Agri 2016;28(4):171–176
doi: 10.5505/agri.2016.07830

KLİNİK ÇALIŞMA / ORIGINAL ARTICLE

Palyatif bakım kliniğinde yatan kanser hastalarında ağrı tedavisi ve opioid kullanımı

Opioid use and the management of cancer patient pain in palliative care clinic

Gülçin ŞENEL,[1] Gonca OĞUZ,[1] Nesteren KOÇAK,[1] Şerife KARACA,[2] Menşure KAYA,[3] Nihal KADIOĞULLARI[1]

Özet

Amaç: Ağrı, palyatif bakım kliniklerinde kanser hastalarının yaşam kalitesini belirgin olarak etkileyen önemli semptomlardan biridir. Gelişmekte olan ülkelerde opioidlere ulaşılabilirlikteki güçlükler ve iyi organize edilmiş palyatif bakım merkezlerinin azlığı ağrı tedavisinin yetersiz olmasına neden olmaktadır. Türkiye, kişi başına düşen opioid tüketiminin istatistiksel olarak yetersiz olduğu ülkelerden biridir. 2010 yılında kişi başına düşen opioid miktarı 14.31 mg morfin eşdeğeri olup, opioid analjezik tüketiminin yeterliliği %7 olarak bulunmuştur. Bu çalışmada palyatif bakım kliniğinde yatan hastalarda opioid kullanımı araştırıldı.

Gereç ve Yöntem: 2014 yılında, palyatif bakım kliniğimizde palyatif bakım verilen 418 kanser hastasının verileri retrospektif olarak değerlendirildi.

Bulgular: Hastaların 183'ü (%44) kadın, 235'i (%56) erkek olarak bulundu. Yaşlar 18 ve 93 yıl arasında değişmekteydi (61±15). Hastaların %9'una opioid verilmemişti, %26'sı zayıf opioid, %65'i güçlü opioid kullanmaktaydı. Hasta başına düşen günlük oral morfin eşdeğer dozu 172±58 mg (40–328) olarak bulundu. Opioid kullanımı için endikasyonlar %61 oranında ağrı, %19 oranında dispne ve %20 oranında ise hem dispne hem de ağrıydı.

Sonuç: Ülkemizde opioid çeşitleri kısıtlı olmakla beraber tüm sağlık personelinin ağrı tedavisi ve opioid kullanımı hakkında eğitimi ile daha etkin ve yeterli ağrı tedavisi sağlanabileceği düşünüldü. Rölatif olarak zayıf opioidlerin yüksek kullanım insidansı, ülkemizde hızlı salınımlı opioidlerin eksikliğiyle ilişkili olabilir.

Anahtar sözcükler: Ağrı; kanser hastası; opioid; palyatif bakım.

Summary

Objectives: Pain is one of the most important symptoms in palliative care, and has a major impact on the quality of life of cancer patients. In developing countries, difficult access to opioids and the lack of well-established palliative care organizations result in undertreatment of pain. Turkey is one of the countries with statistical evidence of inadequate morphine consumption per capita. In 2010, the adequacy of opioid analgesic consumption was only 7%, based on a per capita consumption of 14.31 mg morphine equivalents. The present study analyzed and described patterns of opioid use among cancer patients in the palliative care clinic.

Methods: The data of 418 cancer patients who received palliative care at the palliative care clinic in 2014 were evaluated retrospectively.

Results: Of the total, 183 (44%) of the patients studied were female and 235 (56%) were male. Age ranged from 18 to 93 years (61±15 years). No opioids had been prescribed for 9% of patients, 26% of patients were using weak opioids, and 65% were using strong opioids. Daily oral morphine equivalent dosage per patient was 172±58 mg (range: 40–328 mg). Indications for opioid use were pain (61%), dyspnea (19%), and both dyspnea and pain (20%).

Conclusion: Although there is a limited variety of opioids currently available in this country, it is thought that a more effective and adequate level of pain management can be obtained through education of health practitioners about pain management and opioid use. The relatively high incidence of weak opioid use may be associated with the lack of available rapid release opioids in the country.

Keywords: Pain; cancer patient; opioid; palliative care.

