ΕΘΝΙΚΟ ΚΑΙ ΚΑΠΟΔΙΣΤΡΙΑΚΟ
ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΑΘΗΝΩΝ
ΙΑΤΡΙΚΗ ΣΧΟΛΗ
Α' ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΑΚΗ ΑΝΑΙΣΘΗΣΙΟΛΟΓΙΚΗ ΚΛΙΝΙΚΗ

ΔΙΕΥΘΥΝΤΡΙΑ: ΑΡΓΥΡΩ ΦΑΣΟΥΛΑΚΗ

ΔΙΔΑΚΤΟΡΙΚΗ ΔΙΑΤΡΙΒΗ

του

ΕΥΚΛΕΙΔΗ Μ. ΡΑΠΤΗ

Ιατρού

Η ΑΝΤΙΜΕΤΩΠΙΣΗ ΤΟΥ ΚΑΡΚΙΝΙΚΟΥ ΝΕΥΡΟΠΑΘΗΤΙΚΟΥ ΠΟΝΟΥ ΜΕ ΤΗ ΧΡΗΣΗ ΤΗΣ ΠΡΕΓΚΑΜΠΑΛΙΝΗΣ

ΑΘΗΝΑ 2013

Η ΑΝΤΙΜΕΤΩΠΙΣΗ ΤΟΥ ΚΑΡΚΙΝΙΚΟΥ ΝΕΥΡΟΠΑΘΗΤΙΚΟΥ ΠΟΝΟΥ ΜΕ ΤΗ ΧΡΗΣΗ ΤΗΣ ΠΡΕΓΚΑΜΠΑΛΙΝΗΣ

-Ημερομηνία αίτησης έναρξης Διδακτορικής Διατριβής: 15/05/2009
-Ημερομηνία ορισμού τριμελούς Συμβουλευτικής επιτροπής: 29/07/2009
-Ημερομηνία ορισμού Θέματος Διδακτορικής Διατριβής: 11/09/2009
-Ημερομηνία κατάθεσης Πρώτης προόδου: 08/06/2011
-Ημερομηνία κατάθεσης Δεύτερης προόδου: 07/09/2012
-Ημερομηνία κατάθεσης Τρίτης (τελικής) προόδου: 26/06/2013
-Ημερομηνία κατάθεσης ανάτυπου διδακτορικής διατριβής και πρότασης ορισμού 7-μελούς Εξεταστικής Επιτροπής: 26/06/2013
-Ημερομηνία ορισμού επταμελούς Εξεταστικής Επιτροπής: 14/01/2014

<u>Τριμελής Συμβουλευτική Επιτροπή</u>

Ιωάννα Σιαφάκα (Επιβλέπουσα)	Αν. Καθηγήτρια
Αργυρώ Φασουλάκη	Καθηγήτρια
Αικατερίνη Μελεμενή	Επ. Καθηγήτρια

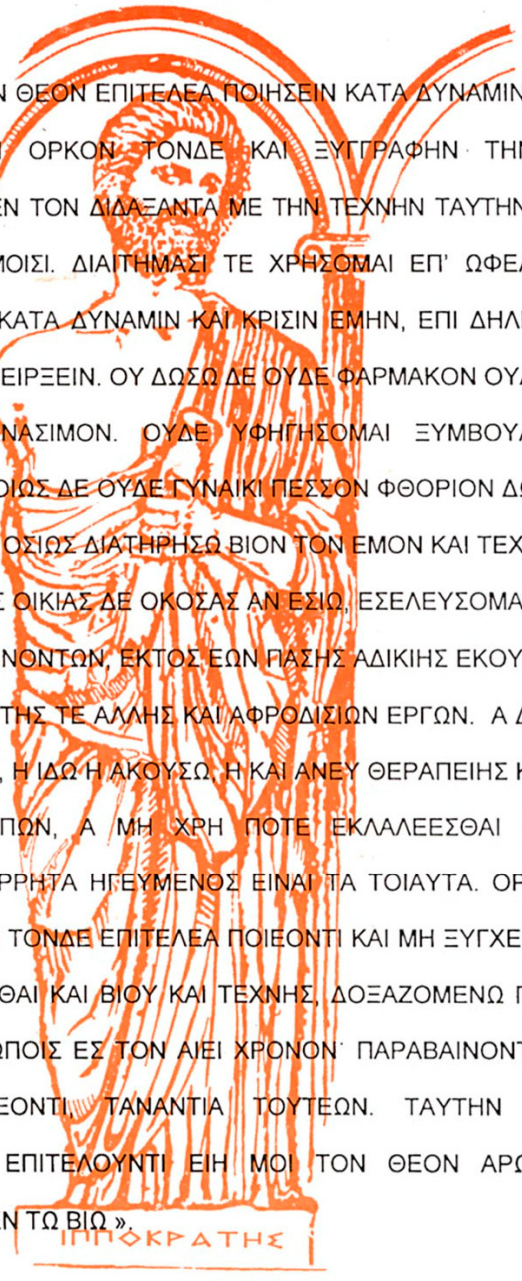
<u>Επταμελής Εξεταστική Επιτροπή</u>

Ιωάννα Σιαφάκα (Επιβλέπουσα)	Αν. Καθηγήτρια
Αργυρώ Φασουλάκη	Καθηγήτρια
Αικατερίνη Μελεμενή	Επ. Καθηγήτρια

Πρόεδρος Ιατρικής Σχολής Πανεπιστημίου Αθηνών:
Καθηγητής Μελέτιος Αθανάσιος Δημόπουλος

