

UNIVERZITET U BANJALUCI
MEDICINSKI FAKULTET

HRONIČNA KANCERSKA BOL
Seminarski rad

Mentor:
Doc. Dr Lj. Božić Majstorović

Specijalizant:
Irma Ovčina

Banjaluka, maj 2022. godine

SADRŽAJ

1. Uvod.....	3
2. Karakteristike boli.....	3
2.1. Intenzitet.....	3
2.2. Lokalizacija.....	3
2.3. Bolni sindromi.....	4
2.4. Vrijme i vremenska lokalizacija.....	4
3. Patofiziologija kancerske boli.....	4
3.1. Neuropatska bol.....	4
4. Terapija.....	5
5. Farmakološki aspekti analgetika.....	8
6. Reference.....	11

1. Uvod

Prema definiciji Međunarodne asocijacije za proučavanje boli, bol se definiše kao neugodno senzorno i emocionalno iskustvo povezano sa stvarnim ili potencijalnim oštećenjem tkiva ili opisano u odnosu na takvo oštećenje. Kancerska bol (KB) ili bol povezana s rakom razlikuje bol koju doživljavaju pacijenti s rakom od one koju doživljavaju pacijenti bez malignih bolesti. [1] Ovo i jeste simptom od kojeg pacijenti najviše strahuju. Budući da KB nije homogen entitet, individualna procjena boli ključna je za postizanje zadovoljavajućeg liječenja. [2] Ne kupirana bol otežava svakodnevni život i aktivnosti, utiče na motivaciju, interakciju u svakodnevnoj okolini i cjelokupni kvalitet života. [3] Sve veći broj studija dokazuje da su kvaliteta života i preživljavanje povezani s ranom i učinkovitom palijativnom njegom, uključujući prije svega liječenje boli. [4]

2. Karakteristike boli

Procjena je ključna za karakterizaciju boli što igra važnu ulogu za sprovođenje određenih terapijskih modaliteta. Kvalitetna anamneza i klinički pregled vrlo su važni za procjenu boli. Karakteristike boli kao što su intenzitet, zračenje, trajanje, vremenske varijacije, kvalitet, provokativni i ublažavajući faktori, su značajne karakteristike koje će ordinirajućeg ljekra usmjeriti ka određenoj terapiji. Upotreba olakšice kao što je **SOCRATES** korisna je u svakodnevnoj praksi (*Site*-mjesto, *Onset*-početak, *Character*-karakter, *Radiation*-propagacija, *Associated factors*-povezani faktori, *Timing*-vrijeme, *Exacerbating/relieving factors*-pogoršavajući/olakšavajući faktor i *Severity*-ozbiljnost). [5]

2.1. Intenzitet

Intenzitet je jedna od najrelevantnijih karakteristika boli, koja se također smatra zlatnim standardom za procjenu boli. Za mjerenje intenziteta koriste se različite metode, a jedna od najčešćih je *Numerical Rating Scale* (NRS), odnosno numerička skala ocjenjivanja. [6] Raspon koji se najčešće koristi je 0-10. Nula obično predstavlja bezbolno stanje, dok gornja granica predstavlja „najgoru bol ikada moguću“. Prema vojoj skali, postoje tri kategorije: blaga (NRS 1–4), umjerena (5–6) i teška (7–10). [7] NRS pokazale su visoke korelacije s drugim alatima za procjenu boli, kao i dobru usklađenost [8-9].

2.2. Lokalizacija

Prema svom anatomskom položaju karcinom može zahvatiti bilo koje tkivo, uključujući visceralne organe, kosti, meko i nervno tkivo. Nije neuobičajeno da onkološki bolesnici, osobito kada je bol povezana s metastatskim karcinomom. [10]

2.3. Bolni sindromi

S obzirom na kliničke prezentacije, moguće je definisati specifične sindrome boli. Identifikacija sindroma usmjerava dalje terapijske postupke. [11] Radna grupa bobe protiv maligniteta klasifikovala je sindrome koji mogu biti:

- Bol mukozitisa, faringitisa i ezofagitisa
- Bol kosti
- Bol opstrukcije crijeva
- Neuropatska bol [12]

Tretman specifičnih sindroma će biti u naknadnom poglavlju razmatran.