[1]Dr. Abdurrahman Yurtarslan Ankara Onkoloji Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Anesteziyoloji ve Reanimasyon Kliniği, Algoloji ve Palyatif Bakım Kliniği, Ankara
[2]Dr. Abdurrahman Yurtarslan Ankara Onkoloji Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Algoloji ve Palyatif Bakım Kliniği, Ankara
[3]Dr. Abdurrahman Yurtarslan Ankara Onkoloji Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Anesteziyoloji ve Reanimasyon Kliniği, Ankara
[1]Department of Anesthesiology and Reanimation, Algology and Palliative Care Clinic, Dr. Abdurrahman Yurtarslan Ankara Oncology Training and Research Hospital, Ankara, Turkey
[2]Department of Algology and Palliative Care, Dr. Abdurrahman Yurtarslan Ankara Oncology Training and Research Hospital, Ankara, Turkey
[3]Department of Anesthesiology and Reanimation, Dr. Abdurrahman Yurtarslan Ankara Oncology Training and Research Hospital, Ankara, Turkey

Başvuru tarihi (*Submitted*) 11.12.2015 Düzeltme sonrası kabul tarihi (*Accepted after revision*) 26.05.2016

İletişim *(Correspondence):* Dr. Gonca Oğuz. Dr. Abdurrahman Yurtarslan Ankara Onkoloji Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Anesteziyoloji ve Reanimasyon Kliniği, Algoloji ve Palyatif Bakım Kliniği, Ankara, Turkey.
Tel: +90 - 312 - 336 09 09 **e-posta *(e-mail):*** goncatuncel@hotmail.com

© 2016 Türk Algoloji Derneği

Giriş

Dünya Sağlık Örgütü ve Uluslararası Ağrı Komitesi kanser ağrısını evrensel bir sağlık sorunu olarak tanımlamaktadır.[1] Kanserde ağrı prevalansının tanı anında %25, aktif tedavi devam ederken %33, ileri evrede %75 olduğu tahmin edilmektedir.[2,3] Ağrı tedavi algoritmalarının yaygınlaşması ve uygulanabilmesi için gösterilen çabalara rağmen gelişmiş ülkelerde bile hala klinik pratikte kanser ağrı tedavisi istenen düzeyde değildir.[4–8]

Gelişmekte olan ülkelerde ise kanser tanısının daha geç konulabilmesi ve opioidlere ulaşımdaki güçlükler ağrı prevelansını arttırmaktadır. Dozlar, yan etkiler, bağımlılık, tolerans gibi ağrı tedavi prensipleri ve temel kavramların doktor ve hemşireler tarafından yeterince anlaşılamaması,[9–12] ağrı ve palyatif bakım kliniklerinin (PBK) yeterli olmaması da sisteme bağlı bariyerler olarak karşımıza çıkmaktadır.[13] Çok sayıda literatürde onkoloji pratiğinde ağrı tedavisinin kurumsal bir önceliği olması gerektiği ve ancak bu şekilde başarılı olunabileceği bildirilmektedir.[14,15]

PBK'nde başta ağrı olmak üzere şiddetli ve komplike semptomları olan hastalara destek tedavisi verilmektedir. Bu çalışmada Onkoloji Hastanesi PBK'nde yatan kanser hastalarında ağrı tedavisi ve opioid kullanımı araştırıldı.

Gereç ve Yöntem

Hastane Eğitim ve Planlama Komitesi onayı ile retrospektif olarak Ocak – Aralık 2014 tarihleri arasında bir yıl süresince PBK'nde yatan 18 yaş üstü kanser hastalarının verileri çalışma kapsamını oluşturdu. Bu sürede kliniğimizde yatan 426 hastadan 8'inin verileri eksik olduğu için çalışma dışında tutuldu.

