



ALMA MATER STUDIORUM  
UNIVERSITÀ DI BOLOGNA

DIPARTIMENTO DI SCIENZE BIOMEDICHE E NEUROMOTORIE (DIBINEM)  
CORSO DI LAUREA IN FISIOTERAPIA

TITOLO DELLA TESI:

**LA SCRAMBLER THERAPY NEL TRATTAMENTO DEL  
DOLORE ONCOLOGICO: UNA SCOPING REVIEW**

**Tesi di laurea in Organizzazione Sanitaria**

Relatrice:

Prof.ssa Rossi Elena

Presentata da:

Pietro Romellini

Correlatrice:

Dott.ssa Vichi Nadia

*Anno Accademico 2024/2025*

*Il Sessione di laurea, Aprile 2026*



## ABSTRACT

**Background:** Il dolore oncologico rappresenta uno dei sintomi più invalidanti, con una prevalenza che raggiunge il 70% nelle fasi avanzate di malattia. Nonostante l'approccio farmacologico standard, circa il 10-30% dei soggetti presenta dolore refrattario o intolleranza agli oppioidi. La *Scrambler Therapy* (ST) emerge come una modalità di elettro-analgesia non invasiva che utilizza neuroni artificiali per sintetizzare informazioni di "non-dolore".

**Obiettivi:** Eseguire una mappatura della letteratura esistente per analizzare le modalità d'uso e i risultati della ST nel dolore oncologico. Si indaga il suo impatto sulla riduzione della sintomatologia dolorosa, sul miglioramento della funzionalità globale e della qualità della vita, oltre al potenziale ruolo come strategia *opioid-sparing*.

**Materiali e Metodi:** La revisione ha seguito le indicazioni del *Joanna Briggs Institute* e la *checklist* PRISMA-ScR. La ricerca è stata condotta su *Pubmed*, *Cochrane Library* e *PEDro*, senza limiti di lingua né di tempo ed ha incluso studi sull'utilizzo della ST in soggetti con dolore oncologico.

**Risultati:** Sono stati inclusi 6 studi (2 RCT, 2 *case series*, 2 *case report*). I risultati evidenziano una riduzione significativa e spesso immediata dei punteggi delle scale dolore. L'integrazione della ST è associata a una riduzione del dosaggio di oppioidi. È stato documentato un miglioramento in tutti i domini della qualità della vita (fisico, psicologico, sociale e ambientale).

**Conclusioni:** La ST si delinea come una modalità di elettro-analgesia valida nel ridurre l'intensità del dolore oncologico, anche in casi refrattari. Il trattamento risulta sicuro e associato a un miglioramento della salute globale del soggetto. Si ritiene necessario promuovere ulteriori studi clinici controllati e randomizzati condotti su popolazioni più ampie per poter fornire dati solidi riguardo i risultati di questa tecnica.

## ABSTRACT

**Background:** Cancer pain is one of the most disabling symptoms, with a prevalence reaching 70% in advanced stages. Despite standard pharmacological approaches, approximately 10-30% of individuals experience refractory pain or opioid intolerance. Scrambler Therapy (ST) is a non-invasive electro-analgesia modality that uses artificial neurons to synthesize "non-pain" information.

**Objectives:** To map existing literature to analyze the methods of use and the results of ST in cancer pain. The study investigates its impact on pain reduction, global functional improvement, and quality of life, as well as its potential role as an opioid-sparing strategy.

**Materials and Methods:** The review followed the Joanna Briggs Institute guidelines and the PRISMA-ScR checklist. Searches were conducted on Pubmed, Cochrane Library, and PEDro, without language or time restrictions, and included studies on the use of ST in subjects with cancer pain.

**Results:** Six studies were included (2 RCTs, 2 case series, 2 case reports). The results highlight a significant and often immediate reduction in pain scales scores. The integration of ST is associated with a reduction in opioid dosage. Improvements were documented in all quality of life domains (physical, psychological, social, and environmental).

**Conclusions:** ST emerges as a valid electro-analgesia modality for reducing cancer pain intensity, even in refractory cases. The treatment appears safe and is associated with an improvement in the subject's overall health. Further randomized controlled trials on larger populations are necessary to provide solid data regarding the results of this technique.

## INDICE

ABSTRACT	
1 INTRODUZIONE .....	6
1.1 RAZIONALE .....	6
1.2 OBIETTIVI .....	8
2 MATERIALI E METODI .....	9
2.1 PROTOCOLLO .....	9
2.2 CRITERI DI ELEGGIBILITÀ .....	9
2.3 FONTI DI INFORMAZIONE .....	10
2.4 STRATEGIA DI RICERCA .....	10
2.5 SELEZIONE DELLE EVIDENZE .....	11
2.6 PROCESSO DI “DATA CHARTING” .....	11
2.7 SINTESI DEI RISULTATI .....	12
2.8 VARIABILI DI RICERCA .....	12
3 RISULTATI .....	12
3.1 SELEZIONE DELLE EVIDENZE .....	12
3.2 CARATTERISTICHE DELLE EVIDENZE .....	13
3.3 RISULTATI DEI SINGLI ARTICOLI .....	18
3.4 SINTESI DEI RISULTATI .....	21
4 DISCUSSIONE .....	22
4.1 LIMITI .....	24
5 CONCLUSIONI .....	25
BIBLIOGRAFIA .....	27

# 1 INTRODUZIONE

## 1.1 RAZIONALE

Il dolore è definito come “un’esperienza sensoriale ed emotiva spiacevole associata a, o simile a quella associata a, un danno tissutale potenziale o in atto” <sup>[1]</sup>. A livello globale, la prevalenza del dolore nella popolazione generale è rilevante: il 21% soffre di dolore cronico, con il 7% che sperimenta un dolore ad alto impatto che limita significativamente le attività quotidiane, lavorative e la vita sociale <sup>[2]</sup>.

Il dolore rappresenta uno dei sintomi più diffusi e invalidanti associati alla patologia oncologica <sup>[3, 4]</sup>. La sua gestione costituisce un ambito fondamentale delle cure, in quanto se non controllato, compromette severamente la qualità della vita, interferendo con il benessere fisico, psicologico e sociale della persona <sup>[3, 5]</sup>. La prevalenza del dolore oncologico interessa il 39% dei soggetti che hanno terminato i trattamenti oncologici, il 55% dei soggetti in trattamento e tra il 66% e il 70% di quelli in stadio avanzato o terminale di malattia <sup>[3, 6, 7, 8]</sup>. Il 40% circa di queste persone, manifesta un dolore di intensità moderata-severa. La presenza di dolore in questi soggetti condiziona negativamente la partecipazione sociale, influenzando in maniera significativa sulla qualità della vita<sup>[9]</sup>.

