

Fariz Nurwidya, Elisna Syahrudin, Faisal Yunus

Department of Pulmonology and Respiratory Medicine, Universitas Indonesia Faculty of Medicine, Jakarta, Indonezja

Leczenie bólu u chorych na raka płuca

Praca nie była finansowana

Tłumaczenie, należy cytować wersję oryginalną: Nurwidya F, Syahrudin E, Yunus F. Pain management in lung cancer. *Adv Respir Med* 2016; 84: 331–336. doi: 10.5603/ARM.2016.0043

Streszczenie

Rak płuca jest nowotworem o jednym z najwyższych wskaźników umieralności na świecie. Problemem w tej populacji chorych pozostaje również występowanie wielu objawów podmiotowych, które mają wpływ na ich jakość życia, w tym ból. Ból u chorego na nowotwór jest złożonym zjawiskiem, niekiedy o bardzo dynamicznym charakterze, u podłoża którego leży wiele różnych mechanizmów. W niniejszej publikacji przedstawiono mechanizmy patofizjologiczne występowania bólu nowotworowego oraz sposoby leczenia objawów u chorych na raka płuca. Omówiono leczenie farmakologiczne, w tym stosowanie opioidów, niesteroidowych leków przeciwzapalnych i leków wspomagających, a także zabiegi, których celem jest zniesienie bólu.

Słowa kluczowe: ból, rak płuca, strategie leczenia

Wstęp

Ból ma istotny wpływ na jakość życia, ale jego występowanie i natężenie jest zwykle niedoszacowane. Przewlekłe dolegliwości bólowe pozostają jednym z największych problemów u chorych na nowotwory, a częstość ich występowania szacuje się na 16–50% w tej populacji [1]. Metaanaliza wyników badań klinicznych wykazała, że ponad 50% chorych na sześć najczęstszych typów nowotworów złośliwych odczuwało przewlekły ból. Odsetek pacjentów zgłaszających dolegliwości wynosił 70% spośród chorych na nowotwory okolicy głowy i szyi, 60% spośród chorych na nowotwory narządu rodowego, 59% w przypadku nowotworów przewodu pokarmowego, 55% w przypadku raka płuca, 54% wśród chorych na raka piersi oraz 52% wśród chorych na nowotwory dróg moczowych lub męskich narządów płciowych [2]. W przypadku chorych na nowotwory w dużym stopniu zaawansowania klinicznego i z obecnością przerzutów, w tym u chorych na raka płuca, częstość występowania zespołu

bólowego wynosiła 75–90% [3]. Ból jest też jednym z objawów, z powodu którego chorzy na nowotwory płuc zgłaszają się do lekarzy [4]. Nasilenie przewlekłego bólu związanego z chorobą nowotworową korelowało z krótszym przeżyciem chorych na zaawansowanego niedrobnokomórkowego raka płuca (NSCLC, *non-small cell lung cancer*), niezależnie od statusu innych uznanych czynników prognostycznych [5].

Definicje

Ból jest nieprzyjemnym wrażeniem czuciowym i emocjonalnym, towarzyszącym toczącemu się aktualnie lub potencjalnemu procesowi uszkodzenia tkanki [6]. Wyróżnia się trzy główne typy bólu: somatyczny (nocyceptywny), trzewny i neuropatyczny. U chorych na nowotwory złośliwe najczęściej występuje ból trzewny, o charakterze umiejscowionym, nawracającym lub stałym, opisywany jako ciągły, gryzący, uciskający lub przypominający skurcze [7]. Ból trzewny powstaje zwykle w przypadku obecności przerzutów raka

Adres do korespondencji: Fariz Nurwidya, Department of Pulmonology and Respiratory Medicine, Universitas Indonesia Faculty of Medicine, Persahabatan Hospital, Jalan Persahabatan Raya No.1, Rawamangun Jakarta 13220, Indonesia. Tel.: +62 21 489 3536. Fax: +62 21 489 0744, e-mail: fariz.nurwidya@gmail.com

Wpłynęło do Redakcji: 20.05.2016 r.
Copyright © 2016 PTChP

płuca do narządów jamy brzusznej [8]. Ból neuropatyczny wywołany jest z kolei uszkodzeniem struktur somatosensorycznych [9]. Ten rodzaj bólu odczuwa nawet 40% chorych na nowotwory, a przyczyną jego powstawania mogą być sam nowotwór, leczenie onkologiczne lub choroby współistniejące [10]. Ból o charakterze przełomowym (BTP, *breakthrough pain*) definiuje się jako przemijające napady ostrych dolegliwości bólowych, które występują u pacjentów cierpiących na bóle przewlekłe i leczonych opioidami [11, 12]. Ból u chorych na raka płuca opisano na wiele sposobów, co może odzwierciedlać postęp choroby i/lub konsekwencje stosowanego leczenia onkologicznego [13]. Jako ból nawracający lub nie do zniesienia określa się dolegliwości, których nie można zwalczyć, stosując standardowe metody leczenia [14]. Zespół bólowy po torakotomii (PTPS, *post-thoracotomy pain syndrome*) utrzymuje się lub nawraca przez przynajmniej dwa miesiące w miejscu nacięcia ściany klatki piersiowej [15, 16]. Do oceny natężenia bólu najczęściej stosuje się standaryzowane skale i wskaźniki, w tym wzrokową skalę analogową (VAS, *visual analog scale*), skalę oceny słownej (VRS, *verbal rating scale*) lub skalę numeryczną (NRS, *numerical rating scale*) [17].