Hasta demografik verileri, tanısı, yatış anındaki Palyatif Performans Skoru (PPS), Palyatif Prognostik İndeks (PPİ), hastanede yatış süresi ve mortalite oranı tespit edildi. Bu hasta verilerinde ağrı ve ağrı tedavisine odaklanıldı. PBK'ne kabul sırasında ağrı insidansı, ağrının tipi ve ağrı etyolojisi belirlendi. PBK'nde yatış süresince ağrı medikasyonunda kullanılan analjezikler ve adjuvan analjezikler saptandı. Morfin, metamizol, parasetamol ve adjuvan analjeziklerin kullanım endikasyonu analjezik etkinliği arttırmak olmasa da, kullanımları sırasında analjeziye katkıları olabileceği düşünülerek değerlendirmeye alındı. Günlük kullanılan opioid miktarının yatan tüm hastalara bölünmesiyle hasta başına düşen ortalama oral morfin eşdeğer dozu mg olarak belirlendi. Opiod doz hesaplamalarında oral morfin dönüşüm oranları oksikodon 0.75, hidromorfon 0.13, fentanil 0.01, oral/intravenöz 3/1olarak kabul edildi.[16] Opioid türü ve kullanım yolu belirlendi. Opioidlerin ağrı dışında kullanım endikasyonu varsa kaydedildi. Ağrı tedavisinde kullanılan invazif girişim insidansı belirlendi.

Hastaların demografik özelliklerinin, hastalığa ait bilgilerin ve analjezik kullanımının istatistiki değerlendirilmesinde ortalama, standart sapma ve toplam hasta sayısı üzerinden yüzde oranları kullanıldı.

Tablo 1. Demografik veriler, PPS, PPI, yatış süresi ve hastanede yatarken mortalite

Hasta sayısı (n=418)	
Yaş (yıl) (Ort.±SS)	61.2±15.1
Cinsiyet (E/K)	235/183
PPS (Ort.±SS)	41.2±12.5
PPI	5.4±2.7
PBK'de yatış süresi/gün (Ort.±SS) (min.-maks.)	9.4±10.8 (1–118)
Hastanede yatarken mortalite, n (%)	171 (41)

E: Erkek; K: Kadın; Ort.: Ortalama; SS: Standart sapma; PPS: Palyatif Performans Skoru; PPI: Palyatif Prognostik İndeks.

Tablo 2. PBK'de yatan hastalarda kanser tanısı (n=418)

Kanser türü	**n**	**%**
Gastrointestinal sistem	88	21
Akciğer	79	19
Genitoüriner sistem	63	15
Baş/Boyun	50	12
Pankreas	46	11
Meme	42	10
Hepatobiliyer	12	3
Diğer	21	5
Primeri bilinmeyen	17	4

PBK: Palyatif bakım kliniği.

Bulgular

2014 yılında PBK'de yatan 418 hastanın 183'ünün kadın, 235'inin erkek, yaş ortalamasının 61.2±15.1 (18–93) olduğu bulundu (Tablo 1). Hastaların tümü kan-

Tablo 3. PBK'de ağrı (n=418)

	n	%
PBK'ne yatışta öncelikli endikasyon olarak ağrı	284	68
Ağrı tipi;		
Somatik	176	42
Visseral	63	15
Nöropatik	75	18
Mikst	104	25
Ağrı etyolojisi;		
Kronik kanser ağrısı	318	76
Kronik kanser ağrısı + akut ağrı sendromları	75	18
Kronik kanser ağrısı + kanser dışı ağrı	25	6

PBK: Palyatif bakım kliniği.

Tablo 4. PBK'de ağrı medikasyonu (n=418)

	n	%
PBK'nde analjezik kullanımı	392	94
Analjezik türü;		
Güçlü opioid	272	65
Zayıf opioid	109	26
Nonopioid (NSAI, parasetamol)	351	84
PBK'nde adjuvan analjezik kullanımı	284	68
Adjuvan analjezik;		
Gabapentin/pregabalin	96	23
Sedatif	159	38
Steroid	134	32
Antidepresanlar	88	21
Antispazmotik	67	16

PBK: Palyatif bakım kliniği.

ser tanısı almıştı ve en fazla gastrointestinal sistem, akciğer ve genitoüriner sistem kanseri olan hastaların yatırıldığı kaydedildi (Tablo 2). PPS %41.2±12.5, PPI 5.4±2.7 olan hastaların ortalama yatış süresi 9.4±10.8 (minimum 1, maksimum 118 gün) ve hastanede yatarken mortalite oranı %41 olarak saptandı.