In generale il dolore oncologico può essere classificato in base alla sua origine in tre tipologie: direttamente legato alla lesione, legato a processi diagnostici o trattamenti, legato a fattori non tumorali come comorbidità o fattori psicologici che ne amplificano l’intensità <sup>[5]</sup>.

Il trattamento del dolore oncologico segue tipicamente l'approccio sequenziale della "scala analgesica" dell'OMS, dove gli oppioidi forti rappresentano la terapia d'elezione per il dolore da moderato a grave <sup>[4, 10]</sup>. Nonostante la loro efficacia, l'uso cronico di oppioidi è gravato da una significativa incidenza di effetti avversi multisistemici <sup>[11]</sup>. Tra i più comuni si riscontrano stitichezza,

nausea, vomito, sedazione, vertigini e, nei casi di tossicità elevata, depressione respiratoria [11, 12].

Un ulteriore limite clinico è rappresentato dallo sviluppo della tolleranza farmacologica, che impone un costante incremento dei dosaggi per mantenere l'effetto analgesico [5, 13]. Quando il controllo del dolore diventa inadeguato o gli effetti collaterali risultano intollerabili, la strategia prevede spesso la "rotazione degli oppioidi", ovvero la sostituzione del farmaco corrente con un altro oppioide di terzo livello [6, 13]. Tuttavia, in una quota di persone stimata tra il 10% e il 30%, il dolore viene definito refrattario o "intrattabile", poiché non risponde in modo soddisfacente nemmeno alle terapie farmacologiche più ottimizzate [6, 14].

La *Scrambler Therapy* (ST) si è delineata come una modalità di elettroanalgesia non invasiva specifica per il dolore cronico e oncologico refrattario [15, 16]. A differenza della TENS (*Transcutaneous Electrical Nerve Stimulation*), che si basa sulla *Gate Control Theory* stimolando le fibre A $\beta$ , la ST agisce attraverso un principio differente [15, 17, 18]. Il dispositivo utilizza neuroni artificiali per sintetizzare informazioni di "non-dolore" trasmesse tramite i recettori di superficie delle fibre C [15, 19]. Questo segnale è progettato per essere riconosciuto dal sistema nervoso centrale come un segnale endogeno di normalità, interrompendo la trasmissione del segnale doloroso [15].

L'applicazione clinica della ST prevede tipicamente un ciclo di 10-12 sessioni consecutive della durata di circa 30-45 minuti [15, 20]. Gli elettrodi vengono posizionati in aree di pelle sana che circondano il dermatomero interessato, evitando la stimolazione diretta sulla zona dolorante [15, 16]. Gli studi indicano che la ST è in grado di ridurre drasticamente il dolore durante la seduta, con un effetto analgesico che può persistere per diversi mesi grazie a meccanismi di neuroplasticità [15, 20]. Gli effetti avversi riportati sono rari e lievi, limitandosi a irritazioni cutanee transitorie [16, 21].

In questa *Scoping Review* verrà analizzato nello specifico l'utilizzo della ST nel dolore correlato direttamente alla lesione, che può derivare dalla neoplasia

primaria o dalla progressione metastatica [5, 22]. Meccanicamente, la massa tumorale può causare dolore attraverso la compressione o l'infiltrazione diretta di strutture adiacenti, inclusi nervi, vasi sanguigni e visceri [5, 13]. L'invasione dei tessuti molli o delle ossa innesca processi di ischemia, necrosi tissutale e infiammazione locale che alimentano lo stimolo nocicettivo [5, 23].

## 1.2 OBIETTIVI

L'obiettivo della presente *Scoping Review* è eseguire una mappatura della letteratura esistente per analizzare le modalità d'uso e i risultati della ST nel dolore oncologico. Data la necessità di strategie *opioid-sparing*, si indaga se la ST possa rappresentare un'integrazione valida per affiancare la terapia farmacologica standard, valutando il suo impatto sulla riduzione del dolore e sul miglioramento della funzionalità globale e della qualità della vita.

## 2 MATERIALI E METODI

### 2.1 PROTOCOLLO

La stesura della presente *Scoping Review* ha seguito le indicazioni riportate nelle Linee Guida del *Joanna Briggs Institute* (JBI) e redatta in maniera conforme alla *checklist PRISMA Extension for Scoping Review* (PRISMA-ScR) [24].

### 2.2 CRITERI DI ELEGGIBILITÀ

Per la selezione degli studi è stato utilizzato il seguente quesito di ricerca “l'utilizzo della *Scrambler Therapy* nelle persone con dolore oncologico”

Il quesito è stato poi tradotto nel PCC:

**POPOLAZIONE:** soggetti con dolore oncologico,

**CONCETTO:** ST per il trattamento del dolore cronico,

**CONTESTO:** qualunque contesto.

Gli articoli inclusi nella presente *Scoping Review* sono stati selezionati in base ai criteri di eleggibilità prestabiliti e di seguito riportati.

Criteri di inclusione:

- Utilizzo esclusivo della ST nel trattamento del dolore oncologico;
- Soggetti con diagnosi di tumore di ogni istotipo e sede anatomica, purché presentino dolore;
- Soggetti a qualsiasi stadio di progressione della patologia, purché presentino dolore;
- Soggetti di qualsiasi età, sesso, provenienza;
- Studi di cui è disponibile il *Free Full Text*, Studi redatti in qualsiasi lingua e senza limiti temporali.

Criteri di esclusione:

- Studi che non prendono in considerazione il dolore oncologico;
- Studi riguardanti neuropatia periferica indotta da chemioterapia.

### 2.3 FONTI DI INFORMAZIONE

La ricerca è terminata il 23 gennaio 2026 ed è stata svolta consultando le principali banche dati biomediche: *Pubmed*, *Cochrane Library*, *PEDro*. Per l'accesso alle banche dati è stato utilizzato il *Proxy Home Based* dell'Università di Bologna.

