

12. BISFOSFONATI E ONCOLOGIA

Up-to-date 2006

*Francesco Bertoldo, Arianna Fracalossi, Luca Dalle Carbonare
Medicina Interna D, Dipartimento di Scienze Biomediche e Chirurgiche
Policlinico GB Rossi, Università di Verona*

Introduzione

I bisfosfonati e il turnover osseo nella malattia metastatica scheletrica

Il termine “turnover osseo” indica la velocità e l’intensità con cui si verifica il rimodellamento osseo. In altri termini indica il numero di BMU attive nell’unità di tempo. Il paziente con carcinoma della prostata o mammella, le due neoplasie che più frequentemente determinano metastatizzazione scheletrica, presenta quasi invariabilmente un turnover osseo molto elevato, anche in assenza di metastatizzazione ossea. Questo è generalmente l’effetto dell’ipogonadismo indotto dalla terapia ormonosoppressiva con GnRH agonisti, con antiandrogeni e inibitori dell’aromatasi [1,2]. Il blocco ormonale completo è in grado di ridurre il livello di estrogeni in entrambi i sessi a concentrazioni inferiori a quelle registrabili in donne in menopausa. Ciò determina un aumento dei livelli dei marker di riassorbimento osseo del 60-100% già entro sei mesi di terapia con LH-RH [3].

Un elevato turnover condiziona un’importante serie di eventi (Figura 1). Un turnover molto elevato crea un microambiente molto favorevole all’impianto di una metastasi, alla sua crescita e allo sviluppo di altre [4, 5]. Infatti, la digestione della matrice organica libererà localmente una considerevole quantità di fattori chemiotattici, adesivi e stimolanti la crescita della cellula neoplastica [6]. Inoltre, un soggetto con metastasi ossea e turnover elevato andrà con maggior facilità incontro a complicanze della metastasi stessa con un rapporto quasi esponenziale tra livelli di turnover osseo e incidenza di complicanze gravi (radioterapia, fratture patologiche, compressione midollare), sia per un effetto diretto sulla crescita della metastasi che per le caratteristiche meccaniche dell’osso [7]. Un elevato turnover predispone a un’elevata velocità di perdita di massa ossea (dal 4 al 10% all’anno a livello della colonna lombare) [8] e ne compromette anche l’integrità architettonica con un conseguente drammatico aumento d’incidenza di fratture osteoporotiche da fragilità (9-14% in due anni) [9].

L’osteoporosi e le conseguenti fratture da fragilità possono essere viste come “benigne” e marginali nei confronti del problema neoplastico, ma in realtà esse compromettono significativamente la qualità di vita e la sopravvivenza del paziente neoplastico, anche maschio [10, 11].

Infine il dolore da metastasi ossea è in buona parte determinato dall’attività osteoclastica, sia per l’effetto nocicettivo degli enzimi rilasciati durante l’attività osteolitica, sia

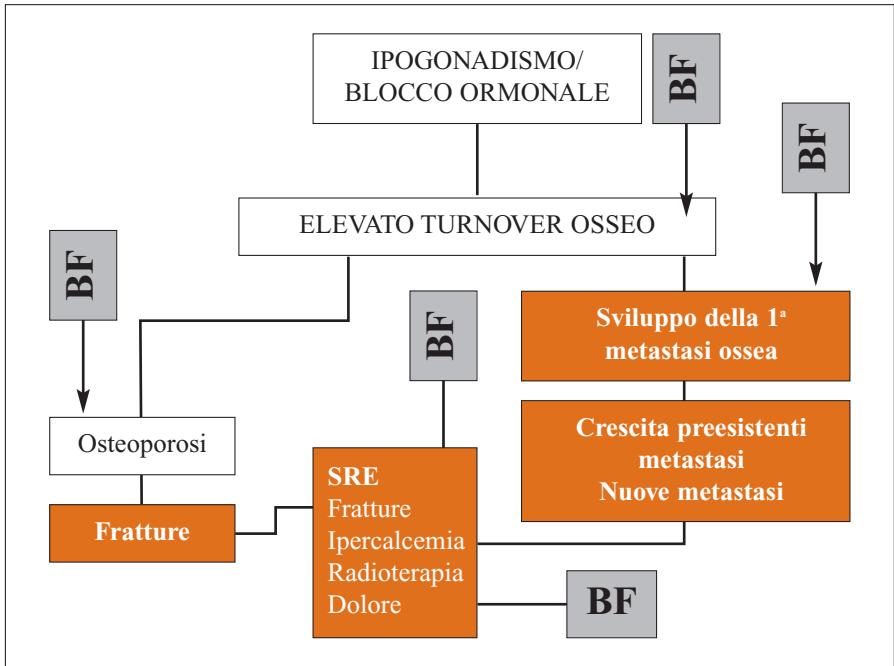


Figura 1. Ruolo del turnover osseo e dei BF nella salute del sistema scheletrico del paziente neoplastico. BF = amino-bisfosfonati; SRE = complicanze scheletriche da metastasi ossea