PBK'ne yatış endikasyonları içinde birçok faktör olmakla birlikte ilk sırada yer alan endikasyon %68 hastada kontrol altında olmayan ağrıydı. Hastalarda en fazla görülen dominant ağrı tipi %42 oranında somatik ağrı oldu; onu %18 nöropatik ağrı, %15 visseral ağrı ve %25 mikst tip ağrı takip etti. Ağrıya neden olan faktörler; %76 oranında sadece kansere bağlı kronik ağrı sendromları, %18 kronik kanser ağrısı varlığında yine kansere bağlı akut ağrı sendromları, %6 kanser ve kansere bağlı olmayan ağrı sendromlarının birlikteliği saptandı (Tablo 3).

Hastaların %86'sı PBK'ne yatıştan önce analjezik kullanıyordu. Yatıştan önce güçlü opioid kullanım oranının %48 olduğu saptandı. Yatış süresince güçlü opioid kullanılan hasta sayısı %65'e yükseldi; zayıf opioidlerin %26 hastada kullanıldığı, %9 hastada ise hiç opioid kullanılmadığı görüldü (Tablo 4). Hastaların %5'inde sadece NSAI ilaçlar ve/veya parasetamol kullanıldı, %4 hastada ise hiç analjezik kullanılmadı. Tüm hastaların %84' ünde NSAI ilaçlar ve/veya parasetamol opioidlere ek olarak veya tek başına kullanıldı. Parenteral morfinin %1 hastada sadece ağrı, %19 hastada sadece solunum sıkıntısının, %20 hastada

Tablo 5. PBK'de kullanılan günlük ortalama morfin eşdeğer dozu, opioid preparatları ve opioid kullanım yolu, nörolitik blok ve epidural/intratekal analjezi (n=418)

Opioid türü	n	%
Zayıf opioid		
Tramadol	109	26
Oral	42	10
İntravenöz	100	22
Aynı hastada tramadol oral ve iv preparatları kullanımı olası		
Güçlü opioid		
Morfin (subkutan, intratekal)	159	38
Fentanil (transdermal)	230	55
Oksikodon (oral hızlı etkili)	50	12
Hidromorfon (oral uzun etkili)	21	5
Aynı hastada birden fazla güçlü opioid preparatı kullanımı olası		
Günlük ortalama morfin eşdeğer dozu (mg), Ort.±SS (min.-maks.)	172±58 (40–328)	
Nörolitik blok	31	7
Epidural/intratekal analjezi	12	3

Ort.: Ortalama; SS: Standart sapma; PBK: Palyatif bakım kliniği.

hem ağrı hem de solunum sıkıntısının tedavisi için kullanıldığı saptandı. İnvazif nörolitik blokların (çölyak, hipogastrik vb.) 31 hastada yapıldığı, 12 hastada ise epidural/intratekal analjezi sağlandığı saptandı. PBK'nde kullanılan günlük ortalama morfin eşdeğer dozu, opioid preparatları ve opioid kullanım yolu, nörolitik blok ve epidural/intratekal analjezi uygulama sayıları Tablo 5'te gösterildi.

Tartışma

Bu çalışmada ileri evre kanser hastalarında ağrı prevelansı daha önce bildirilen çalışmalarla benzer şekilde yüksek bulundu.[17–19] Hastaların PBK'ne yatış öncesi analjezik kullanımı %86, güçlü opioid kullanımı ise %48 idi. Bu hastalarda öncelikli yatış endikasyonunun %68 oranında ağrı olduğu saptandı. Onbir Avrupa ülkesi ve İsrail'de yapılan bir çalışmada kanser hastalarının %56'sının son aylarda orta/şiddetli ağrı çektiği ve %69 ağrıya bağlı günlük aktivitelerde sınırlamaya neden olduğu bildirilmiştir.[20]