Czynniki ryzyka

Według piśmiennictwa, na nasilenie bólu u chorych na raka płuca ma wpływ status społeczno-ekonomiczny, ogólny stan zdrowia oraz występowanie depresji [18]. Umiarkowany lub silny ból zgłaszali istotnie częściej chorzy na raka płuca w młodszym wieku, którzy uważali swój stan zdrowia za gorszy i którzy mieli bardziej nasilone inne objawy związane z chorobą nowotworową (zmęczenie, duszność, trudności w jedzeniu) [19]. Ponadto, chorzy palący papierosy zgłaszali częściej ból i wymagali leczenia przeciwbólowego, niż pacjenci, którzy przestali palić [20]. Na nasilenie objawów miał także wpływ sposób radzenia sobie z dolegliwościami. Wynik jednego z badań wykazał, że pacjenci stosujący mechanizmy wypierania zgłaszali istotnie mniejsze natężenie bólu i poczucia przygniecenia bólem niż pacjenci z grupy wykazującej małe nasilenie lęku, grupy o dużym lęku i grupy o nastawieniu defensywnym i dużym nasileniem lęku [21]. W badaniu dotyczącym polimorfizmów genetycznych wykazano z kolei, że wariant T251A genu interleukiny 8 (IL-8) był najbardziej istotnym czynnikiem

mającym wpływ na nasilenie bólu u chorych na raka płuca [22, 23].

Mechanizmy patofizjologiczne

U podłoża bólu w chorobie nowotworowej leży proces zapalny, zjawiska neuropatyczne, niedokrwiennie oraz ucisk na poszczególne struktury anatomiczne, przy czym procesy te toczą się jednocześnie w wielu miejscach w organizmie. Znajomość tych zjawisk oraz umiejętność odróżnienia bólu nocycyptycznego od neuropatycznego, trzewnego czy też współistnienia kilku z nich jest podstawą optymalnego doboru metod leczenia bólu [24]. Wiele czynników zapalnych, które powodują przyrost masy nowotworu, na przykład TNF α (*tumor necrosis factor alpha*) czy NF- κ B (*nuclear factor kappa B*), moduluje także odczucie bólu [25]. Mediatory chemiczne powodują uwrażliwienie oraz aktywują nocycyptory dośrodkowe znajdujące się w obrębie guza [26]. Chorzy na raka płuca odczuwają przede wszystkim ból nocycyptyczny, aczkolwiek u prawie 30% z nich (25–32%) występuje ból neuropatyczny [27]. Uważa się, że cytokiny odgrywające rolę w procesie zapalnym lub podczas uszkodzenia tkanek w związku ze wzrostem i rozprzestrzenianiem się nowotworu modyfikują aktywność nocycyptorów, a przez to wywołują nadwrażliwość na ból [28]. Ponadto, wzrost guza w pobliżu zakończeń nerwów obwodowych może powodować ich uszkodzenie, wywołując zmiany neuropatyczne, którym towarzyszy utrzymujący się ból, nadwrażliwość lub allodynia [29]. Na rozwój zjawiska bólu w chorobie nowotworowej mają też wpływ czynniki wzrostu nerwów (*nerve growth hormone*) [30, 31], bradykininy [32–34], endotelina-1 [35, 36], receptor aktywowany przez proteazy typu 2 (PAR2, *proteases-activated receptor 2*) [37, 38] oraz receptory reagujące na protony i środowisko kwaśne (*proton and acid-sensing receptor*) [39, 40]. Nosiciele poszczególnych odmian genów interleukiny 6 (np. 174C/C) potrzebowali nawet 4,7 raza większych dawek opioidów do uśmierzania bólu w porównaniu z osobami mającymi inne odmiany tego samego genu [41]. U pacjentów chorych na NSCLC w momencie rozpoznania lub w przypadku wznowy guza może występować idiopatyczny ból twarzy związany z obecnością guza w śródpiersiu [42]. Nowotwory płuc rzadko dają przerzuty do śledziony, ale w takich przypadkach mogą też wystąpić bóle brzucha [43, 44]. Po zabiegach torakotomii z powodu raka płuca opisywano także występowanie bólu ramienia po tej samej stronie [45].