### 2.4 STRATEGIA DI RICERCA

Per la ricerca degli studi all'interno delle banche dati sono state identificate le seguenti parole chiave, sviluppate a partire dal PCC:

*"cancer pain"; "oncological pain"; "scrambler therapy"; "calmare therapy"*

Seguono le stringhe di ricerca per ogni database:

#### **PUBMED:**

La ricerca è stata condotta con la modalità avanzata, combinando termini *MeSH* e *All Fields*. È stato inserito il filtro *Free Full Text*, come stabilito dai criteri di eleggibilità. La stringa utilizzata è stata:

*((("Cancer Pain"[MeSH Terms] OR "Cancer Pain"[All Fields] OR "oncological pain"[All Fields] OR "tumor-related pain"[All Fields] OR "cancer-related pain"[All Fields]) AND ("scrambler therapy"[All Fields] OR "calmare therapy"[All Fields])) AND (ffrft[Filter])*

#### **COCHRANE LIBRARY:**

La ricerca è stata condotta utilizzando il *Search manager*.

#1 *"cancer pain"*

#2 *MeSH descriptor. [Cancer Pain] explode all trees*

#3 “*oncological pain*”

#4 “*tumor-related pain*”

#5 “*cancer-related pain*”

#6 “*Scrambler Therapy*”

#7 “*Calmare Therapy*”

#8 (#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5) AND (#6 OR #7)

**PEDro:**

È stata utilizzata la ricerca semplice inserendo le parole chiave: “*cancer pain*”  
“*Scrambler Therapy*”.

## 2.5 SELEZIONE DELLE EVIDENZE

Il processo di selezione delle evidenze è stato svolto da un singolo revisore indipendente e si è articolato in diverse fasi:

- **Identificazione:** i risultati ottenuti dalla ricerca sulle diverse banche dati sono stati registrati e messi a confronto al fine di eliminare eventuali duplicati;
- **Screening:** è stata effettuata una selezione preliminare degli studi leggendo titolo e *abstract*, in modo da escludere quelli non pertinenti al PCC;
- **Eleggibilità:** ogni articolo è stato esaminato attraverso la lettura dei testi completi per escludere quelli non conformi ai criteri di eleggibilità;
- **Inclusione:** gli studi che hanno raggiunto questa fase sono stati inclusi e utilizzati per la realizzazione della presente *Scoping Review*.

## 2.6 PROCESSO DI “DATA CHARTING”

I dati sono stati raccolti da un singolo revisore indipendente mediante la lettura del testo completo degli studi di seguito inseriti nella tabella sinottica (Tabella 2).

## 2.7 SINTESI DEI RISULTATI

I risultati sono stati sintetizzati nella tabella sinottica (Tabella 2) e descritti nel terzo capitolo.

## 2.8 VARIABILI DI RICERCA

Per ogni studio le variabili individuate ed analizzate sono state: titolo, nome del primo autore, anno di pubblicazione, paese di pubblicazione, disegno di studio, campione analizzato, obiettivo dello studio, intervento, risultati.

# 3 RISULTATI

## 3.1 SELEZIONE DELLE EVIDENZE

La ricerca bibliografica iniziale ha prodotto un totale di 28 *record*, distribuiti tra le diverse banche dati consultate: 20 *Pubmed*, 6 *Cochrane*, 2 *PEDro*. A seguito della rimozione di 4 duplicati, sono stati analizzati 24 titoli e *abstract*; di questi, 7 *record* sono stati esclusi perché non pertinenti agli obiettivi della revisione, mentre altri 6 non presentavano la versione *Free Full Text*. La fase successiva ha previsto la lettura approfondita dei restanti report: un documento è stato escluso per l'impossibilità di reperire il testo integrale, mentre 4 studi sono stati rimossi in quanto non conformi ai criteri di inclusione prestabiliti. Al termine del processo, 6 studi sono stati giudicati idonei e inclusi nella presente *Scoping Review*. Le fasi di selezione sono documentate schematicamente nella *PRISMA Flow Diagram* <sup>[25]</sup> (Figura I).