per l'acidificazione dell'ambiente e per la distruzione dei nocicettori stessi [12]. Poiché i bisfosfonati (BF) controllano l'attività osteoclastica, e quindi il turnover osseo, essi permetteranno di controllare l'insorgenza della prima metastasi [13] e di ridurre l'incidenza di complicanze scheletriche [14, 15], effetto sicuramente legato sia al controllo dell'attività osteoclastica indotta dalla metastasi [16], sia al controllo della perdita di massa ossea indotta dalla terapia ormonosoppressiva [17, 18]. La normalizzazione del turnover, oltre a rappresentare un criterio prognostico positivo, permetterà un miglior controllo del dolore [19, 20]. Esiste un forte razionale per cui il controllo del turnover possa rappresentare l'espressione anche di un effetto antineoplastico indiretto [21] (Figura 1).

Rassegna bibliografica

■ Pazienti con metastasi ossee in terapia con zoledronato: significato prognostico delle variazioni dei marker di turnover osseo

Nello studio analizzato in questo capitolo Coleman RE e coll. [16] hanno valutato la correlazione tra la variazione dei parametri di turnover osseo in corso di terapia con acido zoledronico e pamidronato e alcuni importanti outcome clinici come il rischio di complicanze scheletriche, di progressione di malattia e di morte in pazienti con malattia meta-

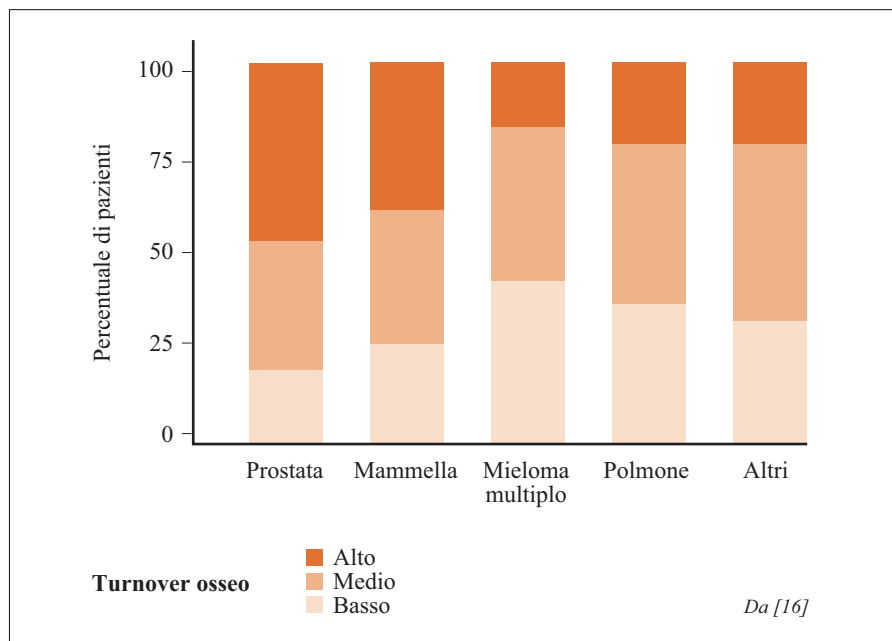


Figura 2. Livelli di turnover osseo (espressi come u-NTX) divisi per tipologia di tumore. I pazienti sono stratificati per livelli di turnover osseo basso (<50 nmol/mol cr), medio (compreso tra 50 e 99 nmol/mol cr) ed elevato (≥100 nmol/mol cr)