2.4. Vrijeme i vremenska varijacija

Tradicionalno se bol dijeli na akutnu i hroničnu, a pod pojmom hronične boli se podrazumijeva trajna ili ponavljana bol koja traje duže od tri mjeseca. Kod KB teško je napraviti razliku između akutne i hronične. [13] Što se tiče vremenskih varijacija, KB može biti kontinuirana, takođe poznata kao „pozadinska“ bol. Kod ovih pacijenta pozant je termin „probojna“ bol (PB) koja podrazumijeva pojačavanje intenziteta boli kod inače stabilne hronične boli. [14] Radna grupa je 2016. godine koja smatra da PB nije samo egzacerbacija boli i pojačavanje boli. Ključne tačke PB su: koncept pojačanog intenziteta pozadinske boli s epizodičnom ili prolaznom prirodom događaja, koji je često povezan s precipitirajućim reverzibilnim faktor poput kretanja i dovodi do potrebe promjene terapije kako bi se postigla adekvatna kontrola bazalne boli. [15]

3. Patofiziologija kancerske boli

Mehanizmi koji dovode do razvoja boli kod karcinoma su kompleksni, a uključuju niz promjena na ćelijskom nivou koje su posljedica proliferacije i progresije karcinoma. U patofiziološkom smislu, KB može biti nociceptivna ili neuropatska. **Nociceptivna bol** je bol koja je posljedica stimulacije nociceptora zbog stvarnog ili prijetjećeg oštećenja ne-neuralnih tkiva i može se dalje klasifikovati na somatsku i visceralnu, ovisno o stepenu zahvaćenih struktura. [16] Svaka bol uzrokovana lezijom ili oštećenjem somatosenzornog živčanog sustava smatra se **neuropatskom** (NP). Često KB može biti mješovite patofiziologije, uključujući nociceptivnu i neuropatsku komponentu. [17]

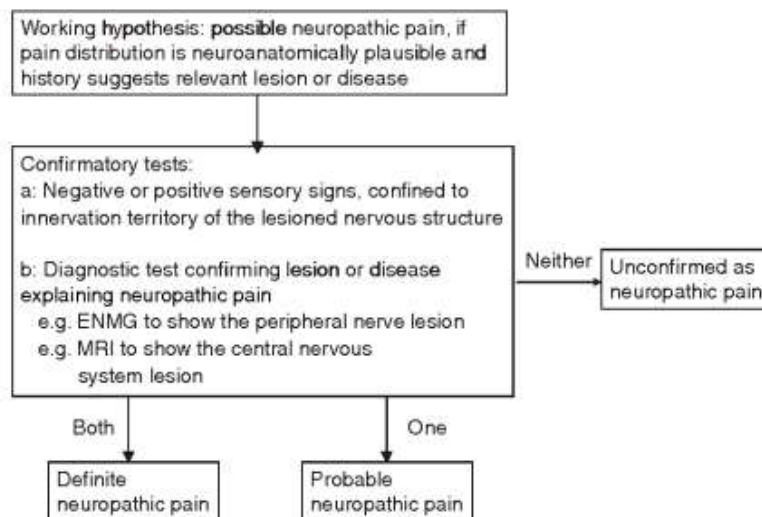
3.1. Neuropatska bol

NP prisutna je u kod oko 19% kod osoba koje boluju od karcinoma, a oko 39% ako su uključeni i bolesnici s miješanom boli. [18] Utvrđivanje prisutnosti NP nije uvijek jednostavno jer ne postoji

specifičan dijagnostički alat za postavljanje dijagnoze ove vrste boli. Na osnovu navođenja ciljanih deskriptora od strane pacijenta kao što su pečenje, žarenje, trnjenje i smanjena osjetljivost pripisuju se NP. Postoje uputnici koji olakšavaju procjenu, kao što je to DN4. [19]

Godine 2008. *NeuPSIG* je predložio je algoritam koji olakšava donošenje odluka o prisutnosti neuropatske boli. Predložena su četiri kriterijuma:

1. istorija relevantne neurološke lezije ili bolesti, uključujući deskriptore boli, što ukazuje na to da je bol povezana s neurološkom lezijom, a ne drugim uzrocima;
2. raspodjela boli neuroanatomski vjerodostojna
3. bol povezana s prisutnošću senzornih znakova u istom neuroanatomski vjerojatnom;
4. dijagnostičke pretrage koje potvrđuju leziju ili bolest somatosenzornog sistema, objašnjavajući bol koju pacijent opisuje.[20]



Slika broj 1: Algoritam *NeuPSIG*

Verifikovanje NP je vrlo važno, zbog uvođenja novih terapijskih modaliteta, kao što su: glukokortikoidi, antidepresivi i antikonvulzivi te sami opioidi. [21]