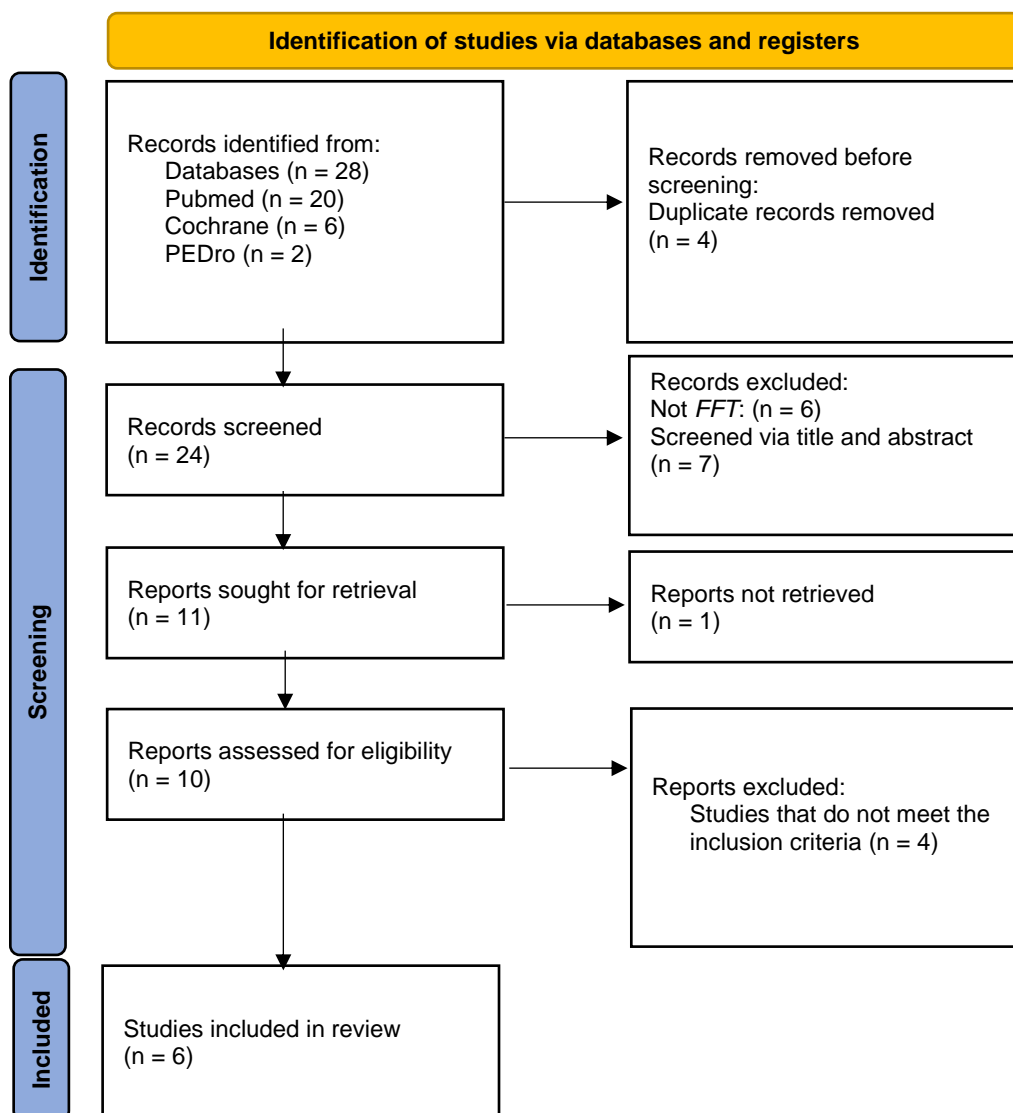


Figura I: PRISMA Flow Diagram

### 3.2 CARATTERISTICHE DELLE EVIDENZE

Nella Tabella 1 vengono organizzati gli studi in base all'anno di pubblicazione, al paese di pubblicazione e al disegno di studio.

Caratteristica	Categoria	Frequenza (n)
Anno di pubblicazione	2013	1
	2017	2
	2020	1
	2021	1
	2022	1
Paese di pubblicazione	India	3
	Corea del Sud	2
	USA	1
Disegno dello studio	Trial Clinico Randomizzato (RCT)	2
	Case Series	2
	Case Report	2

**Tabella 1:** Distribuzione numerica degli studi.

Nella tabella sinottica (Tabella 2) gli articoli sono stati sintetizzati schematicamente.

Titolo	Primo autore e Anno di pubblicazione	Paese	Disegno Studio	Popolazione	Obiettivo	Intervento	Risultati
<b>Scrambler Therapy for Patients with Cancr Pain: Case Series. [26]</b>	<b>Park (2013)</b>	Corea del Sud	Case Series	3 pazienti con dolore oncologico refrattario	Gestione del dolore in pazienti con metastasi o intolleranza agli oppioidi	2 cicli da 10 sessioni di ST	<b>Punteggi NRS:</b> Caso 1 BL: 8/10 LV: 3,5/10  Caso 2 BL: 8/10 LV: 3/10  Caso 3 BL: 6/10 LV: 2/10  <b>Altri outcome:</b> Riduzione della regione dolorosa in tutti e 3 i casi.

<p><b>Impact of Scrambler Therapy on Pain Management and Quality of Life: A Study of Twenty Cases. [27]</b></p>	<p><b>Kashyap (2017)</b></p>	<p>India</p>	<p>Case Series</p>	<p>20 pazienti con dolore oncologico cronico</p>	<p>Valutare l'effetto della ST su dolore e QoL</p>	<p>12 sessioni totali (10 consecutive + 2 follow-up) da 40 min ciascuna</p>	<p><b>VAS media:</b> BL: 7.5/10 LV: 0.45/10 (p &lt; 0.05).</p> <p><b>WHOQOL-BREF Questionnaire:</b> <b>D1</b> BL: 40.5/100 LV: 80.1/100 (p&lt;0.001) <b>D2</b> BL: 41.3/100 LV: 79.5/100 (p&lt;0.001) <b>D3</b> BL: 49.7/100 LV: 77.2/100 (p&lt;0.001) <b>D4</b> BL: 48.8/100 LV: 76.4/100 (p&lt;0.001)</p>
<p><b>Scrambler therapy for the treatment of neuropathic pain related to leukemia in a pediatric patient. [28]</b></p>	<p><b>Park (2017)</b></p>	<p>Corea del Sud</p>	<p>Case Report</p>	<p>1 paziente pediatrica (11 anni)</p>	<p>Trattare dolore neuropatico da infiltrazione leucemica del nervo otturatore</p>	<p>sessioni quotidiane da 45 minuti per 4 giorni</p>	<p><b>Punteggi NRS</b> BL: 8/10 LV: 0/10.</p> <p><b>Altri outcome:</b> Farmaci analgesici diminuiti, prescritti solo al bisogno.</p>

<p><b>Scrambler Therapy Enhances Quality of Life in Cancer Patients in a Palliative Care Setting: A RCT. [29]</b></p>	<p><b>Kashyap (2022)</b></p>	<p>India</p>	<p>RCT</p>	<p>80 pazienti con diagnosi di tumore a testa, collo o torace</p>	<p>Valutare l'efficacia della ST nel migliorare la QoL riducendo l'uso di oppioidi</p>	<p><b>IG:</b> sessioni quotidiane di ST da 40 minuti per 10 giorni + terapia farmacologica standard.  <b>CG:</b> terapia farmacologica standard</p>	<p><b>WHOQOL-BREF Questionnaire</b></p> <p><b>IG:</b> <b>D1</b> BL: 34.1/100 LV: 67.0/100 <b>D2</b> BL: 39.8/100 LV: 65.1/100 <b>D3</b> BL:50.8/100 LV: 63.0/100 <b>D4</b> BL:44.9/10 LV: 55/100</p> <p><b>CG</b> <b>D1</b> BL:36.7/100 LV:34.4/100 <b>D2</b> BL:41.5/100 LV:33.0/100 <b>D3</b> BL: 55.4/100 LV: 53.54/100 <b>D4</b> BL: 46.64/100 LV:42.1/100</p> <p><b>Dosaggio Morfina (mg):</b> <b>IG</b> BL-LV: -24.4 <b>CG</b> BL-LV: +12.4</p>
---	------------------------------	--------------	------------	---	--	---	---

