

Il dolore da cancro nel bambino

Luca Manfredini

UOS Assistenza domiciliare e Day Hospital, Dipartimento di Emato-Oncologia Pediatrica; referente per Dolore Cronico e Cure Palliative Pediatriche. Comitato Ospedale Senza Dolore, Istituto Giannina Gaslini, Genova

Abstract

Oncological pain in children

This article is part of the series dedicated to pain in children. We focus on etiology, drug treatment and non-pharmacological pain relief in children with hemato-oncology diseases. Treatments with opioids, effective in such patients, may be prescribed and implemented with extreme security both in hospital and in primary care.

Quaderni acp 2011; 18(2): 65-69

Key words Pain. Children. Cancer. Opioids. Non-pharmacological treatment

Questo articolo fa parte della serie dedicata al dolore nel bambino. Ci soffermiamo sulla eziopatogenesi e sul trattamento farmacologico e non farmacologico della sintomatologia dolorosa di bambini affetti da patologie emato-oncologiche. Il trattamento con farmaci oppioidi, efficace in questo tipo di pazienti, può essere prescritto e attuato con estrema sicurezza sia in ambito ospedaliero che in ambito domiciliare.

Parole chiave Dolore. Bambino. Cancro. Farmaci oppioidi. Trattamento non farmacologico

Premessa

Il dolore di origine neoplastica rappresenta un problema di enorme importanza sanitaria e sociale; è infatti il sintomo più frequente, si può dire quasi costante, di ogni tipo di malattia emato-oncologica. Addirittura, proprio per il cancro si è appropriatamente coniato il termine di **“dolore totale”** (figura 1), che deve essere visto come la somma della componente puramente fisica, degli effetti collate-

rali delle terapie (come la nausea e il vomito), della perdita di capacità fisiche e della sofferenza psico-affettiva (solitudine, incertezza per il futuro, ansia, depressione, irritabilità, rabbia, paura della morte) [1-2].

Globalmente l'1% di tutte le cause di morte in età pediatrica dipende da patologie neoplastiche. Nei Paesi sviluppati, comunque, la percentuale di morte dovuta a tumore è più elevata: in Europa è sti-

mata intorno al 9-10%. Annualmente in Italia vengono diagnosticati circa 1400 nuovi casi di tumori pediatrici (leucemie, tumori solidi e forme a localizzazione cerebrale) e 400 bambini muoiono per questo motivo [3].

Non tutti i pazienti con cancro soffrono di dolore. Secondo l'OMS il dolore è presente nel 70-80% dei bambini in fase terminale e in Italia si stima in 900-1000 casi all'anno il numero dei pazienti pediatrici affetti da patologie emato-oncologiche con una sintomatologia dolorosa importante. La prognosi per questi bambini è sicuramente migliore rispetto a quella degli adulti: oltre il 70% arriva alla guarigione definitiva.

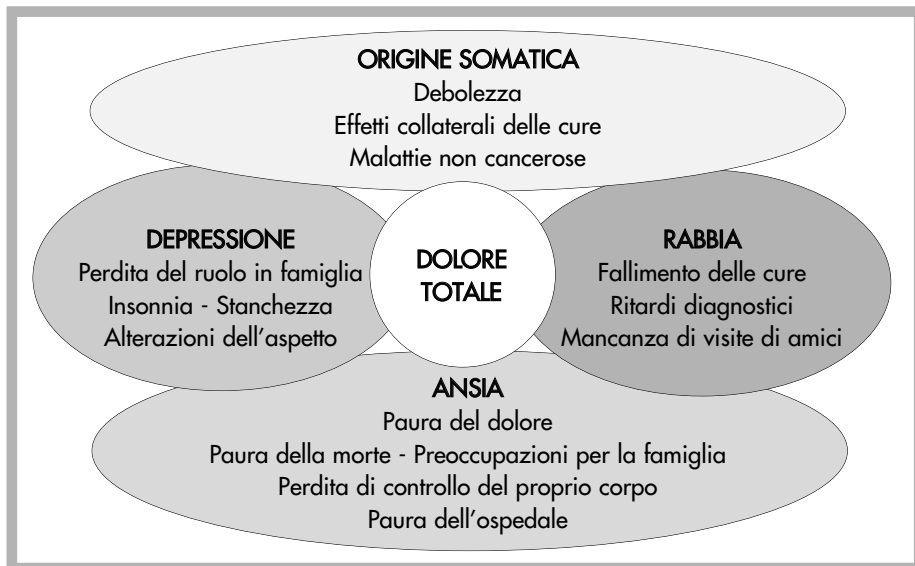
Il dolore che si presenta nel bambino affetto da patologia emato-oncologica è trattabile adeguatamente per via orale mettendo in pratica una terapia analgesica efficace dall'80 al 90% dei casi, offrendo un'adeguata risposta al sintomo in base all'intensità dello stesso.