Ogólne zasady leczenia przeciwbólowego u chorych na raka płuca

Uważa się, że znajomość zagadnień związanych z powstawaniem i leczeniem bólu w chorobie nowotworowej jest niewystarczająca wśród personelu medycznego, co wiąże się przede wszystkim z różnicami dotyczącymi znajomości podstaw teoretycznych i praktycznych pomiędzy lekarzami i pielęgniarkami [46]. W celu optymalizacji leczenia konieczna jest przede wszystkim skuteczna komunikacja [47]. W ocenie objawów bólowych odgrywa też rolę otwartość i umiejętność przekazywania informacji [48]. Chorych na raka płuca pacjentów, którzy palą, należy intensywnie motywować do rzucenia palenia, co może zmniejszyć nasilenie odczuwanego przez nich bólu [19]. Planując leczenie, należy zawsze brać pod uwagę następujące zagadnienia: 1) schemat leczenia powinien być możliwie jak najprostszy, co pozwoli uniknąć działań niepożądanych i zbędnych kosztów; 2) preferowane są leki doustne, a jeżeli pacjent nie może ich przyjmować dostępne są zwykle preparaty w postaci doodbytniczej lub przezskórnej; 3) w przypadku leków podawanych pozajelitowo, preferowane są preparaty podawane dożylnie lub podskórnie, jako że wstrzyknięcia domięśniowe wiążą się z dodatkowym bodźcem bólowym, a stopień wchłaniania preparatu jest trudny do przewidzenia [49].

Podstawą leczenia bólu w chorobie nowotworowej pozostaje farmakoterapia o działaniu układowym [50]. W celu optymalizacji leczenia przeciwbólowego Światowa Organizacja Zdrowia (WHO, *World Health Organization*) opracowała trójstopniową drabinę analgetyczną, opartą na natężeniu bólu i sile działania leków stosowanych na każdym stopniu [51]. Ból odpowiadający pierwszemu stopniowi w tej klasyfikacji można opanować podając niesteroidowe leki przeciwzapalne (NSAID, *nonsteroidal anti-inflammatory drugs*) i inne nieopiodowe leki przeciwbólowe [52]. Jeżeli ból utrzymuje się, w drugiej kolejności podaje się łagodne lub umiarkowanie silnie działające leki opiodowe, w połączeniu z NSAID lub innymi preparatami nieopiodowymi [53]. Leczenie poziomu trzeciego ma zastosowanie u wielu pacjentów chorych na nowotwory i polega na podawaniu umiarkowanie do silnie działających opiodów w połączeniu z NSAID i innymi preparatami nieopiodowymi [54]. Adekwatne leczenie bólu u chorych na nowotwory wymaga zwykle stosowania nie tylko leków opiodowych i preparatów wspomagających, ale też blokady nerwów i interwencji nefarmakologicznych [55].

Leczenie bólu u chorych na raka płuca

Opioidy

Drugi stopień drabiny analgetycznej według WHO zakłada podawanie opiodowych leków przeciwbólowych, w tym tramadolu, kodeiny, dihydrokodeiny czy dekstropropoksyfenu [56]. Morfina wiąże się z receptorami opiodowymi typu μ , co powoduje zniesienie bólu i uspokojenie, ale też ma działanie euforyczne, powoduje depresję oddechową, zaparcie i świąd [57]. Receptory opiodowe odgrywają istotną rolę w procesach hamowania reakcji nocycyptywnych i jest ich szczególnie dużo w okolicach, gdzie zachodzą procesy nocycypcji i powstają bodźce bólowe [58]. Wszystkie opioidy skutecznie znoszą ból nowotworowy i nie ma dowodów, że jedne preparaty są lepsze od innych [59], aczkolwiek można je wzajemnie wymieniać, jeżeli pacjent tylko częściowo odpowiada na leczenie [60]. Wymiana leków w obrębie tej samej grupy ma na celu poprawę odpowiedzi na leczenie i/lub zmniejszenie nasilenia działań niepożądanych, przy czym można zamieniać preparat na inny, podawany w ten sam sposób, preparat podawany w inny sposób lub łącząc obie te metody [61]. Opioidy można podawać doustnie, przezskórnie, dożylnie, podskórnie, doodbytniczo lub dokanałowo [62]. Leczenie zaczyna się zwykle od małych dawek, które zwiększa się, jeżeli podczas badania kontrolnego stwierdza się niezmienną lub większą natężenie bólu [63]. W przypadku nagłego zaostrzenia bólu (np. BTP), szybkie działanie przeciwbólowe (po 10–15 min) można uzyskać, podając fentanyl pod policzek [64]. W przypadku stale utrzymującego się bólu przewlekłego stosuje się ciągłe leczenie opiodami z użyciem preparatów długodziałających, które podaje się tylko raz lub dwa razy na dobę [65]. Przezskórny preparat fentanylu jest jednym z powszechnie stosowanych leków o przedłużonym uwalnianiu, który łączy długotrwały (72 godziny) silny efekt przeciwbólowy i korzyści preparatu parenteralnego, co wiąże się z pominięciem efektu pierwszego przejścia przez wątrobę [66].