<p><b>The Efficacy of Scrambler Therapy for the Management of Head, Neck and Thoracic Cancer Pain: A RCT. [30]</b></p>	<p><b>Kashyap (2020)</b></p>	<p>India</p>	<p>RCT</p>	<p>80 pazienti con diagnosi di tumore a testa, collo o torace</p>	<p>Valutare l'efficacia della ST nella gestione del dolore oncologico e nel dosaggio degli oppiacei</p>	<p><b>IG:</b> sessioni quotidiane di ST da 40 minuti per 10 giorni + terapia farmacologica standard.  <b>CG:</b> terapia farmacologica standard</p>	<p><b>Punteggi NRS medi:</b>  <b>IG</b> BL: 6.65/10 LV: 0.74/10  <b>CG</b> BL: 6.57/10 LV: 3.15  <b>Dosaggio Morfina:</b> dal 7 giorno si osserva una riduzione statisticament e significativa nel IG. (p&lt;0.05)</p>
<p><b>Scrambler therapy for incident pain in bone metastases. [31]</b></p>	<p><b>Berninger (2021)</b></p>	<p>USA</p>	<p>Case Report</p>	<p>1 paziente di 69 anni con metastasi ossee</p>	<p>utilizzare la ST nel trattamento del dolore da metastasi ossee</p>	<p>6 sessioni da 30 minuti</p>	<p><b>Punteggi NRS:</b>  BL: 4/10 LV: 0/10</p>

**Tabella 2:** Tabella sinottica.

*ST: Scrambler Therapy. QoL: Quality of life. NRS: Numerical Rating Scale. VAS: Visual Analogue Scale. WHOQOL-BREF Questionnaire: World Health Organization Quality of Life Questionnaire BREF version; D1: Domain 1, physical health; D2: Domain 2, Psychological health; D3: Domain 3, Social health; D4: Domain 4, Environmental health. BL: Baseline. LV: Last visit. IG: Intervention group. CG: Control group.*

### 3.3 RISULTATI DEI SINGLI ARTICOLI

Di seguito vengono riassunti i risultati e le conclusioni dei singoli studi.

***Scrambler Therapy for Patients with Cancer Pain - Case Series. Hong Sik Park, 2013.*** <sup>[26]</sup>

In tutti i casi riportati si è assistito ad un'importante diminuzione del punteggio NRS

- Caso 1: Persona con metastasi pelviche, il dolore è sceso da 8/10 a 3.5/10.
- Caso 2: Persona con carcinoma uterino, si è osservata una diminuzione del dolore da 8/10 a 3/10. Questo trattamento ha permesso di ridurre il dolore nonostante l'impossibilità di aumentare gli oppioidi a causa degli effetti avversi.
- Caso 3: Persona con epatocarcinoma e metastasi costali, il dolore è passato da un punteggio di 6/10 a 2/10. Viene riportato che in questo caso era già stato tentato un trattamento con iniezioni epidurali che non erano risultate efficaci.

***Impact of Scrambler Therapy on Pain Management and Quality of Life in Cancer Patients: A Study of Twenty Cases. Komal Kashyap, 2017.*** <sup>[27]</sup>

La ricerca ha evidenziato una riduzione statisticamente significativa dell'intensità del dolore. Il valore medio della scala VAS è passato da 7.5 pre-trattamento a 0.45 al termine della decima sessione ( $P < 0.001$ ). Dalla prima seduta è stata osservata una riduzione del dolore, questo conferma l'effetto neuromodulatorio della ST.

Analizzando gli effetti sulla QoL tramite il questionario WHOQOL-BREF sono stati riscontrati miglioramenti statisticamente significativi in tutti i domini analizzati: fisico ( $P < 0.001$ ), psicologico ( $P < 0.001$ ), sociale ( $P < 0.001$ ) e ambientale ( $P < 0.001$ ).

I risultati suggeriscono che la ST non agisce solo sulla componente nocicettiva, ma ha un impatto positivo sul benessere psicologico e sociale, riducendo lo

stress associato al dolore cronico refrattario. Tali miglioramenti sono rimasti stabili anche durante il *follow-up* a una e due settimane dal termine del ciclo intensivo.

***Scrambler therapy for the treatment of neuropathic pain related to leukemia in a pediatric patient. A case report. Hahck Soo Park, 2017.*** <sup>[28]</sup>

La ST ha mostrato un'efficacia immediata nella riduzione del dolore che è passato da 8/10 a 3/10 (scala NRS) a partire dalla prima sessione. Dopo 3 sessioni di trattamento il soggetto ha riferito un punteggio NRS di 0/10.

Grazie alla risoluzione della sintomatologia dolorosa è stato possibile ridurre progressivamente i farmaci fino ad arrivare ad una prescrizione soltanto al bisogno. Il *follow-up* a 1 e 4 settimane dalla fine del ciclo di trattamento ha confermato l'assenza di dolore.

Questo caso è uno dei primi documentati in cui la ST viene utilizzata in un soggetto pediatrico, i risultati sono incoraggianti e le caratteristiche di questa tecnica, non invasiva e senza effetti collaterali, la rendono un'alternativa valida per il trattamento del dolore in soggetti di questo tipo.

***Scrambler Therapy Enhances Quality of Life in Cancer Patients in a Palliative Care Setting: A Randomised Controlled Trial. Komal Kashyap, 2022.*** <sup>[29]</sup>

Al decimo giorno di trattamento e al *follow-up*, il gruppo sottoposto a ST ha mostrato punteggi statistici significativamente più alti in tutti i domini del WHOQOL-BREF (fisico, psicologico, ambientale e delle relazioni sociali) rispetto al gruppo di controllo ( $P < 0.001$ ).

Inoltre si può apprezzare come nel gruppo di intervento la QoL sia migliorata con un andamento costante, mentre nel gruppo di controllo sia avvenuto un progressivo peggioramento, nonostante la riduzione del dolore.

Questo fenomeno può essere ricondotto al legame tra QoL e oppioidi, infatti nel gruppo ST la riduzione del dolore è stata accompagnata da una diminuzione del dosaggio di morfina assunto. Al contrario nel gruppo di controllo per gestire il dolore è stato necessario aumentare i dosaggi di oppioidi.

Questo ci suggerisce che il miglioramento della QoL nel gruppo ST non sia soltanto dovuto al miglioramento del dolore, ma anche a una riduzione degli effetti collaterali legati agli oppioidi.