statica ossea. Da un pool di oltre 3.000 pazienti derivato da tre RCT, nei quali veniva valutata l'efficacia di zoledronato in pazienti affetti da carcinoma della mammella, della prostata, mieloma e carcinoma polmonare non a piccole cellule (NSCLC), sono stati analizzati 1.462 soggetti trattati con acido zoledronico (4 mg ogni 30 giorni per 24 mesi) e 362 soggetti trattati con pamidronato (90 mg ogni 3-4 settimane per 24 mesi). Come indicatore del turnover osseo sono stati utilizzati il telopeptide N-terminale del collagene tipo I urinario (u-NTX) e la fosfatasi alcalina ossea (BAP) dosati al momento basale, dopo 1 mese e ogni 4 mesi per la durata dello studio. Sono stati definiti come bassi (pari ai valori del giovane adulto) livelli di NTX <50 nmol/mol cr e di BAP <146 U/l, come medi i valori di u-NTX compresi tra 50 e 99 nmol/mol cr, ed elevati i valori ≥100 nmol/mol cr per u-NTX e ≥146 U/l per BAP. I livelli basali di u-NTX e BAP per i vari tipi di neoplasia sono riportati nella Figura 2. Gli outcome clinici presi in considerazione erano la percentuale di soggetti con una complicanza scheletrica (SRE: frattura patologica, necessità di radioterapia, compressione midollare e intervento ortopedico), il primo SRE, la progressione delle lesioni scheletriche e, infine, il decesso.

I soggetti che mantenevano elevati livelli di u-NTX e BAP in corso di trattamento con BF presentavano un rischio di sviluppare un SRE da due a tre volte maggiore rispetto ai soggetti con bassi livelli, a prescindere dal tipo di tumore. Anche il rischio di sviluppare un primo SRE e di progressione delle lesioni scheletriche, soprattutto per i tumori solidi, è risultato significativamente associato alla persistenza di un elevato turnover (RR da 1,56 a 3,01). Infine, anche il rischio di decesso era circa quattro volte maggiore per soggetti con

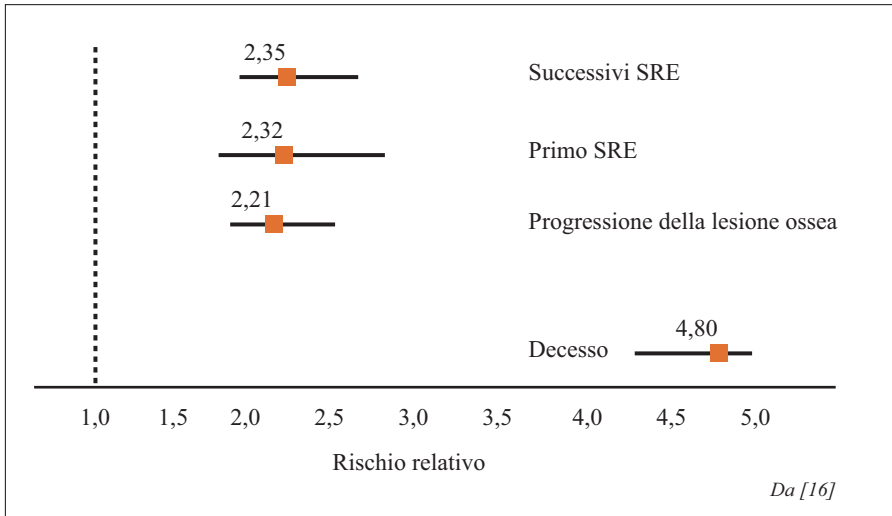


Figura 3. Rischio relativo (RR) di progressione della lesione, di comparsa del primo e successivi SRE, e di decesso in soggetti che in corso di trattamento con zoledronato mantenevano un elevato turnover osseo (u-NTX >100 nmol/mol cr) vs soggetti che normalizzavano i livelli di u-NTX

elevati o anche moderati livelli di turnover (RR 4,8 e 3,11, rispettivamente) rispetto ai soggetti con turnover normalizzato (Figura 3).

Acido zoledronico si è dimostrato significativamente più efficace rispetto a pamidronato nel normalizzare il turnover osseo, soprattutto nei soggetti con turnover molto elevato.