Il dolore da cancro è un dolore *slegato da qualsiasi finalità*. Non serve a dare l'allarme che “qualcosa non va”, o a innescare comportamenti protettivi (*dolore sintomo*), ma diventa malattia di per sé, vera e propria (*dolore malattia*), in grado di interferire gravemente con le abitudini di vita del bambino, minandone alla radice la qualità (impedisce il sonno, toglie la volontà di giocare e di studiare, la voglia di mangiare, di bere, di parlare) [4]. Per quanto riguarda l'**eziologia** del dolore da cancro (tabella 1), si è osservato che le differenze nella prevalenza del dolore nel cancro dipendono dallo stadio della malattia, dai differenti metodi di valutazione, dal tipo di tumore e dai diversi trattamenti effettuati.

Le cause del dolore da cancro sono varie: può dipendere dalla *presenza stessa della neoplasia*, può essere *conseguenza dei trattamenti antineoplastici* attuati o può essere successivo a *procedure diagnosticoterapeutiche*.

Il tumore può invadere l'osso o i tessuti molli, può comprimere o infiltrare nervi

FIGURA 1: “DOLORE TOTALE”



Per corrispondenza:
Luca Manfredini
e-mail: lucamanfredini@ospedale-gaslini.ge.it

TABELLA 1: CAUSE DEL DOLORE DA CANCRO

| Per coinvolgimento diretto della neoplasia | Per alterazioni biochimiche e fisiologiche legate alla neoplasia | Per complicanze della terapia antineoplastica e antalgica | Non dipendente dal tumore o dalle terapie |
|--|--|---|---|
| Infiltrazione dei tessuti ossei | Contratture muscolari | Post-intervento chirurgico | Artriti e artrosi |
| Compressione e/o infiltrazione dei tessuti nervosi | Decubiti | Infiammazioni e/o fibrosi post-radioterapiche | Cefalea (muscolotensiva, emicranica, psicogena) |
| Interessamento viscerale | Stitichezza | Mielopatia post-radioterapica | Dolore miofasciale |
| Ulcerazione e/o infezione | Candidosi | Neuropatia post-radioterapica | Origine cardiovascolare |
| Iperensione endocranica | Linfedema | Necrosi asettica dell'osso | Nevriti |
| | Nevralgia post-erpetica | | |
| | Trombosi venosa profonda | | |
| | Embolia polmonare | | |

e vasi sanguigni, può ostruire visceri cavi. Esso può essere nocicettivo, cioè dovuto al diretto interessamento di strutture somatiche superficiali (pelle, mucose) o profonde (muscoli, ossa, visceri). Il tumore può anche interessare il sistema nervoso, creando quindi un dolore *neuropatico*. La stessa *terapia antitumorale* (chirurgica, chemioterapica, radioterapica) può essere nel 20-25% dei casi una causa di dolore.

Tuttavia la causa più frequente di dolore rimane la crescita del tumore e l'interessamento delle strutture nervose.

Negli ultimi anni si è osservata una sempre maggior influenza di *fattori iatrogeni*, legati alla maggiore sopravvivenza e alla maggiore disponibilità d'interventi oncologici in grado, però, d'indurre sindromi dolorose devastanti.

Vi è, inoltre, una *componente "non fisica"* del dolore che può aggravare la sofferenza legata al dolore puramente "fisico", o che può creare nel malato grave sofferenza anche in assenza di un dolore fisico grave [5-8].

In base a recenti dati sperimentali si ritiene che vi sia un'analgesia da cancro del tutto speciale, mediata *umoralmente*, in grado di moltiplicare tutti i meccanismi periferici e centrali più noti, e che identifica in maniera particolare, specie in rapporto alla risposta agli oppiacei, il dolore da cancro.