***The Efficacy of Scrambler Therapy for the Management of Head, Neck and Thoracic Cancer Pain: A Randomized Controlled Trial. Komal Kashyap, 2020.*** <sup>[30]</sup>

Partendo da due gruppi con livello medio di dolore basale sovrapponibile (NRS circa 6.6/10), i due gruppi hanno mostrato differenze statisticamente significative già dal terzo giorno di trattamento. Al decimo giorno il gruppo ST ha raggiunto un punteggio medio NRS di 0.74 ( $\pm$  0.75), indicando una quasi totale assenza di dolore, contro il 3.15 ( $\pm$  1.00) del gruppo di controllo ( $P < 0.001$ ). Durante il *follow-up* il gruppo ST ha mantenuto i risultati raggiunti durante il trattamento.

Inoltre, l'integrazione della ST ha permesso una notevole modifica dei dosaggi di oppioidi, nel gruppo di trattamento, infatti, il dosaggio di morfina è calato da 66.67 mg a 48.27 mg. Al contrario il gruppo di controllo ha necessitato un aumento del dosaggio di oppioidi, fino a 73.10, per gestire il dolore persistente. Si segnala un caso clinico all'interno del campione in cui il soggetto ha sospeso la terapia analgesica già dal quinto giorno di trattamento con ST. Nessun effetto avverso correlato alla ST è stato notato durante il *trial*.

***Scrambler therapy for incident pain in bone metastases. Lauren E. Berninger, 2021.*** <sup>[31]</sup>

Nel caso analizzato la persona, affetta da tumore polmonare con metastasi ossea alla scapola, presenta già dopo la prima sessione un miglioramento del dolore da 4/10 a 0/10 della scala NRS, questo sollievo iniziale è durato circa 7 ore. Dopo la terza sessione si è riscontrata una completa risoluzione del dolore, sia a riposo che in movimento. L'assenza di dolore ha permesso il recupero dell'attività funzionale dell'arto per alimentarsi autonomamente.

Il soggetto è stato sottoposto a 6 sedute nell'arco di 10 giorni. Ha mantenuto un punteggio NRS di 0/10 per diverse settimane, fino al momento del decesso, senza che sia stato necessario incrementare i farmaci analgesici.

### 3.4 SINTESI DEI RISULTATI

L'analisi degli studi inclusi evidenzia i risultati positivi della ST nel trattamento del dolore oncologico, sia in contesti di casi clinici singoli sia in studi controllati randomizzati. I risultati mostrano una riduzione significativa e spesso immediata dei punteggi del dolore, misurati tramite le scale NRS e VAS <sup>[26, 27, 28, 30, 31]</sup>. In diversi studi, soggetti con metastasi (pelviche, costali o ossee) e carcinomi hanno riportato cali drastici dell'intensità dolorosa: si è passati da punteggi basali elevati (8/10 o 7.5/10) a valori minimi o prossimi allo zero già dopo le prime sessioni di trattamento <sup>[26, 30, 31]</sup>. In particolare, è stato ottenuto un riscontro positivo dell'utilizzo della ST anche in popolazioni pediatriche affette da dolore neuropatico correlato alla leucemia <sup>[28]</sup> e in persone con dolore incidente da metastasi ossee, dove la terapia ha permesso non solo la risoluzione della sintomatologia a riposo, ma anche il recupero funzionale degli arti interessati <sup>[31]</sup>.

Per quanto riguarda la gestione della terapia farmacologica si è potuto osservare in più studi come integrazione della ST sia associata ad una riduzione significativa del dosaggio di oppioidi e morfina, a differenza dei gruppi di controllo dove, per la gestione del dolore, si è reso necessario un aumento dei farmaci <sup>[29, 30]</sup>. Alla riduzione del dosaggio farmacologico si associa il

miglioramento della QoL. Attraverso l'utilizzo del questionario WHOQOL-BREF, è stato riportato come nei soggetti trattati con ST, la riduzione del dolore e di conseguenza del dosaggio di oppioidi abbia influito positivamente su tutti i domini (fisico, psicologico, sociale e ambientale), mantenendo risultati stabili anche nei periodi di *follow-up* [27,29].

Negli studi analizzati viene evidenziato come questa tecnica sia ben tollerata dai soggetti e che nessuno abbia riportato effetti avversi legati al trattamento con ST.

## 4 DISCUSSIONE

L'obiettivo principale di questa *Scoping Review* era mappare la letteratura esistente per analizzare le modalità d'uso e i risultati della ST nel trattamento del dolore oncologico. La domanda di ricerca si è focalizzata sulla possibilità di integrare la ST nelle strategie di gestione del dolore, per ridurre il dosaggio di oppioidi e fornire un supporto per il miglioramento della qualità della vita. Alla luce dei risultati analizzati, si può affermare che la ST risponda positivamente a questi interrogativi, presentandosi come una terapia di elettro-analgesia valida e sicura per il *management* del dolore oncologico cronico e refrattario.

I dati raccolti confermano che la ST riduce l'intensità del dolore in maniera drastica e repentina, spesso portando i soggetti da una condizione di dolore severo a una sintomatologia minima o nulla [26, 27, 28, 30,31].

A differenza della farmacoterapia tradizionale, che agisce biochimicamente sui recettori, la ST agisce attraverso una neuromodulazione immediata. Il fatto che il sollievo sia stato riportato come istantaneo in diversi casi clinici, come nel dolore da metastasi ossee o nell'infiltrazione nervosa leucemica, supporta l'ipotesi che la ST possa interagire col sistema di trasmissione del dolore cronico, favorendo meccanismi di neuroplasticità che prolungano l'effetto analgesico oltre la durata della singola seduta [15].

L'implicazione più rilevante emersa dal confronto tra i gruppi di trattamento e di controllo negli RCT è la capacità della ST di invertire la tendenza all'aumento dei dosaggi farmacologici [29, 30]. Nella gestione standard del dolore oncologico, lo sviluppo di tolleranza impone l'incremento del dosaggio farmacologico che porta all'intensificazione gli effetti avversi. I risultati ottenuti indicano che la ST può rompere questo circolo vizioso esercitando un effetto che non si limita alla sola analgesia, ma agisce indirettamente sulla salute globale della persona, riducendo la tossicità multisistemica e incrementando la QoL [27, 29]. Il miglioramento della QoL documentato infatti, non deve essere interpretato solo come conseguenza dell'assenza di dolore, ma come un recupero di autonomia funzionale e benessere psicofisico reso possibile anche da un organismo meno gravato dagli effetti collaterali degli oppioidi.