Commento

Vi è massima evidenza che gli amino-BF siano efficaci nel ridurre la morbilità scheletrica in corso di malattia metastatica in un'ampia tipologia di tumori solidi e non [14]; questi composti sono stati adottati in tutte le linee guida e nella pratica clinica per il trattamento delle metastasi scheletriche [14]. Oggi emerge la necessità di disporre di un parametro surrogato per una valutazione (possibilmente rapida) di risposta individuale alla terapia. Ciò permetterebbe di ottimizzare e individualizzare il trattamento con BF. L'utilizzo dei marcatori del turnover osseo a tale scopo trova un forte razionale, oltre che nel ruolo centrale dimostrato nella fisiopatologia della metastasi ossea, anche nella dimostrazione che il livello di turnover osseo condiziona l'evoluzione clinica delle metastasi con un pesante valore prognostico per un outcome negativo (SRE, progressione di malattia e decesso) in pazienti con metastasi ossee da mammella, prostata e altri tumori solidi [7]. Nel lavoro di Coleman i marker, soprattutto di riassorbimento osseo, sono risultati ottimi parametri surrogati predittori della prognosi in corso di terapia con BF, zoledronato in particolare. Il lavoro conferma come il turnover osseo sia centrale, sia nel determinare e rappresentare l'integrità scheletrica, sia nel condizionare l'evoluzione della metastasi ossea. Lo studio presenta alcuni spunti interessanti come, ad esempio, l'osservazione che il target terapeutico debba essere la normalizzazione del turnover e non la

percentuale della riduzione, come già segnalato per altri endpoint come il dolore e l'uso di analgesici [20, 22]. Inoltre, contribuisce a porre una base alla possibilità di monitoraggio della malattia metastatica ossea in corso di terapia oggi non realizzabile con metodiche di *imaging* e di personalizzazione di dosi e schedula posologica (a tale scopo è attualmente in corso lo studio BISMARCK) [23]. Infine, apre praticamente alla possibilità di comparazione di efficacia tra dosi, schemi posologici diversi e diversi tipi di farmaco.

■ **Trattamento del dolore resistente agli oppioidi nella malattia metastatica scheletrica: l'efficacia di ibandronato**

La malattia metastatica scheletrica si associa invariabilmente a una sintomatologia dolorosa generalmente intensa, di difficile e insoddisfacente controllo e gravata da un'importante compromissione della qualità di vita del paziente (QoL). Il controllo del dolore, pertanto, diventa in questi pazienti un endpoint prioritario.

In uno studio pilota condotto da Mancini e coll. [24] gli Autori hanno valutato l'effetto sul dolore e sulla QoL della somministrazione di una dose "intensiva" di ibandronato (4 mg e.v. per 4 giorni consecutivi anziché alla dose standard di 6 mg/mese) in pazienti con dolore da metastasi ossea non responsivo alla terapia con oppioidi, definito come persistenza di intenso dolore nonostante un successivo incremento di dose o cambio di oppioide fino alla dose massima tollerata dal paziente.

Lo studio era "in aperto" e su una casistica di 18 soggetti affetti da varie tipologie di tumori (55% mammella) con un *follow-up* di 40 giorni. Al momento dell'inclusione nello studio i soggetti presentavano un dolore moderato-severo (scala VAS 5-6) con una dose media di morfina *per os* di 400 mg/die. Il dolore si è ridotto significativamente (scala VAS 2,5) a 7 giorni e il beneficio si è mantenuto sino al 42 giorno. Si è registrato anche un significativo miglioramento della QoL valutato mediante la scala ESAS (*Edmonton Symptoms Assessment System*) dopo 7 giorni e EFAT (*Edmonton Functional Assessment Tool*) dopo 21 giorni, che si manteneva per il periodo di *follow-up*. La posologia della morfina non subiva variazioni durante il periodo di *follow-up*. Il trattamento è stato ben tollerato (2 soggetti hanno manifestato sintomi da *acute phase response*) e non si sono registrate modificazioni della funzione renale.

Commento

Lo studio, sebbene con i limiti derivanti dalla scarsa numerosità della casistica e dalla mancanza di un gruppo di controllo con placebo, presenta alcuni spunti speculativi molto interessanti. L'effetto analgesico dei BF nel trattamento dei soggetti con metastasi ossee è un dato ben documentato.

