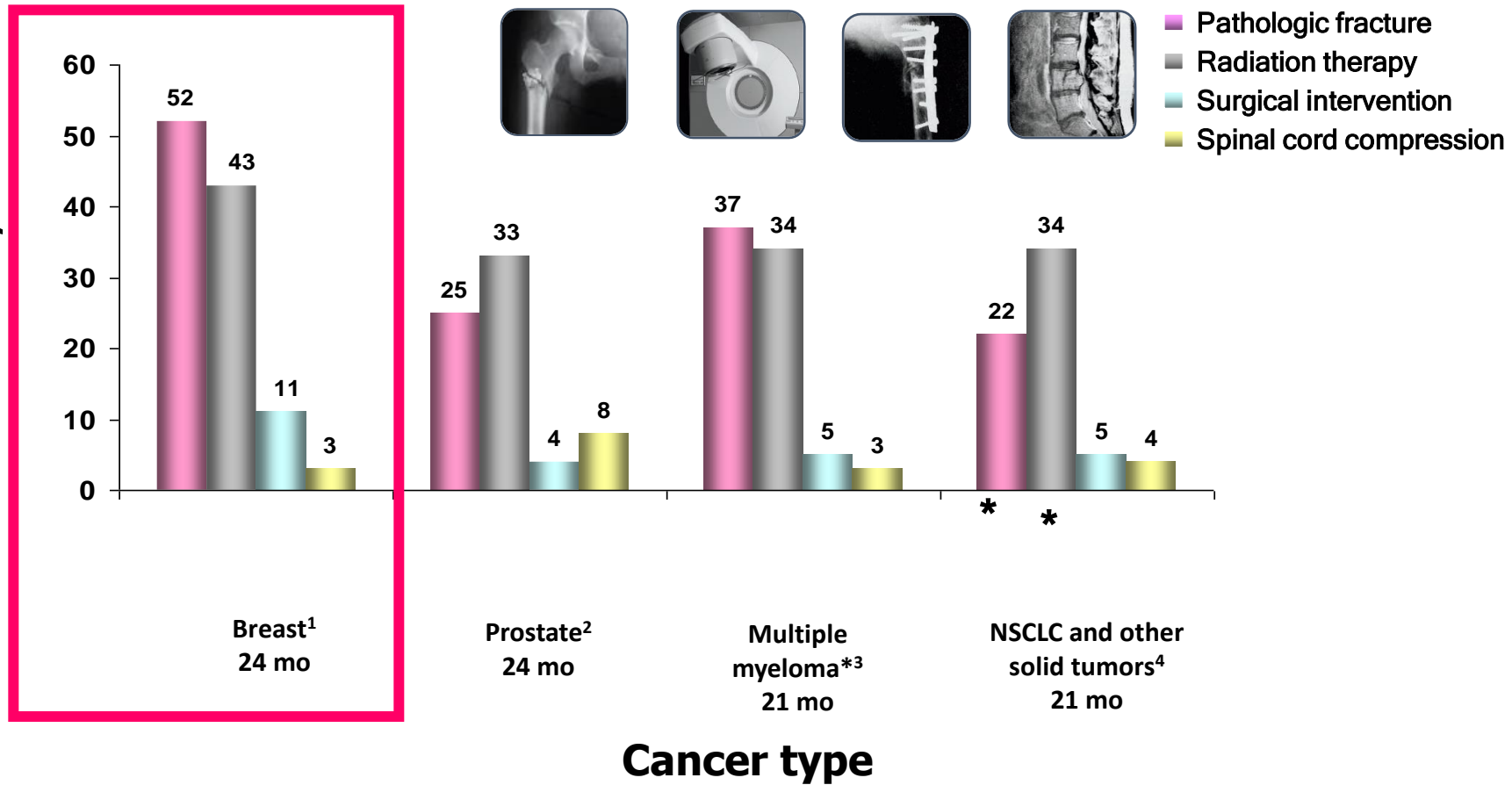


B



SRES ARE PREVALENT IN PATIENTS WITH CANCER-ASSOCIATED BONE DISEASE

Proportion of patients with an event, %



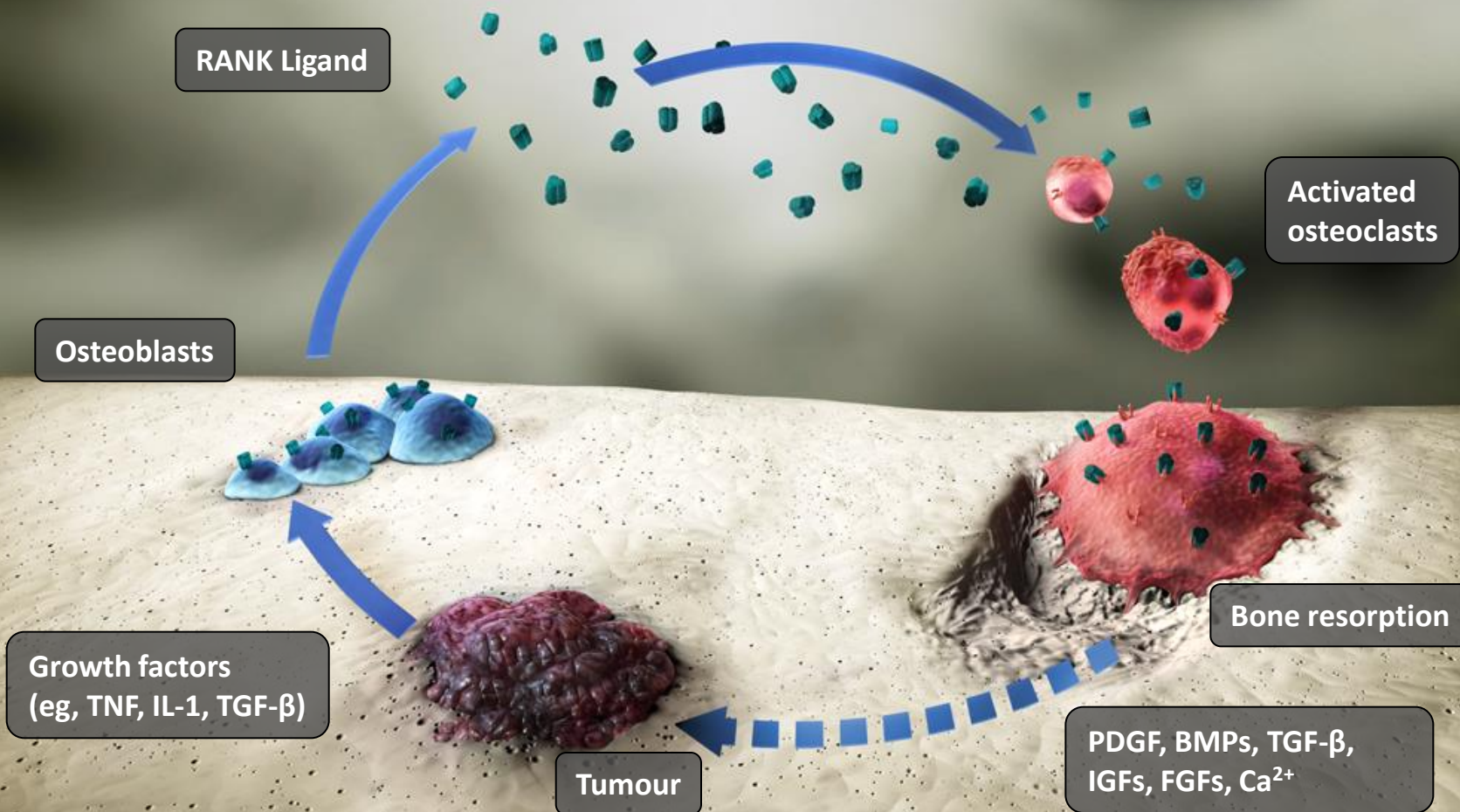
Data results from placebo arm of clinical trials.

NSCLC = Non-small cell lung cancer.

*Only 9-month data are available for surgical intervention and spinal cord compression in myeloma.

1. Lipton A, et al. *Cancer*. 2000;88:1082-1090; 2. Saad F, et al. Am Urol Assoc. 2003. Abstract 1472; 3. Berenson JR, et al. *J Clin Oncol*. 1998;16:593-602; 4. Rosen LS, et al. *Cancer*. 2004;100:2613-2621.

RANK LIGAND IS AN ESSENTIAL MEDIATOR OF THE VICIOUS CYCLE OF BONE DESTRUCTION



SREs are SUBSTANTIAL BURDEN to PATIENTS and HEALTHCARE SYSTEM

Impact on Patients

- Bone pain¹
- Poorer physical, functional, and emotional status^{2,3}
- Sleep disturbance⁴
- Reduced health-related quality of life (HRQoL)^{2,3}
- Increased hospital visits/stays^{5,6}
- Shorter survival²



Impact on Healthcare Systems

- Increased hospital visits/stays^{5,6}
- Increased treatment costs^{3,5,7}



PATHOPHYSIOLOGY OF CANCER INDUCED BONE PAIN

Role of the nervous system in mantaninig the pain in bone metastases

Osteoclast activity source of algogenic stimulations

Neoplasia source of algogenic stimulations

Osteoclasto

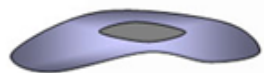


Catepsina K
MMP
Collagenasi
H⁺
ATP



Cellula neoplastica

NGF
GDGF
IGF-I e II
PDGF
FGF



Cell. infiamm.

IL - TNF α
PGE₂
ET-1
Bradichinina
GF
H⁺
ATP

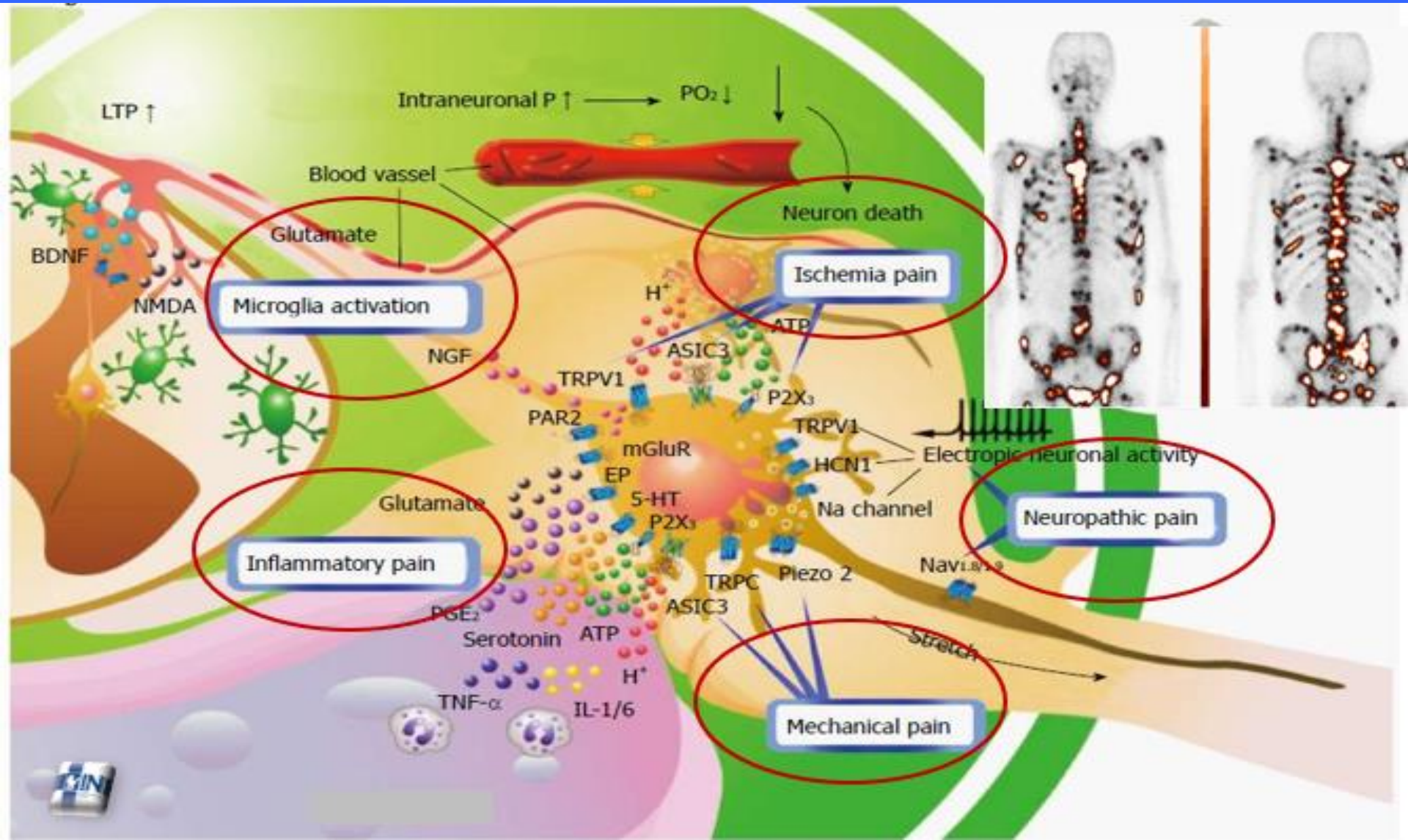
Sostanza P
Glutamato

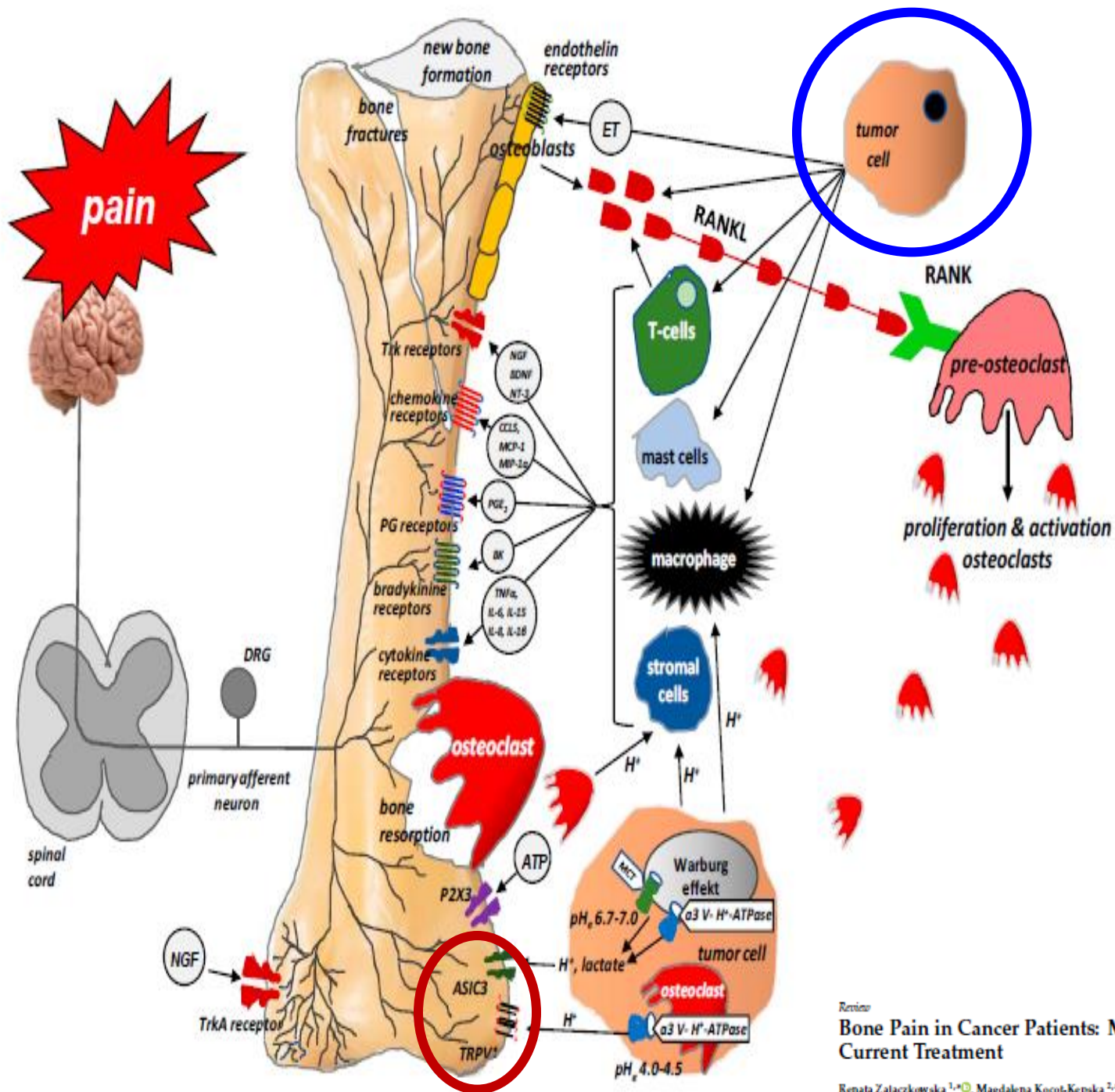
Ganglio delle radici dorsali

Midollo spinale
Corna dorsali



DIFFICULT PAIN SYNDROMES



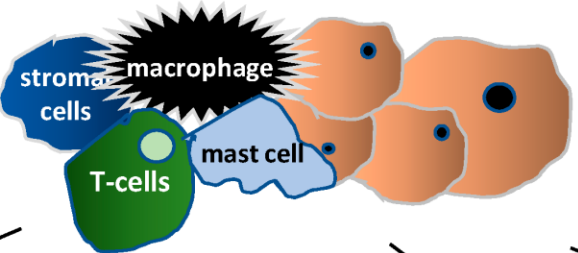


Review

Bone Pain in Cancer Patients: Mechanisms and Current Treatment

Renata Zajaczkowska^{1,*}, Magdalena Kocot-Kępska^{2,*}, Wojciech Leppert³ and Jerzy Wordliczek¹