Chorym na nowotwory podawano większe łączne dawki opiodów niż pacjentom z otępieniem czy przewlekłą obturacyjną chorobą płuc [67]. Wyniki kilku badań klinicznych potwierdziły adekwatne działanie przeciwbólowe i akceptowalny profil działań niepożądanych tramadolu u chorych na nowotwory [68]. Chorzy na raka płuca zakwalifikowani do badania *European Pharmacogenetic Opioid Study* (EPOS) otrzymywali dawki od 10 do 5.072 mg opiodów

(średnia dawka 414, mediana dawki 175), ale tylko u niewielkiego odsetka chorych kontrola bólu okazała się zadowalająca [69]

Leczenie opioidami bólu u chorych na raka płuca nie jest zagadnieniem bezproblemowym. Wyniki badań podstawowych wykazały, że agoniści receptora opioidowego zwiększają tempo przyrastania NSCLC i przyczyniają się do rozsięgu guza [70]. W tkance nowotworu pobranej od chorych stwierdzono ponadto istotnie większą ekspresję receptorów opioidowych w porównaniu z tkankami zdrowymi znajdującymi się w sąsiedztwie guza [71]. W badaniach *in vitro* wykazano, że receptory opioidowe regulują przekazywanie sygnałów w obrębie szlaku czynnika wzrostu oraz transformację nabłonkowo-mezenchymalną (EMT, *epithelial-mesenchymal transition*) w komórkach ludzkiego NSCLC, będących istotnymi elementami procesu proliferacji i migracji komórek nowotworu [72]. Podawanie opioidu podczas zabiegu operacyjnego wiązało się z mniejszym wskaźnikiem przeżywalności ogólnej (OS, *overall survival*) u chorych na NSCLC w I, ale nie w II stopniu zaawansowania klinicznego [73]. Podawanie większych dawek opioidów podczas pierwszych 96 godzin po operacji z powodu NSCLC wiązało się z istotnie częstszym występowaniem wznów nowotworu w ciągu 5 lat. Uważa się, że przyczyną tego zjawiska było tłumienie działania komórek NK (*natural killer*) przez opioidowe leki przeciwbólowe [74]. Wynik opublikowanego niedawno badania z jednego ośrodka nie wykazał jednak ujemnego wpływu stosowania leków opioidowych na przeżywalność pacjentów [75]. Stwierdzono natomiast korzystny wpływ morfiny na duszność u chorych na raka płuca w fazie terminalnej [76].

Leki nieopiodowe

Do zwalczania bólu nowotworowego o niewielkim natężeniu można stosować leki przeciwpalne, w tym paracetamol i preparaty z grupy NSAID. Dodanie NSAID do opioidu w celu osiągnięcia silniejszego działania przeciwbólowego jest działaniem skutecznym, aczkolwiek nie dokonano jak dotychczas oceny ilościowej działań niepożądanych tego leczenia [77]. W jednym z badań wykazano, że nie ma wystarczających dowodów na skuteczność dodania leków z grupy NSAID do silnie działających opioidów w trzecim etapie leczenia przeciwbólowego według WHO, ani pod względem efektu przeciwbólowego ani w celu zmniejszenia zapotrzebowania na opioidy [53].

Adjuwantowe leczenie przeciwbólowe

Za adjuwantowe leki przeciwbólowe uznaje się te, których pierwotnym wskazaniem do stosowania nie jest zwalczanie bólu, ale w pewnych stanach chorobowych mogą wywierać efekt przeciwbólowy [78]. Należą do nich: a) leki o działaniu szerokospektralnym, na przykład przeciwdepresyjne, kortykosteroidy, agoniści receptora adrenergicznego α_2 , neuroleptyki; b) leki zwalczające ból neuropatyczny, na przykład przeciwdrgawkowe, miejscowo znieczulające, antagoniści receptora N-metylo-D-asparagowego; c) leki zwalczające ból kostny, na przykład kalcytonina, bisfosfoniany, radionuklidy; d) leki zwalczające ból mięśniowo-szkieletowy, w tym leki zwiotczające lub leki znoszące niedrożność jelit, w tym oktreotyd czy cholinolityki [78]. W pierwszej linii leczenia bólu neuropatycznego *National Institute for Health and Care Excellence* (NICE) zaleca stosowanie amitryptyliny, duloksetyny, gabapentyny lub pregabaliny [79].

Leczenie inwazyjne

Wprawdzie u większości chorych na nowotwory objawy bólowe udaje się opanować, stosując leki doustne, u niektórych nie przynoszą one jednak spodziewanego efektu, lub powodują występowanie działań niepożądanych, których nie można opanować [80]. U tych pacjentów próbuje się metod leczenia o różnej skuteczności, w tym znieczulenia miejscowego, blokady przykręgosłupowej lub kordotomii (*cordotomy*) [81]. Wskazaniem do miejscowego podania analgetyków jest sterooidoporny ból, który nie zmniejsza się pomimo zwiększania dawek i/lub zamiany preparatów, a także występowanie nieakceptowalnych działań niepożądanych [82]. Blokadę przykręgosłupową wykonuje się zwykle po zabiegach operacyjnych w obrębie klatki piersiowej [83]. Rak umiejscowiony w szczycie płuca, tak zwany guz Pancoasta, może powodować ucisk na splot ramienny. Tej grupie pacjentów ulgę może przynieść przykręgosłupowa blokada nerwów szyjnych [84]. Przeskórna neurektomia pod kontrolą tomografii komputerowej wykonywana jest w przednio-bocznej okolicy rdzenia na poziomie C1–C2, w obrębie bocznego szlaku rdzeniowo-wzgórzowego [85, 86]. Wykonywany pod kontrolą TK zabieg przeskórny skutecznie znosi ból u chorych na raka płuca, w tym pacjentów mających guzy Pancoasta czy międzybłoniaki [87–90]. Nie ma natomiast wystarczająco istot-

nych danych przemawiających za skutecznością akupunktury w leczeniu bólu nowotworowego u dorosłych [91].