ΕΚ ΤΟΥ ΙΠΠΟΚΡΑΤΕΙΟΥ ΟΡΚΟΥ

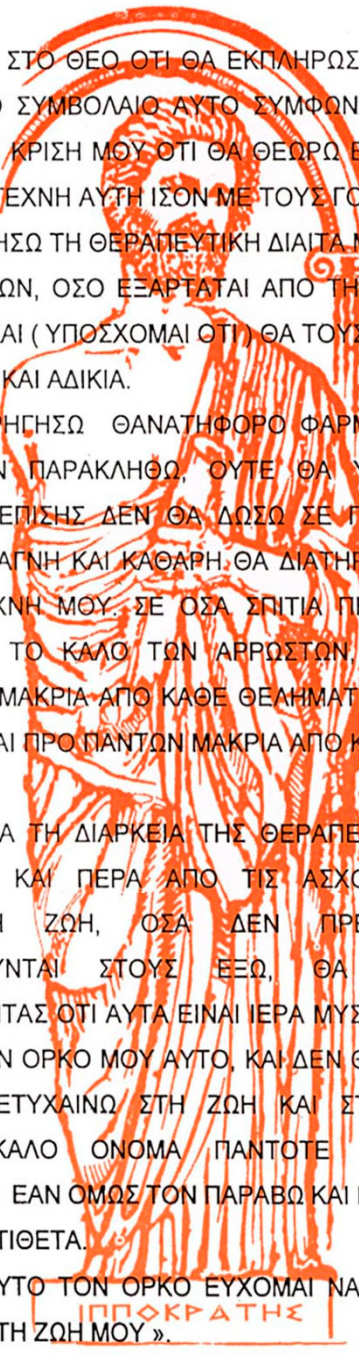
ΚΕΙΜΕΝΟ



« ΟΜΝΥΜΙ ΤΟΝ ΘΕΟΝ ΕΠΙΤΕΛΕΑ ΠΟΙΗΣΕΙΝ ΚΑΤΑ ΔΥΝΑΜΙΝ ΚΑΙ ΚΡΙΣΙΝ ΕΜΗΝ ΟΡΚΟΝ ΤΟΝΔΕ ΚΑΙ ΞΥΓΓΡΑΦΗΝ ΤΗΝΔΕ. ΗΓΗΣΕΣΘΑΙ ΜΕΝ ΤΟΝ ΔΙΔΑΞΑΝΤΑ ΜΕ ΤΗΝ ΤΕΧΝΗΝ ΤΑΥΤΗΝ ΙΣΑ ΓΕΝΕΤΗΣΙΝ ΕΜΟΙΣΙ. ΔΙΑΙΤΗΜΑΣΙ ΤΕ ΧΡΗΣΟΜΑΙ ΕΠ' ΩΦΕΛΕΙΗ ΚΑΜΝΟΝΤΩΝ ΚΑΤΑ ΔΥΝΑΜΙΝ ΚΑΙ ΚΡΙΣΙΝ ΕΜΗΝ, ΕΠΙ ΔΗΛΗΣΕΙ ΔΕ ΚΑΙ ΑΔΙΚΙΗ ΕΙΡΞΕΙΝ. ΟΥ ΔΩΣΩ ΔΕ ΟΥΔΕ ΦΑΡΜΑΚΟΝ ΟΥΔΕΝΙ ΑΙΤΗΘΕΙΣ ΘΑΝΑΣΙΜΟΝ. ΟΥΔΕ ΥΦΗΓΗΣΟΜΑΙ ΞΥΜΒΟΥΛΙΗΝ ΤΟΙΗΝΔΕ. ΟΜΟΙΩΣ ΔΕ ΟΥΔΕ ΓΥΝΑΙΚΙ ΠΕΣΣΟΝ ΦΘΟΡΙΟΝ ΔΩΣΩ. ΑΓΝΩΣ ΔΕ ΚΑΙ ΟΣΙΩΣ ΔΙΑΤΗΡΗΣΩ ΒΙΟΝ ΤΟΝ ΕΜΟΝ ΚΑΙ ΤΕΧΝΗΝ ΤΗΝ ΕΜΗΝ. ΕΣ ΟΙΚΙΑΣ ΔΕ ΟΚΟΣΑΣ ΑΝ ΕΣΙΩ, ΕΣΕΛΕΥΣΟΜΑΙ ΕΠ' ΩΦΕΛΕΙΗ ΚΑΜΝΟΝΤΩΝ, ΕΚΤΟΣ ΕΩΝ ΠΑΣΗΣ ΑΔΙΚΙΗΣ ΕΚΟΥΣΙΗΣ ΚΑΙ ΦΘΟΡΙΗΣ ΤΗΣ ΤΕ ΑΛΛΗΣ ΚΑΙ ΑΦΡΟΔΙΣΙΩΝ ΕΡΓΩΝ. Α Δ' ΑΝ ΕΝ ΘΕΡΑΠΕΙΗ, Η ΙΔΩ Η ΑΚΟΥΣΩ, Η ΚΑΙ ΑΝΕΥ ΘΕΡΑΠΕΙΗΣ ΚΑΤΑ ΒΙΟΝ ΑΝΘΡΩΠΩΝ, Α ΜΗ ΧΡΗ ΠΟΤΕ ΕΚΛΑΛΕΕΣΘΑΙ ΕΞΩ, ΣΙΓΗΣΟΜΑΙ, ΑΡΡΗΤΑ ΗΓΕΥΜΕΝΟΣ ΕΙΝΑΙ ΤΑ ΤΟΙΑΥΤΑ. ΟΡΚΟΝ ΜΕΝ ΟΥΝ ΜΟΙ ΤΟΝΔΕ ΕΠΙΤΕΛΕΑ ΠΟΙΕΟΝΤΙ ΚΑΙ ΜΗ ΞΥΓΧΕΟΝΤΙ ΕΙΗ ΕΠΑΥΡΑΣΘΑΙ ΚΑΙ ΒΙΟΥ ΚΑΙ ΤΕΧΝΗΣ, ΔΟΞΑΖΟΜΕΝΩ ΠΑΡΑ ΠΑΣΙΝ ΑΝΘΡΩΠΟΙΣ ΕΣ ΤΟΝ ΑΙΕΙ ΧΡΟΝΟΝ· ΠΑΡΑΒΑΙΝΟΝΤΙ ΔΕ ΚΑΙ ΕΠΙΟΡΚΕΟΝΤΙ, ΤΑΝΑΝΤΙΑ ΤΟΥΤΕΩΝ. ΤΑΥΤΗΝ ΤΗΝ ΕΠΑΓΓΕΛΙΑΝ ΕΠΙΤΕΛΟΥΝΤΙ ΕΙΗ ΜΟΙ ΤΟΝ ΘΕΟΝ ΑΡΩΓΟΝ ΚΤΗΣΑΣΘΑΙ ΕΝ ΤΩ ΒΙΩ ».

ΙΠΠΟΚΡΑΤΕΙΟΣ ΟΡΚΟΣ

ΜΕΤΑΦΡΑΣΗ



« ΟΡΚΙΖΟΜΑΙ ΣΤΟ ΘΕΟ ΟΤΙ ΘΑ ΕΚΠΛΗΡΩΣΩ ΤΟΝ ΟΡΚΟ ΜΟΥ ΑΥΤΟ ΚΑΙ ΤΟ ΣΥΜΒΟΛΑΙΟ ΑΥΤΟ ΣΥΜΦΩΝΑ ΜΕ ΤΗ ΔΥΝΑΜΗ ΜΟΥ ΚΑΙ ΤΗΝ ΚΡΙΣΗ ΜΟΥ ΟΤΙ ΘΑ ΘΕΩΡΩ ΕΚΕΙΝΟΝ ΠΟΥ ΜΟΥ ΔΙΔΑΞΕ ΤΗΝ ΤΕΧΝΗ ΑΥΤΗ ΙΣΟΝ ΜΕ ΤΟΥΣ ΓΟΝΕΙΣ ΜΟΥ . ΟΤΙ ΘΑ ΧΡΗΣΙΜΟΠΟΙΗΣΩ ΤΗ ΘΕΡΑΠΕΥΤΙΚΗ ΔΙΑΙΤΑ ΜΟΝΟ ΓΙΑ ΩΦΕΛΕΙΑ ΤΩΝ ΑΡΡΩΣΤΩΝ, ΟΣΟ ΕΞΑΡΤΑΤΑΙ ΑΠΟ ΤΗ ΔΥΝΑΜΗ ΚΑΙ ΤΗΝ ΚΡΙΣΗ ΜΟΥ, ΚΑΙ (ΥΠΟΣΧΟΜΑΙ ΟΤΙ) ΘΑ ΤΟΥΣ ΠΡΟΦΥΛΑΞΩ ΑΠΟ ΚΑΘΕ ΒΛΑΒΗ ΚΑΙ ΑΔΙΚΙΑ.

ΔΕΝ ΘΑ ΧΟΡΗΓΗΣΩ ΘΑΝΑΤΗΦΟΡΟ ΦΑΡΜΑΚΟ ΣΕ ΚΑΝΕΝΑ, ΟΣΟ ΚΑΙ ΑΝ ΠΑΡΑΚΛΗΘΩ, ΟΥΤΕ ΘΑ ΥΠΟΔΕΙΞΩ ΤΕΤΟΙΑ ΣΥΜΒΟΥΛΗ. ΕΠΙΣΗΣ ΔΕΝ ΘΑ ΔΩΣΩ ΣΕ ΓΥΝΑΙΚΑ ΦΑΡΜΑΚΟ ΕΚΤΡΩΤΙΚΟ, ΑΓΝΗ ΚΑΙ ΚΑΘΑΡΗ ΘΑ ΔΙΑΤΗΡΗΣΩ ΤΗ ΖΩΗ ΜΟΥ ΚΑΙ ΤΗΝ ΤΕΧΝΗ ΜΟΥ. ΣΕ ΟΣΑ ΣΠΙΤΙΑ ΠΡΟΣΚΑΛΟΥΜΑΙ, ΘΑ ΜΠΑΙΝΩ ΓΙΑ ΤΟ ΚΑΛΟ ΤΩΝ ΑΡΡΩΣΤΩΝ, ΚΡΑΤΩΝΤΑΣ ΤΟΝ ΕΑΥΤΟ ΜΟΥ ΜΑΚΡΙΑ ΑΠΟ ΚΑΘΕ ΘΕΛΗΜΑΤΙΚΗ ΑΔΙΚΙΑ Η ΑΛΛΗ ΔΙΑΦΘΟΡΑ ΚΑΙ ΠΡΟ ΠΑΝΤΩΝ ΜΑΚΡΙΑ ΑΠΟ ΚΑΘΕ ΑΦΡΟΔΙΣΙΑΚΗ ΠΡΑΞΗ .

ΟΣΑ ΔΕ ΚΑΤΑ ΤΗ ΔΙΑΡΚΕΙΑ ΤΗΣ ΘΕΡΑΠΕΙΑΣ ΘΑ ΔΩ Η ΘΑ ΑΚΟΥΣΩ, Η ΚΑΙ ΠΕΡΑ ΑΠΟ ΤΙΣ ΑΣΧΟΛΙΕΣ ΜΟΥ ΣΤΗΝ ΚΑΘΗΜΕΡΙΝΗ ΖΩΗ, ΟΣΑ ΔΕΝ ΠΡΕΠΕΙ ΠΟΤΕ ΝΑ ΚΟΙΝΟΛΟΓΟΥΝΤΑΙ ΣΤΟΥΣ ΕΞΩ, ΘΑ ΤΑ ΑΠΟΣΙΩΠΩ, ΥΠΟΛΟΓΙΖΟΝΤΑΣ ΟΤΙ ΑΥΤΑ ΕΙΝΑΙ ΙΕΡΑ ΜΥΣΤΙΚΑ. ΟΣΟ ΛΟΙΠΟΝ ΘΑ ΤΗΡΩ ΤΟΝ ΟΡΚΟ ΜΟΥ ΑΥΤΟ, ΚΑΙ ΔΕΝ ΘΑ ΤΟΝ ΠΑΡΑΒΙΑΖΩ ΕΙΘΕ ΝΑ ΠΕΤΥΧΑΙΝΩ ΣΤΗ ΖΩΗ ΚΑΙ ΣΤΗΝ ΤΕΧΝΗ ΜΟΥ, ΕΧΟΝΤΑΣ ΚΑΛΟ ΟΝΟΜΑ ΠΑΝΤΟΤΕ ΑΝΑΜΕΣΑ ΣΤΟΥΣ ΑΝΘΡΩΠΟΥΣ ΕΑΝ ΟΜΩΣ ΤΟΝ ΠΑΡΑΒΩ ΚΑΙ ΓΙΝΩ ΕΠΙΟΡΚΟΣ, ΝΑ ΠΑΘΩ ΤΑ ΑΝΤΙΘΕΤΑ.