tumor-associated stromal/immune cells



tumor cells

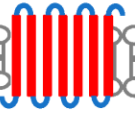
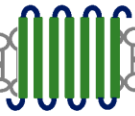
Na⁺

BK

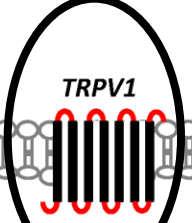
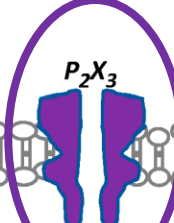
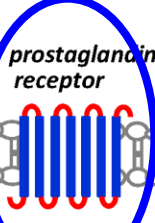
NGF
BDNF
NT-3

CCL5,
MCP-1
MIP-1α

TNFα,
IL-6, IL-15
IL-8, IL-18



membrane



nociceptive fiber

PGE₂

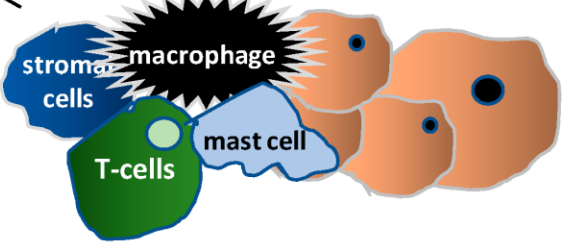
ATP

H⁺

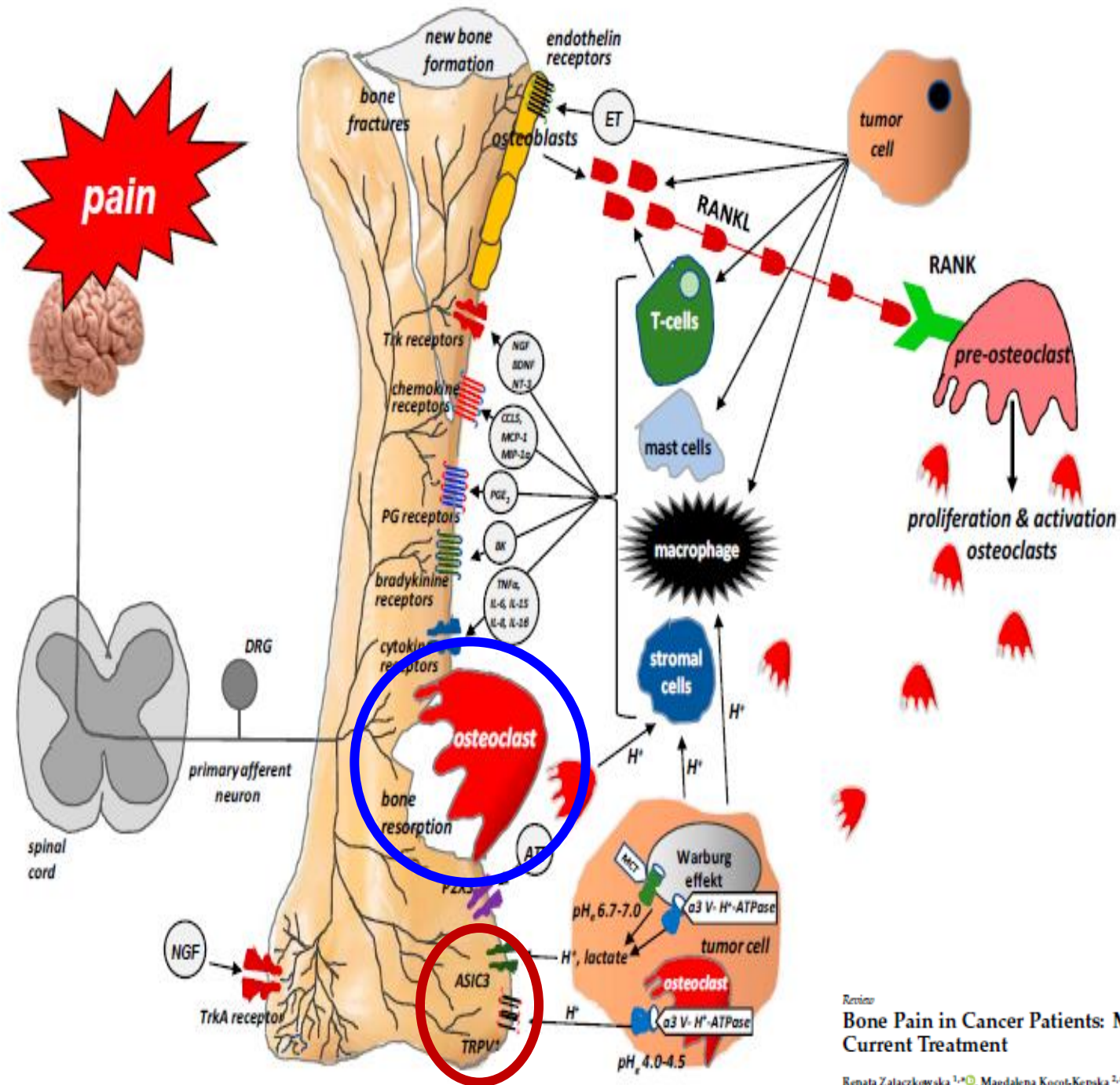
H⁺

ET

tumor-associated stromal/immune cells



tumor cells



Review

Bone Pain in Cancer Patients: Mechanisms and Current Treatment

Renata Zajaczkowska^{1,*}, Magdalena Kocot-Kępska^{2,*}, Wojciech Leppert³ and Jerzy Wordliczek¹

Review

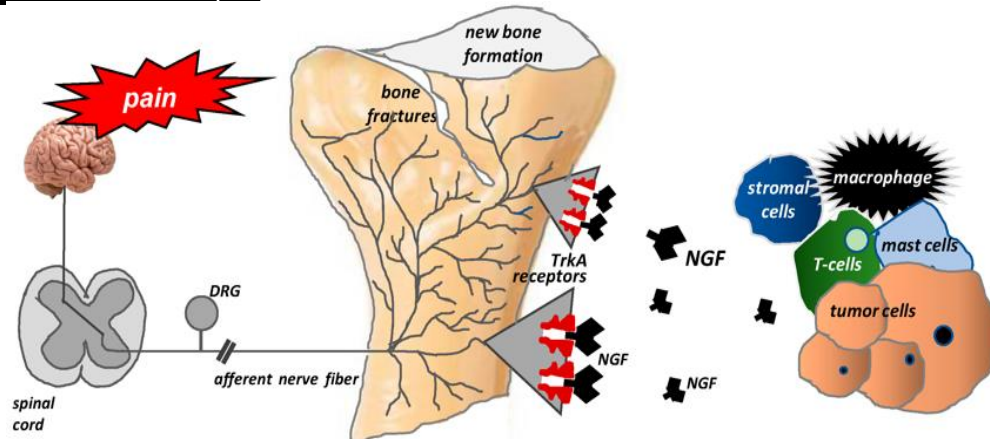
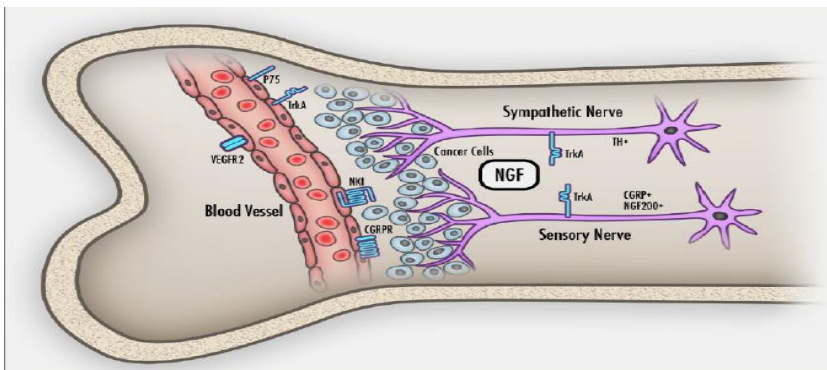
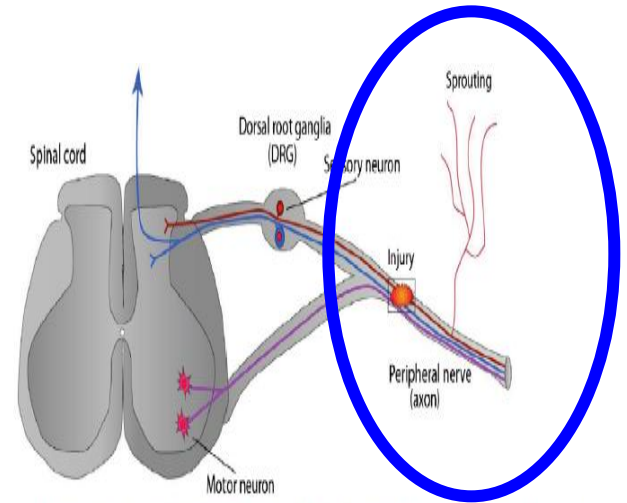
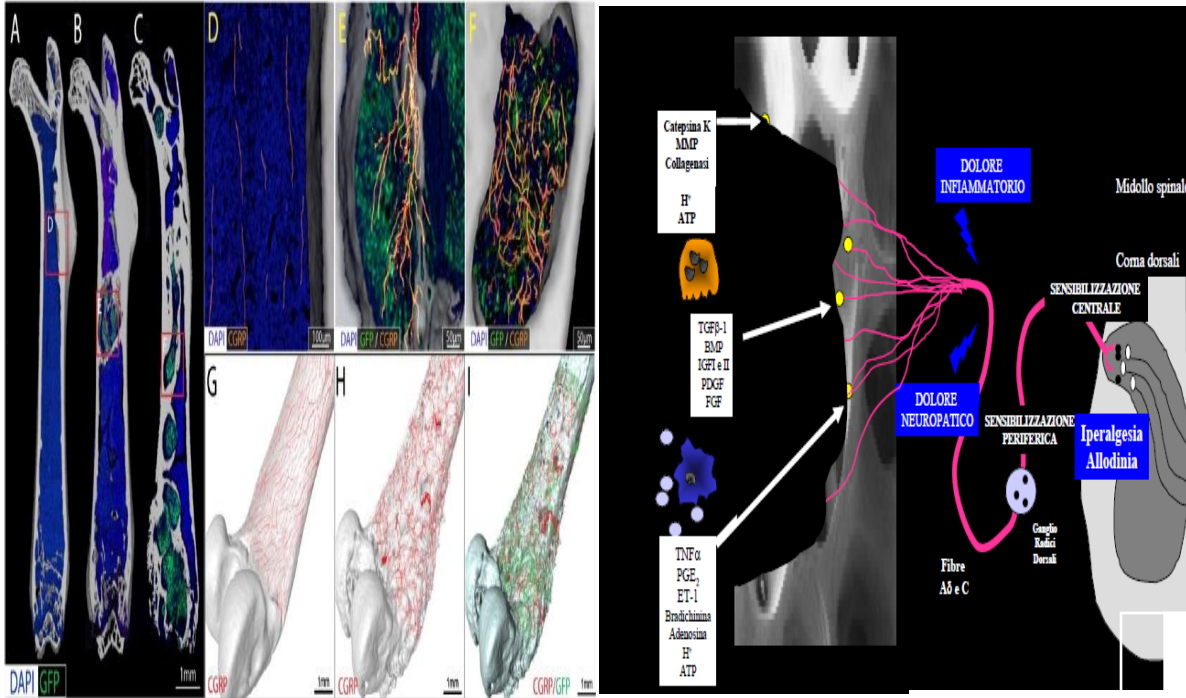
Bone cancer pain: Causes, consequences, and therapeutic opportunities



Patrick Mantyh*

Department of Pharmacology, University of Arizona, 1501 North Campbell Avenue, LSN 560, PO Box 245050, Tucson, AZ 85724, USA

P. Mantyh / PAIN® 154 (2013) S54–S62



Oscar Corfi
Cinzia Brunelli
Mauro Montanari
Giovanni Apolone



MISURARE IL DOLORE
NEL PAZIENTE CON CANCRO
NELLA RICERCA
E NELLA CLINICA

Ricerca + Formazione = migliore Assistenza
Riconoscere e misurare il dolore in modo efficace
Una nuova Medicina per le fasce più fragili della popolazione (non solo "evidence based", ma soprattutto "problem solving")

Il dolore come parametro vitale: la legge n° 38/2010

Art. 6
Progetto "Ospedale-Territorio
senza dolore"

Art. 7
Obbligo di riportare la rilevazione
del dolore all'interno
della cartella clinica

All'interno della cartella clinica, nelle
sezioni medica e infermieristica, in uso
presso tutte le strutture sanitarie, devono
essere riportate le caratteristiche del
dolore rilevato e della sua evoluzione nel
corso del ricovero, nonché la tecnica
antalgica e i farmaci utilizzati, i relativi
dosaggi e il risultato antalgico conseguito.



" What is not measured is not managed "

La «misurazione» del sintomo è indispensabile per impostare un corretto trattamento, per valutarne l'efficacia, per variarlo a seconda della risposta individuale.