Radioterapia w leczeniu bólu u chorych na raka płuca

Paliatywne zabiegi radioterapii wykonywane u chorych z krwiopluciem, bólem w klatce piersiowej, zaburzeniami połykania i dusznością w przebiegu raka płuca [92]. Wynik badania klinicznego z randomizacją wykazał, że paliatywna radioterapia w dawce 17 Gy w dwóch frakcjach w odstępie jednego tygodnia zmniejsza nasilenie bólu u tych chorych [93]. Frakcjonowane naświetlania przyniosły całkowite ustąpienie objawów podmiotowych i zmniejszenie bólu w klatce piersiowej u istotnego odsetka pacjentów [94]. Radioterapia nie przyczyniła się jednak do zmniejszenia dawek morfiny u chorych na raka płuca z przerzutami do kości [95].

Wnioski

Dolegliwości bólowe występują u większości chorych na raka płuca i w przypadku nieadekwatnego leczenia mogą istotnie pogarszać jakość życia pacjentów. Ból w przebiegu raka płuca może mieć charakter nocycyptywny, trzewny lub neuropatyczny. Podstawową zasadą leczenia bólu nowotworowego jest przestrzeganie trzystopniowego systemu leczenia farmakologicznego według WHO. Najczęściej stosowaną grupą leków są opioidy, mimo że mogą się przyczyniać do nawrotów choroby nowotworowej. Jeżeli optymalne dawki opioidów nie przynoszą efektu analgetycznego, alternatywą dla pacjentów onkologicznych są zabiegi inwazyjne.

Konflikt interesów

Autorzy nie zgłaszają konfliktu interesów.

Piśmiennictwo

- Kurita GP, Sjogren P. Pain management in cancer survivorship. *Acta Oncol* 2015; 54: 629–634.
- van den Beuken-van Everdingen MH, de Rijke JM, Kessels AG i wsp. Prevalence of pain in patients with cancer: a systematic review of the past 40 years. *Ann Oncol* 2007; 18: 1437–1449.
- Wu J, Wei Y, Shi J i wsp. The potential therapeutic targets to bone pain induced by cancer metastasis. *J Cancer Res Ther* 2013; 9 Suppl: S135–141.
- Walter FM, Rubin G, Bankhead C i wsp. Symptoms and other factors associated with time to diagnosis and stage of lung cancer: a prospective cohort study. *Br J Cancer* 2015; 112 Suppl 1: S6–13.
- Zylla D, Kuskowski MA, Gupta K, Gupta P. Association of opioid requirement and cancer pain with survival in advanced non-small cell lung cancer. *Br J Anaesth* 2014; pii: aeu351.
- GF G. Scientific Issues of Pain and Distress. In National Research Council (US) Committee on Regulatory Issues in Animal Care and Use. Definition of Pain and Distress and Reporting Requirements for Laboratory Animals: Proceedings of the Workshop Held June 22, 2000. Washington (DC): National Academies Press (US) 2000.
- Carver AC, Foley KM. Types of pain. In: Kufe DW, Pollock RE, Weichselbaum RR (eds): *Holland-Frei Cancer Medicine*. 6th edition. Hamilton (ON): BC Decker 2003.
- Davis MP. Drug management of visceral pain: concepts from basic research. *Pain Res Treat* 2012; 2012: 265605.
- Jensen TS, Baron R, Haanpaa M i wsp. A new definition of neuropathic pain. *Pain* 2011; 152: 2204–2205.
- Boland EG, Mulvey MR, Bennett MI. Classification of neuropathic pain in cancer patients. *Curr Opin Support Palliat Care* 2015; 9: 112–115.
- Messina J, Darwish M, Fine PG. Fentanyl buccal tablet. *Drugs Today (Barc)* 2008; 44: 41–54.
- Gatti A, Gentili M, Iorno V i wsp. Beyond the traditional definition of breakthrough pain: an observational study. *Adv Ther* 2013; 30: 298–305.
- Mercadante S, Vitranò V. Pain in patients with lung cancer: pathophysiology and treatment. *Lung Cancer* 2010; 68: 10–15.
- Bentley JN, Viswanathan A, Rosenberg WS, Patil PG. Treatment of medically refractory cancer pain with a combination of intrathecal neuromodulation and neurosurgical ablation: case series and literature review. *Pain Med* 2014; 15: 1488–1495.
- Gerner P. Postthoracotomy pain management problems. *Anesthesiol Clin* 2008; 26: 355–367, vii.
- Hopkins KG, Hoffman LA, Dabbs Ade V i wsp. Postthoracotomy Pain Syndrome Following Surgery for Lung Cancer: Symptoms and Impact on Quality of Life. *J Adv Pract Oncol* 2015; 6: 121–132.
- Ripamonti CI, Bandieri E, Roila F. Management of cancer pain: ESMO Clinical Practice Guidelines. *Ann Oncol* 2011; 22 Suppl 6: vi69–77.
- Martinez KA, Snyder CF, Malin JL, Dy SM. Is race/ethnicity related to the presence or severity of pain in colorectal and lung cancer? *J Pain Symptom Manage* 2014; 48: 1050–1059.
- Daniel M, Keefe FJ, Lyna P i wsp. Persistent smoking after a diagnosis of lung cancer is associated with higher reported pain levels. *J Pain* 2009; 10: 323–328.
- Gonzalez A, Japuntich S, Keating NL i wsp. Pain experiences among a population-based cohort of current, former, and never regular smokers with lung and colorectal cancer. *Cancer* 2014; 120: 3554–3561.
- Prasertsri N, Holden J, Keefe FJ, Wilkie DJ. Repressive coping style: relationships with depression, pain, and pain coping strategies in lung cancer outpatients. *Lung Cancer* 2011; 71: 235–240.
- Reyes-Gibby CC, Wang J, Spitz M i wsp. Genetic variations in interleukin-8 and interleukin-10 are associated with pain, depressed mood, and fatigue in lung cancer patients. *J Pain Symptom Manage* 2013; 46: 161–172.
- Reyes-Gibby CC, Spitz M, Wu X i wsp. Cytokine genes and pain severity in lung cancer: exploring the influence of TNF- α -308 G/A IL6-174C/C and IL8-251T/A. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2007; 16: 2745–2751.
- Ahmedzai SH, Barrie J, Bennet M i wsp. *Cancer pain management*. London: The British Pain Society 2010.
- Reyes-Gibby CC, Spitz MR, Yennurajalingam S i wsp. Role of inflammation gene polymorphisms on pain severity in lung cancer patients. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2009; 18: 2636–2642.
- Schmidt BL. The neurobiology of cancer pain. *Neuroscientist* 2014; 20: 546–562.
- Potter J, Higginson IJ. Pain experienced by lung cancer patients: a review of prevalence, causes and pathophysiology. *Lung Cancer* 2004; 43: 247–257.
- Reyes-Gibby CC, Swartz MD, Yu X i wsp. Symptom clusters of pain, depressed mood, and fatigue in lung cancer: assessing the role of cytokine genes. *Support Care Cancer* 2013; 21: 3117–3125.
- Schmidt BL, Hamamoto DT, Simone DA, Wilcox GL. Mechanism of cancer pain. *Mol Interv* 2010; 10: 164–178.
- Ye Y, Dang D, Zhang J i wsp. Nerve growth factor links oral cancer progression, pain, and cachexia. *Mol Cancer Ther* 2011; 10: 1667–1676.