Sulla base degli studi analizzati, emergono alcuni aspetti fondamentali nella pratica clinica:

- **Integrazione precoce:** L'integrazione precoce della ST nel percorso di cure palliative permette di agire prima che i meccanismi di sensibilizzazione centrale si stabilizzino. Intervenedo tempestivamente, si può tentare di limitare la necessità di dosaggi elevati, prevenendo così l'escalation farmacologica e i relativi fenomeni di tolleranza che rendono il dolore sempre più difficile da gestire nel tempo.
- **Approccio Multidisciplinare e Riabilitativo:** Data l'assenza di effetti collaterali e la semplicità di applicazione, la ST può essere gestita in contesti multidisciplinari come supporto non invasivo. In particolare, l'integrazione della ST può agevolare significativamente il lavoro fisioterapico permettendo un intervento riabilitativo in assenza di dolore. In pazienti con metastasi ossee, ad esempio, la risoluzione della sintomatologia ha consentito il recupero dell'attività funzionale degli arti, trasformando una condizione di immobilità in una finestra terapeutica utile per esercizi di mobilizzazione e mantenimento dell'autonomia motoria [31].

- **Personalizzazione:** L'analisi dei casi clinici, che spaziano dall'ambito pediatrico a quello geriatrico, conferma la versatilità della ST rispetto all'età del paziente e all'istotipo tumorale. Tuttavia, l'efficacia del trattamento è strettamente dipendente dalla personalizzazione dell'approccio: è fondamentale che il posizionamento degli elettrodi sia accuratamente calibrato sulla base della mappatura del dolore del singolo individuo. Gli elettrodi devono essere collocati su cute integra nelle aree immediatamente circostanti il distretto interessato, rispettando la distribuzione dei dermatomeri coinvolti. Questa specificità tecnica assicura che il segnale di 'non-dolore' venga trasmesso correttamente, garantendo la massima risposta analgesica in totale sicurezza <sup>[15]</sup>.

#### 4.1 LIMITI

Nonostante i risultati positivi, l'interpretazione dei dati deve tenere conto di alcuni limiti metodologici:

- **Numerosità campionaria:** Il numero totale di studi inclusi (n=6) e la dimensione dei campioni (spesso limitata a singoli casi o piccoli gruppi) riducono la forza statistica delle conclusioni.
- **Bias di pubblicazione e selezione:** L'inclusione dei soli articoli in *Free Full Text* potrebbe aver escluso studi rilevanti non accessibili gratuitamente. Inoltre, il processo di selezione è stato condotto da un singolo revisore.
- **Eterogeneità:** La varietà di istotipi tumorali, sedi della lesione e stadi della malattia tra i soggetti analizzati rende difficile definire un approccio standardizzato per specifiche categorie di dolore oncologico.
- **Durata del follow-up:** Sebbene alcuni studi riportino benefici fino a 4 settimane o alcuni mesi, mancano dati a lungo termine sulla persistenza dell'effetto analgesico e sulla necessità di eventuali cicli di richiamo.

## 5 CONCLUSIONI

La presente *Scoping Review* si è posta l'obiettivo di mappare le evidenze disponibili sull'utilizzo della ST nel dolore oncologico, valutandone l'impatto clinico e il potenziale ruolo come strategia *opioid-sparing*.

Sulla base dell'analisi condotta, è possibile trarre le seguenti conclusioni:

- **Validità clinica:** La ST si conferma una modalità di elettro-analgesia non invasiva valida nel ridurre drasticamente l'intensità del dolore oncologico, anche in casi definiti refrattari o resistenti alle terapie standard.
- **Gestione farmacologica:** L'integrazione della ST nel protocollo di cura permette una significativa riduzione del dosaggio di oppioidi e morfina, contrastando i fenomeni di tolleranza e riducendo l'incidenza degli effetti avversi legati ai farmaci.
- **Benessere del paziente:** Il controllo del dolore ottenuto tramite ST è associato a un miglioramento globale della qualità della vita (fisica, psicologica e sociale) e a un recupero dell'autonomia funzionale, fondamentale nei contesti di cure palliative e riabilitative.
- **Sicurezza:** Il trattamento risulta essere sicuro e ben tollerato in diverse popolazioni, con effetti collaterali minimi o assenti.

In sintesi, la ST risponde positivamente alla domanda di ricerca, configurandosi non solo come un'alternativa analgesica, ma come un supporto capace di migliorare la salute globale della persona assistita.

Nonostante i risultati promettenti, la forza delle raccomandazioni cliniche è attualmente limitata dall'esiguità del numero di studi inclusi e dalla ridotta numerosità dei campioni analizzati. L'eterogeneità degli istotipi tumorali e la brevità dei periodi di *follow-up* rendono difficile la standardizzazione dei protocolli.

Pertanto, si ritiene necessario promuovere ulteriori studi clinici controllati e randomizzati (RCT) condotti su popolazioni più ampie e multicentriche. Solo attraverso una ricerca su larga scala sarà possibile ottenere risultati statisticamente affidabili, definire la persistenza dell'effetto analgesico nel lungo periodo e validare definitivamente la ST come metodo efficace per la gestione del dolore oncologico.

## BIBLIOGRAFIA

1. Raja SN, Carr DB, Cohen M, Finnerup NB, Flor H, Gibson S, et al. The Revised IASP definition of pain: concepts, challenges, and compromises. *Pain*. 1 Sep 2020;161(9):1976-1982.
2. Rikard SM, Strahan AE, Schmit KM, Guy GP Jr. Chronic pain among adults - United States, 2019–2021. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2023 Apr 14;72(15):379-385.
3. Swarm RA, Paice JA, Anghelescu DL, Are M, Bruce JY, Buga S, et al. Adult Cancer Pain, Version 3.2022, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. *J Natl Compr Canc Netw*. 2022 Sep;20(9):1046-1067.
4. Scarborough BM, Smith CB. Optimal pain management for patients with cancer in the modern era. *CA Cancer J Clin*. 2018 May;68(3):182-196.
5. Wang WL, Hao YH, Pang X, Tang YL. Cancer pain: molecular mechanisms and management. *Mol Biomed*. 2025 Jan 14;6(1):45.
6. Fallon M, Giusti R, Aielli F, Hoskin P, Rolke R, Sharma M, et al. Management of cancer pain in adult patients: ESMO Clinical Practice Guidelines. *Ann Oncol*. 2018 Oct 1;29(Suppl 4):iv166-iv191.
7. Cohen MZ, Easley MK, Ellis C, Hughes B, Ownby K, Rashad BG, et al. Cancer pain management and the JCAHO's pain standards: an institutional challenge. *J Pain Symptom Manage*. 2003 Jun;25(6):519-527.
8. van den Beuken-van Everdingen MH, Hochstenbach LM, Joosten EA, Tjan-Heijnen VC, Janssen DJ. Update on prevalence of pain in patients with cancer: systematic review and meta-analysis. *J Pain Symptom Manage*. 2016 Jun;51(6):1070-1090.e9.