ΔΙΔΟΝΤΑΣ ΑΥΤΟ ΤΟΝ ΟΡΚΟ ΕΥΧΟΜΑΙ ΝΑ ΕΧΩ ΤΗ ΒΟΗΘΕΙΑ ΤΟΥ ΘΕΟΥ ΣΤΗ ΖΩΗ ΜΟΥ ».

ΠΡΟΛΟΓΟΣ

Πίσω στο 1976, οι περιγραφές του ασθενούς με καρκινικό πόνο που έφευγε από αυτό τον κόσμο μιλούσαν για “cruel and callous disgrace”, για έναν σκληρό και απάνθρωπο εξευτελισμό [McInnes C, 1976]. Δέκα χρόνια αργότερα, ο Παγκόσμιος Οργανισμός Υγείας εξέδωσε επίσημα (μετά από την πρώτη, πρόχειρη εκδοχή τους το 1982) τις κατευθυντήριες οδηγίες του για την αντιμετώπιση του καρκινικού πόνου, την περίφημη αναλγητική κλίμακα του WHO [WHO, 1982 and 1986]. Άλλα δέκα χρόνια αργότερα, η διαπίστωση ότι η κλίμακα αυτή σταθερά αποτύγχανε να ανακουφίσει το 10-20% των ασθενών καθιστούσε σαφές ότι μια τέτοια κλίμακα δεν αποτελούσε παρά μια υπεραπλουστευμένη προσέγγιση ενός πολύπλοκου θέματος [Jadad and Browman, 1995. Ahmedzai S, 1997]. Χωρίς κανείς να αμφισβητεί την τεράστια χρησιμότητά της στην κλινική πράξη και τον τρόπο με τον οποίο άλλαξε την προσέγγιση του πόνου, η κλίμακα αυτή συνεχίζει να χρησιμοποιείται μέχρι σήμερα, χωρίς ουσιαστικές αλλαγές, περάν της αναθεώρησής της το 1996 και, ίσως, την προσθήκη του 4^{ου} σκαλοπατιού στην κλίμακα, εκείνου των παρεμβατικών τεχνικών, περίπου πριν από 13 χρόνια [WHO 1996. Miguel R, 2000].

Δε χωρά αμφιβολία ότι πολλά βήματα προόδου έχουν γίνει και πολλοί νέοι φαρμακευτικοί παράγοντες έχουν προστεθεί στα φαρέτρα των θεραπειών που έχουμε στη διάθεσή μας για τον καρκινικό πόνο. Δυστυχώς, πολλά από τα φάρμακα που χρησιμοποιούμε δεν έχουν μελετηθεί ειδικά για τον καρκινικό πόνο και η χρήση τους αποτελεί προϊόν γενίκευσης της αποτελεσματικότητάς τους. Χαρακτηριστικό παράδειγμα αποτελεί ο νευροπαθητικός πόνος. Παρά την εμφάνιση στην αγορά ενός αριθμού φαρμακευτικών σκευασμάτων με κάποιου βαθμού αποτελεσματικότητα για αυτό τον τύπου πόνου, τα δεδομένα που αφορούν την αποτελεσματικότητα και την ασφάλειά τους σε ασθενείς με νευροπαθητικό πόνο σε έδαφος καρκίνου σπανίζουν. Επιπρόσθετα, ερωτήματα που αφορούν την αναλγητική κλίμακα του WHO παραμένουν αναπάντητα. Μία τόσο γενική κλίμακα είναι αναμενόμενο να τυγχάνει διαφορετικών ερμηνειών και προσεγγίσεων, με τη μεγαλύτερη σύγχυση να αφορά θέματα που, ούτως ή άλλως, διχάζουν την επιστημονική κοινότητα. Ερωτήματα όπως το εάν τα οπιοειδή είναι αποτελεσματικά ή όχι στο νευροπαθητικό πόνο αποκτούν ιδιαίτερη σημασία στον καρκίνο καθώς εκεί τα οπιοειδή αποτελούν το σκελετό της αναλγητικής μας προσέγγισης. Παράλληλα, ο χρονισμός της χρήσης θεραπειών ειδικών για το νευροπαθητικό πόνο στον καρκίνο αποτελεί άλλη μία γκρίζα περιοχή δεδομένου ότι οι οδηγίες σχετικά με το πότε αυτά πρέπει να

προηγούνται, να έπονται ή να συνοδεύουν τη χορήγηση του οπιοειδούς απουσιάζουν.

Με βάση τα παραπάνω, έγινε φανερή η ανάγκη για την παραγωγή δεδομένων που θα έριχναν φως σε κάποια από τα παραπάνω ερωτήματα. Η παρούσα διατριβή είχε ως στόχο να διαλευκάνει θέματα όπως η αποτελεσματικότητα και η ασφάλεια θεραπειών εγκεκριμένων για το μη-καρκινικό νευροπαθητικό πόνο όταν αυτές χρησιμοποιούνται, ορθολογικά και με συγκεκριμένα κριτήρια, στο νευροπαθητικό καρκινικό πόνο. Παράλληλα, κύριος στόχος της έρευνάς μας ήταν να συγκρίνουμε το χρυσό πρότυπο θεραπείας του καρκινικού πόνου, ήτοι τα οπιοειδή, με ένα ειδικό φάρμακο για το νευροπαθητικό πόνο σε ασθενείς με καρκίνο που εμφάνιζαν αυτό τον τύπο πόνου. Μελετήσαμε επίσης τη συνεχιζόμενη χρησιμότητα της αναλγητικής κλίμακας του WHO σχεδόν 25 χρόνια μετά τη δημοσίευσή της. Τέλος, καθώς η σωστή θεραπεία προϋποθέτει τη σωστή διάγνωση, με την τελευταία να είναι ιδιαίτερα προβληματική στην περίπτωση του νευροπαθητικού πόνου, μελετήσαμε τη χρήση ενός ερωτηματολογίου διαλογής για το νευροπαθητικό πόνο, το DN4, για πρώτη φορά στον καρκίνο.

Το πόνημα αυτό ήταν δύσκολο αλλά με γέμισε χαρά και ικανοποίηση. Τα δεδομένα που προέκυψαν ήταν πρωτότυπα, διαφωτιστικά και, ελπίζω, χρήσιμα. Χρήσιμα για τον ιατρό που θα τα λάβει υπόψη του όταν θα κληθεί να ανακουφίσει τον άνθρωπο που πονάει αλλά, πολύ περισσότερο, χρήσιμα για τον ασθενή που θα καθίσει απέναντι στον ιατρό πονώντας. Και, αν, κάποιοι ασθενείς ωφεληθούν και ο πόνος τους κάπως μετριαστεί ως αποτέλεσμα αυτού του πονήματος, ο στόχος του θα έχει εκπληρωθεί.

Ευχαριστώ

Τους ανθρώπους με καρκίνο που, παρά τον πόνο τους, δέχθηκαν να συμμετάσχουν σε αυτές τις μελέτες. Εύχομαι η παρούσα διατριβή να συνεισφέρει στη βελτίωση της ποιότητας ζωής τους.

Την Αναπλ. Καθηγήτρια, κα. Αθηνά Βαδαλούκα, γιατί στάθηκε δίπλα μου και απετέλεσε (και αποτελεί) τη μέντορά μου. Δίχως την παρακίνηση, την επιμονή (και την κατσάδα) της δεν θα είχα ποτέ προχωρήσει σε αυτό το πόνημα.

Την Αναπλ. Καθηγήτρια, κα. Ιωάννα Σιαφάκα, γιατί με το παράδειγμά της μου έμαθε πώς να πονώ τον ασθενή και μου υπενθυμίζει το λόγο που έγινα γιατρός.

Την Αναπλ. Καθηγήτρια, κα. Εριφύλη Αργύρα, γιατί στάθηκε δασκάλα μου όταν, φοιτητής ακόμα, πέρασα για πρώτη φορά το κατώφλι του Ιατρείου Πόνου.

Την Καθηγήτρια, κα. Αργυρώ Φασουλάκη, για τη σημαντική υποστήριξη και τις συμβουλές της, δίχως τις οποίες θα είχα χαθεί μέσα σε αυτό το πόνημα.

Την Επ. Καθηγήτρια, κα. Αικατερίνη Μελεμενή, για όλη τη βοήθεια κατά τη διάρκεια της εκπόνησης αυτής της διατριβής.

Τη μητέρα μου, γιατί, απλά, μια ζωή καρτερικά στερήθηκε πολλά για να μη τα στερηθώ εγώ.

Την αδερφή μου, γιατί καταφέρνει και με ανέχεται.

Τον ανθρωπό μου, Δέσποινα, που κάθεται δίπλα μου λες και αυτό δεν είναι το πιο δύσκολο πράγμα στον κόσμο.

Τον Ιάσωνα, γιατί μου έδωσε το μεγαλύτερο κίνητρο και κάτι να προσμένω.

Τους ανθρώπους που έφυγαν νωρίς από τη ζωή μου και ήταν τόσο, μα τόσο, καλύτεροι άνθρωποι από εμένα. Παραμένουν ο φωτεινός φάρος.