31. Zhu Z, Friess H, diMola FF i wsp. Nerve growth factor expression correlates with perineural invasion and pain in human pancreatic cancer. *J Clin Oncol* 1999; 17: 2419–2428.
32. Heitsch H. Bradykinin B2 receptor as a potential therapeutic target. *Drug News Perspect* 2000; 13: 213–225.
33. Goliás C, Charalabopoulos A, Stagikas D i wsp. The kinin system-bradykinin: biological effects and clinical implications. Multiple role of the kinin system-bradykinin. *Hippokratia* 2007; 11: 124–128.
34. da Costa PL, Sirois P, Tannock IF, Chammas R. The role of kinin receptors in cancer and therapeutic opportunities. *Cancer Lett* 2014; 345: 27–38.
35. Tang Y, Peng H, Liao Q i wsp. Study of breakthrough cancer pain in an animal model induced by endothelin-1. *Neurosci Lett* 2016; 617: 108–115.
36. Yan XB, Peng TC, Huang D. Correlations between plasma endothelin-1 levels and breakthrough pain in patients with cancer. *Onco Targets Ther* 2015; 8: 3703–3706.
37. Lam DK, Schmidt BL. Serine proteases and protease-activated receptor 2-dependent allodynia: a novel cancer pain pathway. *Pain* 2010; 149: 263–272.
38. Lam DK, Dang D, Zhang J i wsp. Novel animal models of acute and chronic cancer pain: a pivotal role for PAR2. *J Neurosci* 2012; 32: 14178–14183.
39. Justus CR, Dong L, Yang LV. Acidic tumor microenvironment and pH-sensing G protein-coupled receptors. *Front Physiol* 2013; 4: 354.
40. Yoneda T, Hata K, Nakanishi M i wsp. Involvement of acidic microenvironment in the pathophysiology of cancer-associated bone pain. *Bone* 2011; 48: 100–105.
41. Reyes-Gibby CC, El Osta B, Spitz MR i wsp. The influence of tumor necrosis factor-alpha -308 G/A and IL-6 -174 G/C on pain and analgesia response in lung cancer patients receiving supportive care. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2008; 17: 3262–3267.
42. Pembroke CA, Byrne A, Lester JF, Button M. Persistent unilateral facial pain in lung cancer patients with mediastinal nodal involvement. *Lung Cancer* 2013; 82: 173–175.
43. Eisa N, Alhafez B, Alraiyes AH, Alraiyes MC. Abdominal pain as initial presentation of lung cancer. *BMJ Case Rep* 2014; 2014.
44. Schmidt BJ, Smith SL. Isolated splenic metastasis from primary lung adenocarcinoma. *South Med J* 2004; 97: 298–300.
45. Imai Y, Imai K, Kimura T i wsp. Evaluation of postoperative pregabalin for attenuation of postoperative shoulder pain after thoracotomy in patients with lung cancer, a preliminary result. *Gen Thorac Cardiovasc Surg* 2015; 63: 99–104.
46. Jho HJ, Kim Y, Kong KA i wsp. Knowledge, practices, and perceived barriers regarding cancer pain management among physicians and nurses in Korea: a nationwide multicenter survey. *PLoS One* 2014; 9: e105900.
47. Canivet D, Delvaux N, Gibon AS i wsp. Improving communication in cancer pain management nursing: a randomized controlled study assessing the efficacy of a communication skills training program. *Support Care Cancer* 2014; 22: 3311–3320.
48. Miller LM, Lyons KS, Bennett JA. Incongruent perceptions of pain and physical function among families living with lung cancer. *Support Care Cancer* 2015; 23: 2755–2762.
49. Ferrell B, Koczywas M, Grannis F, Harrington A. Palliative care in lung cancer. *Surg Clin North Am* 2011; 91: 403–417, ix.
50. Schug SA, Chandrasena C. Pain management of the cancer patient. *Expert Opin Pharmacother* 2015; 16: 5–15.
51. Prommer EE. Pharmacological Management of Cancer-Related Pain. *Cancer Control* 2015; 22: 412–425.
52. Brant JM. The global experience of cancer pain. *Asian Pac J Cancer Prev* 2010; 11 Suppl 1: 7–12.
53. Nabal M, Librada S, Redondo MJ i wsp. The role of paracetamol and nonsteroidal anti-inflammatory drugs in addition to WHO Step III opioids in the control of pain in advanced cancer. A systematic review of the literature. *Palliat Med* 2012; 26: 305–312.
54. Sollami A, Marino L, Fontechiari S i wsp. Strategies for pain management: a review. *Acta Biomed* 2015; 86 Suppl 2: 150–157.
55. Smith TJ, Saiki CB. Cancer Pain Management. *Mayo Clin Proc* 2015; 90: 1428–1439.