Caraceni A. Evaluation and assessment of cancer pain and cancer pain treatment. Acta Anaesthesiol Scand. 2001; 45:1067-75

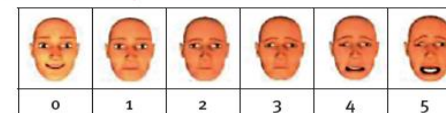
Scala Analogica Visuale (VAS)

Nessun dolore |----- 10 cm -----| Il peggior dolore possibile

Scala verbale (VRS)

Nessuno	1
Molto lieve	2
Lieve	3
Moderato	4
Forte	5
Molto forte	6

Scala delle espressioni facciali



Scala numerica (NRS)

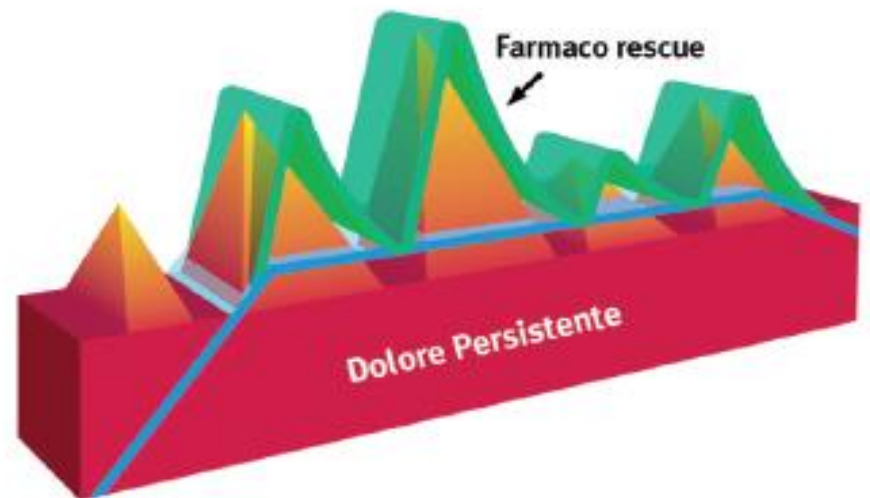
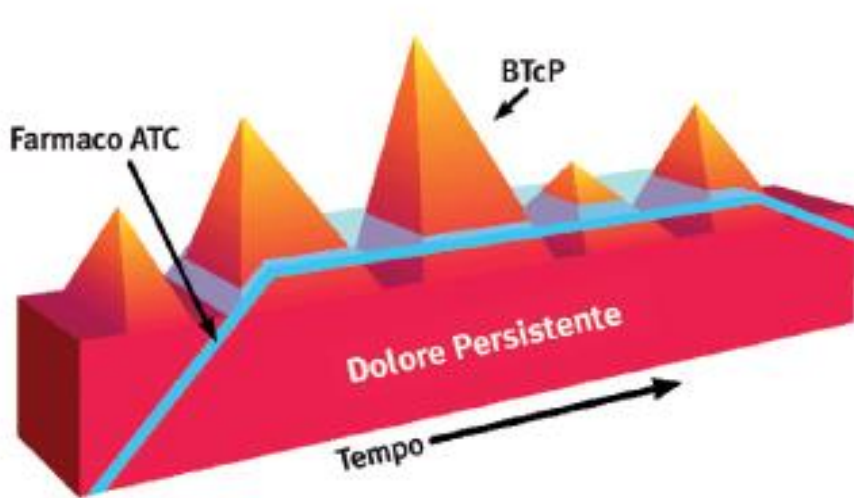
Nessun dolore	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	Il peggior dolore possibile
---------------	---	---	---	---	---	---	---	---	---	----	-----------------------------

Le componenti del dolore oncologico: *Dolore di base e dolore episodico*

Dolore di base
o persistente



BreakThrough cancer Pain (BTcP)
o
Dolore Episodico Intenso (DEI)



**Valutazione
della Paziente**

**Valutazione della
Prognosi**

**Scelta della
Terapia**

...COME IMPOSTARE UNA TERAPIA DEL DOLORE...



**MODALITA'
ASSUNZIONE**



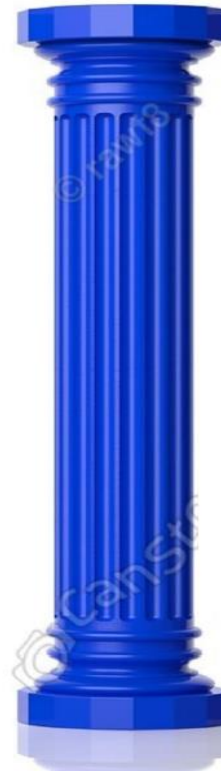
ORARI



**INTENSITA'
DEL DOLORE**



PERSONALIZZATA



DETTAGLI



COMPLESSITA'



Via orale

Per bocca

- Somministrare farmaci per via orale: preferita dai pazienti, semplicità di somministrazione per una facile gestione domiciliare.
- Valida alternativa può essere una formulazione transdermica.

Via TD



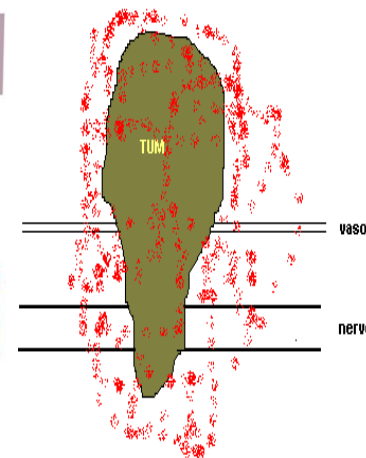
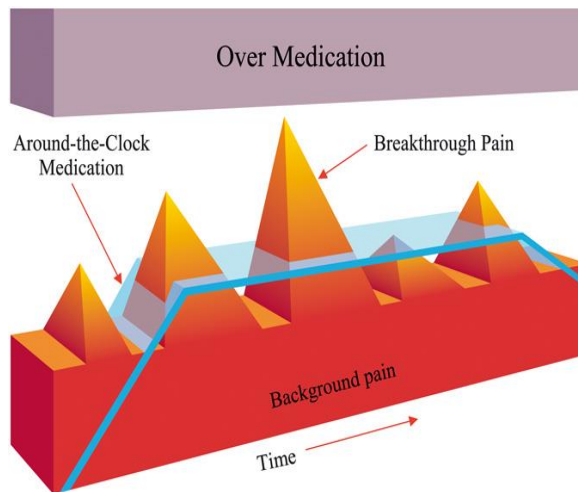
**MODALITA'
ASSUNZIONE**



COMBATTING PAIN

AROUND-THE-CLOCK DOSING

Pain medication is much more effective when it is taken at regular intervals around-the-clock rather than when you have pain. Around-the-clock dosing can help you "stay ahead" of pain. Take your pain medication exactly as your doctor prescribes. Make sure to discuss with your doctor how to handle breakthrough pain.



Ad orari fissi

Prescrivere analgesici a orari regolari, per prevenire l'insorgenza del dolore.

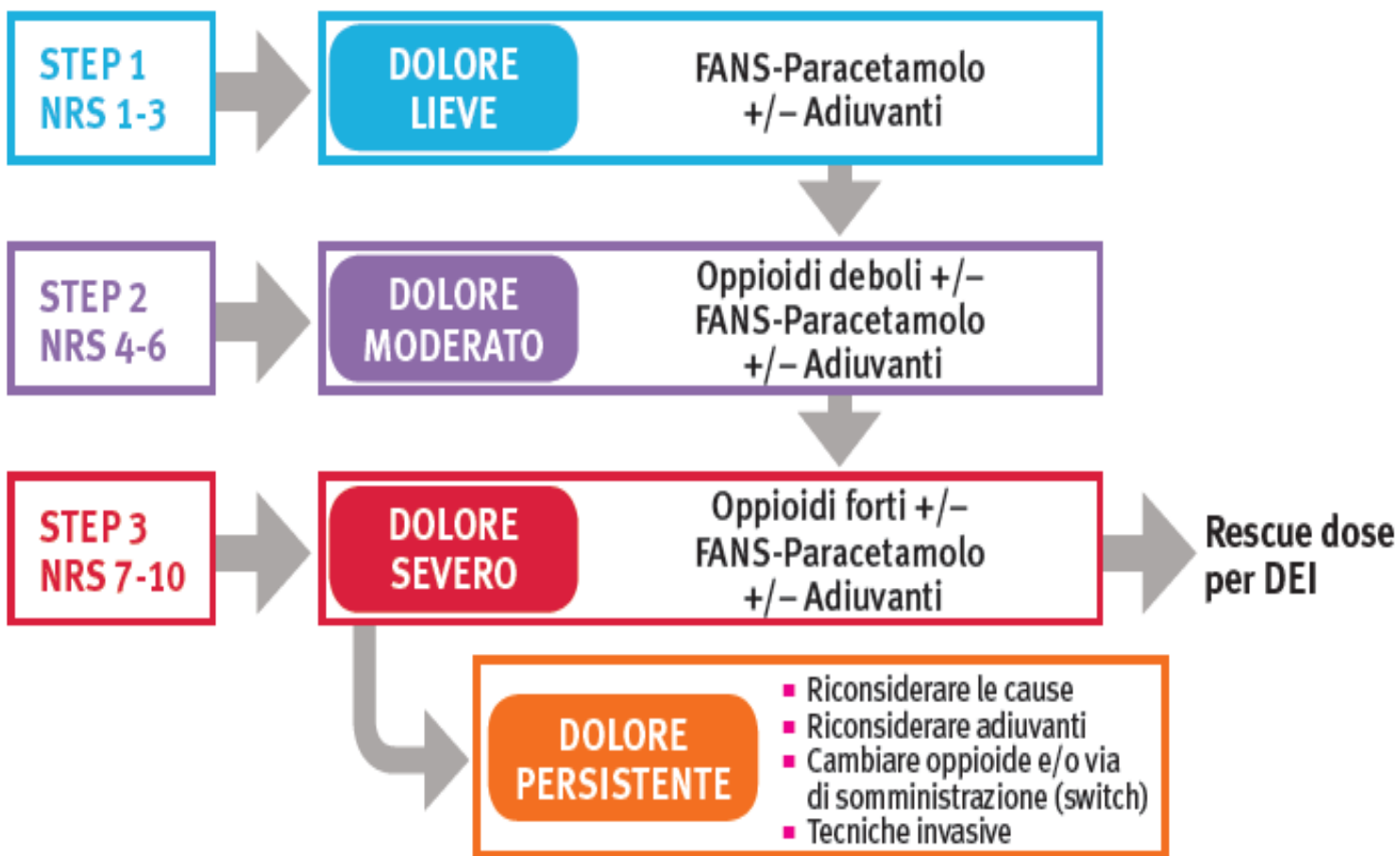
FARMACI PER VIA ORALE	DURATA (h)	EMIVITA (h)	DOSAGGI DISPONIBILI (mg)	INIZIO EFFETTO (MIN O ORE)
Agonisti puri				
Codeina	3-6	2-3	30*	30m
Tramadolo IR*	4-6		50,100	30m
Tramadolo CR**	12		100,150,200	60-120m
Ossicodone IR	3-6	2-3	5,10,20	40m
Tapentadolo ⁺	12	4	50,100,150,200,250	60m
Ossicodone CR	12	2-3	5,10,20,40,80	40m
Idromorfone Oros	24	12-15	4,8,16,32	60m
Morfina IR	4-6	2-3	10,30,60,100	30m
Morfina CR	12	2-3	10,30,60,100	60-120m

ORARI

Secondo l'intensità del dolore

Prescrivere analgesici secondo l'intensità del dolore (OMS).

Gestione del dolore



**INTENSITA'
DEL DOLORE**

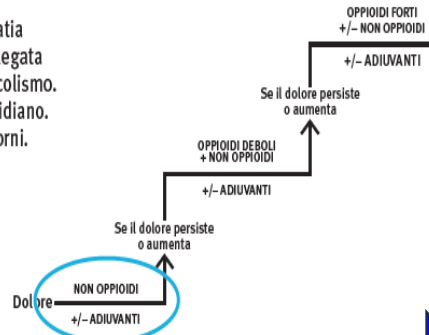
- La scala dell'OMS è il gold standard nel trattamento del dolore da cancro nel paziente adulto-anziano
- Farmaci del III gradino sono raccomandati in caso di dolore moderato-severo nel paziente adulto-anziano
- L'uso dei farmaci adjuvanti in associazione al trattamento dei farmaci analgesici è raccomandato nel paziente adulto-anziano

Gestione del dolore

Step 1



- Il paracetamolo può essere utilizzato con relativa tranquillità come farmaco del I gradino.
- Attenzione in pazienti con un'epatopatia cronica, con un'insufficienza epatica legata alla patologia in atto, con storia di alcolismo.
- Limitare a max 3-4 g il dosaggio quotidiano.
- Limitare l'impiego dei FANS a 5-10 giorni.
- Prevedere una protezione gastrica.



Effetti renali dei FANS



- FANS agiscono sulla formazione delle PG a livello renale → possono diminuire la velocità di filtrazione glomerulare e causare ritenzione idrica, edema, ipertensione e scompenso cardiaco.
- Attenzione negli anziani e nei soggetti con alterata funzionalità renale (controindicati nell'insufficienza renale grave)

INTENSITA' DEL DOLORE

Tossicità gastrointestinale



Studi recenti condotti su 7 FANS per via orale per valutarne la sicurezza, hanno dimostrato notevoli differenze nel rischio di insorgenza di gravi effetti indesiderati a livello del tratto gastrointestinale alto:

- **l'ibuprofene è il meglio tollerato**

- Ketoprofene, indometacina, naprosse e diclofenac hanno un rischio intermedio

- **Piroxicam e ketorolac hanno dimostrato un maggior rischio gastrolesivo (tanto che l'EMEA ne ha limitato l'uso)**

Nimesulide

AIFA, Bif XIV N. 3 2007

I dati nazionali confermano per la nimesulide un profilo di maggiore epatotossicità rispetto alle altre molecole considerate. I dati indicano anche una quota non trascurabile di reazioni gravi gastrointestinali.

Tabella V - Distribuzione delle reazioni avverse per classe sistemico-organica e per principio attivo in valore percentuale.

Classe sistemico-organica	ADR (%)				
	Nimesulide	Diclofenac	Ibuprofene	Ketoprofene	Ketorolac
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo	48,4	44	61,6	62	37,2
Patologie gastrointestinali	20,1	28,2	17,1	17,9	35,2
Patologie epatobiliari	13,8	2,8	1,4	1,5	4,6
Patologie sistemiche e condizioni relative alla via di somministrazione	7,5	11,8	8,5	9,2	6,1
Esami diagnostici	5	1,3	0,5	2,3	2
Patologie sistema emolinfopoietico	4,9	5,5	3,3	2,3	11,7
Patologie del sistema nervoso	4,6	5,9	4,7	4	5,6
Patologie renali ed urinarie	4,6	6,6	1,9	1,3	6,6
Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche	4,3	10,7	8,1	8,2	7,7
Patologie vascolari	2,4	6,1	3,8	4,2	6,1
Disturbi del sistema immunitario	2,2	7,7	0,9	2,7	2,6
Patologie dell'occhio	1,5	3,7	4,7	3,2	-
Patologie cardiache	1,4	3,1	2,4	1,3	2,6

Gestione del dolore

Step 2



- Gli oppioidi del II gradino (codeina-tramadol) possono essere aggiunti a FANS e/o paracetamolo in caso di dolore non controllato.
- L'uso di oppioidi del III gradino a basse dosi *per os* (morfina a rilascio normale, ossicodone a breve rilascio) può essere un'alternativa ai farmaci del II gradino.