Αφιερώνω τη διατριβή μου

Στους ανθρώπους που έφυγαν και δεν προλάβαμε να τους πούμε πόσο τους αγαπάμε.
Ευλογία έστω και στο λίγο να τους μοιάσουμε...

ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΑ

	Αριθμός σελίδας
Σύντομο βιογραφικό σημείωμα	**14**
Δημοσιεύσεις και αναρτημένες ανακοινώσεις	**15**
Εισαγωγή	**17**
I. Γενικό Μέρος	
Κεφάλαιο 1: Βασικοί ορισμοί και έννοιες στον καρκινικό πόνο	**21**
Κεφάλαιο 2: Στοιχεία επιδημιολογίας καρκινικού πόνου	**25**
2.1 Γενικά στοιχεία επιδημιολογίας καρκινικού πόνου	**25**
2.2 Νευροπαθητικός πόνος στον καρκίνο	**27**
2.3 Σύνδρομα πόνου στον καρκίνο	**30**
2.4 Εντοπίσεις του καρκινικού πόνου	**33**
2.5 Αιτιολογία του καρκινικού πόνου	**34**
2.6 Συνέπειες του καρκινικού πόνου	**35**
Κεφάλαιο 3: Φυσιολογία και παθοφυσιολογία του νευροπαθητικού πόνου στον καρκίνο	**39**
3.1 Βασικοί μηχανισμοί	**39**
3.2 Περιφερική ευαισθητοποίηση	**40**
3.3 Έκτοπη ενεργοποίηση	**43**

3.4 Κεντρική ευαισθητοποίηση **45**

3.5 Κύτταρα ανοσιακού συστήματος και νευροπαθητικός πόνος **49**

3.6 Πλαστικότητα του ΚΝΣ και νευροπαθητικός πόνος **51**

Κεφάλαιο 4: Αιτιολογία του νευροπαθητικού πόνου στον καρκίνο **53**

4.1 Κύρια αίτια νευροπαθητικού πόνου στον καρκίνο **53**

4.2 Δεδομένα από ζωικά μοντέλα **57**

4.3 Οστικός πόνος **61**

4.4 Επαγόμενος από τη χημειοθεραπεία νευροπαθητικός πόνος **62**

Κεφάλαιο 5: Διαφορές νευροπαθητικού καρκινικού πόνου – μη καρκινικού νευροπαθητικού πόνου **66**

Κεφάλαιο 6: Η διάγνωση του νευροπαθητικού πόνου στον καρκίνο **73**

6.1 Γενικά περί διάγνωσης και τρέχοντα διαγνωστικά κριτήρια **73**

6.2 Τα ερωτηματολόγια στη διάγνωση του νευροπαθητικού πόνου **74**

6.3 Προβληματισμοί στη διάγνωση του νευροπαθητικού πόνου **77**

6.4 Λέξεις-κλειδιά (descriptors) **80**

6.5 Θετικά και αρνητικά σημεία **81**

6.6 Η θεραπεία ως εργαλείο διαφορικής διάγνωσης του νευροπαθητικού πόνου **82**

6.7 Σύνδρομα καρκινικού πόνου με νευροπαθητική συνιστώσα **83**

6.8 Κατευθυντήριες οδηγίες για τη διάγνωση του νευροπαθητικού πόνου **84**

Κεφάλαιο 7: Η θεραπεία του νευροπαθητικού πόνου στον καρκίνο **87**

7.1 Γενικά περί θεραπείας του νευροπαθητικού πόνου **87**

7.2 Οπιοειδή **93**

7.3 Επικουρικά φάρμακα (adjuvants) **107**

7.4 Αντιμετώπιση του επαγόμενου από τη χημειοθεραπεία νευροπαθητικού πόνου **120**

7.5 Αντιμετώπιση του οστικού πόνου μεταστατικής αιτιολογίας **121**

7.6 Η πρεγκαμπαλίνη **122**

ΙΙ. Ειδικό μέρος

Κεφάλαιο 8: 1η υποστηρικτική μελέτη: το ερωτηματολόγιο DN4 στη διάγνωση του νευροπαθητικού καρκινικού πόνου **133**

8.1 Εισαγωγή **133**

8.2 Σκοπός και μεθοδολογία της 1ης υποστηρικτικής μελέτης **134**

8.3 Αποτελέσματα της 1ης υποστηρικτικής μελέτης **135**

Κεφάλαιο 9: 2η υποστηρικτική μελέτη: κλινική εμπειρία πό τη χρήση της αναλγητικής κλίμακας του WHO σε ασθενείς με καρκινικό πόνο στην Ελλάδα **158**

9.1 Σκοπός και μεθοδολογία της 2ης υποστηρικτικής μελέτης **158**

9.2 Αποτελέσματα 2ης υποστηρικτικής μελέτης **159**

Κεφάλαιο 10: Κύρια ερευνητική εργασία: πρεγκαμπαλίνη έναντι ισχυρού οπιοειδούς για την αντιμετώπιση του νευροπαθητικού καρκινικού πόνου **219**

10.1 Εισαγωγή και σκοπός της μελέτης **219**

10.2 Κριτήρια εισαγωγής και πληθυσμός ασθενών **220**

10.3 Σχεδιασμός της μελέτης **222**

10.4 Πρωτεύον τελικό σημείο και δευτερεύοντα τελικά σημεία **225**

10.5 Σχέδιο στατιστικής ανάλυσης **225**

10.6 Αποτελέσματα **226**

10.6.1 Δεδομένα έναρξης, αποτελέσματα θεραπείας και έκβαση **226**

10.6.2 Αποτελέσματα βαθμολογίας VAS **235**

10.6.3 Αποτελέσματα δευτερευόντων τελικών σημείων **241**

10.6.4 Δεδομένα ασφάλειας **241**

10.7 Συμπεράσματα και συζήτηση **250**

Σύνοψη και επίλογος **261**

Summary and conclusion **264**

Βιβλιογραφία **266**

ΣΥΝΤΟΜΟ ΒΙΟΓΡΑΦΙΚΟ ΣΗΜΕΙΩΜΑ

2009-σήμερα: Διδακτορικός φοιτητής στην Ιατρική Σχολή του Πανεπιστημίου Αθηνών και Ιατρικός σύμβουλος στην εταιρεία Pfizer με ευθύνη στις θεραπευτικές περιοχές Ανοσολογίας – Φλεγμονής, Ενδοκρινολογίας και ΚΝΣ

2008-2009: Επιστημονικός συνεργάτης του Κέντρου Πόνου και Παρηγορητικής Φροντίδας της Α΄Αναισθησιολογικής Κλινικής του Αρεταίειου Νοσοκομείου

2008: Υπηρεσία υπαίθρου (ΠΙ: Λογγάστρα Λακωνίας)

2006-2008: Εκπαίδευση στη θεραπεία πόνου και παρηγορητική φροντίδα (Κέντρο Πόνου και Παρηγορητικής Φροντίδας της Α΄Αναισθησιολογικής Κλινικής του Αρεταίειου Νοσοκομείου)

2006: Ειδικευόμενος Παθολογίας (Β' Παθολογική Κλινική, Γ.Ν «Γ.Γεννηματάς»)

2003-2005: Εκπαίδευση στη θεραπεία πόνου και παρηγορητική φροντίδα (Κέντρο Πόνου και Παρηγορητικής Φροντίδας της Α΄Αναισθησιολογικής Κλινικής του Αρεταίειου Νοσοκομείου)

2003-2005: Μεταπτυχιακός φοιτητής: εκπαίδευση στα εργαστήρια Νευροφυσιολογίας και Πειραματικής Ψυχολογίας του Πανεπιστημίου Αθηνών (Αιγινήτειο νοσοκομείο) [patch-clamp, απομόνωση Τ-λεμφοκυττάρων περιφερικού αίματος, western blot, PCR, κλωβοί Skinner, στερεοτακτικές τεχνικές, T-maze)

2002: Εκπλήρωση στρατιωτικής θητείας με την ειδικότητα του «Ιατρού»

2002: Πτυχίο Ιατρικής από το Εθνικό και Καποδιστριακό Πανεπιστήμιο Αθηνών. Βαθμός «Λίαν Καλώς»

1998-2001: Εκπαίδευση στο Εργαστήριο Νευροφυσιολογίας και Ψυχοφαρμακολογίας (Ψυχιατρική Κλινική, Πανεπιστήμιο Αθηνών): Long Term Potentiation σε ζωικά μοντέλα, πολυδιάστατη ανάλυση ΗΕΓ

Δημοσιεύσεις και αναρτημένες ανακοινώσεις

- **Raptis E**, Vadalouca A, Stavropoulou E, Argyra E, Melemeni A, Siafaka I. "Pregabalin Vs. Opioids for the Treatment of Neuropathic Cancer Pain: A Prospective, Head-To-Head, Randomized, Open-Label Study". *Pain Pract 2013 (DOI. 10.1111/papr.12045)*.

- Vadalouca A, **Raptis E**, Moka E, Zis P, Sykioti P, Siafaka I. "Pharmacological treatment of neuropathic cancer pain: a comprehensive review of the current literature". *Pain Pract. 2012 Mar;12(3):219-51*.