Vi è evidenza di grado 1 (metanalisi) che gli amino-BF sono risultati efficaci nel ridurre il dolore nei tumori solidi e nel mieloma. Considerati complessivamente (pamidronato, ibandronato e zoledronato), il NNT per controllare il dolore è di 11 pazienti a 4 settimane, ma migliora (7 pazienti) a 2 settimane [19]. Pamidronato riduce il dolore in più del 50% dei pazienti con malattia metastatica ossea da mammella, mieloma e prostata. La percentuale di risposta migliora aumentando la dose da 60-90 mg a 120 mg. Zoledronato

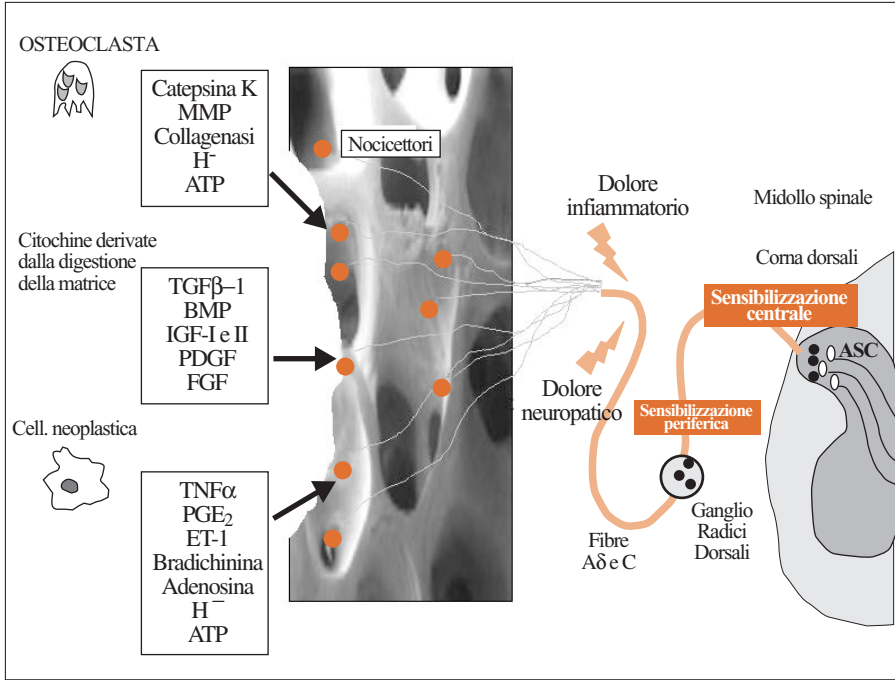


Figura 4. Rappresentazione del meccanismo patogenetico del dolore in corso di metastasi ossea. I nocicettori del tessuto osseo sono stimolati dagli enzimi digestivi liberati dagli osteoclasti e dalla acidificazione del pH indotta sia dagli osteoclasti che dalla cellula neoplastica. Inoltre, alcune citochine e fattori di crescita liberati dalla digestione della matrice organica sono potenti stimoli algogeni (dolore infiammatorio). La distruzione e distorsione dei nocicettori per l'espansione della metastasi comporta anche una componente neuropatica. Si instaura rapidamente una sensibilizzazione periferica e centrale (astrocitosi a livello delle corna dorsali posteriori) con iperalgesia e allodinia

alla dose di 4 mg/mese riduce significativamente il dolore valutato con la *Brief Pain Inventory Scale* nel carcinoma della mammella rispetto al placebo per oltre 12 mesi, così come nel mieloma. Solo zoledronato ha evidenza di efficacia nel ridurre in un RCT, oltre agli SRE, il dolore in corso di carcinoma della prostata. Ibandronato alla dose di 6 mg e.v. e a 50 mg/die *per os* nel carcinoma della mammella ha ridotto del 40% e del 30%, rispettivamente, il dolore e l'uso di analgesici rispetto al placebo dopo 10-12 settimane [25]. L'effetto analgesico dei BF appare indipendente dall'efficacia clinica intesa come riduzione del SRE. Infatti, mentre vi è una discreta differenza tra ibandronato e zoledronato nella tipologia e nell'entità di riduzione degli SRE [14], il loro effetto analgesico è apparentemente sovrapponibile (in corso *trial head-to-head* di fase III). L'uso di dosi molto più elevate di morfina con un minor risultato nella metastasi ossea rispetto a quelle usate per il dolore per altre localizzazioni viscerali è legato al fatto che il dolore da metastasi ossea è determinato sia da una componente "infiammatoria" legata alla stimolazione dei nocicettori per effetto dell'attività osteoclastica (componente responsiva agli oppiacei), sia da una componente "neuropatica" legata alla distruzione dei nocicettori per avanzamento del fronte osteoclastico ed espansione della massa metastatica (non responsiva agli oppioidi) (Figura 4) [12].