Characteristics and comments	
Codeine	Step II drug only: use alone or in combination with paracetamol; daily doses ≥ 360 mg not recommended
Tramadol	Step II drug only: use alone or in combination with paracetamol; daily doses ≥ 400 mg not recommended
Hydrocodone	Step II drug only: used as a substitute for codeine in some countries
Oxycodone	Step II opioid when used at low doses (eg, ≤ 20 mg per day) alone or in combination with paracetamol
Morphine	Step II opioid when used at low doses (eg, ≤ 30 mg per day)
Hydromorphone	Step II opioid when used at low doses (eg, ≤ 4 mg per day)

*Originally classified as weak opioids.

Table 1: WHO step II opioids* for moderate cancer pain in opioid-naïve patients

- Hanno tutti un **"effetto tetto"**: ciò significa che aumentando la dose di un farmaco oltre una certa soglia l'efficacia non aumenta (ma possono aumentare gli effetti indesiderati).

Use of opioid analgesics in the treatment of cancer pain: evidence-based recommendations from the EAPC

Augusto Caraceni*, Geoffrey Hanks*, Stein Kaasa*, Michael I Bennett, Cinzia Brunelli, Nathan Cherny, Ola Dale, Franco De Conno, Marie Fallon, Magdi Hann, Dagny Foksavåg Haugen, Gitte Juhl, Samuel King, Pål Klepstad, Eivor A Laugsand, Marco Maltoni, Sebastiano Mercadante, Maria Nabal, Alessandra Pigni, Lukas Radbruch, Colette Reid, Per Sjogren, Patrick C Stone, Davide Tassinari, Giovambattista Zeppetella, for the European Palliative Care Research Collaborative (EPCRC), on behalf of the European Association for Palliative Care (EAPC)

**INTENSITA'
DEL DOLORE**

Gestione del dolore

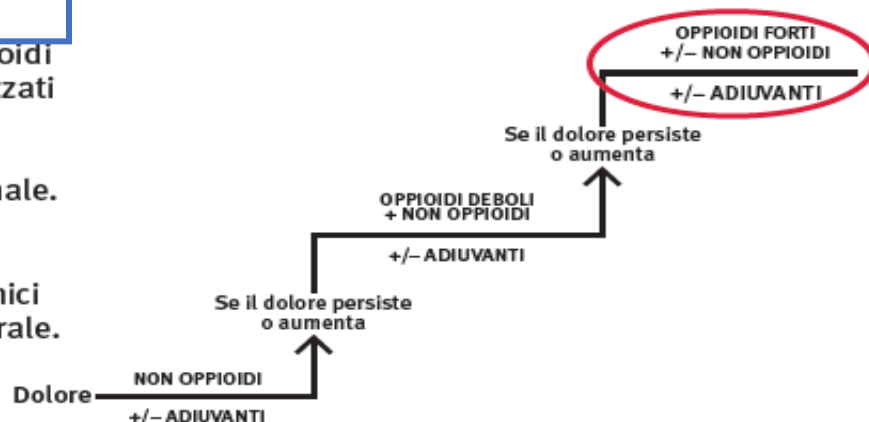
Step 3

STEP 3
NRS 7-10

DOLORE
SEVERO

Oppioidi forti +/-
FANS-Paracetamolo
+/- Aduvanti

- Non esiste nessuna differenza in termini di efficacia tra morfina, ossicodone, idromorfone.
- Raccomandazione: tutti i farmaci oppioidi sovramenzionati possono essere utilizzati come farmaci di prima scelta in dolore neoplastico moderato/severo dopo titolazione con morfina a rilascio normale.
- Il metadone ha un complesso profilo farmacocinetico.
- Il fentanyl e la buprenorfina transdermici sono alternativi agli oppioidi per via orale.



Gestione del dolore

Titolazione degli oppioidi forti

Iniziare con morfina a rilascio normale ogni 4 h

Pazienti naive: 5 mg ogni 4 ore

Pazienti non naive: 10 mg ogni 4 ore

Ossicodone + paracetamolo 5 mg ogni 4-6 ore

La titolazione può essere effettuata mediante **morfina orale a normale rilascio** somministrata ogni 4 ore, calcolando una dose iniziale giornaliera complessiva analoga a quella suggerita precedentemente (30 mg/24 ore e 60 mg/24 ore).

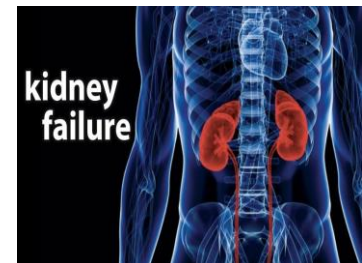
La titolazione può anche essere effettuata mediante **morfina endovenosa** alla dose di 1,5-2,0 mg ripetibile entro pochi minuti quando è importante raggiungere rapidamente il controllo del dolore.

**INTENSITA'
DEL DOLORE**

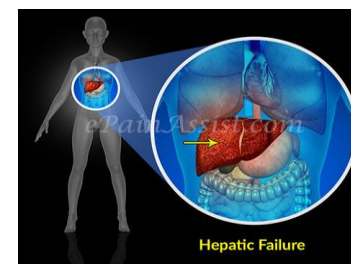
Gestione del dolore

Effetti collaterali indotti dagli oppioidi

Per il trattamento nell'insufficienza renale (IR) e nell'insufficienza epatica tener presente le seguenti osservazioni:



Insufficienza renale (IR)	<ul style="list-style-type: none">■ Cautela nell'uso della morfina nel paziente con IR severa per accumulo dei metaboliti e del farmaco■ Cautela nell'uso di ossicodone e idromorfone (eventuale riduzione dosaggio)■ Prima opzione terapeutica: fentanyl (no metaboliti attivi)■ Sicuro l'utilizzo di metadone e buprenorfina (metabolismo epatico)
Insufficienza epatica	<ul style="list-style-type: none">■ Sì all'uso di morfina e idromorfone■ Cautela nell'utilizzo dell'ossicodone■ No all'uso di ossicodone/naloxone (riduzione del metabolismo di naloxone)■ No all'uso di metadone (rischio di accumulo)



PERSONALIZZATA

Gestione del dolore

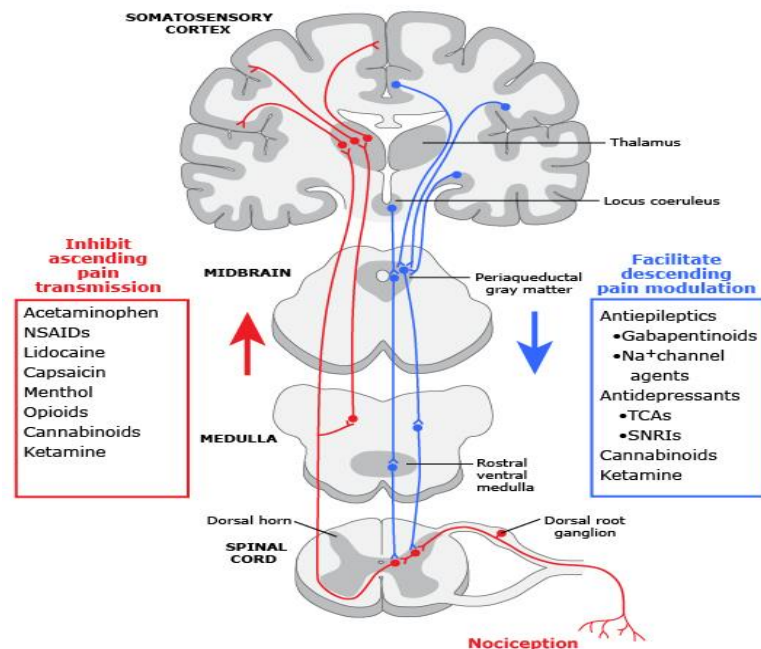
Farmaci adiuvanti

Antidepressivi	Antipsicotici-neurolettici	Anticonvulsivanti	Steroidi
<ul style="list-style-type: none"> ■ Amitriptilina ■ Duloxetina ■ Clorimipramina ■ Nortriptilina ■ Venlafaxina ■ Fluoxetina 	<ul style="list-style-type: none"> ■ Aloperidolo ■ Clorpromazina 	<ul style="list-style-type: none"> ■ Carbamazepina ■ Gabapentin ■ Pregabalin ■ Fenitoina ■ Valproato di sodio 	<ul style="list-style-type: none"> ■ Desametasone ■ Prednisone ■ Metilprednisolone



Attenta ai dettagli

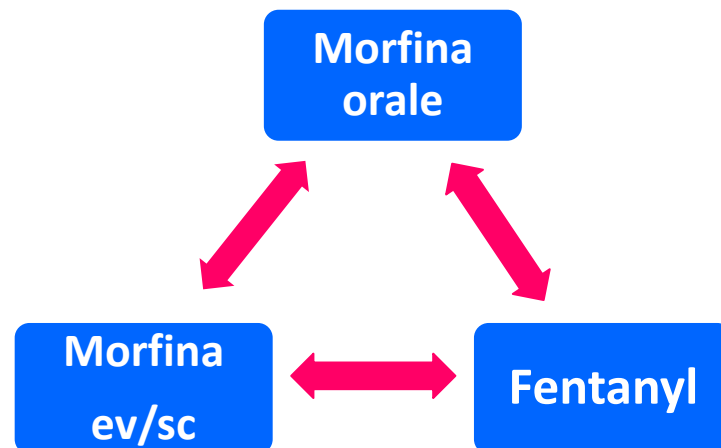
- Rispettare le abitudini del paziente.
- Controllare i risultati.
- Usare adeguate associazioni farmacologiche.



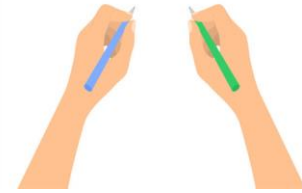
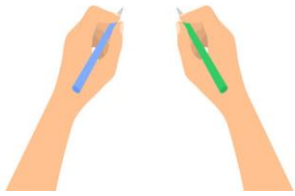
Il Nostro "Credo"

< = >

Less is more!



DETTAGLI



Gestione del dolore

Effetti collaterali indotti dagli oppioidi

Nausea e vomito 15-30%	Idratazione	Rotazione via di somministrazione e/o oppioide	Antiemetici: Metoclopramide + desametasone Aloperidolo clorpromazina
Stipsi/OIC 40-70%	Idratazione	Rotazione oppioide (fentanyl transdermico)	Macrogol, Senna e lattulosio Associazione ossicodone/naloxone Naloxegol
Sedazione 20-60%	Idratazione Riduzione dose oppioide Susp. o riduz. BDZ	Rotazione via di somministrazione e/o oppioide	Adiuvanti: Metilfenidato No naloxone
Mioclonie 5-70%	Idratazione	Rotazione via di somministrazione e/o oppioide	Baclofene, clonazepam diazepam, midazolam
Prurito 2-10%	Idratazione	Rotazione via di somministrazione e/o oppioide	Antistaminici Naloxone 5-HT ₃ antagonisti
Sudorazione 15-30%	Idratazione	Rotazione oppioide	Anticolinergici
Xerostomia 75%	Idratazione	Rotazione oppioide	Pilocarpina, saliva artificiale
Delirio	Idratazione	Rotazione oppioide	Aloperidolo

Modificata da AIOM 2018.

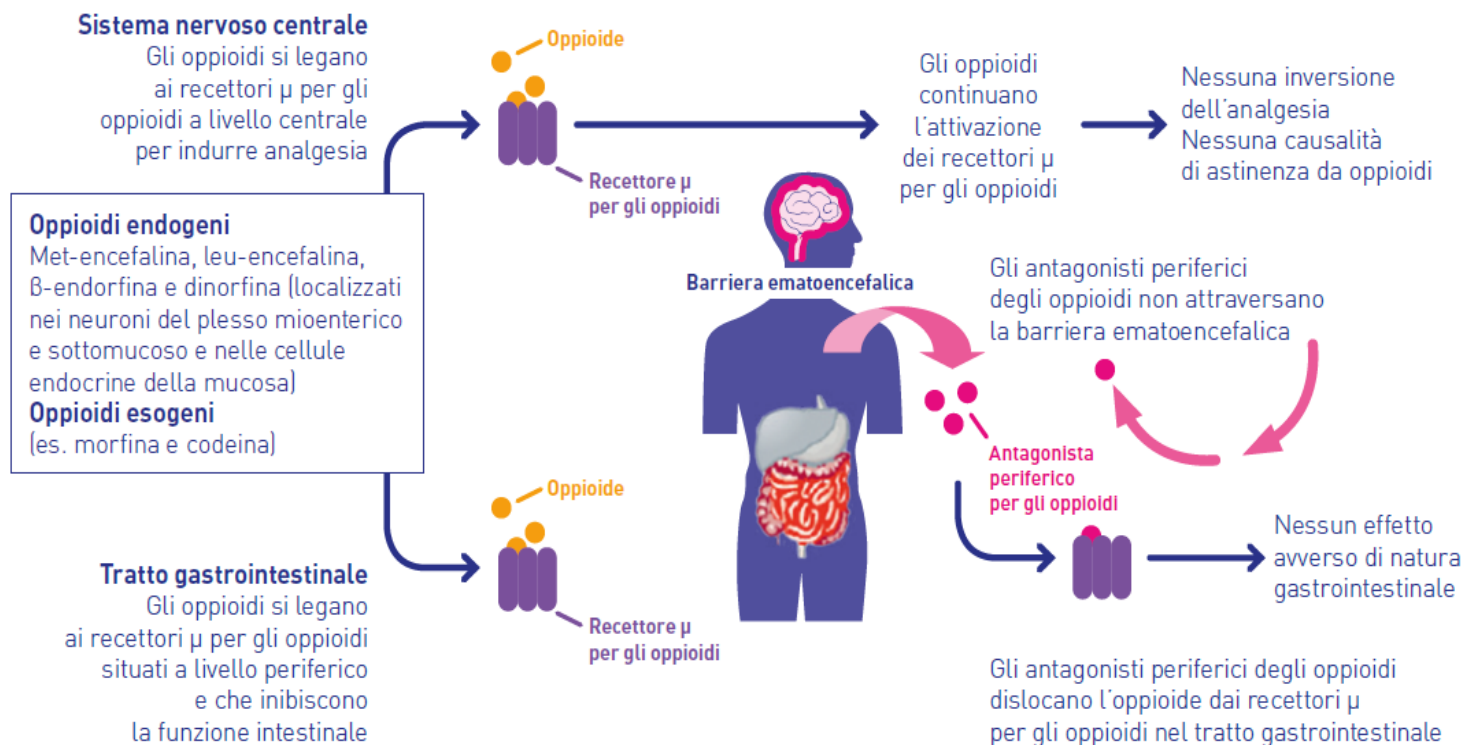


DETTAGLI



- La OIC è considerata dai pazienti l'effetto indesiderato dell'assunzione di oppioidi più fastidioso e, spesso, più severo³
- Mentre gran parte degli effetti indesiderati degli oppioidi tende a ridursi spontaneamente nel tempo, la stipsi tende a persistere⁴

Azione degli oppioidi e degli antagonisti periferici dei recettori μ per gli oppioidi (PAMORA) nel sistema nervoso centrale e nel tratto gastrointestinale¹



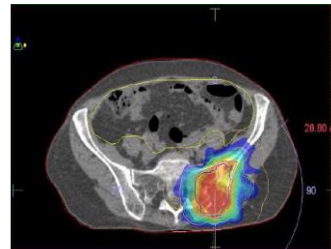
DETTAGLI

PAMORA: antagonista periferico dei recettori μ per gli oppioidi

1. Becker G, Blum HE. Novel opioid antagonists for opioid-induced bowel dysfunction and postoperative ileus. Lancet. 2009 Apr 4;373(9670):1198-206.