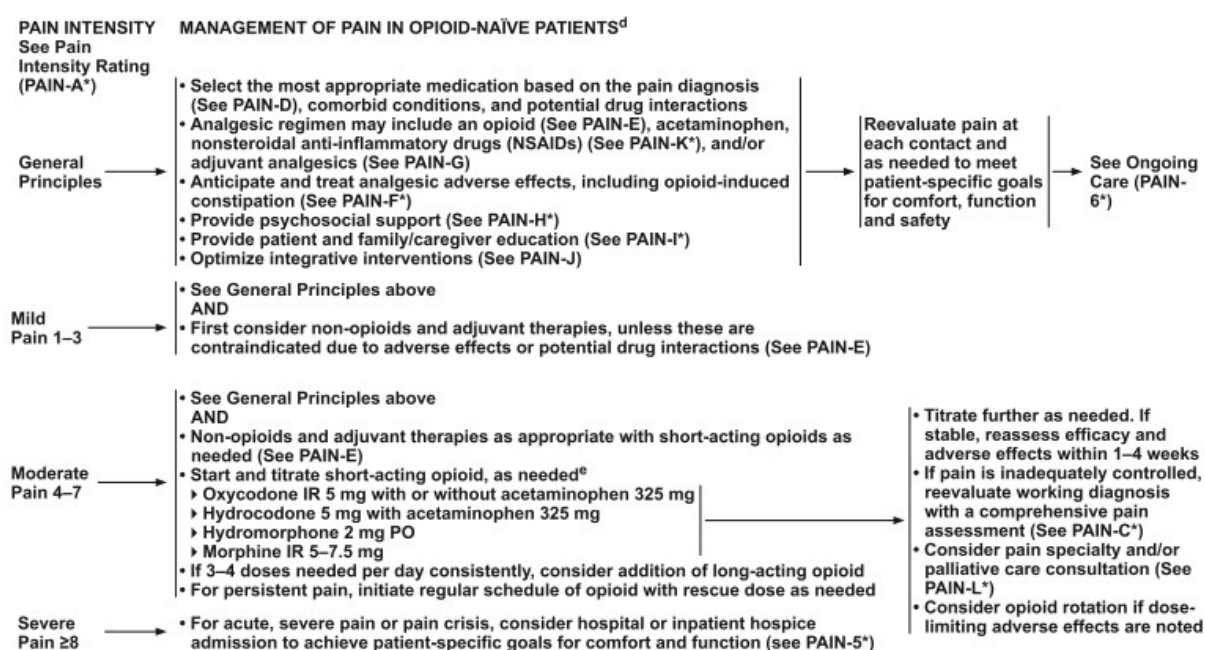
4. Terapija:

Prilikom liječenja kancerske boli, težimo ka postizanju cilja, a to jeste adekvatan ishod u 5 dimenzija, koji se nazivaju i „5 As“:

- Analgezija: optimizirajte analgeziju (ublažavanje boli)
- Aktivnosti: optimizirajte aktivnosti svakodnevnog života (psihosocijalno funkcioniranje)
- Štetni učinci: neželjena desjstva svesti na minimum

- Aberantno uzimanje droga: izbjegavajte nekontrolisano uzimanje droga (ishodi povezani s ovisnošću)
- Afekt: odnos između boli i raspoloženja [12]

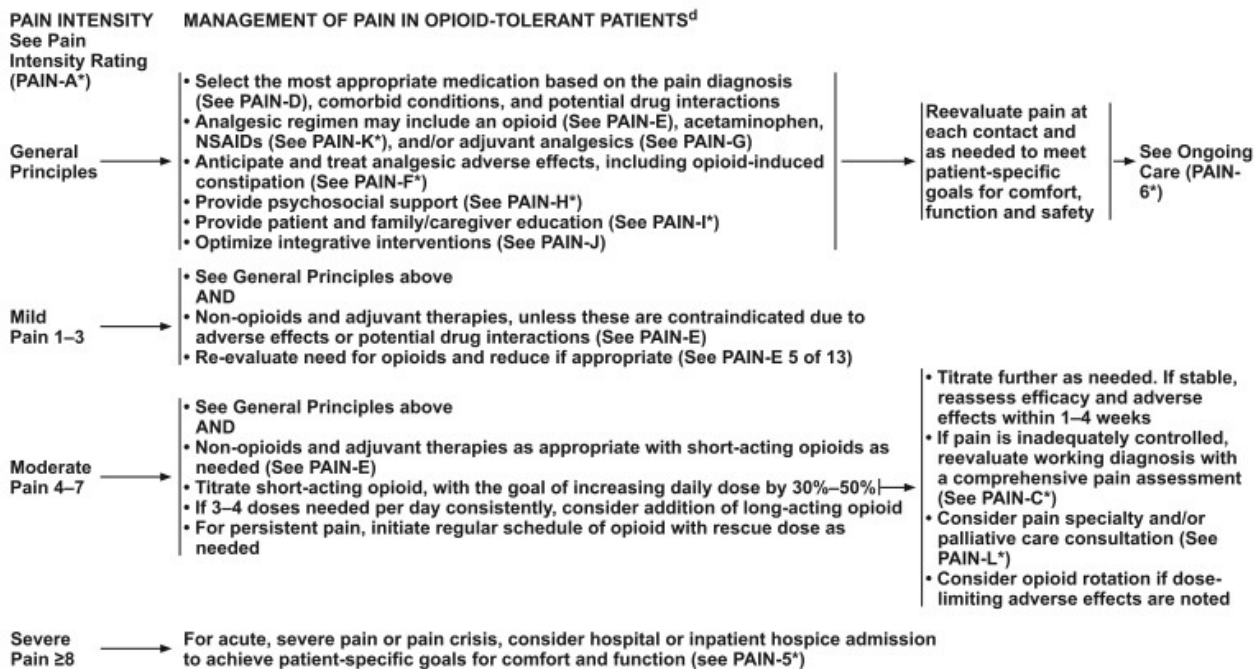
Algoritam za uvođenje analgetika uzima u obzir da li su prethodno koristili opioide ili su opioid naivni. Pacijenti koji su tolerantni na opioide su oni koji hronično uzimaju opioide, a prema definiciji FDA to su “pacijenti koji uzimaju najmanje 60 mg oralnog morfina dnevno, 25 mcg transdermalnog fentanila na sat, 30 mg oralnog oksikodona dnevno, 8 mg oralnog hidromorfona dnevno, 25 mg oralnog oksimorfona na dan ili ekvivalentsku dozu drugog opioida tokom jedne sedmice ili duže”. [22] S toga, pacijenti koji su uzimali manje opioida od navedenog, smatraju se opioid naivnim.