56. Leppert W, Luczak J. The role of tramadol in cancer pain treatment — a review. *Support Care Cancer* 2005; 13: 5–17.
57. Plante GE, VanItallie TB. Opioids for cancer pain: the challenge of optimizing treatment. *Metabolism* 2010; 59 Suppl 1: S47–52.
58. Przewlocki R, Przewlocka B. Opioids in chronic pain. *Eur J Pharmacol* 2001; 429: 79–91.
59. Mercadante S. The use of opioids for treatment of cancer pain. *Expert Opin Pharmacother* 2015; 16: 389–394.
60. Portenoy RK, Ahmed E. Principles of opioid use in cancer pain. *J Clin Oncol* 2014; 32: 1662–1670.
61. Vadalouca A, Moka E, Argyra E i wsp. Opioid rotation in patients with cancer: a review of the current literature. *J Opioid Manag* 2008; 4: 213–250.
62. Cherny NJ, Chang V, Frager G i wsp. Opioid pharmacotherapy in the management of cancer pain: a survey of strategies used by pain physicians for the selection of analgesic drugs and routes of administration. *Cancer* 1995; 76: 1283–1293.
63. Huang Z, Liang L, Li L i wsp. Opioid doses required for pain management in lung cancer patients with different cholesterol levels: negative correlation between opioid doses and cholesterol levels. *Lipids Health Dis* 2016; 15: 47.
64. Simpson DM, Messina J, Xie F, Hale M. Fentanyl buccal tablet for the relief of breakthrough pain in opioid-tolerant adult patients with chronic neuropathic pain: a multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Clin Ther* 2007; 29: 588–601.
65. Nicholson B. Responsible prescribing of opioids for the management of chronic pain. *Drugs* 2003; 63: 17–32.
66. Vallerand AH. The use of long-acting opioids in chronic pain management. *Nurs Clin North Am* 2003; 38: 435–445.
67. Romem A, Tom SE, Beauchene M i wsp. Pain management at the end of life: A comparative study of cancer, dementia, and chronic obstructive pulmonary disease patients. *Palliat Med* 2015; 29: 464–469.
68. Leppert W. Tramadol as an analgesic for mild to moderate cancer pain. *Pharmacol Rep* 2009; 61: 978–992.
69. Salminen EK, Silvoniemi M, Syrjanen K i wsp. Opioids in pain management of mesothelioma and lung cancer patients. *Acta Oncol* 2013; 52: 30–37.
70. Lennon FE, Moss J, Singleton PA. The mu-opioid receptor in cancer progression: is there a direct effect? *Anesthesiology* 2012; 116: 940–945.
71. Singleton PA, Mirzapioazova T, Hasina R i wsp. Increased mu-opioid receptor expression in metastatic lung cancer. *Br J Anaesth* 2014; 113 Suppl 1: i103–108.
72. Lennon FE, Mirzapioazova T, Mambetsariyev B i wsp. The Mu opioid receptor promotes opioid and growth factor-induced proliferation, migration and Epithelial Mesenchymal Transition (EMT) in human lung cancer. *PLoS One* 2014; 9: e91577.
73. Cata JP, Keerty V, Keerty D i wsp. A retrospective analysis of the effect of intraoperative opioid dose on cancer recurrence after non-small cell lung cancer resection. *Cancer Med* 2014; 3: 900–908.
74. Maher DP, Wong W, White PF i wsp. Association of increased postoperative opioid administration with non-small-cell lung cancer recurrence: a retrospective analysis. *Br J Anaesth* 2014; 113 Suppl 1: i88–94.
75. Minami S, Fujimoto K, Ogata Y i wsp. Opioids have no negative effect on the survival time of patients with advanced lung cancer in an acute care hospital. *Support Care Cancer* 2015; 23: 2245–2254.
76. Gamborg H, Riis J, Christrup L, Krantz T. Effect of intraoral and subcutaneous morphine on dyspnea at rest in terminal patients with primary lung cancer or lung metastases. *J Opioid Manag* 2013; 9: 269–274.
77. Vardy J, Agar M. Nonopioid drugs in the treatment of cancer pain. *J Clin Oncol* 2014; 32: 1677–1690.
78. Lussier D, Huskey AG, Portenoy RK. Adjuvant analgesics in cancer pain management. *Oncologist* 2004; 9: 571–591.
79. Longson D, Bhojani I, Brandner B i wsp. Neuropathic pain — Pharmacological management. In *The pharmacological management of neuropathic pain in adults in non-specialist settings*. Manchester: National Institute for Health and Care Excellence 2013.