Modificato da Figura 1 in Rif. 1

Qualità globale delle prove	Raccomandazione clinica	Forza della raccomandazione
Molto bassa	Per pazienti, sintomatici, a buona prognosi con coinvolgimento del rachide, l'impiego di moderne tecnologie radioterapiche può essere preso in considerazione preferibilmente all'interno di studi clinici, oppure per casi selezionati, applicando l'approccio riportato da Sahgal et al., preferibilmente in Centri ad alto volume per SBRT IGRT [11, 13-15]	Condizionata a favore
COI: nessun conflitto dichiarato		



Qualità globale delle prove	Raccomandazione clinica	Forza della raccomandazione
Bassa	La reirradiazione delle metastasi ossee può essere presa in considerazione in special modo per pazienti in buone condizioni generali (ECOG 0-1) che hanno avuto una buona risposta al primo trattamento di radioterapia. Per questi pazienti è indicato un trattamento in singola frazione da 8 Gy [18]	Condizionata a favore
COI: nessun conflitto dichiarato		

Quesito 22. In pazienti con fratture patologiche in compressione in assenza di deficit neurologici, il trattamento con vertebroplastica o cifoplastica è più efficace del trattamento conservativo per il controllo del dolore?



Qualità globale delle prove	Raccomandazione clinica	Forza della raccomandazione
Moderata	In pazienti operabili con fratture patologiche in compressione in assenza di deficit neurologici, il trattamento con vertebroplastica o cifoplastica può essere preso in considerazione rispetto al trattamento conservativo nel controllo del dolore [10]	Condizionata a favore
√	Non noto l'effetto positivo delle procedure di cementoplastica associate all'uso di ortesi spinali nel paziente con lesioni spinali metastatiche sintomatiche	
COI: nessun conflitto dichiarato		

Qualità globale delle prove	Raccomandazione clinica	Forza della raccomandazione
Molto bassa	Nel paziente con metastasi al rachide, il trattamento ortesico può essere preso in considerazione al fine del controllo del dolore e di miglioramento della funzionalità [11]	Condizionata a favore
√	Opportuno considerare se possibile un concomitante trattamento con vertebroplastica/cifoplastica, o un trattamento definitivo con RT o chirurgia	
COI: nessun conflitto dichiarato		



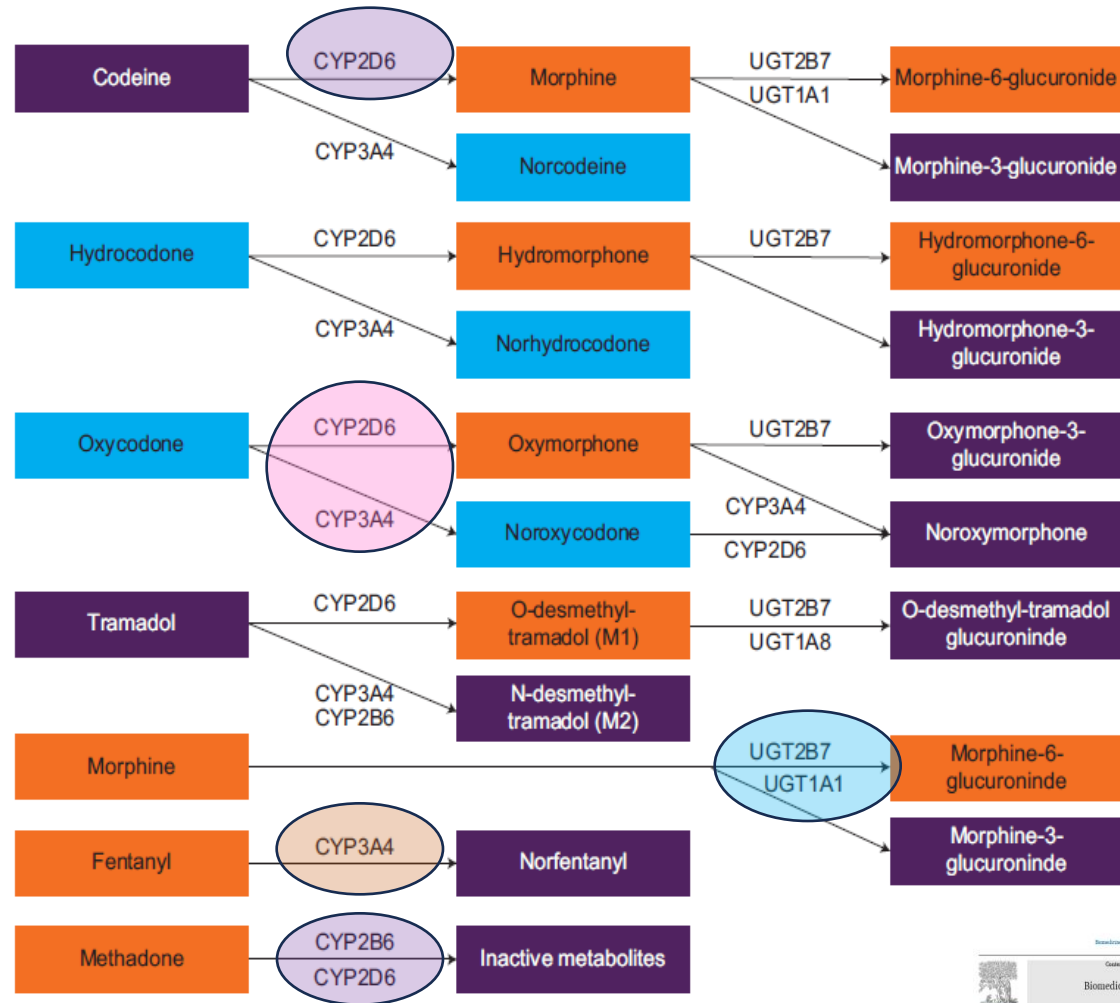
sito 21. In pazienti con lesioni metastatiche al rachide le ortesi hanno un ruolo in termini di riduzione del dolore e miglioramento della qualità della vita?

Qualità globale delle prove	Raccomandazione clinica	Forza della raccomandazione
Moderata	Per i pazienti con metastasi al rachide l'uso delle ortesi può essere raccomandato allo scopo di ridurre il dolore e migliorare la funzionalità della colonna vertebrale [8]	Condizionata a favore
COI: nessun conflitto dichiarato		

COMPLESSITA'

Role of Opioid-Involved Drug Interactions in Chronic Pain Management





Kevin T. Bain, PharmD, MPH, BCPS, BCGP, CPH; Calvin H. Knowlton, BPharm, MDiv, PhD



COMPLESSITA'

Opinion

Evaluation of Concomitant Use of Anticancer Drugs and Herbal Products: From Interactions to Synergic Activity

Massimiliano Berretta ^{1,2,*}, Lissandra Dal Lago ³, Mattia Tinazzi ⁴, Andrea Ronchi ⁵, Gaspare La Rocca ⁶ ,
Liliana Montella ⁷ , Raffaele Di Francia ⁸, Bianca Arianna Facchini ⁹, Alessia Bignucolo ^{2,10,†} ,
and Monica Montopoli ^{2,4,†} 

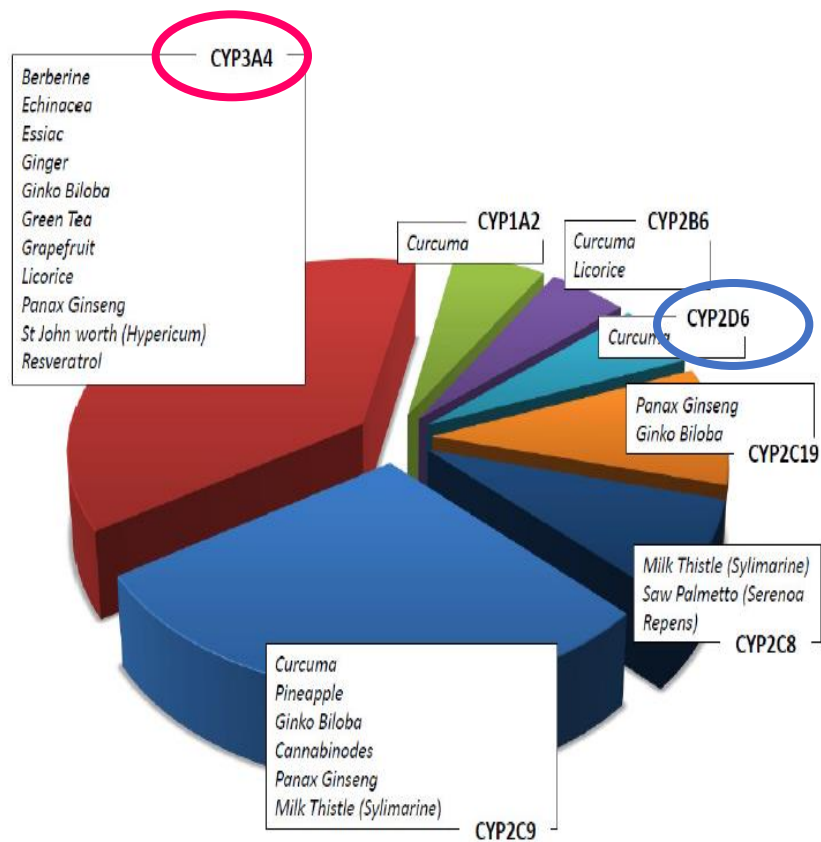
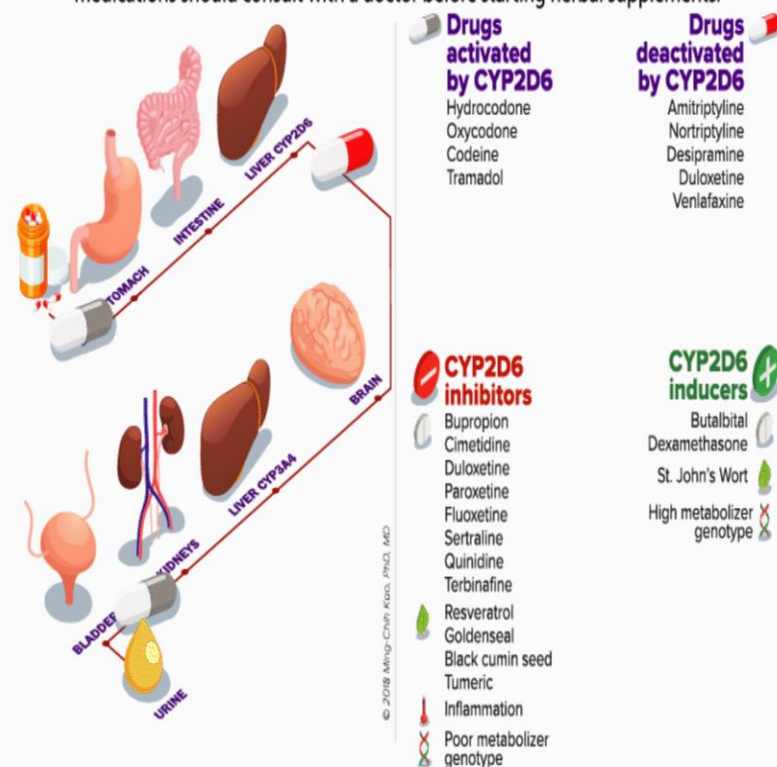


Figure 3. Herbs/nutraceuticals commonly used as CAMs that induce and/or inhibit different CYP subfamilies.

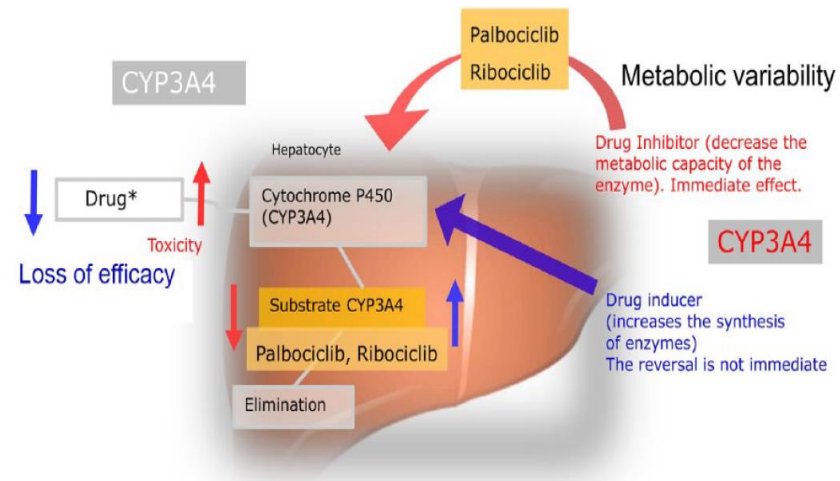
Drug-herb-gene CYP2D6 interactions @DrMingKao

Several pain medications require the liver enzyme CYP2D6 to become active. But some herbal supplements & medications can interfere with this enzyme. Patients on these medications should consult with a doctor before starting herbal supplements.



Palbociclib and ribociclib in breast cancer: consensus workshop on the management of concomitant medication

Meritxell Bellet, Faten Ahmad, Rafael Villanueva, Carolina Valdivia, Julián Palomino-Doza, Ada Ruiz, Xavier González, Encarna Adrover, Analia Azaro, Maria Valls-Margarit, Josep Lluís Parra, Juan Aguilar, Maria Vidal, Anastasi Martín, Joaquín Gavilá, Santiago Escrivá-de-Romani, Antonia Perelló, Cristina Hernando, Ainhara Lahuerta, Pilar Zamora, Victoria Reyes, María Alcalde, Helena Masanas, Pamela Céliz, Isabel Ruiz, Miguel Gil, Miguel Ángel Seguí and Lorena de la Peña



Opioid analgesics	CYP3A4 Substrate	CYP3A4 Inhibitor	CYP3A4Inducer	Membrane transporter substrate	TdP risk	Comments
Morphine	-	-	-	P-gp*	Not known	Low risk of interaction with palbociclib and ribociclib SAFE OPTIONS
Hydromorphone	-	-	-	-	Not known	
Tapentadol	-	-	-	-	Not known	
Codeine	Minor	-	-	-	Not known	
Tramadol	Major	-	-	-	Possible	Caution: risk of increased toxicity of the substrate
Buprenorphine	Major	-	-	-	Possible	
Oxycodone	Major	-	-	-	Not known	



Opioid analgesics	CYP3A4 Substrate	CYP3A4 Inhibitor	CYP3A4Inducer	Membrane transporter substrate	TdP risk	Comments
Methadone	Major	-	-	-	Known risk [§]	High risk of DDIs. Should be avoided the combination with ribociclib or palbociclib
Fentanyl [‡]	Major NTI	-	-	-	Not known	



FARMACO

METABOLISMO

TRASTUZUMAB PERTUZUMAB

No evidence of a drug-drug interaction has been shown between pertuzumab and trastuzumab or between pertuzumab and docetaxel. This absence of drug-drug interaction was confirmed by pharmacokinetic data from the NEOSPHERE and APHINITY studies.



TRASTUZUMAB DERUXTECAN

No dose adjustment is required during co-administration of trastuzumab deruxtecan with medicinal products that are inhibitors of CYP3A or OATP1B or P-gp transporters



SACITUZUMAB GOVITECAN

UGT1A1 inhibitors

Concomitant administration of sacituzumab govitecan with inhibitors of UGT1A1 may increase the incidence of adverse reactions due to potential increase in systemic exposure to SN-38. Sacituzumab govitecan should be used with caution in patients receiving UGT1A1 inhibitors (e.g. propofol, ketoconazole, EGFR tyrosine kinase inhibitors).

UGT1A1 inducers

Sacituzumab govitecan should be used with caution in patients receiving UGT1A1 inducers (e.g. carbamazepine, phenytoin, rifampicin, ritonavir, tipranavir).