- Vadalouca A, **Raptis E**, Moka E, Sykioti P. "Management of neuropathic pain in cancer survivors". *Reg Anesth Pain Med 2012;37(7 Suppl):E47-E49*.

- Vadalouca A, **Raptis E**, Moutzouri A, Stavropoulou E, Siafaka I, Argyra E. "Pregabalin for the management of neuropathic cancer pain: preliminary results". *Eur J Pain Suppl 2010;4(S1):125-126* (abstract).

- Argyra E, Vadalouca A, **Raptis E**, Hatzidimitriou A, Siafaka I. "Impact of an undergraduate pain course on students' understanding of issues concerning pain therapy". *Reg Anesth Pain Med 2005;30(5 supplement):4* (abstract.)

- Poulopoulou C, Markakis I, Davaki P, Nikolaou C, Poulopoulos A, **Raptis E**, Vassilopoulos D. "Modulation of voltage-gated potassium channels in human T lymphocytes by extracellular glutamate". *Mol Pharmacol 2005 Mar;67(3):856-67.*

- Vadalouca A, Demosthenous E, **Raptis E**, Siafaka I, Argyra E. "The use of DN4 questionnaire for the diagnosis of neuropathic cancer pain". Poster (P 13) presented at the International Symposium of the World Institute of Pain (WIP), ALGOS 2009.

- Siafaka I, **Raptis E**, Demosthenous E, Argyra E. Vadalouca A. "Management of neuropathic cancer pain: our clinical experience". Poster (P 12) presented at

- Moutzouri A, Argyra E, Siafaka I, **Raptis E**, Vadalouca A. "Treatment of acute herpes zoster: can we prevent post-herpetic neuralgia?". Poster (P 16) presented at the International Symposium of the World Institute of Pain (WIP), ALGOS 2009.

- **E. Raptis**, Lyras L. "The metabolic profile of patients treated for psychosis in Greece: a survey of private-section physicians". Poster presented at the "Four Seasons of Psychiatry" International Meeting of Psychiatric Disorders in Dubrovnik, Croatia, April 2010.

- **E. Raptis,** A. Vadalouca, E. Stavropoulou, E. Argyra, I. Siafaka. "Treating to target for pain relief: the Satisfaction Criterion". Poster (P 20) accepted at the International Symposium of the World Institute of Pain (WIP), ALGOS 2013.

- Isaia EC, Stavropoulou E, **Raptis E**, Siafaka I, Argyra E, Vadalouca A. "Analgesic efficacy of pregabalin in patients with chronic low-back pain". Poster accepted at the International Symposium of the World Institute of Pain (WIP), ALGOS 2013.

ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Ο νευροπαθητικός πόνος στον καρκίνο παραμένει μια προβληματική διάγνωση με σημαντική δυσκολία στην αντιμετώπισή του. Τα συνήθη σημεία και συμπτώματα του νευροπαθητικού πόνου είναι μη ειδικά και, από μόνα τους, δεν αρκούν για να θέσουν τη διάγνωση, ειδικά στα πλαίσια μίας πολυσυστηματικής νόσου όπως είναι ο καρκίνος. Ομοίως, η χρήση ερωτηματολογίων ειδικών για το νευροπαθητικό πόνο έχει εφαρμογή αποκλειστικά στην αρχική διαγνωστική προσέγγιση, ως προσέγγιση διαλογής, και αδυνατεί να θέσει την τελική διάγνωση. Ειδικά στον καρκίνο, η δυναμική φύση της νόσου, η επιβαρυμένη γενική κατάσταση του ασθενούς, οι χορηγούμενες θεραπείες και οι τυχόν συνυπάρχουσες παθήσεις καθιστούν την εικόνα εξαιρετικά πολύπλοκη και δυσχεραίνουν την ορθή ταξινόμηση του τύπου πόνου του ασθενούς [Caraceni A, 2001].

Αναφορικά με τη θεραπευτική προσέγγιση, η χρήση της αντίστοιχης κλίμακας του WHO, αναμφίβολα εξαιρετικά χρήσιμης στη θεραπεία του καρκινικού πόνου, αποτελεί μία γενικευμένη προσέγγιση ενός σύνθετου θέματος, όπου η εξατομίκευση και η εξειδίκευση της θεραπείας διαδραματίζουν σαφή ρόλο. Η κλίμακα του WHO παρέχει μία αδρή περιγραφή της προτεινόμενης προσέγγισης, δίχως να διαχωρίζει τους τύπους και τις αιτιολογίες του πόνου, όταν πλέον γνωρίζουμε ότι αυτός ο διαχωρισμός και η ταξινόμηση της αιτιοπαθολογίας αποτελούν τη βάση της ορθής θεραπευτικής προσέγγισης κάθε τύπου πόνου. Εξάλλου, η δημιουργία αυτής της κλίμακας δεν είχε ως στόχο να αποτελέσει έναν «επιτηδευμένο» θεραπευτικό αλγόριθμο, αλλά ένα εργαλείο για την προώθηση της χρήσης των οπιοειδών στους ασθενείς με καρκίνο μία χρονική περίοδο κατά την οποία η οπιοφοβία κυριαρχούσε και η συνταγογράφηση των οπιοειδών μειωνόταν παγκοσμίως. Η ασάφεια που συνοδεύει την κλίμακα του WHO είναι ιδιαίτερα σημαντική και σχετική όταν αναφερόμαστε στο νευροπαθητικό πόνο καθώς ο «σκελετός» της κλίμακας του WHO, ήτοι τα οπιοειδή αναλγητικά, κατέχουν μια «γκρίζα ζώνη» όσον αφορά την αποτελεσματικότητα και τη χρησιμότητά τους στην αντιμετώπιση του συγκεκριμένου τύπου πόνου. Επιπλέον, ο αδρός χαρακτήρας της κλίμακας του WHO, ενώ περιγράφει τη χρήση επικουρικών φαρμάκων, συμπεριλαμβανομένων εκείνων που έχουν ιδιαίτερη θέση στην αντιμετώπιση του νευροπαθητικού πόνου, δε δίνει καμία πληροφορία ή κατεύθυνση σχετικά με το πότε ακριβώς αυτά θα πρέπει να

χρησιμοποιηθούν, ποιο φάρμακο να χρησιμοποιηθεί για ποιο τύπο πόνου, με ποιο συνδυασμό, ποια σειρά κ.ο.κ.

Μία ακόμη προβληματική περιοχή είναι εκείνη που αφορά τη χρήση των οπιοειδών στην αντιμετώπιση του νευροπαθητικού πόνου στον καρκίνο. Ενώ τα οπιοειδή κατέχουν σαφή θέση στην αντιμετώπιση του καρκινικού πόνου, η χρήση τους ειδικά για την ανακούφιση του νευροπαθητικού πόνου διχάζει την επιστημονική κοινότητα. Δεδομένα δείχνουν ότι η αποτελεσματικότητά τους στον εν λόγω τύπο πόνου μπορεί να υπολείπεται εκείνης του μη-νευροπαθητικού πόνου, ενώ φαινόμενα όπως η επαγόμενη από τα οπιοειδή υπεραλγησία καθιστούν το ρόλο τους ακόμη πιο προβληματικό καθώς η υπεραλγησία αποτελεί ένα από τα πιθανά χαρακτηριστικά του νευροπαθητικού πόνου. Στην περίπτωση του μη-καρκινικού νευροπαθητικού πόνου, η προσέγγισή μας ενδέχεται να είναι λιγότερο προβληματική καθώς εκεί η χρήση των οπιοειδών (των ισχυρών οπιοειδών) κατά κανόνα έπεται της χρήσης των ειδικότερων, για το νευροπαθητικό πόνο, θεραπειών. Στην περίπτωση, όμως, του καρκινικού πόνου, όπου τα οπιοειδή κατέχουν κεντρική θέση, δεν υπάρχουν δεδομένα που να μας υποδεικνύουν ποια θα πρέπει να είναι η ακριβής προσέγγισή μας όταν υφίσταται νευροπαθητική συνιστώσα. Για παράδειγμα, σε έναν ασθενή με καρκινικό πόνο που βρίσκεται στη δεύτερη βαθμίδα της κλίμακας του WHO, και εμφανίζει νευροπαθητική συνιστώσα στον πόνο του, δεν είναι σαφές (καθώς απουσιάζουν παντελώς τα σχετικά δεδομένα) εάν ο ασθενής θα πρέπει να μετακινηθεί στην τρίτη βαθμίδα, με την προσθήκη ισχυρού οπιοειδούς, ή να παραμείνει στη δεύτερη βαθμίδα με την προσθήκη φαρμάκου ειδικού για το νευροπαθητικό πόνο. Τίθεται, λοιπόν, ένα θέμα συγκριτικής αποτελεσματικότητας, ασφάλειας και ανεκτικότητας των δύο αυτών προσεγγίσεων.