Approccio terapeutico del dolore da cancro

Lo strumento più utilizzato per controllare il dolore nel bambino affetto da malat-

tia oncologica è il trattamento **farmacologico**.

La terapia del dolore da cancro si basa sull'uso sequenziale di alcuni farmaci secondo la *scala analgesica a tre gradini proposta dall'OMS*: comuni *analgesici antinfiammatori* (FANS), *oppioidi minori* (codeina e derivati), *oppioidi maggiori* (morfina e simili). Si possono associare *farmaci "adiuvanti"* (cortisone, tranquillanti, neurolettici, antidepressivi ecc.), che in determinate circostanze possono potenziare l'azione degli analgesici e in alcuni casi esercitano un'azione diretta contro il dolore; possono essere necessari anche *interventi chirurgici* o *blocchi anestesiolgici*.

Il dolore da cancro risponde in gran parte a provvedimenti farmacologici secondo semplici principi promossi e convalidati da una larga esperienza internazionale. Viene preferita la *somministrazione orale* di analgesici (perché è più semplice, più facile da applicare, meno costosa, sia in termini economici che di qualità di vita), a *intervalli regolari* (la fedeltà all'orario di assunzione e alle dosi stabilite è una condizione necessaria per il successo della terapia anti-dolore), spesso assunti per mesi o anni [9-10].

Viene raccomandato il classico *approccio "a gradini"* basato su una sequenza di farmaci progressivamente più potenti [11]. Bisogna sottolineare che negli ultimi decenni centinaia di studi hanno permesso di stabilire l'**efficacia dei singoli farmaci** (in generale una dose analgesica per essere giudicata efficace deve permettere il controllo del dolore per alme-

no 4 ore). Nel prescrivere la cura per il controllo del dolore, di conseguenza, gli oncologi e gli specialisti della terapia del dolore non si affidano soltanto alla loro *esperienza* ma anche ai *risultati delle indagini* più qualificate. Tuttavia, la ricerca scientifica non basta; è altrettanto importante che *i pazienti e i loro familiari siano bene informati sulla cura* che viene loro proposta. In troppi casi le idee dei pazienti e soprattutto dei loro genitori non corrispondono alle convinzioni attuali della comunità scientifica mondiale. Per quanto riguarda l'utilizzo dei farmaci di primo (*analgesici antinfiammatori*: paracetamolo e FANS) e secondo gradino (*oppioidi minori*: codeina e derivati) i dosaggi e le controindicazioni sono già stati riportati negli articoli precedentemente pubblicati. Interessa qui sottolineare che per questi farmaci esiste il cosiddetto "effetto tetto", per cui in caso di mancata risposta al dosaggio massimale consigliato di ciascun farmaco non si deve aumentare la dose (a cui non corrisponderebbe un aumento della potenza analgesica, ma solo un aumento degli effetti collaterali), ma passare al gradino successivo o integrare il trattamento con farmaci adiuvanti.

Molta disinformazione circa l'efficacia e gli effetti dei farmaci oppiacei, insieme a erronee convinzioni radicate nel profondo dell'opinione pubblica, frutto più che altro di fantasie popolari piuttosto che di dati di letteratura documentati, ha portato al diffondersi di pregiudizi ingiustificati nei confronti di questi farmaci e del loro impiego.