Slika broj 2: Algoritam uvođenja terapije kod opioid naivnih pacijenata

Pored navedenog, jedan entitet treba izdvojiti **onkološka urgencija** koja se definiše kao po život opasan događaj koji je direktno ili indirektno povezan karcinomom ili liječenjem karcinoma. Ona podrazumijeva: bol zbog preloma kosti, epiduralne ili leptomeningealne metastaze, bol povezana s infekcijom ili perforiran viseralni omotač.

Za pacijente koji su opioid naivni i koji imaju blagi intenzitet boli (1-3), treba razmotriti liječenje nepioidnim analgeticima uz adjuvantne ukoliko je potrebno. Oni kojima je intenzitet boli umjeren (4-7) indikovano je uvoditi neopioidne i adjuvantne uz titraciju kratkodjelujućih opioida prema potrebi. Put primjene opioida (oralni ili intravenski) odlučuje se na osnovu onoga što najbolje odgovara trenutnom stanju pacijenta.



Slika broj 3: Algoritam uvođenja analgetika kod opioid tolerantnih pacijenata

Bolesnici koji su tolerantni na opioide koji imaju blagu bol (1-3) trebaju nastaviti primati neopioidne i adjuvantnu terapiju prema potrebi. Oni koji imaju umjerenu bol (ocjena, 4-7) trebaju nastaviti s nepioidnom i adjuvantnom terapijom, a prema potrebi uvoditi kratkodjelujuće opioide. Opioide kratkog djelovanja treba titrirati s ciljem povećanja dnevne doze za 30% – 50% dok se ne postigne ublažavanje boli. U slučaju pojave neželjenih dejstava uzrokovanih opioidima, neophodno je započeti i terapiju za ublažavanje istih. Ono na šta se stavlja akcenat jeste primjena profilaktički laksativa zbog potencijalnog smanjenja motiliteta crijeva.

Bolesnicima s hroničnom perzistentnom boli potrebno je davati opioide sa produženim oslobađanjem ili dugotrajnim uz "doze za spašavanje" za upravljanje probojnom boli. Doza za spašavanje obično je ekvivalentna 10-20% ukupne dnevne potrošnje opioida i može se davati svakih sat vremena po potrebi tokom egzacerbacije boli. Opioidi s brzim početkom i kratkim trajanjem preferiraju se kao doze za spašavanje. Liječenje specifičnih sindroma boli kod boobljelih od karcinoma prikazan je na slici broj 4.

[12]

MANAGEMENT STRATEGIES FOR SPECIFIC CANCER PAIN SYNDROMES

Moderate to severe cancer pain is treated with opioids as indicated (PAIN-3 and PAIN-4); these interventions are meant to complement opioid management. Adjuvant analgesics are used depending on the pain diagnosis, comorbidities, and potential for drug interactions. Integrative interventions should also be optimized. (See PAIN-J)