Τα παραπάνω υποδεικνύουν σαφή κενά στην προσέγγισή μας στον ασθενή με καρκινικό νευροπαθητικό πόνο και σκιαγραφούν επιστημονικές περιοχές στις οποίες η παραγωγή δεδομένων κρίνεται απαραίτητη. Προκειμένου να δώσουμε κάποιες απαντήσεις σε αυτά τα ερωτήματα, στα πλαίσια της παρούσας διατριβής, μελετήσαμε τη συγκριτική αποτελεσματικότητα ενός φαρμάκου ειδικού για τη νευροπαθητική συμπτωματολογία, ήτοι της πρεγκαμπαλίνης, με εκείνη ενός ισχυρού οπιοειδούς που χρησιμποιείται ευρέως στην αντιμετώπιση του καρκινικού πόνου, ήτοι της φεντανύλης. Στόχος μας ήταν να διαλευκάνουμε την ιδανικότερη θεραπευτική προσέγγιση του ασθενούς με καρκινικό νευροπαθητικό πόνο, σε μια προσπάθεια να καλύψουμε κάποια από τα κενά στη γνώση που περιγράφηκαν παραπάνω.

Παράλληλα, μελετήσαμε τη χρήση ενός ερωτηματολογίου επικυρωμένου για χρήση στον μη-καρκινικό νευροπαθητικό πόνο στα πλαίσια της διαγνωστικής προσέγγισής μας για το νευροπαθητικό πόνο στον καρκίνο. Στόχος μας ήταν να διαπιστώσουμε εάν η χρήση ενός τέτοιο απλού εργαλείου διαλογής αποτελεί μια έγκυρη επιλογή στην περίπτωση του καρκίνου, διευκολύνοντας έτσι τη συνολική διαγνωστική προσέγγιση. Τέλος, μελετήσαμε τη συνεχιζόμενη χρησιμότητα της κλίμακας του WHO στην κλινική πράξη, σχεδόν 25 χρόνια μετά την επίσημη δημοσίευσή της, ώστε να δούμε κατά πόσο η ορθολογική χρήση της, με τα φάρμακα που έχουμε σήμερα στη διάθεσή μας και την, κατά το δυνατό, ειδικότερη διάγνωση του τύπου του υποκείμενου πόνου, εξακολουθεί να αποτελεί μια χρήσιμη και αποτελεσματική προσέγγιση του καρκινικού πόνου, συμπεριλαμβανομένου του νευροπαθητικού πόνου.

Ι. ΓΕΝΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 1

ΒΑΣΙΚΟΙ ΟΡΙΣΜΟΙ ΚΑΙ ΕΝΝΟΙΕΣ ΣΤΟΝ ΚΑΡΚΙΝΙΚΟ ΠΟΝΟ

Η IASP ορίζει τον πόνο ως «μια δυσάρεστη αισθητική και συναισθηματική εμπειρία που σχετίζεται με πραγματική ή δυνητική ιστική βλάβη, ή περιγράφεται ως τέτοια» [Merskey H et al, 1979]. Ο ορισμός αυτός σαφώς υποδεικνύει ότι η ύπαρξη ιστικής βλάβη δεν είναι αναγκαία για την αντίληψη του πόνου αλλά αρκεί ένα ικανό ερέθισμα που μπορεί να οδηγήσει σε (επικείμενη) ιστική βλάβη. Αυτό είναι εύλογο καθώς ένα σύστημα που έχει ρόλο να προστατεύει, όπως είναι αυτό της αντίληψης του πόνου, θα πρέπει να μπορεί να προειδοποιεί για τον κίνδυνο ώστε αυτός να αποφευχθεί προκειμένου να μην εγκατασταθεί η ιστική βλάβη και όχι απλά να ενημερώνει μετά την εγκατάσταση της βλάβης. Έτσι, οι αλγοϋποδοχείς έχουν ουδούς ενεργοποίησης χαμηλότερους από την ένταση που απαιτείται για την πρόκληση βλάβης του ιστού ώστε να μπορούν να προειδοποιήσουν για το βλαπτικό ερέθισμα. Ταυτόχρονα, το αλγαισθητικό σύστημα μπορεί να ρυθμίσει την προειδοποιητική του δράση με ευέλικτο και πλαστικό τρόπο. Για παράδειγμα, εάν υπάρχει εκ των προτέρων κάποιος λόγος αγνόησης του βλαπτικού ερεθίσματος, το αλγαισθητικό σύστημα μπορεί να επιστρατεύσει κατιόντα ανασταλτικά συστήματα που αποκλείουν την άνοδο του περιφερικού ερεθίσματος προς τα ανώτερα κέντρα της αντίληψης. Αντίθετα, όταν απαιτείται, το αλγαισθητικό σύστημα μπορεί να ενισχύσει τη συναπτική αποτελεσματικότητα, αυξάνοντας την ενεργοποίησή του στο προειδοποιητικό σήμα, μια διαδικασία γνωστή ως «περιφερική ευαισθητοποίηση» (στο επίπεδο του περιφερικού αλγοϋποδοχέα) ή «κεντρική ευαισθητοποίηση» (στο επίπεδο του ΚΝΣ). Η κεντρική ευαισθητοποίηση παίζει σημαντικό ρόλο σε παθολογικές καταστάσεις χρόνιου και νευροπαθητικού πόνου, φαίνεται δε να είναι ένας από τους φυλογενετικά παλαιότερους μηχανισμούς μάθησης και μνήμης, κάτι που έχει ιδιαίτερη σημασία για την κατανόηση της παθοφυσιολογίας του νευροπαθητικού πόνου, όπως θα περιγράψουμε παρακάτω [Raja SN et al, 1999. Woolf CJ and Walters ET, 1991. Geranton SM, 2012].

Ως «αλγαισθησία» έχει οριστεί η διαδικασία κωδικοποίησης και επεξεργασίας των επώδυνων ερεθισμάτων από το νευρικό σύστημα. Ο όρος αλγαισθησία αποτελεί ατυχή μετάφραση του όρου nociception στον οποίο αντιστοιχεί ο παραπάνω ορισμός. Η μετάφραση είναι ατυχής διότι δεν είναι όλα τα βλαπτικά ερεθίσματα επώδυνα. Κατά συνέπεια, η χρήση του όρου αλγαισθησία θα πρέπει να περιορίζεται αποκλειστικά στην περιγραφή βλαπτικών ερεθισμάτων που προκαλούν πόνο. Στην πραγματικότητα, στον όρο «nociception» θα ανταποκρινόνταν πιο σωστά ένας νεολογισμός όπως «βλαβαισθησία» (αν και ο όρος noci προέρχεται από την αρχαιοελληνική λέξη «νόξη» οπότε ίσως να είχε νόημα η απόδοση του όρου nociception ως «νοξαισθησία»). Έτσι, η αλγαισθησία αποτελεί μέρος της βλαβαισθησίας. Αντίστοιχα, ο όρος «αλγοϋποδοχέας» αποτελεί εσφαλμένη μετάφραση του όρου nociceptor. Ως nociceptor εννοούμε κάθε υποδοχέα (κατά κανόνα τις ίνες του πρώτου αισθητικού νευρώνα) που μπορεί να κωδικοποιήσει βλαβερά ερεθίσματα (όχι απαραίτητα επώδυνα). Ίσως ο όρος «βλαβοϋποδοχέας» να είναι καταλληλότερος του όρου «αλγοϋποδοχέας» που συνήθως χρησιμοποιείται για τη μετάφραση του όρου nociceptor. Δεδομένου ότι όλες οι μη «βλαβο-υποδεκτικές» αισθητικές ίνες (π.χ. υποδοχείς αφής ή θερμότητας) μπορούν να εντοπίσουν βλαβερά ερεθίσματα (μηχανικά ή θερμικά, αντίστοιχα), όταν αυτά τα ερεθίσματα έχουν ένταση υψηλότερη από τον ουδό διέγερσης των μη «βλαβο-υποδοχέων», η ουσιαστική διαφορά τους από τον βλαβοϋποδοχέα είναι ότι μόνον ο τελευταίος είναι ικανός να κωδικοποιήσει τις σχετικές ιδιότητες αυτών των ερεθισμάτων (π.χ. οξύτητα, ένταση ερεθίσματος στο επώδυνο εύρος κ.λπ.). Στη συνέχεια, για λόγους απλούστευσης και διευκόλυνσης του αναγνώστη, όπου αναφερόμαστε σε «αλγαισθησία», «αλγοϋποδοχέα» ή «αλγεινό ερέθισμα», θα εννοούμε τη «διαδικασία κωδικοποίησης και επεξεργασίας των επώδυνων (μόνο) ερεθισμάτων από το νευρικό σύστημα», τους «υποδοχείς που αντιλαμβάνονται επώδυνα ερεθίσματα (και όχι κάθε βλαβερό ερέθισμα)», και τα «ερεθίσματα που οδηγούν σε αντίληψη πόνου», αντίστοιχα [Cervero F and Merskey, 1996. Basbaum AI, Jessell TM et al, 2000. Woolf and Ma, 2007. Treede RD, 2009].