TABELLA 2: ANALGESICI DI III LIVELLO. OPIOIDI FORTI

| Farmaco | Dosaggio e vie di somministrazione | Emivita | Parenter/orale | Commenti |
|-----------------|---|---------|-----------------|---|
| Morfina | Dose per os iniziale: (per bambini di età > 6 mesi) 0,15-0,3 mg/kg ogni 4 h In caso di utilizzo di formulazioni a lento rilascio in granuli, dose iniziale raccomandata: 0,6 mg/kg ogni 8 ore 0,9 mg/kg ogni 12 ore Infusione e.v. o s.c. con modalità - <i>continua</i> : dose iniziale 0,03 mg/kg/ora - <i>intermittente</i> : dose iniziale 0,05-0,1 mg/kg ogni 2-4 ore | 2,5-3 h | 1:3 | Per lattanti < 6 mesi: dose di partenza ridotta a 1/4. 1/3 della dose per i bambini più grandi (particolarmente sensibili agli effetti depressori sul respiro e per il rischio di stati convulsivi). <i>Per quanto possibile, evitare l'utilizzo di morfina nei primi 2 mesi di vita</i> |
| Fentanyl | Dose iniziale raccomandata: 0,5-2µg/kg per ora o in infusione continua <i>N.B. Dose > 3 mcg/kg provoca rigidità parete toracica e importanti difficoltà respiratorie</i> Formulazione transdermica: utile in pz > 12 kg e > 12 aa | 3 h | Non applicabile | Ideale per analgesia in brevi procedure dolorose Provoca meno prurito rispetto alla morfina Non adatta in dolore acuto o in pazienti con un non adeguato controllo del dolore |

È giusto quindi precisare alcuni concetti che permettono di comprendere meglio i criteri di efficacia e di sicurezza nell'utilizzo di farmaci oppioidi riguardo al trattamento del dolore in emato-oncologia pediatrica.

Terapia oppioide nel bambino oncologico

L'OMS è da anni impegnata nella risoluzione di tale problema sostenendo una strategia basata sui seguenti punti chiave:

- politiche nazionali a favore del trattamento del dolore oncologico attraverso il supporto governativo all'educazione e alla disponibilità dei farmaci;
- programmi educativi per il pubblico, il personale sanitario, i legislatori ecc.;
- modifica delle leggi e delle regolamentazioni per migliorare la disponibilità dei farmaci, in particolar modo degli analgesici oppioidi;
- diffusione e sviluppo (oggi anche rivisitazione) della scala analgesica a tre gradini.

Tutti i farmaci che contrastano il dolore oncologico, compresa la morfina, possono essere utilizzati con sicurezza sia in ambito ospedaliero che a domicilio [12]. L'obiettivo di un trattamento adeguato è percorribile riconoscendone i punti di

forza: il controllo dei sintomi e non della malattia, la "qualità di vita" (terminologia che nell'uso spropositato non deve perdere il suo significato sostanziale e individuale per il paziente), il supporto delle esigenze esistenziali, sociali e psicologiche del piccolo paziente e dei suoi familiari.

La *morfina* è il farmaco più usato tra quelli del 3° gradino (*tabella 2*). Non esiste un dosaggio limite massimo all'impiego di morfina: la dose da somministrare è quella che riesce a controllare in modo efficace il sintomo, oppure quella massima tollerata senza la comparsa di effetti indesiderati che siano mal controllabili o intollerabili. È quindi possibile vedere, in pazienti differenti, dosaggi efficaci estremamente diversi, che vanno da dosi di pochi milligrammi a dosaggi di grammi in alcuni casi particolari, con un range di variabilità fino a 1000 volte tra un caso e l'altro [13].

L'emivita plasmatica della morfina è in media 2-4 ore e lo "steady-state" del farmaco viene raggiunto dopo 5 emivite, vale a dire dopo circa 24 ore. Questo è il tempo di solito necessario per rivalutare l'efficacia della terapia o l'insorgenza di eventuali effetti collaterali, sia durante un trattamento analgesico iniziale (per definire la dose giornaliera necessaria)

che dopo un aggiustamento posologico con farmaco a pronto rilascio. Può accadere che in alcuni soggetti, per motivi metabolici, la sua durata d'azione sia più breve, spiegando così la loro anticipata richiesta di farmaco per il controllo del dolore.

Un'attenta e frequente rivalutazione della sintomatologia e degli eventuali effetti collaterali consente di evitare l'insorgenza di sintomi indesiderati importanti dovuti al sovradosaggio e/o all'accumulo. Si potrà, inoltre, ridurli velocemente fin dalla loro prima insorgenza, modificando rapidamente la posologia e/o le modalità di somministrazione.

Esistono poi effetti collaterali quali la nausea, il vomito e la stipsi che sono sempre o spesso presenti nel trattamento con oppiacei.