9. Hadi MA, McHugh GA, Closs SJ. Impact of chronic pain on patients' quality of life: a comparative mixed-methods study. *J Patient Exp*. 2019 Jun;6(2):133-141.
10. Wiffen PJ, Wee B, Derry S, Bell RF, Moore RA. Opioids for cancer pain - an overview of Cochrane reviews. *Cochrane Database Syst Rev*. 2017 Jul 6;7(7):CD012592.
11. Paul AK, Smith CM, Rahmatullah M, Nissapatorn V, Wilairatana P, Spetea M, et al. Opioid analgesia and opioid-induced adverse effects: a review. *Pharmaceuticals*. 2021 Oct 27;14(11):1091.
12. Dowell D, Ragan KR, Jones CM, Baldwin GT, Chou R. CDC Clinical Practice Guideline for Prescribing Opioids for Pain - United States, 2022. *MMWR Recomm Rep*. 2022 Nov 4;71(3):1-95.
13. Schuster M, Bayer O, Heid F, Laufenberg-Feldmann R. Opioid rotation in cancer pain treatment: a systematic review. *Dtsch Arztebl Int*. 2018 Mar 2;115(9):135-142.
14. Fumić Dunkić L, Hostić V, Kustura A. Palliative treatment of intractable cancer pain. *Acta Clin Croat*. 2022;61(Suppl 2):109-114.
15. Marineo G. Inside the Scrambler Therapy, a noninvasive treatment of chronic neuropathic and cancer pain: from the gate control theory to the active principle of information. *Integr Cancer Ther*. 2019 Jan-Dec;18:1534735419845143.
16. Kashyap K, Bhatnagar S. Evidence for the efficacy of scrambler therapy for cancer pain: a systematic review. *Pain Physician*. 2020 May;23(3):349-363.
17. Reddy J, Singhal R, Gaikwad AP, Patel D, Patel P, Gandhi SK. Unraveling the potential of electroanalgesia: a literature review of current therapeutics. *Cureus*. 2024 May 26;16(5):e61122.

18. Ropero Peláez FJ, Taniguchi S. The gate theory of pain revisited: modeling different pain conditions with a parsimonious neurocomputational model. *Neural Plast.* 2016;2016:4131395.
19. Verma R, Shivadeva M, Bhupal DP, Veluswamy SK. Looking beyond the obvious: Role of non-invasive electroanalgesia in management of cancer pain. *Indian J Cancer.* 2022 Apr-Jun;59(2):282-287.
20. Marineo G, Iorno V, Gandini C, Moschini V, Smith TJ. Scrambler therapy may relieve chronic neuropathic pain more effectively than guideline-based drug management: results of a pilot, randomized, controlled trial. *J Pain Symptom Manage.* 2012 Jan;43(1):87-95.
21. Wang EJ, Limerick G, D'Souza RS, Lobner K, Williams KA, Cohen SP, et al. Safety of scrambler therapy: a systematic review of complications and adverse effects. *Pain Med.* 2023 Mar;24(3):325-340.
22. Bennett MI, Kaasa S, Barke A, Korwisi B, Rief W, Treede RD, et al. The IASP classification of chronic pain for ICD-11: chronic cancer-related pain. *Pain.* 2019 Jan;160(1):38-44.
23. Shi RJ, Ke BW, Tang YL, Liang XH. Perineural invasion: A potential driver of cancer-induced pain. *Biochem Pharmacol.* 2023 Sep;215:115692.
24. Tricco AC, Lillie E, Zarin W, O'Brien KK, Colquhoun H, Levac D, et al. PRISMA Extension for Scoping Reviews (PRISMA-ScR): Checklist and Explanation. *Ann Intern Med.* 2018 Oct 2;169(7):467-473.
25. Page MJ, McKenzie JE, Bossuyt PM, Boutron I, Hoffmann TC, Mulrow CD, et al. The PRISMA 2020 statement: an updated guideline for reporting systematic reviews. *BMJ.* 2021 Mar 29;372:n71.
26. Park HS, Sin WK, Kim HY, Moon JY, Park SY, Kim YC, et al. Scrambler therapy for patients with cancer pain: case series. *Korean J Pain.* 2013 Jan;26(1):65-71.

27. Kashyap K, Joshi S, Vig S, Singh V, Bhatnagar S. Impact of scrambler therapy on pain management and quality of life in cancer patients: a study of twenty cases. *Indian J Palliat Care*. 2020 Jul-Sep;26(3):311-314.
28. Park HS, Kim WJ, Kim HG, Yoo SH. Scrambler therapy for the treatment of neuropathic pain related to leukemia in a pediatric patient: a case report. *Medicine (Baltimore)*. 2017 Nov;96(45):e8629.
29. Kashyap K, Singh V, Dwivedi SN, Gielen J, Bhatnagar S. Scrambler therapy enhances quality of life in cancer patients in a palliative care setting: a randomised controlled trial. *Indian J Palliat Care*. 2024;30:60-67.
30. Kashyap K, Singh V, Mishra S, Dwivedi SN, Bhatnagar S. The efficacy of scrambler therapy for the management of head, neck and thoracic cancer pain: a randomized controlled trial. *Pain Physician*. 2020 Sep;23(5):495-506.
31. Berninger LE, Smith TJ. Scrambler therapy for incident pain in bone metastases. *J Osteopath Med*. 2021 Apr 2;121(6):539-542.