Düşük performans skoru ve yüksek mortalite oranı ile ileri evre ve terminal dönem hastaların çoğunlukta olduğu kliniğimizde kullanılan günlük ortalama oral morfin eşdeğer dozu 172 mg olarak bulundu. PBK'lerinde yatan hastalarda opioid kullanım dozları hakkında literatürde fazla veri elde edilemediği için karşılaştırma yapılamadı. Onkoloji servisinde yatan spesifik palyatif bakım desteği alan 238 kanser hastası üzerinde yapılan bir çalışmada, son 24 saatte hastaların %78.6'sında opioid kullanıldığı ve günlük oral morfin eşdeğer dozunun 57 mg olduğu bildirilmiştir.[21] Bir kanser hastanesindeki palyatif bakım konsültan servisinde, ağrı nedeniyle ayaktan veya diğer servislerde yatan hastalardan istenen konsültasyonlar üzerinden yapılan başka bir çalışmada günlük ortalama morfin eşdeğer dozu 107 mg olarak bulunmuştur. Bu çalışmada hastaların %15'i konsültasyon sonrası PBK'ne alınmış, %87'si hastaneden çıktıktan sonra palyatif bakım konsültan servisine veya palyatif bakım ünitesine yönlendirilmiş, hastaların klinik performansları, prognozları ve mortalite oranları bildirilmemiştir.[16] Yine bu çalışmada en fazla kullanılan opiodler %87 oranında morfin, %33 hidromorfon, %31 fentanil, %14 oksikodon ve %10 tramadol olup değişik kombinasyonlarda kullanılabilen bu opiodlerde en fazla tercih edilen kullanım yolu %86 ile oral yol olmuştur. Morfinin yavaş salınımlı formları, hidromorfon ve oksikodonun ise hızlı salınımlı formları daha fazla tercih edilmiştir. Nonopoid analjezik kullanımı %54, adjuvan analjezik kullanımı %43 olarak belirtilmiştir. Bu çalışma ile karşılaştırıldığında çalışmamızda günlük kullanılan opioid dozu daha fazla bulundu. Bu durum PBK'ne yatış endikasyonu olan hastaların daha kompleks ağrı sendromlarının olması ile açıklanabilir. Ülkemizde uzun yıllar morfinin sadece intravenöz formu kullanılmış olup hızlı etkili oral morfin preparatı son yıl içinde kullanıma sunulmuştur. Benzer şekilde oksikodonun hızlı etkili formu da morfinden kısa bir süre önce piyasaya verilmiştir. Hidromorfonun ise uzun etkili formu bulunmaktadır. Çalışmamızda da ülkemizdeki opioid çeşitliliğindeki azlığın sonuçları görülmektedir. Opioid preparatlarında hem hızlı etkili, hem de uzun etkili formların bulunmaması oral kullanımı azaltmaktadır. Transdermal fentanil kullanımının çalışmamızda %55 olarak yüksek bulunmasını, o dönemde oral morfin preparatlarının olmaması ile açıklayabiliriz. Transdermal fentanil, yüksek opioid dozlarının kullanılabilmesi, sabit analjezik kan konsantrasyonunun sağlanması ve oral ilaç kullanımı mümkün olmayan hastalardaki kullanım avantajlarına sahiptir. Ancak analjezik tedavinin başlangıcında doz titrasyonu yapılamaması ve stabil olmayan ağrıda karşılaşılan güçlükler kullanımını sınırlayan faktörlerdir. Yine hızlı etkili morfin preparatlarının olmaması bu çalışmada stabil olmayan ağrı ve kaçak ağrı tedavisinde parenteral morfin kullanımının daha fazla olması sonucunu doğurmuş olabilir. Çalışmamızda tramadol kullanımının da %26 ile daha önceki çalışma ile karşılaştırıldığında daha yüksek olduğu görülmektedir.[16] Morfin ve tramadolün parenteral kullanımının yüksekliğinde oral yol kullanımını sınırlayan terminal dönem hastaların yüksekliği de etkili oldu. Oral morfin preparatlarının olmaması opioid doz titrasyonunu da zorlaştırmaktadır. Bu nedenle zayıf opioidlerle doz arttırılarak, NSAI ve adjuvanlar analjezikler eklenerek, daha uzun süre zayıf opioidler kullanılarak güçlü opioidlere daha geç geçildiği düşünüldü. Çalışmamızda nonopioid analjezik kullanımı %84 ve adjuvan analjezik kullanımı %68 bulundu. Yine güçlü opioidlere geçişte gecikme nedeniyle nonopioid ve adjuvan analjezikler daha fazla kullanılmış olabilir.