TAMOXIFEN

P450 (CYP)
CYP2D6, CYP3A, CYP2B6 e CYP2C19.



INIBITORI AROMATASI

Women metabolize methadone faster 12 than men (Baselt and Casarett 1972) Data demonstrate a significant decrease in methadone clearance during concomitant administration of letrozole, consistent with decreased metabolism driven by aromatase inhibition



FULVESTRANT

Fulvestrant is not subject to CYP3A4 interactions that could potentially affect the safety or effectiveness of the drug



Gestione del dolore

Caratteristiche del BTcP

Caratteristiche cliniche

- Insorgenza: ≤ a 3 minuti
- Intensità: ≤6 NRS 6-10
- Durata: 30 min in media
- Ricorrenza giornaliera: 1-4 episodi

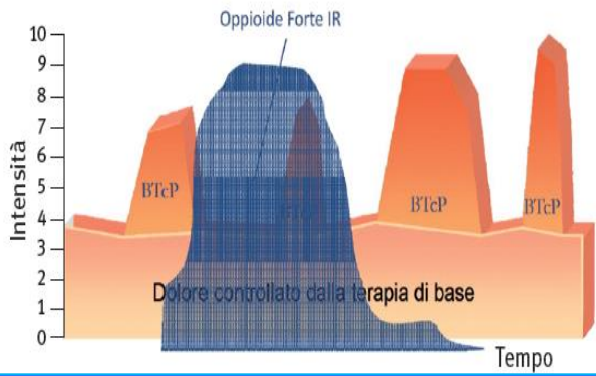
Goal

- Rapido onset
- Efficacia dolore moderato-severo
- Durata breve
- Buon profilo farmacologico: basso accumulo

Indicazioni nel trattamento del BTcP

I dati permettono una **raccomandazione debole**: le formulazioni di oppioidi a rilascio immediato (SAO – Short Acting Opioids) potrebbero essere utilizzate per trattare preventivamente episodi prevedibili di BTP nei 20-30 minuti precedenti la manovra (EAPC, 2012).

- Vantaggi dei ROO**
- Personalizzabili alle caratteristiche dell'episodio e alle necessità del paziente.
 - Rapidi ad agire: onset paragonabile a quello del BTcP.
 - Breve durata di azione: ridotto rischio di accumulo.



Gestione del dolore

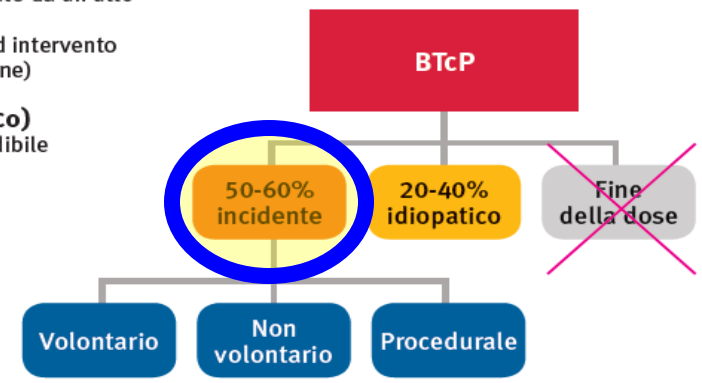
Breakthrough Cancer Pain

Incidente

- Volontario, precipitato da un atto volontario (camminare)
- Non-volontario, precipitato da un atto involontario (tossire)
- Procedurale, correlato ad intervento assistenziale (medicazione)

Spontaneo (o idiopatico)

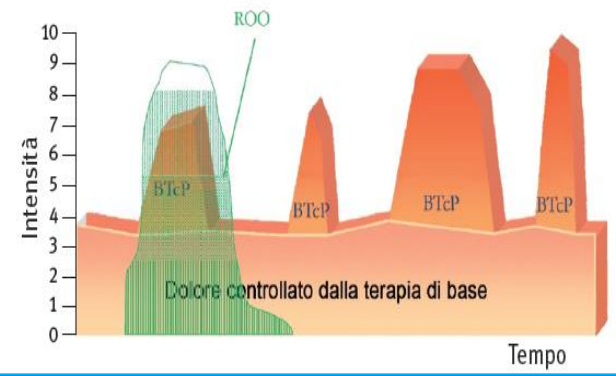
- Inaspettato e non prevedibile



Indicazioni nel trattamento del BTcP

Le esacerbazioni del dolore conseguenti a un dolore persistente non controllato devono essere trattate con dosi aggiuntive di oppioidi a rilascio immediato per os (appropriata titolazione della terapia oppioide ATC deve sempre precedere il ricorso a rescue ROO) (**raccomandazione forte – EAPC 2012**).

Le preparazioni buccali o intranasali sono preferibili agli oppioidi orali a immediato rilascio, per l'azione più rapida e la più breve durata dell'effetto.



15% della dose rescue rispetto al dosaggio giornaliero

BONE CANCER PAIN AND METASTATIC BREAST CANCER

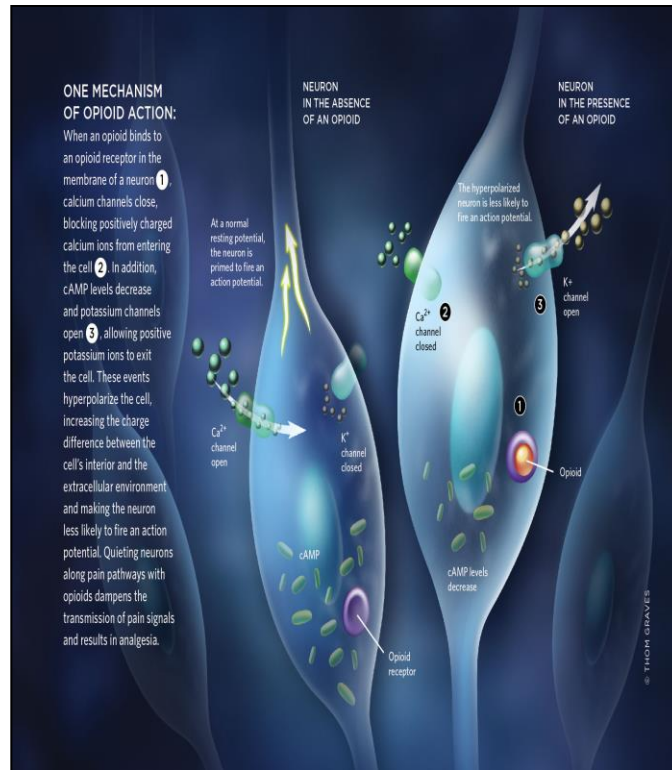
- **Epidemiological impact**
- **Clinical and Therapeutic impact**
- **Research impact**



OPIOIDS: TWO-FACED JANUS

Karsten Ahlbeck
Karolinska University Hospital, Stockholm, Sweden

Review Opioids: a two-faced Janus



Inaugural Review Series
Translational Pain Research

OPEN

PAIN
REPORTS

The dark side of opioids in pain management: basic science explains clinical observation

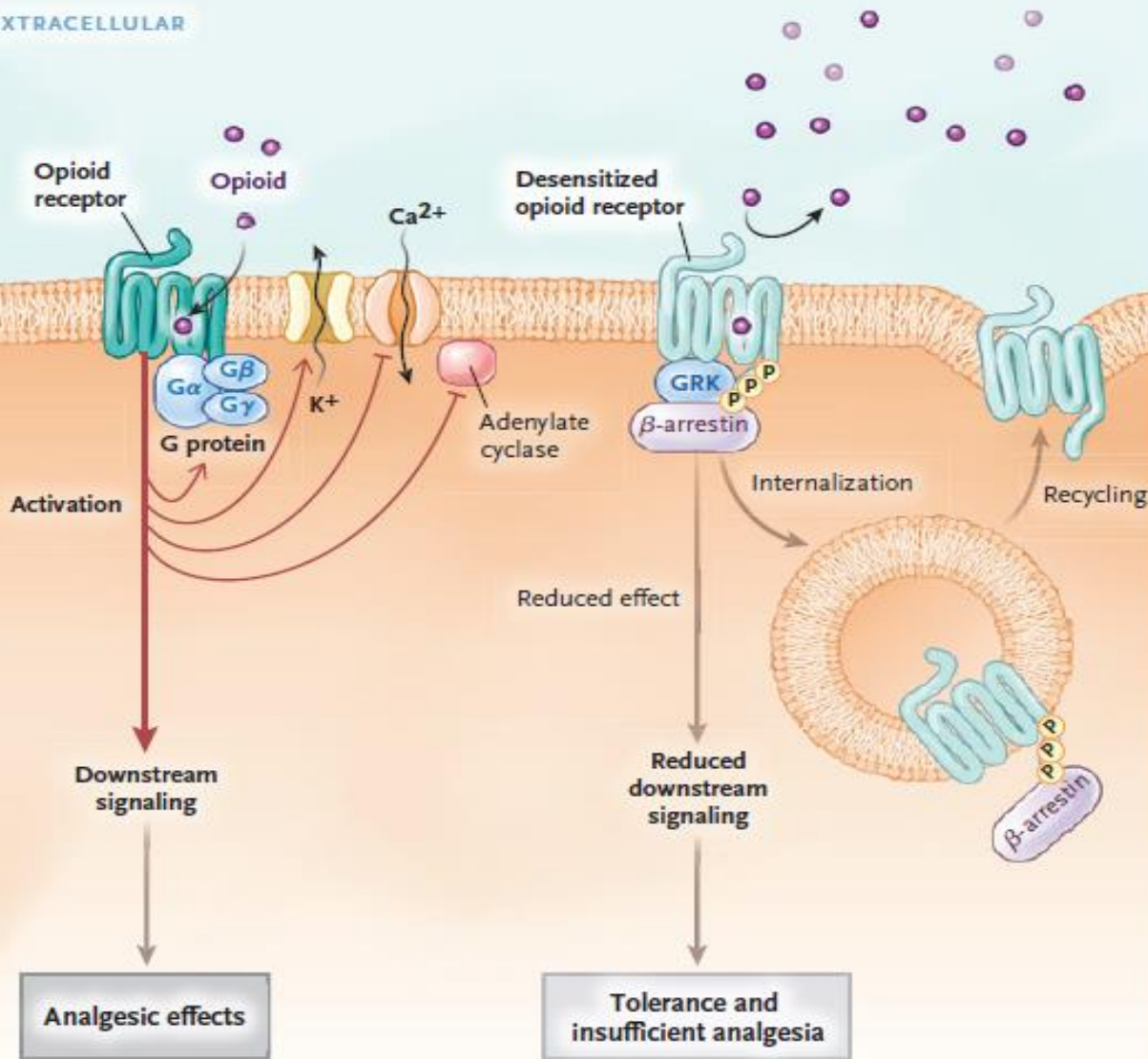
Cyril Rivat^a, Jane Ballantyne^{b,*}



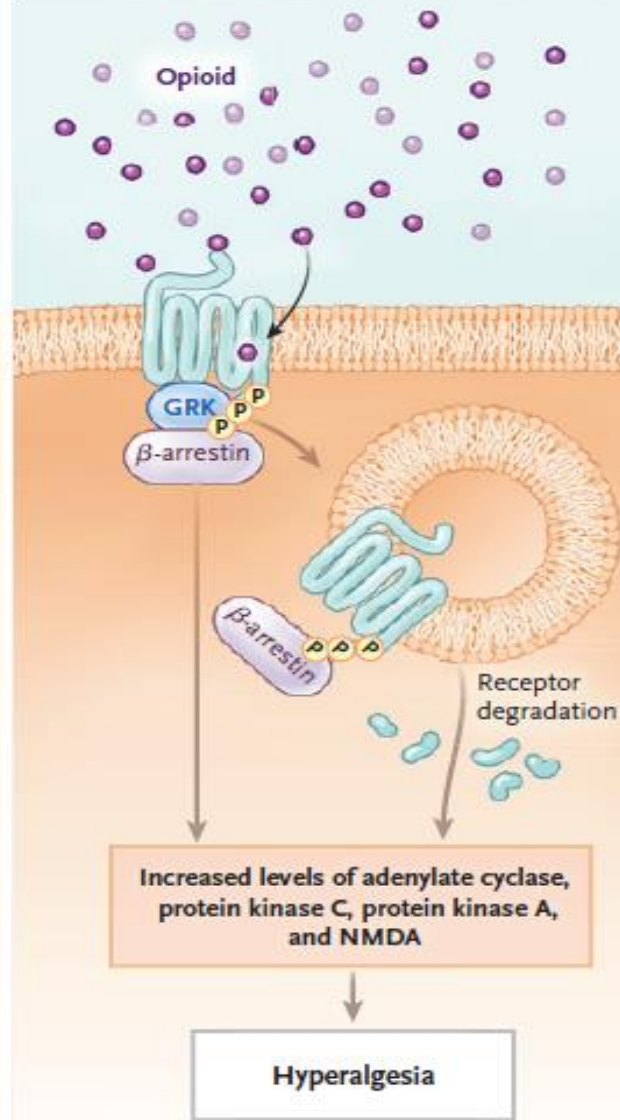
OPIOIDS-RECEPTORS-TOLERANCE

A Short-Term Treatment

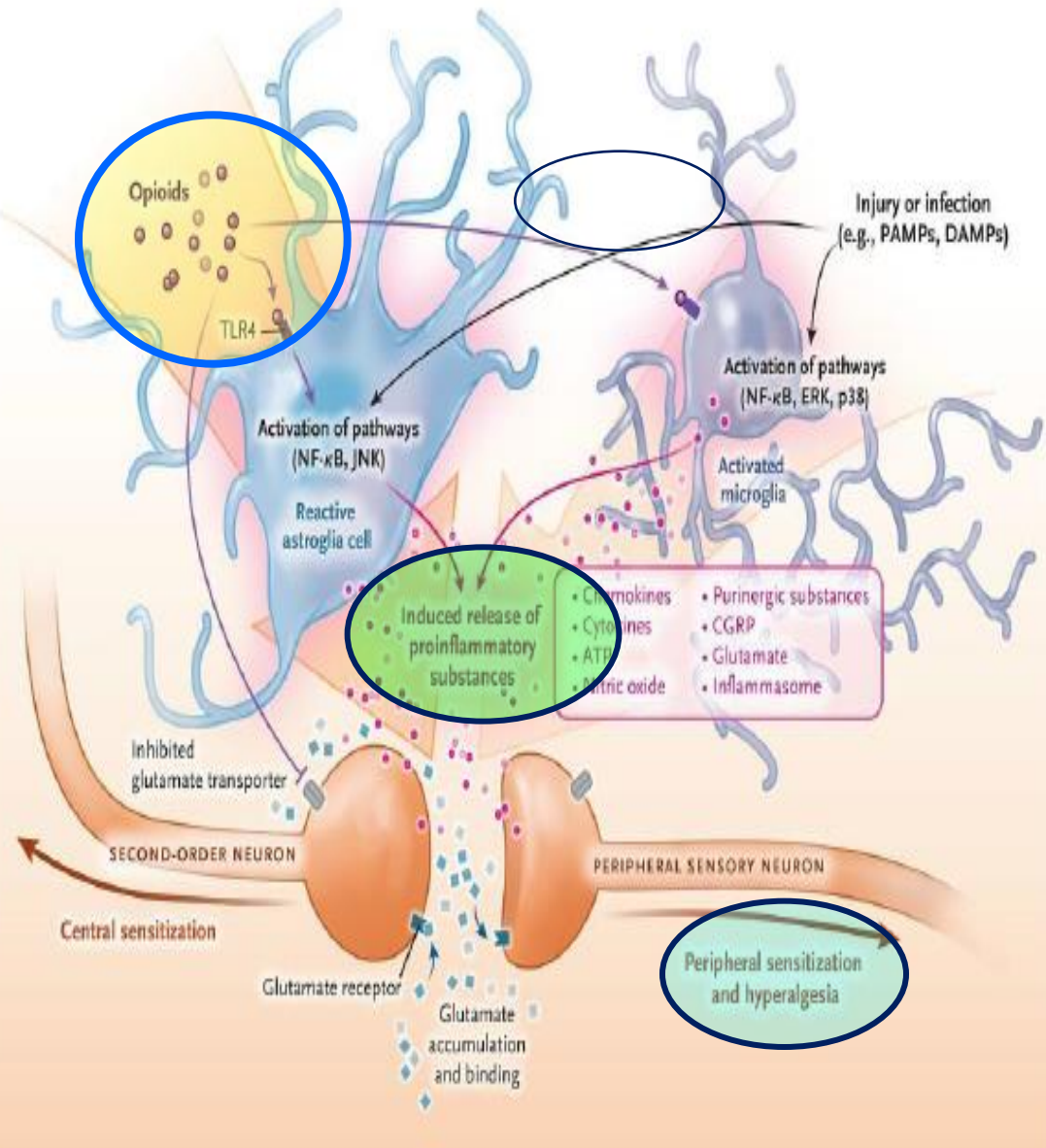
EXTRACELLULAR



B Long-Term Treatment



MICROGLIA - TOLERANCE



PAIN[®] 154 (2013) S10-S28

PAIN[®]