Στο σημείο αυτό θα πρέπει να τονιστεί ότι οι αλγοϋποδοχείς δεν έχουν αποκλειστικά ρόλο αναγνώρισης των βλαπτικών ερεθισμάτων αλλά μπορούν να απαντούν και σε αυτά. Σε φυσιολογικές συνθήκες, αυτή η εκτελεστική δράση των αλγοϋποδοχέων μπορεί να έχει ως ρόλο τη διατήρηση της τοπικής ομοιόστασης (π.χ. ρύθμιση της έκφρασης του τύπου των κυττάρων Langerhans και του

πολλαπλασιασμού των κερατινοκυττάρων στο δέρμα). Σε συνθήκες βλάβης, η εκτελεστική λειτουργία των αλγοϋποδοχέων μπορεί να αφορά την πρόκληση νευρογενούς φλεγμονής στην περιοχή της βλάβης ή το αξονικό αντανακλαστικό (απελευθέρωση νευροπεπτιδίων από έναν αισθητικό νευρικό κλάδο όταν αυτός δέχεται αντίδρομα δυναμικά ενεργείας) [Mense S, 2009]. Για αυτό τον εκτελεστικό ρόλο των υποδοχέων, ο Kruger εισήγαγε το 1988 τον όρο "noceffector" (βλαβο-τελεστής ή αλγο-τελεστής στην περίπτωση του αλγοϋποδοχέα) [Kruger L, 1988].

Γνωρίζουμε σήμερα ότι ο πόνος μπορεί να έχει διαφορετικές μορφές (π.χ. οξύς, τραυματικός, φλεγμονώδης, νευροπαθητικός) και ότι αποτελεί μια δυναμική διαδικασία στην οποία εμπλέκονται ποικίλοι μηχανισμοί. Με βάση τα νεότερα δεδομένα για τη φυσιολογία του πόνου, οι παλαιότερες θεωρίες της «ειδικότητας» και του «προτύπου» δεν επαρκούν για την εξήγηση του σύνθετου αυτού φαινομένου. Μελετώντας τη φυσιολογία του πόνου γίνεται εμφανές ότι έχουμε να κάνουμε με μια διαδικασία ικανή, πέρα από το να προειδοποιήσει το άτομο για ένα βλαπτικό ερέθισμα, και να επάγει συναισθηματικές καταστάσεις, να αποτελέσει συμπεριφορικό κίνητρο και εντυπωσιακό εργαλείο μάθησης [Cervero F, 2009]. Ο νευροπαθητικός πόνος στον καρκίνο αποτελεί εξαιρετικό παράδειγμα της πολυπλοκότητας του φαινόμενου του πόνου.

Ως πρωτογενής υπεραλγησία ορίζεται η αυξημένη ευαισθησία στον πόνο στην περιοχή της βλάβης η οποία αποτελεί συνέπεια της ευαισθητοποίησης των αλγοϋποδοχέων. Ως δευτερογενή υπεραλγησία ορίζουμε την αυξημένη ευαισθησία στον πόνο σε περιοχές παρακείμενες ή και απομακρυσμένες από την περιοχή της βλάβης. Αποτελεί συνέπεια μεταβολών στην επεξεργασία των σημάτων που εισέρχονται στο ΚΝΣ [Treede RD et al, 1992].

Ειδικά για το νευροπαθητικό πόνο, αυτός, εξ ορισμού, αναφέρεται σε κάποια μορφή βλάβης του νευρικού συστήματος [Jensen TS et al, 2011]. Σύμφωνα με τον παλαιότερο ορισμό της IASP, ο Νευροπαθητικός Πόνος είναι πόνος που εκκινείται ή προκαλείται από πρωτοπαθή βλάβη ή δυσλειτουργία του κεντρικού ή περιφερικού νευρικού συστήματος [IASP 1994]. Ωστόσο, ασκήθηκε σημαντική κριτική για τη χρήση του όρου «δυσλειτουργία» καθώς είναι ένας μη-ειδικός όρος που μπορεί να ισχύει και σε άλλες επώδυνες καταστάσεις [Max MB, 2002. Backonja MM, 2003. Bennett GJ, 2003]. Προτάθηκε λοιπόν ένας νεότερος ορισμός, ο οποίος χαρακτηρίζει το νευροπαθητικό πόνο ως «πόνο που προκύπτει ως άμεση συνέπεια βλάβης ή νόσου που προσβάλλει το σωματοαισθητικό σύστημα» [Treede RD et al, 2008]. Και αυτός ο

ορισμός, όμως, δέχθηκε κριτική, καθώς περιορίζει το νευροπαθητικό πόνο σε ξεκάθαρα ορισμένες νευρολογικές καταστάσεις, κάτι που μπορεί να είναι ιδιαίτερα χρήσιμο για ερευνητικούς σκοπούς αλλά δημιουργεί προβλήματα στην κλινική πράξη. Έτσι, με βάση αυτό τον ορισμό, η εντόπιση της υποκείμενης νευρικής βλάβης πρέπει να προηγείται της διάγνωσης του τύπου του πόνου. Ωστόσο, ενώ σε διάφορες νευρολογικές παθήσεις κάτι τέτοιο είναι εφικτό, δεν πρέπει να ξεχνάμε ότι πολλοί ασθενείς προσέρχονται με τον πόνο ως το κυρίαρχο, ή και το μοναδικό, σύμπτωμα, και το κλινικό υπόβαθρο δεν κατευθύνει πάντοτε τον ιατρό προς κάποια νευρολογική πάθηση (π.χ. καρκινικός πόνος). Συνεπώς, με τον ορισμό αυτό, ενώ θα προκύψουν δυσκολίες για τη διάγνωση του νευροπαθητικού πόνου σε πολλά σύνδρομα πόνου στην κλινική πράξη, στις νευρολογικές παθήσεις ενδέχεται ο νευροπαθητικός πόνος να υπερ-διαγιγνώσκεται (π.χ. ισχαιμικός πόνος σε ασθενή με διαβητική πολυνευροπάθεια) [Bouhassira and Attal, 2011]. Εδώ θα πρέπει να παρατηρήσουμε ότι ο νέος ορισμός του νευροπαθητικού πόνου, όπως περιγράφηκε από την IASP, δηλαδή «πόνος που προκύπτει ως άμεση συνέπεια βλάβης ή νόσου του σωματοαισθητικού συστήματος» [www.iasp-pain.org/resources/painDefinition], διαφέρει κατά μία λέξη από εκείνον των Treede et al (τη λέξη «προσβάλλει»). Η αλλαγή αυτή είναι μικρή πλήν όμως ουσιαστική για τον τρόπο ερμηνείας της αιτίας του νευροπαθητικού πόνου. Ο ορισμός της IASP κάνει σαφές ότι η νόσος ή η βλάβη πρέπει, αρχικά ή τελικά, να αφορά το σωματοαισθητικό σύστημα. Βλάβες «εξωτερικές» του σωματοαισθητικού συστήματος οι οποίες το επηρεάζουν (π.χ. πίεση νεύρου από νεοπλασματικό ιστό, χωρίς διήθηση του νεύρου) δεν συνεπάγονται απαραίτητα ύπαρξη νευροπαθητικού πόνου, ακόμη κι αν η συμπτωματολογία μπορεί να προσανατολίζει σε μία τέτοια διάγνωση. Αντίθετα, θα πρέπει οι πλαστικές αλλαγές που προκαλεί αυτή η βλάβη στο σωματοαισθητικό σύστημα να είναι τέτοιες που, μετά την υποχώρηση αυτής της βλάβης, ο πόνος να παραμένει ως συνέπεια των μονιμότερων μεταβολών του σωματοαισθητικού συστήματος. Με άλλα λόγια, το τελευταίο έχει πλέον υποστεί βλάβη το ίδιο και δεν αντιδρά απλά σε ένα «εξωτερικό» ερέθισμα. Αυτό αποτελεί εξαιρετικά σημαντική παρατήρηση καθώς, δυστυχώς, η ερμηνεία του ορισμού του νευροπαθητικού πόνου έχει διαστρεβλωθεί, εσκεμμένα ή μη, με αποτέλεσμα η διεθνής βιβλιογραφία να βρίθει με διαγνώσεις νευροπαθητικού ή «μεικτού» πόνου χωρίς όμως να τεκμηριώνεται η βλάβη ή η νόσος του σωματοαισθητικού συστήματος (π.χ. οσφυοϊσχιαλγία).

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 2

ΣΤΟΙΧΕΙΑ ΕΠΙΔΗΜΙΟΛΟΓΙΑΣ ΚΑΡΚΙΝΙΚΟΥ ΠΟΝΟΥ

2.1 Γενικά στοιχεία επιδημιολογίας καρκινικού πόνου

Προκειμένου να θέσουμε το πρόβλημα του νευροπαθητικού πόνου στον καρκίνο στη σωστή κλίμακά του είναι απαραίτητη η παράθεση βασικών επιδημιολογικών δεδομένων για τον καρκινικό πόνο. Έτσι, λοιπόν, στα αρχικά στάδια του καρκίνου, ο πόνος είναι παρών περίπου στο 30% - 48% των ασθενών. Αντίστοιχα, πόνος παρατηρείται στο 64% - 90% των ασθενών με προχωρημένη νόσο [Elliott and Folley, 1990. Portenoy RK et al, 1992. Twycross R et al, 1996. Goudas LC et al, 2005. Khosravi Shahi P et al, 2007. Teunissen SCCM et al, 2007. Van den Beuken-van Everdingen MH et al, 2007. Breivik H et al, 2009. Haanpa ML et al, 2009. Garcia de Paredes et al, 2011. Bennett MI et al, 2012]. Όπως φάνηκε από τη μελέτη των Grond et al (1996), σε ένα σύνολο 2266 ασθενών με καρκίνο που προσήλθαν σε εξειδικευμένο ιατρείο πόνου, το 98% των ασθενών εμφάνιζε πόνο. Η πληροφορία αυτή είναι ιδιαίτερα χρήσιμη για τους ιατρούς που ασχολούνται με την αντιμετώπιση του πόνου σε Ιατρεία Πόνου και μονάδες Παρηγορητικής Φροντίδας καθώς αναμένεται τα ποσοστά του πόνου στους ασθενείς που προσέρχονται με καρκίνο να είναι αυξημένα (τα «ευκολότερα διαχειρίσιμα» περιστατικά θα έχουν διέλθει από το φίλτρο άλλων ειδικοτήτων).