Il blocco dell'attività osteoclastica per effetto dei BF, a prescindere dalla guarigione della lesione, controlla entrambe le componenti. Studi hanno confermato che il controllo del dolore e del turnover sono correlati e che solo i soggetti che normalizzano il turnover ottengono un significativo miglioramento [20, 22]. I dati presentati nel lavoro confermano la nozione patogenetica e i dati ottenuti in modelli animali hanno posto le basi per uno studio di fase III per ibandronato alla dose di 6 mg e.v. per 4 giorni con endpoint primario il dolore.

■ **Malattia metastatica scheletrica: nuove evidenze sull'azione dei bisfosfonati**

I BF sono noti e utilizzati principalmente per la loro capacità di inibire il riassorbimento osseo da parte degli osteoclasti. Essi hanno acquisito un ruolo centrale nelle malattie metaboliche dello scheletro, prima tra tutte la malattia metastatica ossea. Tuttavia, si sono accumulate in letteratura una serie di evidenze precliniche, *in vitro* e *in vivo* in modelli animali, sulla loro possibile attività antineoplastica diretta e indiretta. Nel lavoro di Clezardin e coll. [21] sono rivisti i possibili meccanismi di attività antineoplastica e sono stati raccolti i dati preclinici che concorrono a creare un campo di enorme interesse e sviluppo per questi farmaci in ambito oncologico.

Gli effetti antineoplastici possono venir suddivisi in diretti e indiretti (Tabella 1). Tra quelli diretti, i dati *in vitro* dimostrano che gli amino-bisfosfonati sono in grado di inibire l'adesione all'osso di linee cellulari di prostata e mammella, attraverso l'interferenza con l'espressione e l'attività delle integrine, e che l'effetto è maggiore se il BF non è legato alla matrice ossea. L'effetto più evidente *in vitro* è, tuttavia, l'effetto sulla proliferazione e sull'induzione di apoptosi dose-dipendente dimostrato su linee cellulari di carcinoma della mammella, prostata, melanoma, ovaio, mieloma e cellule leucemiche. L'effetto è mediato dall'inibizione del ciclo del mevalonato e, per zoledronato e pamidronato, dall'attivazione della caspasi. L'effetto apoptotico di zoledronato risulta essere sinergico con quello di altri farmaci antineoplastici (taxani, imanitib, dexametasone). *In vivo*, in modelli animali di carcinoma della mammella e in ratti transgenici HTLV-Tax⁺ si è dimostrata la possibilità con zoledronato, pamidronato e ibandronato di prevenire l'insorgenza e l'espansione di metastasi ossee, e per zoledronato anche viscerale.

**Tabella 1. Effetti antineoplastici diretti e indiretti dei BF
osservati *in vitro* e *in vivo***

Effetti antineoplastici diretti	Effetti antineoplastici indiretti
Inibizione dell'invasione e adesione cellulare	Inibizione del turnover osseo
Inibizione della proliferazione cellulare	Inibizione della neo-angiogenesi tumorale
Induzione dell'apoptosi cellulare	Stimolazione dei linfociti T $\gamma\delta$

Non meno importanti sono gli effetti antineoplastici indiretti. I BF, inibendo l'attività osteoclastica, deprivano il microambiente della metastasi ossea dei fattori di crescita, chemiotattici e adesivi derivati dalla digestione della matrice ossea. Inoltre, sembra che vi siano effetti sulle cellule dello stroma che supportano la crescita tumorale e la neo-angiogenesi. La riduzione dei livelli circolanti di fattori neo-angiogenetici in soggetti neoplastici sostiene quest'importante possibilità. Un'ultima eccitante ipotesi di attività antineoplastica indiretta è l'effetto immunostimolante. I BF stimolano l'espansione della più abbondante popolazione di linfociti T $\gamma\delta$ (linfociti V $\gamma 9V\delta 2$) che esprimono attività citotossica nei confronti di un'ampia serie di cellule neoplastiche. In soggetti con mieloma e linfoma, oltre all'espansione del pool di linfociti T $\gamma\delta$ attivati, si è assistito a un'obiettiva riduzione della malattia. Non vi sono attualmente dati clinici convincenti che dimostrino l'attività antineoplastica. È possibile che siano necessarie dosi o schemi posologici diversi rispetto a quelli oggi utilizzati per la prevenzione degli SRE.