www.elsevier.com/locate/pain

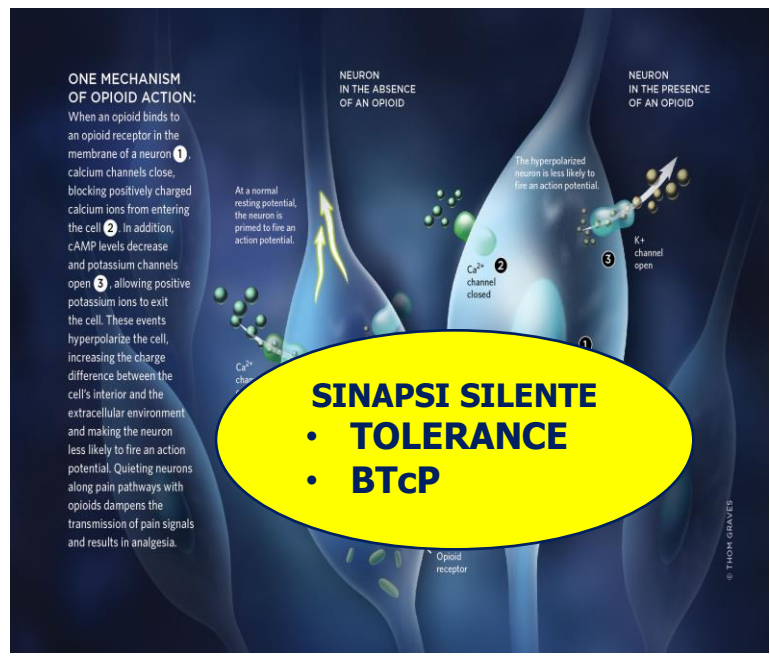
Review

Glia and pain: Is chronic pain a gliopathy?

Ru-Rong Ji^{a,*}, Temugin Berta^a, Maiken Nedergaard^b

^aDepartment of Anesthesiology and Neurobiology, Duke University Medical Center, Durham, NC, USA

^bDivision of Glial Disease and Therapeutics, Center for Translational Neuromedicine, University of Rochester, Rochester, NY, USA





MICROBIOMA



Session: Influence of Epigenetics, Genetics, and Immunology Part B

Gut Homeostasis, Microbial Dysbiosis, and Opioids

Toxicologic Pathology
2017, Vol. 45(1) 150-156
© The Author(s) 2016
Reprints and permission:
sagepub.com/journalsPermissions.nav
DOI: 10.1177/1092233116679898
journals.sagepub.com/home/tpx
SAGE

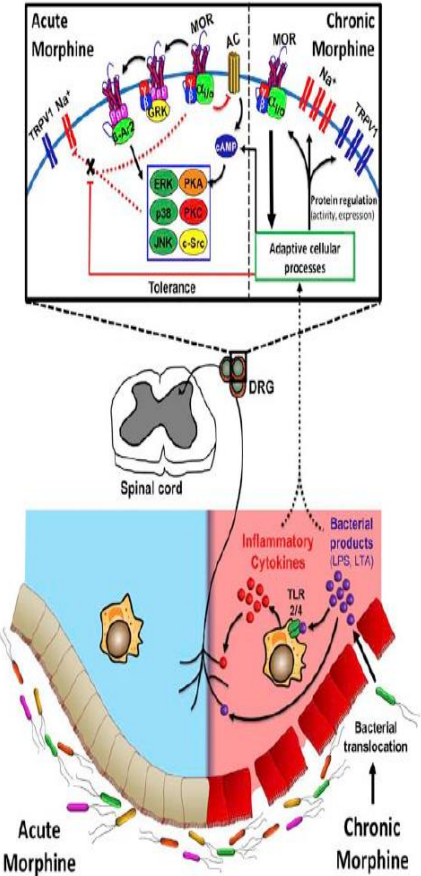
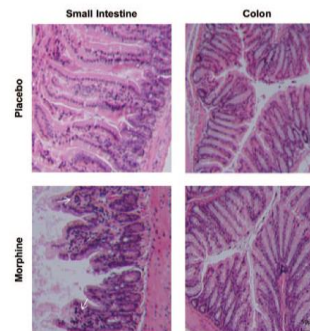
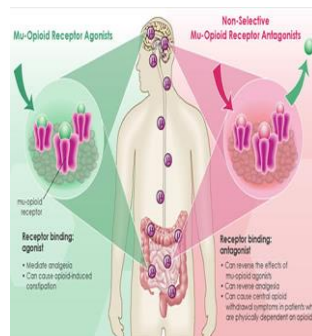
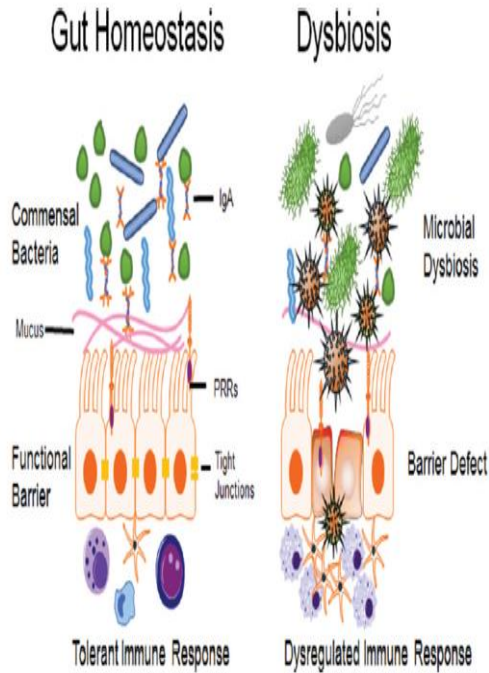
Fuyuan Wang¹ and Sabita Roy^{1,2}

Chronic morphine induces inflammation and disrupts organization of tight junction proteins between epithelial cells in small intestine

Morphine treatment up-regulates TLR expression in epithelial cells of small intestine

Morphine-induced bacterial translocation is attenuated in TLR2/TLR4 knockout mice

TLR2/TLR4 knockout protects tight junction organization from morphine-induced disruption



AXIS GUT BRAIN



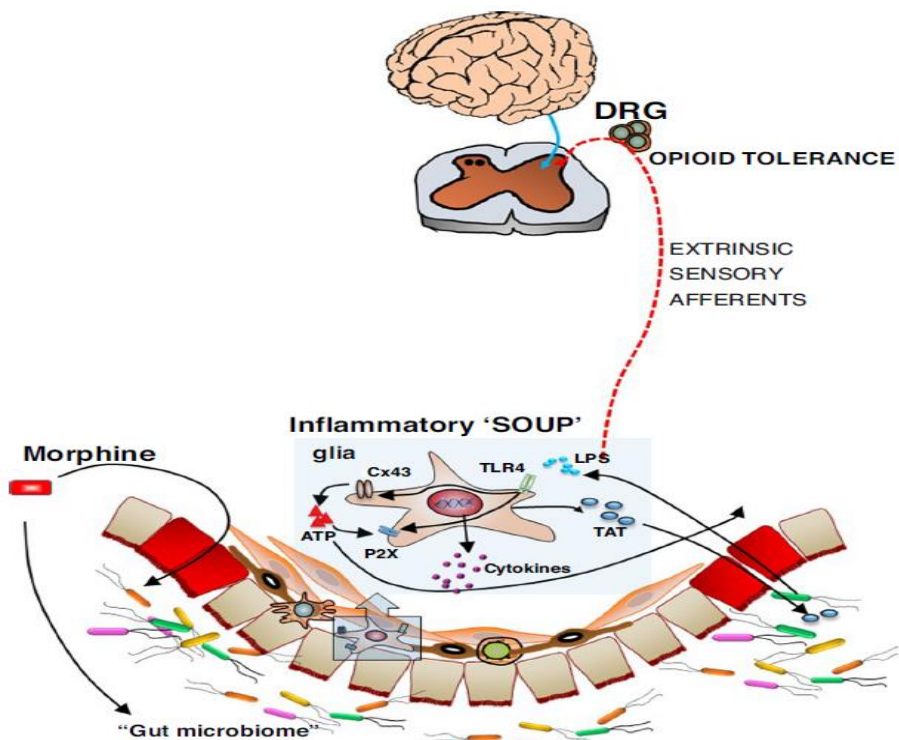
Available online at www.sciencedirect.com

ScienceDirect

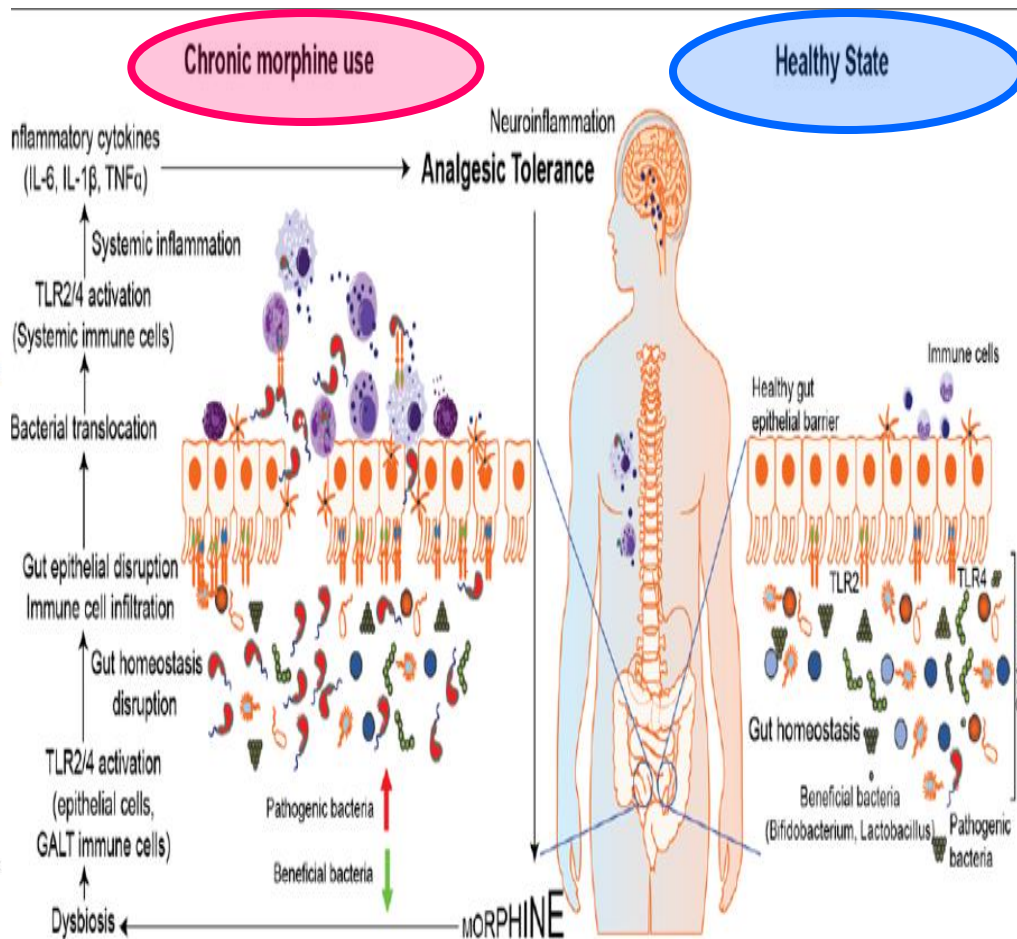
Current Opinion in
Pharmacology



The gut-brain interaction in opioid tolerance
Hamid I Akbarali and William L Dewey

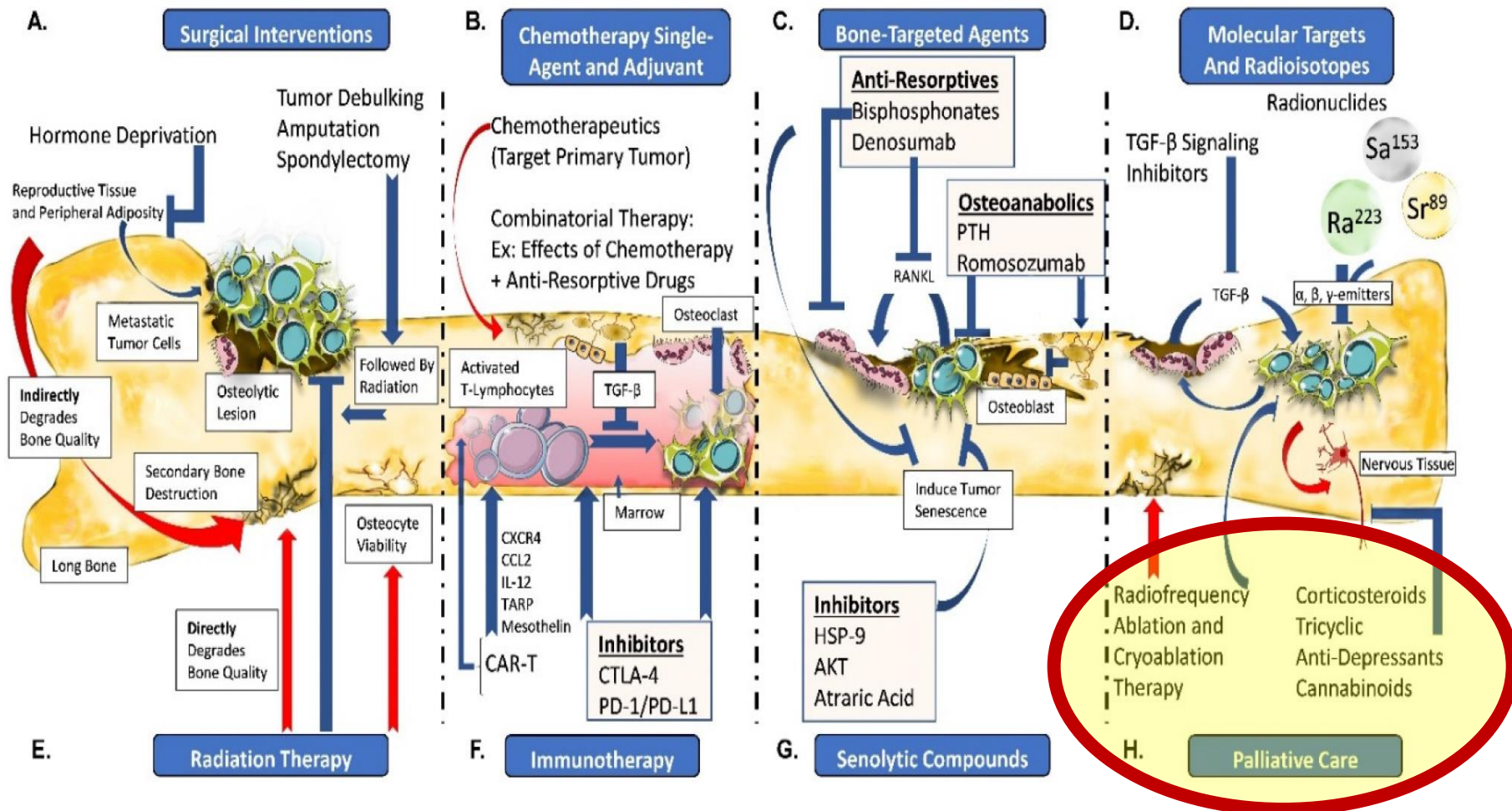


Current Opinion in Pharmacology



BONE METASTASES

Overview of Therapeutic Approaches to Address Metastatic Bone Disease



TAKE HOME MESSAGE

“Una Terapia con Oppioidi deve spaventare tanto quanto una Chemioterapia, un’Immunoterapia o una Terapia Biologica”