In alternativa alla *via orale*, quando il paziente presenta nausea e/o vomito, o non è più in grado di deglutire, è possibile somministrare il farmaco per *via sublinguale, rettale o sottocutanea*. La somministrazione *endovenosa* è legata alle terapie per il dolore più grave e necessita di un accesso venoso. Si sta diffondendo una sesta via, un *cerotto* (di fentanyl) applicato sulla pelle che per lungo tempo e in modo costante rilascia una piccola quantità di farmaco.

Esistono condizioni particolarmente complesse, dovute a uno sfavorevole bilancio tra analgesia ed effetti collaterali in seguito all'aumento della dose di oppiacei. In questi casi sono richiesti interventi particolari come la *sostituzione* dell'oppiaceo o della *via di somministrazione* (tabella 3 e tabella 4) per migliorare la risposta analgesica e limitare la presenza di effetti collaterali. Questo passo rappresenta un livello di complessità maggiore, che richiede esperienza nelle conversioni di dosaggio tra diversi oppiacei e tra diverse vie di somministrazione.

In caso si preveda una diminuzione importante o una risoluzione del dolore in conseguenza di un trattamento causale o palliativo della sua sorgente (es. intervento chirurgico, chemioterapia, radioterapia, tecniche antalgiche loco-regionali), è bene prevedere in anticipo questa evenienza, cominciando a ridurre progressivamente i dosaggi del farmaco somministrato (tabella 5) per evitare crisi di astinenza.

Principi di trattamento non farmacologico

Come illustrato precedentemente, i farmaci sono il metodo di gran lunga più utilizzato contro il dolore oncologico; ma quando il loro uso è impossibile o il risultato è insoddisfacente, si può ricorrere ad altre tecniche di analgesia [14-16].

La **radioterapia** è efficace specialmente quando il dolore è localizzato nel *tessuto osseo* e in particolare sulla *colonna vertebrale o sulle ossa lunghe*. La dose di radiazioni erogata è solitamente molto bassa e il trattamento, di conseguenza, ha scarsi effetti collaterali.

La **TENS** (Elettro-Neuro-Stimolazione Transcutanea) consiste in una serie di scariche elettriche che hanno il potere di contrastare la trasmissione dello stimolo doloroso lungo le fibre nervose. Questo metodo analgesico funziona soprattutto quando il *dolore è ben localizzato*: la sua applicazione è abbastanza agevole, un apparecchio portatile permette di ricorrere alla TENS in qualsiasi momento della giornata.

Nel controllo del dolore acuto e cronico possono essere utili anche le **terapie fisiche** (magnetoterapia, laser, ultrasuoni, ginnastica), il massaggio e le **terapie manuali**. Il loro impiego, infatti, può portare non solo a *ridurre la sofferenza*

TABELLA 3: DOSI EQUIANALGESICHE VS MORFINA

| Farmaco | Emivita (h) | Durata azione (h) | Orale mg | Sub linguale mg | Rettale mg | Trans dermica | Sottocute Endovena mg |
|--------------|-------------|-------------------|----------|-----------------|------------|---------------|-----------------------|
| MORFINA | 2-3,5 | 3-6 | 30 | - | 30 | - | 10 (anche i.m.) |
| Codeina | 2-3 | 2-4 | 200 | - | - | - | - |
| Metadone | | | 20 | - | - | - | 10 |
| Ossicodone | 3-4 | 2-4 | 15 | - | - | - | - |
| Idromorfone | 2-3 | 2-4 | 6 | - | - | - | - |
| Fentanyl* | 1-2 | 1-3 | - | - | - | Vd nota | 0,1 |
| Buprenorfina | 2-3 | 6-9 | - | 0,8 | - | - | 0,4 (anche i.m.) |
| Tramadol | ? | 4-6 | 120 | - | - | - | 100 |

Da Oxford Textbook of Palliative Medicine (modificato).

Le dosi equianalgesiche sono basate su studi sulla dose singola nell'adulto. Tabella da utilizzare solo come orientamento di massima, dato che le risposte dei pazienti variano.

* l'infusione continua di fentanyl a 0,1 mg/ora è approssimativamente equianalgesica a una infusione di morfina di 2,5 mg/ora.

N.B. quando il cambio di oppioide è fatto con un oppioide a emivita breve in un paziente che ha sviluppato tolleranza agli oppioidi, il nuovo farmaco dovrebbe essere dato al 50% della dose equianalgesica (a causa di una incompleta tolleranza crociata) e modulato sino all'efficacia.