PBK'mizde kanser ağrı tedavisinde, farmakolojik tedavi yanısıra prognozları da göz önünde bulundurularak endikasyonu olan hastalarda invazif ağrı yöntemleri de kullanılabilmektedir. Nörolitik bloklar ve lokal anesteziklerin de eklenmesiyle epidural/int-

ratekal kateter/port/pompa sistemleri kullanılarak opioid dozlarında anlamlı azalma ile birlikte daha iyi analjezik etkinlik ve daha iyi yaşam kalitesi sağlanabilmektedir.[22–27] Literatürde kanser hastalarına %8-11 oranında invazif girişim gereksinimi olabileceği, ancak uygun girişimlerin yapılabileceği merkezlerin olmaması veya hastaların bu merkezlere yönlendirilmesinde çok geç kalındığı bildirilmektedir.[28,29]

Terminal dönem kanser hastalarında farmakolojik ve invazif girişimlerin yanısıra ağrı palyasyonunda etkinliği gösterilmiş rehabilitasyon,[30–32] psikososyal,[33,34] ve manevi destek[35] gibi tamamlayıcı tedaviler de kullanılmalıdır. Hastanın ve ailesinin ağrı tedavisine aktif katılımı için eğitimleri de göz ardı edilmemelidir.[36] Bu şekilde palyatif bakımda tüm komponentleri ile ele alınan ağrı daha başarılı tedavi edilebilmektedir.[33] Biz de kliniğimizde eğitimli personel eksikliğine rağmen hastalarımızı psikososyal ve manevi olarak desteklemeye, hasta ve ailesinin ağrı tedavisine katılımını sağlamaya çalışmaktayız.

Ülkemizde sağlık sistemine yeni entegre olan palyatif bakım hizmetleri hızla yaygınlaşmaktadır. PBK'lerinde kompleks medikal ve psikososyal problemler içinde yaşam kalitesini en çok etkileyen semptom olan ağrının kontrolü oldukça önemlidir. Kanser ağrısında altın standart kabul edilen opioidlerin kullanımı palyatif bakımda da başarı kriteri olarak değerlendirilmektedir.[37]

Morfin tüketimi gelişmiş ülkelerle karşılaştırıldığında ülkemizde oldukça azdır. 2010 yılında kişi başına 14.3 mg morfin eşdeğeri kullanılmıştır. Bu miktar da kullanılması gereken opioid analjezik miktarının sadece %7'sini oluşturmaktadır.[38] Öncelikle palyatif bakım hizmeti veren sağlık personeli olmak üzere tüm sağlık personelinin ağrı tedavisi ve opioid kullanımı hakkında eğitimi ile ancak etkin bir palyatif bakım hizmeti verilebilir.

Kanser ağrı tedavi standartlarını oluşturan kılavuzlar doğrultusunda doz titrasyonu yapabilmek, analjezik etkinliği arttırabilmek ve kontrol edilemeyen yan etkiler için farklı yol ve formlarda opioidlerin kullanılması gerekmektedir.[2,3,39,40] Bu nedenle ülkemizde opioidlerin çeşitlendirilmesinin ve bürokratik güçlüklerin giderilmesinin ivedilikle çözümlenmesi gerektiği sonucuna varıldı.

Yazar(lar) ya da yazı ile ilgili bildirilen herhangi bir ilgi çakışması (conflict of interest) yoktur.

Hakem değerlendirmesi: Dış bağımsız.