Top Ten Tips

1. Valutazione del Paziente
2. Valutazione della Prognosi
3. Scelta della Terapia
4. Oppioidi Forti subito
5. Utilizzo Farmaci "semplici"
6. Utilizzo Razionale degli Adjuvanti
7. Osservare il Paziente
8. Informare il Paziente
9. Fare Prevenzione
- 10. Pensa Semplice!**



MANAGING COMPLEX CHANGE



SOURCE: ADAPTED FROM THE MANAGING COMPLEX CHANGE MODEL, COPYRIGHTED BY DR. MARY LIPPITT OF ENTERPRISE MANAGEMENT, LTD., IN 1987



GRAZIE PER LA VOSTRA ATTENZIONE

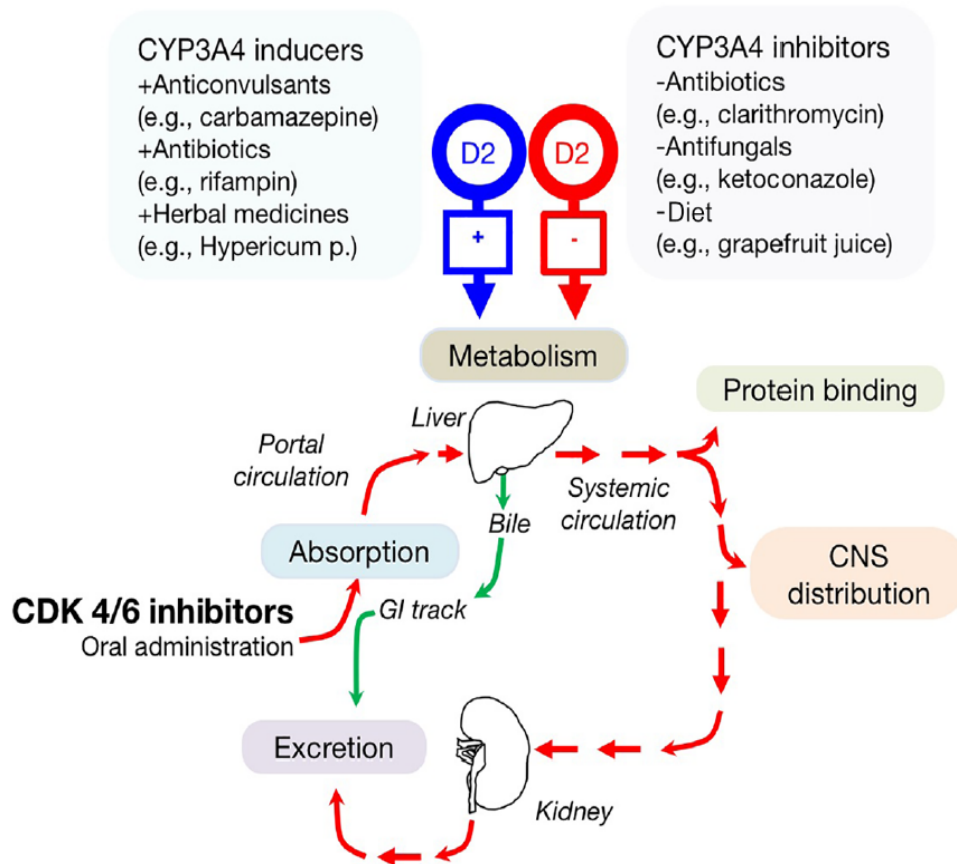


Complications of Treatment

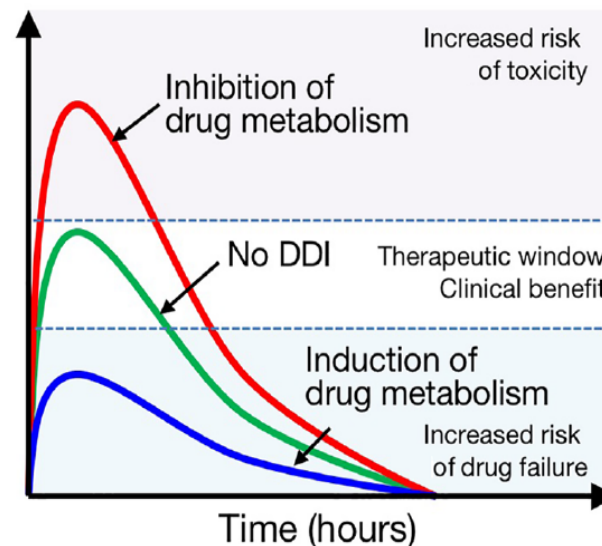
Drug-drug interactions in breast cancer patients treated with CDK4/6 inhibitors



Stefano Fogli^{a,*}, Marzia Del Re^a, Giuseppe Curigliano^b, Ron H. van Schaik^c, Patrizio Lancellotti^d, Romano Danesi^a



PK profiles and outcomes

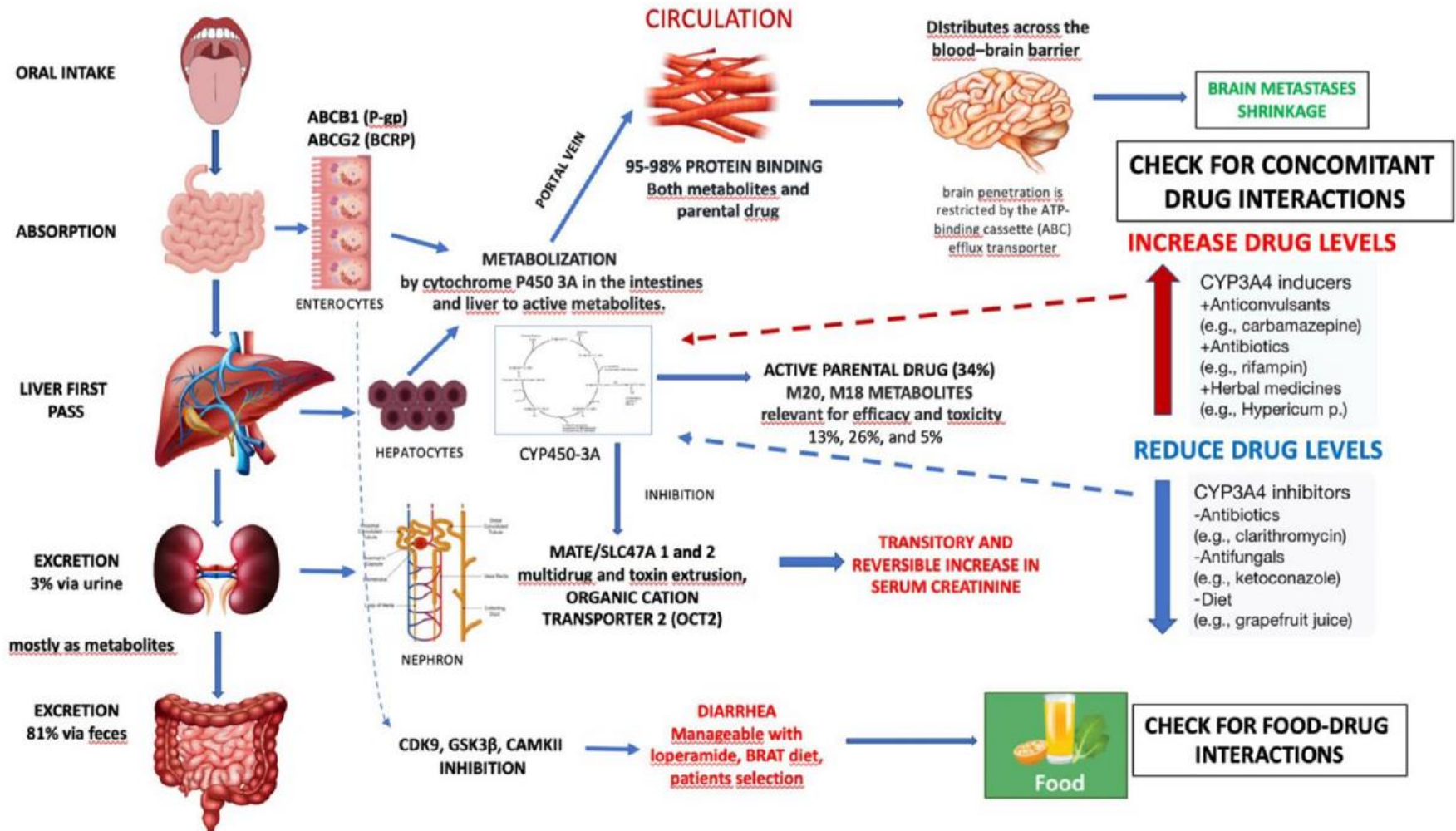


Abemaciclib pharmacology and interactions in the treatment of HR+/HER2- breast cancer: a critical review

Federica Martorana¹, Maria Vita Sanò, Maria Rosaria Valerio, Stefano Fogli, Paolo Vigneri, Romano Danesi and Vittorio Gebbia²

Ther Adv Drug Saf
2024, Vol. 15: 1–12
DOI: 10.1177/
20420986231224214
© The Author(s), 2024.
Article reuse guidelines:
sagepub.com/journals-
permissions

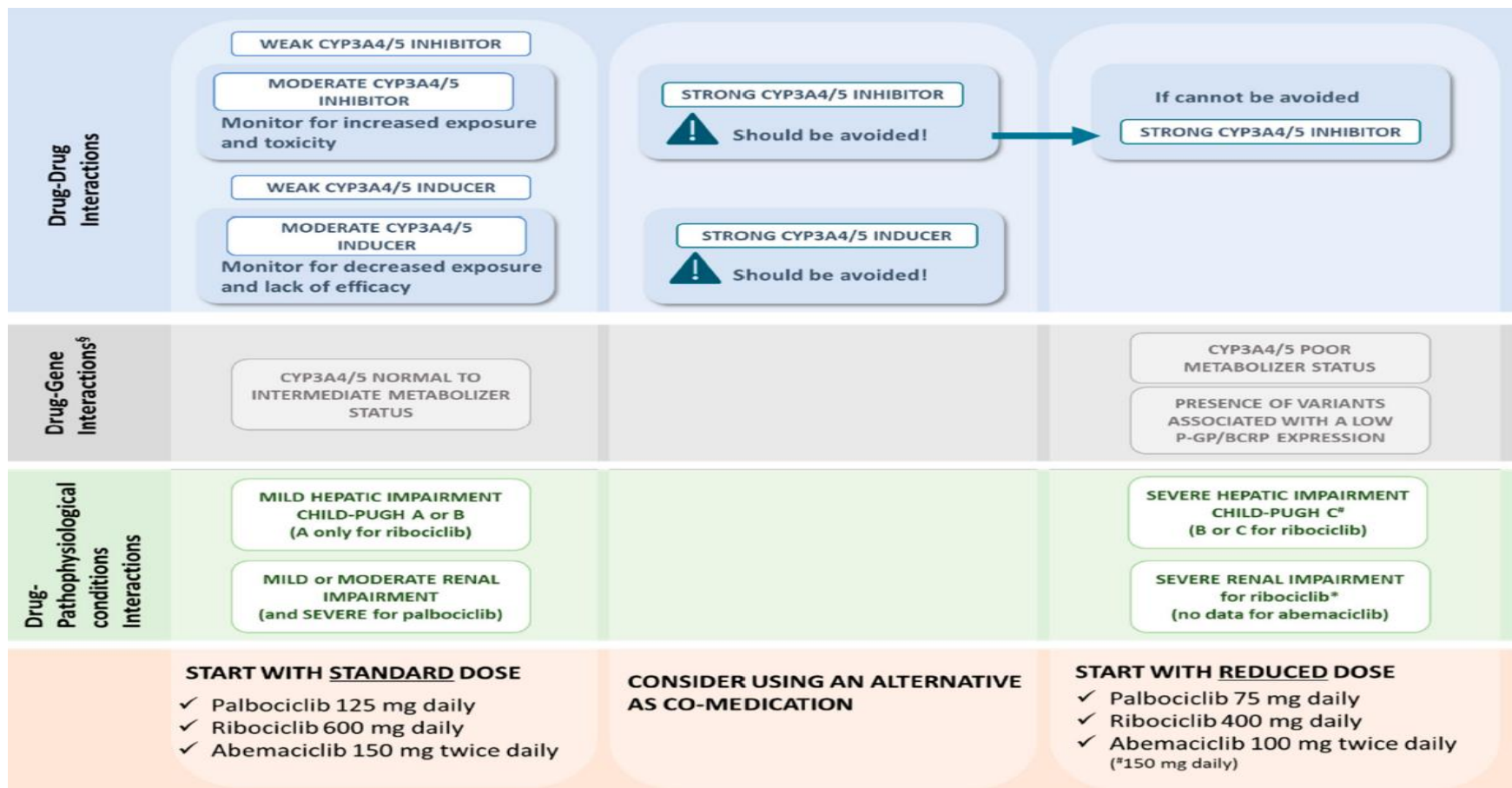
THERAPEUTIC ADVANCES in
Drug Safety



CDK4/6 Inhibitors in Breast Cancer Treatment: Potential Interactions with Drug, Gene, and Pathophysiological Conditions

Int. J. Mol. Sci. 2020, 21, 6350; doi:10.3390/ijms21176350

Rossana Roncato ^{1,*}, Jacopo Angelini ^{2,†}, Arianna Pani ^{2,3,†}, Erika Cecchin ¹, Andrea Sartore-Bianchi ^{2,4}, Salvatore Siena ^{2,4}, Elena De Mattia ¹, Francesco Scaglione ^{2,3,†} and Giuseppe Toffoli ^{1,†}



CDK4/6 Inhibitors in Breast Cancer Treatment: Potential Interactions with Drug, Gene, and Pathophysiological Conditions

Int. J. Mol. Sci. 2020, 21, 6350; doi:10.3390/ijms21176350

Rossana Roncato ^{1,*}, Jacopo Angelini ^{2,†}, Arianna Pani ^{2,3,†}, Erika Cecchin ¹, Andrea Sartore-Bianchi ^{2,4}, Salvatore Siena ^{2,4}, Elena De Mattia ¹, Francesco Scaglione ^{2,3,†} and Giuseppe Toffoli ^{1,†}