TABELLA 4: FATTORE DI CONVERSIONE TRA FENTANYL TRANSDERMICO E MORFINA PER OS

| Fentanyl transdermico µg/h | Morfina a lento rilascio (SR) mg per os/die |
|----------------------------|---|
| 25 | 60 |
| 50 | 120 |
| 75 | 180 |
| 100 | 240 |

TABELLA 5: DIVEZZAMENTO DA OPIOIDI

| Terapia breve (durata < 1 settimana) | Terapia lunga (durata > 1 settimana) |
|---|---|
| Riduzione del 25-50% della dose ogni 24 ore | Riduzione del 20% nelle prime 24 ore Riduzione del 10% ogni 8-12 ore se tollerata, altrimenti riduzione più graduale |

ma anche a *recuperare e migliorare la funzionalità fisica*. Nell'ambito oncologico questo tipo di trattamenti è indicato in un'ampia gamma di situazioni cliniche che vanno dai problemi di movimento e di dolore che possono essere causati dalla chirurgia e dalla radioterapia fino a quelli più complessi dovuti all'evoluzione del tumore.

Quanto agli effetti antalgici delle terapie fisiche e manuali essi dipendono dalla correttezza della loro indicazione, dai tempi e dal modo in cui vengono utilizzati, dallo stato di salute del paziente.

Oltre a questi trattamenti tutte le tecniche non farmacologiche per il controllo del dolore possono essere utilizzate efficacemente. ♦

Non conflitti di interesse da parte dell'Autore.

Bibliografia

[1] World Health Organization. Cancer pain relief and palliative care in children. Report of a WHO Expert Committee. Geneva, 1998.

[2] Ivani G. Terapia del Dolore nel Bambino. Firenze: SEE, 2000.

GLI ARGONAUTI XII

"L'Approdo alla Terra delle Sirene"

9-10-11 giugno 2011
Villa Fondi, Piano di Sorrento (Napoli)

Giovedì 9 giugno

ore 15

Apertura Convegno con saluto del Sindaco
Un'esperienza in Albania:
un ecografo per l'Ospedale di Valona (L. Maresca)

Moderano: C. Corchia, G. Cirillo

ore 15,30-16,10

Caso clinico: "... improvvisamente giallo" (S. Manetti, L. Iorio, G. Ranucci)

ore 16,10-16,40

Caso clinico: "... uno strano corpo estraneo e non solo..."
(F. Antonelli, P. Siani)

ore 17,10-17,30

Pausa caffè

ore 17,30-18,00

Panoramica sui progetti di sostegno alla genitorialità in Puglia e in Campania: cosa funziona davvero?
(S. Chiarappa, C. Di Maio)

ore 18,20-18,40

Caso clinico: La toxoplasmosi congenita: saper fare (S. Sabatino)

Venerdì 10 giugno

Seduta del mattino

Moderano: L. de Seta, A. Spataro

ore 9,00-9,20

I segni precoci nei disturbi del comportamento alimentare (L. Iacononelli)

ore 9,20-9,40

Disturbi specifici dell'apprendimento: l'esperienza della Regione Molise nell'ambito delle cure primarie pediatriche (S. Zarrilli)

ore 10,10-10,30

Celiachia: le nuove linee guida ESPGHAN, raccontate dal presidente dell'ESPGHAN (R. Troncone)

ore 11-11,30

Pausa caffè

ore 11,30-12,45

Casi clinici o... molto di più (A. Ventura)

ore 12,45

Pausa pranzo

Seduta del pomeriggio

Moderano: S. Conti Nibali, R. Vitiello

ore 14,30-14,50

L'Ecosistema del neonato a rischio sociale (A. Moschetti)

ore 15,10-15,30

Il bambino che sviene: quando consultare il cardiologo (R. Paladini)

ore 15,50-16,10

Letture. La valutazione neurologica in età pediatrica (E. Del Giudice)

ore 16,30-18,30

Gruppi di Lavoro:
- Gli 8 passi + 1 per le vaccinazioni (R. Cavallo)
- Diagnosi e terapia delle IPLV (L. de Seta)
- Saper fare: gli strumenti auxologici utili in ambulatorio (M.R. Licenziati)
- Saper fare: la valutazione neurologica in pediatria (E. Del Giudice)