80. Mercadante S, Villari P, Ferrera P. Dialogues on complex analgesic strategies for difficult pain syndromes. *Support Care Cancer* 2004; 12: 599–603.
81. Vayne-Bossert P, Afsharimani B, Good P i wsp. Interventional options for the management of refractory cancer pain-what is the evidence? *Support Care Cancer* 2016; 24: 1429–1438.
82. Yennurajalingam S, Dev R, Walker PW i wsp. Challenges associated with spinal opioid therapy for pain in patients with advanced cancer: a report of three cases. *J Pain Symptom Manage* 2010; 39: 930–935.
83. Chen J, Zhang Y, Huang C i wsp. Effects of thoracic paravertebral block on postoperative analgesia and serum level of tumor marker in lung cancer patients undergoing video-assisted thoracoscopic surgery. *Zhongguo Fei Ai Za Zhi* 2015; 18: 104–109.
84. Pelaez R, Pascual G, Aguilar JL, Atanassoff PG. Paravertebral cervical nerve block in a patient suffering from a Pancoast tumor. *Pain Med* 2010; 11: 1799–1802.
85. Kanpolat Y, Ugur HC, Ayten M, Elhan AH. Computed tomography-guided percutaneous cordotomy for intractable pain in malignancy. *Neurosurgery* 2009; 64: ons187–193; discussion ons193–184.
86. Oran NT. Percutaneous chordotomy for managing cancer pain. *Aorn j* 2001; 74: 363–369, 371–362; quiz 373–368.
87. Kanpolat Y, Ozdemir M, Al-Beyati E. CT-guided percutaneous cordotomy for intractable pain in what is more than a disease: lung malignancies. *Turk Neurosurg* 2013; 23: 81–87.
88. Kanpolat Y, Savas A, Ucar T, Torun F. CT-guided percutaneous selective cordotomy for treatment of intractable pain in patients with malignant pleural mesothelioma. *Acta Neurochir (Wien)* 2002; 144: 595–599; discussion 599.
89. Bekar A, Kocaeli H, Abas F, Bozkurt M. Bilateral high-level percutaneous cervical cordotomy in cancer pain due to lung cancer: a case report. *Surg Neurol* 2007; 67: 504–507.
90. Kanpolat Y, Caglar S, Akyar S, Temiz C. CT-guided pain procedures for intractable pain in malignancy. *Acta Neurochir Suppl* 1995; 64: 88–91.
91. Paley CA, Johnson MI, Tashani OA, Bagnall AM. Acupuncture for cancer pain in adults. *Cochrane Database Syst Rev* 2015; 10: Cd007753.
92. Brundage MD, Bezjak A, Dixon P i wsp. The role of palliative thoracic radiotherapy in non-small cell lung cancer. *Can J Oncol* 1996; 6 Suppl 1: 25–32.
93. Rees GJ, Devrell CE, Barley VL, Newman HF. Palliative radiotherapy for lung cancer: two versus five fractions. *Clin Oncol (R Coll Radiol)* 1997; 9: 90–95.
94. Erridge SC, Gaze MN, Price A i wsp. Symptom control and quality of life in people with lung cancer: a randomised trial of two palliative radiotherapy fractionation schedules. *Clin Oncol (R Coll Radiol)* 2005; 17: 61–67.
95. Ishiyama H, Shibata A, Niino K, Hosoya T. Relationship between morphine and radiotherapy for management of symptomatic bone metastases from lung cancer. *Support Care Cancer* 2004; 12: 743–745.