Commento

Nella review condotta da Clezardin e coll. [21] viene sottolineata da un lato una mole di dati preclinici estremamente suggestivi per un potenziale effetto antineoplastico, dall'altro l'assenza al momento di evidenza clinica. I BF sono stati via via modificati per avere,

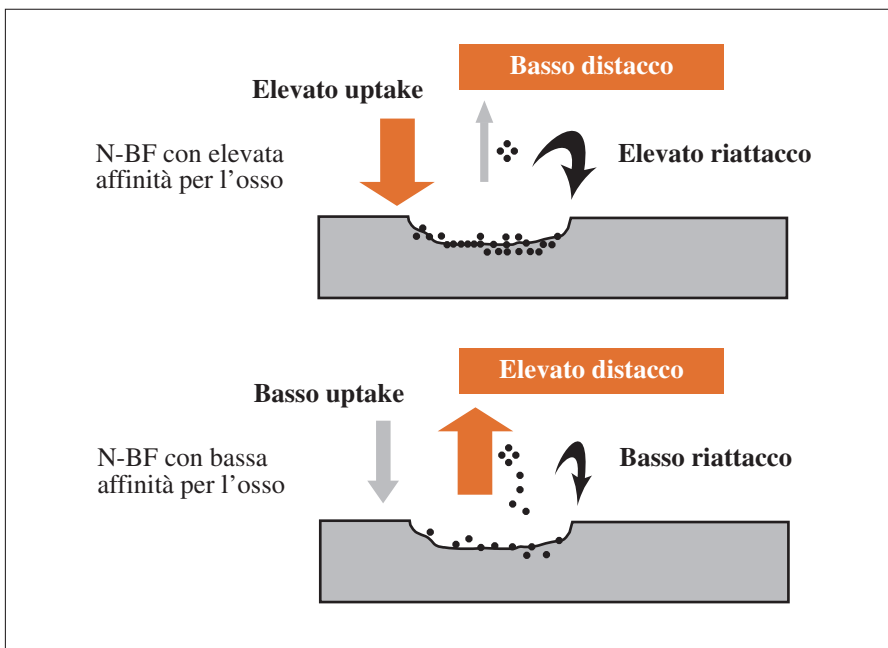


Figura 5. Aspetti di farmacodinamica dei BF che possono condizionare una eventuale attività antineoplastica *in vivo*. I BF, soprattutto a livello di lesioni focali come le metastasi ossee, vanno incontro a una mobilizzazione dal tessuto minerale al quale si sono legati dopo la somministrazione. Ciò permette di raggiungere localmente un certa concentrazione di BF nell'interfaccia osso/neoplasia. Questa sarà relativamente maggiore se l'affinità per il tessuto osseo non sarà molto elevata (elevato distacco e basso *re-uptake*). Dall'altro lato sarà meno efficiente e duraturo il controllo dell'attività osteoclastica

oltre a una sempre maggior capacità di inibire la via del mevalonato, una sempre maggior affinità per l'osso. Ciò favorisce l'intensità e la durata dell'effetto antiosteolitico, ma rende poco "disponibile" il farmaco per la componente neoplastica della metastasi. Il farmaco legato alla matrice mineralizzata viene rimosso durante l'espansione della metastasi potendo, in teoria, interagire con la cellula neoplastica. La concentrazione locale del farmaco è critica, come dimostrato dalla franca dose-dipendenza dell'effetto apoptotico dimostrato *in vitro*. Tuttavia, un farmaco molto affine per l'osso presenterà un ridotto rilascio e un elevato *re-uptake* (Figura 5). Sarà necessario testare, con i farmaci oggi disponibili, posologie o schemi diversi da quelli adottati per ridurre il rischio di SRE. A scopo antineoplastico sembrerebbe interessante lo sviluppo di BF con elevato potere apoptotico, ma con una relativamente bassa affinità. Al momento attuale, dal punto di vista farmacodinamico/farmacocinetico l'effetto antiosteolitico sembra alternativo a quello antineoplastico.