Sabato 11 giugno

Moderano: L. Mottola, G. Biasini

ore 9,00-9,20

Caso clinico: "... piccola fin da piccola" (P. Marzuillo)

ore 9,40-10,00

Il ruolo del pediatra delle cure primarie nel maltrattamento (C. Berardi)

ore 10,20-10,40

Letture. Scampia e i bambini: una scommessa difficile? (L. Greco)

ore 10,40-11,00

Pausa caffè

ore 11,00-12,00

Moderano: G. Primavera, M.F. Siracusano

Un nuovo vaccino nel calendario: mancava qualcosa? (R. Cavallo)

Pro e contro il vaccino antipneumococco e antimeningococco (R. Cavallo)

Pro e contro l'antinfluenzale (R. Cavallo)

Pro e contro il vaccino antipapillomavirus-antitrotavirus (R. Russo)

ore 12,30-13,00

La sintesi (G. Biasini)

Compilazione quiz

Segreteria e informazioni:

Claudia Fortunato - tel. 081402093 - info@defla.it

CONCORSO FOTOGRAFICO "PASQUALE CAUSA"

IV Edizione

Le foto dovranno avere come tema i bambini in riferimento ai temi del Convegno e dovranno essere accompagnate da didascalia, nome, cognome, recapito postale, e-mail, telefono e qualifica dell'autore e della liberatoria della persona eventualmente fotografata. Potranno essere fornite in formato digitale e inviate ENTRO E NON OLTRE IL 15 MAGGIO al seguente indirizzo li.dimai@alice.it specificando in oggetto: CONCORSO FOTOGRAFICO PASQUALE CAUSA. Il giudizio sulle foto sarà dato da una giuria scelta dagli organizzatori del Convegno. Nel corso del Convegno verranno segnalati il vincitore e 5 foto meritevoli.

[3] Goodman Je, Mccrath Pj. The epidemiology of pain in children and adolescents a review. Pain 1991;46:247-64.

[4] Saita L, De Conno F. Il dolore nel bambino. aspetti ontogenetici. Riv I Cure Palliative 1999; 4:230-3.

[5] Anand Kjs, Phil D, Hichei PR. Pain and its effects in the human neonate and fetus. N Engl J Med 1987;317:1321-9.

[6] Ventafridda V, Saita L, Caraceni A, et al. La terapia del dolore nei bambini con malattia neoplastica. In Assael BM (a cura di). Fisiopatologia e terapia in pediatria. Milano: Edizioni Congress Studio, 1990:787-95.

[7] Schechter NL, Berde CD, Yaster M. Pain in infants children and adolescents. Philadelphia: Williams & Wilkins, 1993.

[8] Third International Symposium on Pediatric Pain: "Children and pain" Integrating Science and Care. Philadelphia, Pennsylvania, June 6-9, 1994.

[9] Portenoy RK. Cancer pain: pathophysiology and syndromes. Lancet 1992;339:1026-36.

[10] Schechter NL, Altman A, Weisman S. Report of the Consensus Conference on the Management of pain in childhood cancer. Pediatrics 1990;5 (supp):86.

[11] Pichard-Leandn E. Strategy of treatment of cancer pain in children. Rev Med Interne 1995;16 (supp 1):12-15s.

[12] Babul N, Darke AC. Evaluation and use of opioid analgesics in pediatric cancer pain. J Palliat Care 1993;9:19-25.

[13] Masera G, Spinetta JJ, Jankovic M, et al. Guidelines for assistance to terminally ill children with cancer: a report of the SIOP Working Committee on psychosocial issues in pediatric oncology. Med Pediatr Oncol 1999;32(1):44-8.

[14] Pöder U, Ljungman G, von Essen L. Parents' Perceptions of Their Children's Cancer-Related Symptoms During Treatment: A Prospective, Longitudinal Study. J Pain Symptom Manage 2010;7:31.

[15] Friedrichsdorf SJ. Pain management in children with advanced cancer and during end-of-life care. Pediatr Hematol Oncol 2010;27:257-61.

[16] Lervat C. Current management of pain in pediatric oncology. Bull Cancer 2009;96(supp 2):5-14.