- Pain from mucositis, pharyngitis, and esophagitis:
 - ▶ Gabapentin
 - ▶ Cryotherapy
 - ▶ Local anesthetic formulations/oral care protocols
 - ▶ For more information, see <https://www.ons.org/pep/mucositis>
- Bone pain without oncologic emergency:
 - ▶ NSAIDs, acetaminophen, or steroids^a
See Non-Opioid Analgesic (Nonsteroidal Anti-Inflammatory Drugs [NSAIDs] and Acetaminophen) Prescribing (PAIN-K*)
 - ▶ Consider bone-modifying agents (eg, bisphosphonates, denosumab).
 - ▶ Diffuse bone pain: Consider hormonal therapy or chemotherapy, corticosteroids^a, and/or systemic administration of radioisotopes.
 - ▶ Local bone pain:
 - ◊ Consider local RT, nerve block (eg, rib pain), vertebral augmentation, or radiofrequency ablation.
 - ◊ Assess for impending fracture with plain radiographs.
 - ▶ Consider physical medicine evaluation.
See Specialty Consultations for Improved Pain Management (PAIN-L*)
 - ▶ Consider orthopedic consultation for stabilization, if feasible.
 - ▶ Consider referral to a pain specialist for interventional consultation. See Interventional Strategies (PAIN-M)
- Bowel obstruction
 - ▶ Evaluate etiology of bowel obstruction. If resulting from cancer, consider surgical intervention.
 - ▶ For medical management of partial bowel obstruction, consider corticosteroids^a and/or metoclopramide.
 - ▶ Palliative management of bowel obstruction could include bowel rest, nasogastric suction (or percutaneous gastrostomy drainage), corticosteroids,^a H2 blockers, anticholinergics (ie, scopolamine, hyoscyamine, glycopyrrolate), and/or octreotide.
- Nerve pain
 - ▶ Nerve compression or inflammation:
 - ◊ Trial of corticosteroids^a
 - ▶ Neuropathic pain:
 - ◊ Trial of antidepressant, see (PAIN-G) and/or
 - ◊ Trial of anticonvulsant, see (PAIN-G) and/or
 - ◊ Consider trial of topical agent, see (PAIN-G)
 - ◊ For refractory pain, consider referral to a pain specialist and/or the use of interventional strategies.
See Interventional Strategies (PAIN-M)
- Painful lesions that are likely to respond to antineoplastic therapies:
 - ▶ Consider trial of radiation, hormones, or chemotherapy.
- For severe refractory pain in the imminently dying, consider palliative sedation (see NCCN Guidelines for Palliative Care¹).

Slika broj 4: Algoritam liječenja specifičnih bolnih sindroma

5. Farmakološki aspekti analgetika

Acetaminofen: Posjeduje antipiretsko i analgetsko dejtvo, dok nema antiinflamatorno. U prtoklom periodu razmatrao se *risk-benefit* ovih lijekova. Zbog hepatotoksičnosti stavljena je mjera opreza te je maksimalna dnevna doza 3g. [23,24]

Nesteroidni antiinflamatorni lijekovi (NSAIL): Uzrokuju analgeziju blokiranje sinteze prostaglandina. Doza ibuprofena je 400-600 mg x4 (do 3200 mg/24h), diklofenak 50-75 mg 2-4x dnevno (do 200 mg/dan). Poznata neželjena dejstva jesu u gastrointestinalnom traktu, od dispepsije pa do krvarenja iz ulceracija sluznice. Sa oprezom se treba propisivati kod pacijenata starijih od 60 godina, kako zbog već narušene bubrežne funkcije, tako i zbog upotrebe nefrotoksičnih lijekova i hemoterapije kao ima nefrotoksična dejstva. Poseban oprez se nalaže kod pacijenata sa srčanom slabosti i hipertenzijom. Preporučuje se obustava NSAIL kod dekompenzacije. [25] Kod pacijenata sa povećanim kardiovaskularnim rizikom preporučuje se upotreba naproksena (1 g/24 h) ili niske doze ibuprofena (<1200 mg/24 h). [26]

Adjuvantni anagletici: Koriste se u kombinaciji i omogućavaju korištenje nižih doza analgetika radi smanjenja rizika od pojave neželjenih dejstava. Ovdje spadaju: antikonvulzivi (gabapentin, pregabalin), antidepresivi (npr. selektivne inhibitore ponovne pohrane serotonina [SSRI], inhibitori ponovnog preuzimanja serotonina-noradrenalina), glukokortikoidi, antidepresivi i lokalni

anestetici/topikalna sredstva (npr. lokalni lidokainski flaster). Obično se koriste za ublažavanje boli u kostima, neuropatske boli i visceralne boli. Posebno su važni u liječenju neuropatske boli. [27]

Morfij: dostupan u različitim oblicima: oralna, parenteralna i rektalna primjena. Uprkos svemu, oralna primjena je preferirana. Inicijalna oralna doza od 5 do 15 mg oralnog kratkodjelujućeg morfij sulfata ili ekvivalenta preporučuje se pacijentima koji su opioid naivni. Bolesnici koji imaju jaku bol neophodna je parenteralna primjena. Ako se daje parenteralno, ekvivalentna doza je jedna trećina oralne doze. Početna doza od 2 do 5 mg intravenoznog morfin sulfata ili ekvivalenta preporučuje se za pacijente koji nisu uzimali opioide. [28]