Kaynaklar

1. National Institutes of Health Symptom Management in Cancer: Pain, Depression, and Fatigue. Bethesda, MD.: National Institutesof Health; 2002. Available at:http://consensus.nih.gov/2002/2002CancerpaINDepressionFtiguesos022main.htm. Accessed November 1, 2010.
2. American Pain Society (APS). Principles of Analgesic Use in the Treatmentof Acute Pain and Cancer Pain. 6th ed. Glenview, IL: American Pain Society; 2008.
3. National Comprehensive Cancer Network. Clinical Practice Guidelines in Oncology for Adult Cancer Pain.V.1.2010. Fort Wasington, PA: National Comprehensive Cancer Network; 2010. Available at: www.nccn.org. Accessed November 1, 2010.
4. Breuer B, Fleishman SB, Cruciani RA, Portenoy RK. Medical oncologists' attitudes and practice in cancer pain management: a national survey. J Clin Oncol 2011;29(36):4769–75.
5. Maier C, Nestler N, Richter H, Hardinghaus W, Pogatzki-Zahn E, Zenz M, et al. The quality of pain management in German hospitals. Dtsch Arztebl Int 2010;107(36):607–14.
6. Dy SM, Asch SM, Naeim A, Sanati H, Walling A, Lorenz KA. Evidence-based standarts for cancer pain management. J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol 2008;26:3879–85.
7. Akashi M, Yano E, Aruga E. Under-diagnosis of pain by primary physicians and late referral to a palliative care team. BMC Palliat Care 2012;11:7.
8. Dalkin SM, Jones D, Lhussier M, Cunningham B. Understanding integrated care pathways in palliative care using realist evaluation: a mixed methods study protocol. BMJ Open 2012;2(4).
9. Elliott TE, Elliott BA. Physician attitudes and beliefs about use of morphine for cancer pain. J Pain Symptom Manage 1992;7(3):141–8.
10. Elliott TE, Murray DM, Elliott BA, Braun B, Oken MM, Johnson KM, et al. Physician knowledge and attitudes about cancer pain management: a survey from the Minnesota cancer pain project. J Pain Symptom Manage 1995;10(7):494–504.
11. Ferrell B, Virani R, Grant M, Vallerand A, McCaffery M. Analysis of pain content in nursing textbooks. J Pain Symptom Manage 2000;19(3):216–28.
12. Rabow MW, Hardie GE, Fair JM, McPhee SJ. End-of-life care content in 50 textbooks from multiple specialties. JAMA 2000;283(6):771–8.
13. Agency for Health Care Policy and Research. Clinical Practice Guideline for Cancer Pain Management. Rockville, MD: US Departement of Healthand Human Services; 1994.
14. 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;25(6):519–27.