Bibliografia

1. Howell A, Cuzick J (2005) Results of the ATAC trial after completion of 5 years adjuvant treatment for breast cancer. *Lancet* 365:60-62
2. Smith MR (2003) Diagnosis and management of treatment related osteoporosis in men with prostate carcinoma. *Cancer* 97(Suppl 3):789-795
3. Garnero P (2000) Markers of bone turnover for the management of patients with bone metastasis from prostate cancer. *Br J Cancer* 82: 858-864
4. Van der Pluijm G, Que I et al (2005) Interference with the microenvironmental support impairs the de novo formation of bone metastase *in vivo*. *Cancer Res* 65:7682-7690
5. Schneider A, Kalikin L, Mattos AC et al (2005) Bone turnover mediates preferential localization of prostate cancer in the skeleton. *Endocrinol* 146(4):1727-1736
6. Bok RA, Small EJ (2002) Bloodborne biomolecular markers in prostate cancer development and progression. *Nature Rev Cancer*. 2:918-926
7. Brown JE et al (2005) Bone turnover markers as predictor of skeletal complications in prostate cancer, lung cancer and other solid tumors. *J Nat Cancer Inst* 97:59-69
8. Krupski TL, Smith MR, Lee WC et al. (2004) Natural history of bone complication in men with prostate cancer initiating androgen deprivation therapy. *Cancer* 100:541-549
9. Shahinian VB et al (2005) Risk of fracture after androgen deprivation for prostate cancer. *N Engl J Med* 352:154-164
10. Oefelein MG, Ricchiuti V, Conrad W et al (2002) Skeletal fractures negatively correlate with overall survival in men with prostate cancer. *J Urol* 168:1005-1007
11. Jalava T, Sarna S, Pylkkanene L et al (2003) Association between vertebral fracture and increased mortality in osteoporotic patients. *J Bone Miner Res* 18:1254-1260
12. Urch C (2004) The pathophysiology of cancer-induced bone pain: current understanding. *Palliat Med* 18:267-274
13. Mystakidu K, Katsouda et al (2005) Randomized, open-label, prospective study on the effect of zoledronate acid on the prevention of bone metastases in patients with recurrent solid tumors that did not present with bone metastases at the baseline. *Med Oncol* 20:195-201
14. Pavlakis N, Schmidt RL, Stocker M (2005) Bisphosphonates for breast cancer. *Cochrane Database Syst Rev* 20(3):CD003474
15. Saad F, Gleason DM, Murray R et al (2002) A randomized, placebo-controlled trial of zoledronic acid in patients with hormone-refractory metastatic prostate carcinoma. *J Natl Cancer Inst* 94:1458-1468
16. Coleman RE et al (2005) Predictive value of bone resorption and formation markers in cancer patients with bone metastases receiving the bisphosphonate zoledronic acid. *J Clin Oncol* 23:4925-4935
17. Loblaw DA, Mendelson DS (2004) American Society of Clinical Oncology recommendations for the initial hormonal management of androgen-sensitive metastatic, recurrent, or progressive prostate cancer. *J Clin Oncol* 22:2927-2941
18. Brufsky A, Haker WG et al (2006) Zoledronic acid effectively inhibits cancer treatment-induced bone loss in postmenopausal women with early breast cancer receiving adjuvant letrozole: 12 months BMD result of the Z-fast trial. *J Clin Oncol* 23:533-538

19. Wong R et al (2004) Bisphosphonates for the relief of pain secondary to bone metastases. The Cochrane database of Systematic reviews 2:1-127
20. Jagdev SP, Purohit OP et al (2001) Comparison of the effects of intravenous pamidronate and oral clodronate on symptoms and bone resorption in patients with metastatic bone disease. *Ann Oncol* 12:1433-1438
21. Clezardin P, Ebetino F, Fournier P (2005) Bisphosphonates and cancer-induced disease: Beyond their anti-resorptive activity. *Canc Res* 65:4971-4974
22. Vinholes JJ, Purohit OP et al (1997) Relationship between biochemical and symptomatic response in a double-blind randomised trial of pamidronate for metastatic bone disease. *Ann Oncol* 8: 1243-1250
23. Clemons M, Cle DEC, Gainford MC (2005) Can bone markers guide more effective treatment of bone metastases from breast cancer?. *Breast Cancer Res Treat* 10:223-234
24. Mancini I, Dumon JC, Body JJ (2005) Efficacy and safety of ibandronate in the treatment of opioid-resistant bone pain associated with metastatic bone disease: a pilot study. *J Clin Oncol* 22: 3587-3592
25. Davis M et al (2005) Controversies in pharmacotherapy of pain management. *Lancet Oncol.* 6:696-704