Fentanil: opioid koji se može primijeniti: parenteralnim, spinalnim, transdermalnim, transmukoznim, bukalnim i intranazalnim putem. Transdermalni fentanil se tek preporučuje kada se bol ne može kontrolisati drugim opioidima. Obično je lijek izbora za pacijente koji ne mogu gutati, bolesnike s slabom podnošljivošću morfija i bolesnike s lošom saradnjom. [29]

Hidrokodeon: postoje naznake da može biti podjednako potentan sa oralnim morfijem, ali za to su potrebna još adekvatna istraživanja. Hidrokodeon je dostupan u formulacijama sa trenutnim otpuštanjem u kombinaciji sa acetaminofenom ili ibuprofenom. Dostupni su hidrokodeon dugodjelujući, koji su kao monoterapija. [30]

Kodein: ima oskudno analgetsko dejstvo. Značajno je naglasiti da se metaboliše u jetri pod dejstvom CYP2D6 koji pokazuje polimorfizam te je moguće da kod pojedinih osoba nema nikakvo analgetsko dejstvo. Suprotno tome oni koji ga brzo metabolizuju mogu da imaju toksične efekte. [30]

Hidromorfon: ima slične osobine kao morfij i dostupan je u: tabletama, tečnom obliku, čepićima i parenteralnim oblicima. Postoje dokazi da metabolit hidromorfona može izazvati opioidnu neurotoksičnost, uključujući mioklonus i hiperalgeziju. Preporučuju se u dozi 10-40 mg na 12h. [30]

Oksikodon i oksimorfon: dostupan je u obliku brzog i sporog oslobađanja, kao i u kombinaciji sa acetaminofenom i naloksonom. [30]

Tramadol i tapentadol: su atipični opioidi s dvostrukim mehanizmom djelovanja na opioidne receptore i ponovnim preuzimanjem neurotransmitera. Indikovani su za liječenje umjerene do jake boli. Preporučena maksimalna dnevna doza od 400 mg za brzo oslobađajuće formulacije (100 mg 4x dnevno) ili 300 mg/dan za dugodjelujuće formulacije. Kod starijih osoba i osoba sa jetrenom i bubrežnom slabosti neophodna je manja doza. Jačina dejstva je oko 1/10 dejstva morfija.

Tapentadol je opioid koji se veže na mu-opioidni receptor i inhibiše ponovno preuzimanje norepinefrina. Koristi se za liječenje umjerene do jake boli, kao i za neuropatsku bol. Tipične doze počinju od 50 do 100 mg oralno svaka 4 sata prema potrebi, s maksimalnom dnevnom dozom od 500 mg/24h za dugodjelujuće ili 600 mg/24h za kratkodjelujuće. [30]

Opioid Agonists	Parenteral Dose	Oral Dose	Factor (IV to PO)	Duration of Action¹³
Morphine ^{4,5}	10 mg	30 mg	3	3–4 h
Hydromorphone ⁴	1.5 mg	7.5 mg	5	2–3 h
Fentanyl ⁶	0.1 mg	–	–	–
Methadone ^{7,8}	–	–	–	–
Oxycodone	–	15–20 mg	–	3–5 h
Hydrocodone ⁹	–	30–45 mg	–	3–5 h
Oxymorphone	1 mg	10 mg	10	3–6 h
Codeine ^{4,10}	–	200 mg	–	3–4 h
Tramadol ¹¹	100 mg	300 mg	3	–
Tapentadol ¹²	–	75–100 mg	–	–

Slika broj 5: Doziranje opioidnih analgetika

Ukoliko je bol kupiran ili umanjen za više od 50% propisati istu dozu svaka 4 sata. Neophodno je osigurati terapiju za iznenadni bol koja iznosi 10-20% efektivne 24-satne per oralne doze morfija koja se može ponoviti u intervalu od 1 sata. Ako se bol javi pri određenim aktivnostima (određeni pokreti), uzeti pojedinačnu dozu 30 minuta prije toga. Reevaluacija je neophodna nakon 7 dana, a zatim nakon svake posjete. Ukoliko je bol bez promjena ili smanjen za manje od 50% doza se povećava do postizanja zadovoljavajućeg efekta.

Titracija analgetika se obavlja prema principu da se manje doze povećavaju za 50%, a veće za 30% (5 mg, 10 mg, 15 mg, 20 mg, 30 mg, 45 mg, 60 mg, 75 mg, 90 mg).

Isključivanje analgetika: Prva dva dana dajemo 50% dotadašnje dnevne doze, a svaka naredna 2 dana smanjujemo dnevnu dozu za 25% dok se ne dostigne dnevna doza od 30 mg. Nakon toga se morfin može potpuno isključiti.