15. Gordon DB, Pellino TA, Miaskowski C, McNeill JA, Paice JA, Laferriere D, et al. A 10-year review of quality improvement monitoring in pain management: recommendations for standardized outcome measures. Pain Manag Nurs 2002;3(4):116–30.
16. Erlenwein J, Geyer A, Schlink J, Petzke F, Nauck F, Alt-Epping B. Characteristics of a palliative care consultation service with a focus on pain in a German university hospital. BMC Palliat Care 2014;13:45.
17. Yamaguchi T, Narita M, Morita T, Kizawa Y, Matoba M. Recent developments in the management of cancer pain in Japan: education, clinical guidelines and basic research. Jpn J Clin Oncol 2012;42(12):1120–7.
18. Strömgren AS, Groenvold M, Petersen MA, Goldschmidt D, Pedersen L, Spile M, et al. Pain characteristics and treatment outcome for advanced cancer patients during the first week of specialized palliative care. J Pain Symptom Manage 2004;27(2):104–13.
19. Hwang SS, Chang VT, Cogswell J, Alejandro Y, Osenenko P, Morales E, et al. Study of unmet needs in symptomatic veterans with advanced cancer: incidence, independent predictors and unmet needs outcome model. J Pain Symptom Manage 2004;28(5):421–32.
20. Breivik H, Cherny N, Collett B, de Conno F, Filbet M, Foubert AJ, et al. Cancer-related pain: a pan-European survey of prevalence, treatment, and patient attitudes. Ann Oncol 2009;20(8):1420–33.
21. Radha Krishna LK, Poulose JV, Tan BS, Goh C. Opioid use amongst cancer patients at the end of life. Ann Acad Med Singapore 2010;39(10):790–7.
22. Joshi M, Chambers WA. Pain relief in palliative care: a focus on interventional pain management. Expert Rev Neurother 2010;10(5):747–56.
23. Lundborg C, Dahm P, Nitescu P, Biber B. High intrathecal bupivacaine for severe pain in the head and neck. Acta Anaesthesiol Scand 2009;53(7):908–13.
24. Brogan SE, Winter NB. Patient-controlled intrathecal analgesia for the management of breakthrough cancer pain: a retrospective review and commentary. Pain Med 2011;12(12):1758–68.
25. Reif-Gintl T, Ilias W. Palliative therapy in bronchial carcinoma--implanted delivery system and ports. [Article in German] Wien Med Wochenschr 2008;158(23-24):729–34. [Abstract]
26. Plancarte R, Guajardo-Rosas J, Reyes-Chiquete D, Chejne-Gómez F, Plancarte A, González-Buendía NI, et al. Management of chronic upper abdominal pain in cancer: transdiscal blockade of the splanchnic nerves. Reg Anesth Pain Med 2010;35(6):500–6.
27. Süleyman Ozyalçin N, Talu GK, Camlica H, Erdine S. Efficacy of coeliac plexus and splanchnic nerve blockades in body and tail located pancreatic cancer pain. Eur J Pain 2004;8(6):539–45.
28. Cope DK, Zhao Z. Interventional management for cancer pain. Curr Pain Headache Rep 2011;15(4):237–43.
29. Joshi M, Chambers WA. Pain relief in palliative care: a focus on interventional pain management. Expert Rev Neurother 2010;10(5):747–56.
30. Bloch R. Rehabilitation medicine approach to cancer pain. Cancer Invest 2004;22(6):944–8.
31. Raphael J, Hester J, Ahmedzai S, Barrie J, Farqhuar-Smith P, Williams J, et al. Cancer pain: part 2: physical, interventional and complimentary therapies; management in the community; acute, treatment-related and complex cancer pain: a perspective from the British Pain Society endorsed by the UK Association of Palliative Medicine and the Royal College of General Practitioners. Pain Med 2010;11(6):872–96.
32. Cormier JN, Askew RL, Mungovan KS, Xing Y, Ross MI, Armer JM. Lymphedema beyond breast cancer: a systematic review and meta-analysis of cancer-related secondary lymphedema. Cancer 2010;116(22):5138–49.
33. National Comprehensive Cancer Network. Clinical Practice Guidelines in Oncology: Distress Management. V. 1.2010. Fort Washington, PA: National Comprehensive Cancer Network; 2010. Available at: www.nccn.org. Accessed November 2, 2010.
34. Cassileth BR, Keefe FJ. Integrative and behavioral approaches to the treatment of cancer-related neuropathic pain. Oncologist 2010;15 Suppl 2:19–23.
35. Puchalski C, Ferrell B, Virani R, Otis-Green S, Baird P, Bull J, et al. Improving the quality of spiritual care as a dimension of palliative care: the report of the Consensus Conference. J Palliat Med 2009;12(10):885–904.
36. Chochinov HM, Breitbart W. Handbook of Psychiatry in Palliative Medicine. New York, NY: Oxford University Press; 2009.
37. Seya MJ, Gelders SF, Achara OU, Milani B, Scholten WK. A first comparison between the consumption of and the need for opioid analgesics at country, regional, and global levels. J Pain Palliat Care Pharmacother 2011;25(1):6–18.
38. Duthey B, Scholten W2. Adequacy of opioid analgesic consumption at country, global, and regional levels in 2010, its relationship with development level, and changes compared with 2006. J Pain Symptom Manage 2014;47(2):283–97.
39. World Health Organization. Access to Controlled Medications Programme: Framework. Geneva. Switzerland: World Health Organization; 2007. Available at: htpp.//www.who.int/medicines/areas/quality_safety/Framework_ACMP_withcover.pdf. Accessed November 2, 2010.
40. National Institute for Health and Clinical Excellence: Guidance . Opioids in Palliative Care: Safe and Effective Prescribing of Strong Opioids for Pain in Palliative Care of Adults. Cardiff (UK): National Collaborating Centre for Cancer (UK); 2012.