Neželjena dejstva opioida:

- **Opstipacija:** Kod uključivanja morfina potrebno je odmah početi sa prevencijom opstipacije, a to su: povećati unos tečnosti i vlakana, podsticati kretanje koliko je moguće, stimulatívni laksativi uz omekšivače stolice. Ako se opstipacija razvije: titirati laksative do maksimalne doze, razmotriti koanalgetike radi smanjenje doza opioida, razmotriti upotrebu laktuloze, a potom prokinetički agensi (metoklopramid)
- **Mučnina:** Pošto je najčešće prolaznog karaktera, redovna profilaksa nije neophodna, U slučaju pojave neophodno je uvesti antiemetik. Ukoliko se mučnina razvije: razmotriti druge uzroke kao što su: opstipacija, CNS patologija, hemoterapija, iradijacija, hiperkalcemija. Prilikom uvoenja koriste se sedam dana, potom po potrebi. Ako traje duže od sedam dana: razmotriti uzroke, promijeniti vrstu opijata, razmotriti upotrebu koanalgetika kako bi se smanjila doza opoida, razmotriti uključivanje 5HT3 antagonisata (granisetron, ondasetron).

- Sedacija: Pospanost je uobičajena popratna pojava na početku davanja morfija, koja je prolaznog karaktera. Neophodno je započeti sa opioidima prema preporučenim dozama, čak i niže vrijednosti kod starijih osoba. Ako je potrebno, dozu opoida povećavati postepeno za 25-50%. Ukoliko sedacija traje više od jedne sedmice: Ustanoviti moguće druge uzroke sedacije (CNS patologiju, sedativi, hiperkalcemija, sepsa), razmotriti promjenu vrste opoida, razmotriti upotrebu koanalgetika, kako bi se smanjila doza opoida, razmotriti upotrebu manjih, a češćih doza opoida.
- Depresija disanja: Terapija je potrebna ako je frekvencija disanja manja od 8-10 u minuti ili u slučaju pojave poremećaja svijesti. Nalokson je lijek izbora za respiratornu depresiju izazvanu medicinskom upotrebom opoida. U ovim okolnostima treba dati dozu od 100-200 mcg intravenski, s dodavanjem 100 mcg svake 2 minute, dok se ne uspostavi zadovoljavajuća respiratorna funkcija. (0,4 mg u 10 ml 0,9% NaCl- davati 0,5 ml svake minute). Važno je ne procijenjivati odgovor na naloksona na osnovu nivoa svijesti, jer će potpuni antagonizam dovesti do vraćanja jakih bolova I, ukoliko postoji fizikalna ovisnost, ozbiljnih apstinencijalnih simptoma i uznemirenosti.
- Delirij: Uvijek razmatrati o drugim uzrocima kao što su hiperkalcemija i CNS metastaze. Razmotriti zamjenu opoida i upotrebu koanalgetika kako bi se smanjila doza opoida. Po potrebi uvesti haloperidol 0,5-2 mg na 4-6 sati [30]

6. Reference:

1. Merskey H, Bugduk N. Classification of Chronic Pain. Descriptions of Chronic Pain Syndromes and Definitions of Pain Terms, 2nd Ed. IASP Press, Seattle, WA. 1994
2. Foley, K.M. Pain syndromes in patients with cancer. In Cancer Pain: Swerdlow M, Ventafridda V, Eds; Springer: Dordrecht, The Netherlands; 1987:45-54
- 3 e Boveldt N, Vernooij-Dassen M, Burger N et al. Pain and its interference with daily activities in medical oncology outpatients. Pain Physician 2013;16: 379–89.
4. Ferrell B, Sun V, Hurria A et al. Interdisciplinary palliative care for patients with lung cancer. J Pain Symptom Manage 2015; 50:758–67
5. Raymont C, Bennett, M I. Definition and Assessment of Chronic Pain in Advanced Disease. Oxf. Textb. Palliat. Med. 2015, 519–24
6. (2000) Glossary. Spine 25:3200–3202

7. Jones K R, Vojir C P, Hutt E, Fink R. Determining Mild, Moderate, and Severe Pain Equivalency Across Pain-Intensity Tools in Nursing Home Residents. *J. Rehabil. Res. Dev.* 2007;44:305–15.
8. Kremer E, Atkinson J H, Ignelzi R J. Measurement of pain: patient preference does not confound pain measurement. *Pain.* 1981;10:241–8.
9. Closs S J, Barr B, Briggs M, Cash K, Seers K. A comparison of five pain assessment scales for nursing home residents with varying degrees of cognitive impairment. *J Pain Symptom Manage.* 2004; 27:196–205.
10. Caraceni A, Shkodra M. Cancer Pain Assessment and Classification. *Cancers* 2019;11:510;
11. Portenoy, R.K.; Ahmed, E. Cancer Pain Syndromes. *Hematol. Oncol. Clin. N. Am.* 2018, 32, 371–386.
12. Swarm R A, Paice J A, Anghelescu D L, Are M, Bruce J Y, Buga S et al. Adult Cancer Pain, Version 3. *J Natl Compr Canc Netw* 2019; 17(8):977–1007.
13. Bennett M I, Kaasa S, Barke A, Korwisi B, Rief W, Treede R D. IASP Taskforce for the Classification of Chronic Pain. The IASP Classification of Chronic Pain for ICD-11: Chronic Cancer-Related Pain. *Pain* 2019; 160: 38–44.
14. Portenoy R K, Hagen N A. Breakthrough Pain: Definition, Prevalence and Characteristics. *Pain* 1990; 41:273- 81.
15. Løhre E T, Klepstad P, Bennett M I, Brunelli C, Caraceni A, Fainsinger R L, Knudsen A K, Mercadante S, Sjøgren P, Kaasa S. From “breakthrough” to “episodic” Cancer Pain? A European Association for Palliative Care Research Network Expert Delphi Survey Toward a Common Terminology and Classification of Transient Cancer Pain Exacerbations. *J. Pain Symptom Manag.* 2016; 51:1013-9.
16. ASP. IASP Taxonomy. 2012. Available online: <http://www.iasp-pain.org/Education/Content.aspx?ItemNumber=1698&navItemNumber=576> (accessed on 5 January 2019).
17. Finnerup N B, Haroutounian S, Kamerman P, Baron R, Bennett D L, Bouhassira D et al. Neuropathic Pain: An Updated Grading System for Research and Clinical Practice. *Pain* 2016;157:1599
18. Bennett M I, Rayment C, Hjermstad M, Aass N, Caraceni A, Kaasa S. Prevalence and Aetiology of Neuropathic Pain in Cancer Patients: A Systematic Review. *Pain* 2012; 153:359–65.
19. Bouhassira D, Attal N, Alchaar H, Boureau F, Brochet B, Bruxelle J et al. Comparison of Pain Syndromes Associated with Nervous or Somatic Lesions and Development of a New Neuropathic Pain Diagnostic Questionnaire (DN4). *Pain* 2005;114: 29–36.

20. Treede R D, Jensen T S, Campbell J N, Cruccu G, Dostrovsky J O, Griffin J W et al. Neuropathic Pain: Redefinition and a Grading System for Clinical and Research Purposes. *Neurology* 2008;70; 1630-5
21. Fallon M. Neuropathic Pain in Cancer. *Br. J. Anaesth.* 2013; 111:105–11.
22. U.S. Food and Drug Administration. Transmucosal Immediate Release Fentanyl (TIRF) Risk Evaluation and Mitigation Strategy (REMS). Silver Spring, MD: 2014. Available at: <http://www.fda.gov/downloads/Drugs/DrugSafety/PostmarketDrugSafetyInformationforPatientsandProviders/UCM289730.pdf>. Accessed March 7, 2019
23. American Geriatrics Society Panel on Pharmacological Management of Persistent Pain in Older Persons. Pharmacological management of persistent pain in older persons. *J Am Geriatr Soc*- 2009; 57:1331–46.
24. U.S. Food and Drug Administration. FDA Drug Safety Communication: Prescription acetaminophen products to be limited to 325 mg per dosage unit; boxed warning will highlight potential for severe liver failure. 2011. Available at: <http://www.fda.gov/drugs/drugsafety/ucm239821.htm>. Accessed March 7, 2019
25. U.S. Food and Drug Administration. Information for Healthcare Professionals: concomitant use of ibuprofen and aspirin. 2006. Available at: <https://www.fda.gov/downloads/drugs/drugsafety/postmarketdrugsafetyinformationforpatientsandproviders/ucm161282.pdf>. Accessed March 7, 2019.
26. Wood H, Dickman A, Star A, Boland J W. Updates in palliative care-overview and recent advancements in the pharmacological management of cancer pain. *Clinical Medicine* 2018;18(1):17–22
27. Jongen J L, Huijsman M L, Jessurun J et al. The evidence for pharmacologic treatment of neuropathic cancer pain: beneficial and adverse effects. *J Pain Symptom Manage.*2013; 46:581–90.
28. Foley K M. The treatment of pain in the patient with cancer. *CA Cancer J Clin* 1986;36:194–215.
29. Mercadante S, Vellucci R, Cuomo A, et al. Long-term efficacy and tolerability of intranasal fentanyl in the treatment of breakthrough cancer pain. *Support Care Cancer* 2015; 23:1349-54
30. Trescot A M, Datta S, Lee M et al. Opioid pharmacology. *Pain Physician* 2008; 11(2):133-53.
31. National Comprehensive Cancer Network : NCCN Practice Guidelines for Cancer Pain. Version 2002.