Στην παραπάνω μελέτη των Grond et al, όταν ζητήθηκε από τους ασθενείς να περιγράψουν την ένταση του πόνου τους κατά τη διάρκεια της προηγούμενης ημέρας, το 77% ανέφερε ότι ο πόνος ήταν "έντονος ή ακόμη χειρότερος", αν και το 92% των ασθενών αυτών είχε λάβει προηγούμενα θεραπεία για τον πόνο. Σε διεθνή καταγραφή περιστατικών καρκινικού πόνου, η μέση τιμή (SD) στην κλίμακα VAS ήταν 7,2 (2,2) για τον χειρότερο πόνο, 4,7 (2,1) για το μέσο πόνο, 2,6 (2,2) για τον πλέον ήπιο πόνο και 4,0 (2,6) για τον πόνο κατά τη στιγμή της καταγραφής. Αξίζει να σημειωθεί ότι το 91% των ασθενών βρίσκονταν σε θεραπεία με οπιοειδή. Οι παράγοντες που συσχετίστηκαν στην πολυπαραγοντική ανάλυση με υψηλότερη ένταση πόνου ήταν η παρουσία παροξυσμικού πόνου, ο σωματικός πόνος, οι ηλικίες κάτω των 60 ετών και

η χαμηλότερη βαθμολογία στην κλίμακα Karnofsky. Ο νευροπαθητικός πόνος σχετίστηκε με ισχυρότερο πόνο μόνον στη μονοπαραγοντική ανάλυση, ενώ η παρουσία επιγαστρικού πόνου εξαιτίας νεοπλάσματος του ανώτερου γαστρεντερικού φάνηκε να συσχετίζεται (μονοπαραγοντική ανάλυση) με χαμηλότερη ένταση πόνου. Βέβαια, αξίζει να σημειωθεί ότι οι ασθενείς που συμπεριλήφθηκαν σε αυτή την καταγραφή φαίνεται να είχαν πιο σοβαρά προβλήματα πόνου σε σύγκριση με το γενικό πληθυσμό ασθενών με καρκίνο [Caraceni A and Portenoy RK, 1999].

Μειονέκτημα των περισσότερων σχετικών καταγραφών και αναλύσεων είναι ότι δεν κατηγοριοποιούν ξεχωριστά, ή δε λαμβάνουν καθόλου υπόψη, πόνους όπως η κεφαλαλγία από ενδοκρανιακή υπέρταση, η κεφαλαλγία, η αυχεναλγία ή η ραχιαλγία λόγω λεπτομηνιγγικής συμμετοχής, ενώ δε διαχωρίζεται και η επώδυνη πολυνευροπάθεια (π.χ. η προκαλούμενη από τη χημειοθεραπεία) από άλλες περιφερικές νευραλγίες (π.χ. από διήθηση ή πίεση από το νεόπλασμα) [Forman AD, 2004].

Σε γενικές γραμμές, ο πόνος είναι συχνά μέτριας έως σοβαρής έντασης και τείνει να υποθεραπεύεται. Στη μελέτη των Deandrea και συν. σχεδόν οι μισοί ασθενείς λάμβαναν ανεπαρκή αναλγησία για τον πόνο τους [Deandrea S et al, 2008]. Στα σημαντικότερα εμπόδια για τον καλό έλεγχο του πόνου συμπεριλαμβάνεται η ανεπαρκής αξιολόγηση του πόνου, η οποία αφορά την προσοχή που δίνεται στην ένταση του πόνου, την υποκείμενη αιτιολογία και τους μηχανισμούς του πόνου [Oldenmenger WH et al, 2009]. Ειδικά για την περίπτωση του νευροπαθητικού πόνου, η αποτυχία της αναγνώρισης του μηχανισμού που υπόκειται του πόνου αποτελεί ιδιαίτερα σημαντικό παράγοντα ανεπαρκούς αναλγησίας δεδομένου ότι για την αντιμετώπισή του απαιτείται συχνά η χρήση επικουρικών φαρμάκων, όπως είναι ορισμένα αντιεπιληπτικά και αντικαταθλιπτικά σκευάσματα, μόνων τους ή σε συνδυασμό με οπιοειδή. Για την ορθότερη αντιμετώπιση του πόνου στους ασθενείς με καρκίνο, η European Palliative Care Research Collaborative, μία διεθνής ερευνητική συνεργατική ομάδα η οποία χρηματοδοτήθηκε από το 6^{ο} Πρόγραμμα Πλαίσιο για την Έρευνα στην Ευρωπαϊκή Ένωση, ανέλαβε να μελετήσει την ταξινόμηση και την αξιολόγηση του καρκινικού πόνου [Knudsen AK et al, 2009]. Στις συστάσεις αυτής της ομάδας περιλαμβάνονται η ανάγκη για ένα κοινά αποδεκτό σύστημα ταξινόμησης και κατηγοριοποίησης του καρκινικού πόνου προκειμένου να προαχθεί η ορθή κλινική πρακτική και η έρευνα [Kaasa S et al, 2006. Bennett MI, 2010]. Πάντως, προς το παρόν, οι διαθέσιμες φαρμακευτικές θεραπείες και οι γνώσεις

μας γύρω από την παοθοφυσιολογία του νευροπαθητικού πόνου δεν μας επιτρέπουν την καθολική αντιστοίχιση των μηχανισμών αυτού του πόνου με τις υπάρχουσες φαρμακευτικές θεραπείες [Woolf CJ, et al 1998. Hansson P, 2003. Woolf CJ, 2004. Hansson and Dickenson, 2005].

Αν και οι μηχανισμοί του πόνου στον καρκίνο είχαν περιγραφεί από τον Bonica ήδη από το 1953, τα πρώτα συστηματικά επιδημιολογικά δεδομένα για την αιτιολογία και τους τύπους του πόνου στον καρκίνο άρχισαν να δημοσιεύονται στα τέλη της δεκαετίας του 1970. Το 1979, ο Foley, σε κεφάλαιο του συγγράμματος "Advances in Pain Research and Therapy" των Bonica JJ και Ventafridda V, περιγράφει ότι σε νοσηλευόμενους ασθενείς με καρκίνο, ο πόνος οφειλόταν άμεσα στον καρκίνο στο 78% των περιστατικών (οστικός πόνος 50%, νευροπαθητικός πόνος 25%, σπλαγχνικός πόνος 3%), στο 19% οφειλόταν στη θεραπεία του καρκίνου και στο 3% δε σχετιζόταν με τον καρκίνο ή τη θεραπεία του. Αυτή φαίνεται να είναι η πρώτη περιγραφή της συχνότητας του νευροπαθητικού πόνου σε ασθενείς με καρκίνο [Foley KM, 1979. Grond et al, 1996]. Αντίστοιχα, σε εξωτερικούς ασθενείς, ο πόνος οφειλόταν στον καρκίνο στο 62% των περιστατικών, στη θεραπεία του καρκίνου στο 25%, ενώ ήταν άσχετος με τον καρκίνο ή τη θεραπεία του στο 10% των ασθενών [Foley KM, 1985]. Σε μία άλλη μελέτη, πόνο ανέφερε το 59% των ασθενών με μεταστατικό καρκίνο και το 35% των ασθενών με μη-μεταστατικό καρκίνο [Daut RL and Cleeland CS, 1982].

2.2 Νευροπαθητικός πόνος στον καρκίνο

Όσον αφορά στο νευροπαθητικό πόνο στον καρκίνο, σε ασθενείς που παραπέμπονταν σε υπηρεσίες παρηγορητικής φροντίδας, η συχνότητά του αναφέρθηκε ως 31% στους ασθενείς με πόνο που οφειλόταν στον ίδιο τον καρκίνο (με οστικό πόνο στο 31% αυτών των ασθενών και πόνο σχετιζόμενο με τη θεραπεία στο 12% των ασθενών με καρκινικό πόνο) [Twycross RG and Fairfield S, 1982]. Ενδιαφέρον παρουσιάζει το γεγονός ότι στο 34% των ασθενών σε αυτή τη μελέτη βρέθηκαν περισσότερα από 3 σύνδρομα πόνου ανά ασθενή. Αντίστοιχα ήταν τα δεδομένα σε μελέτη ασθενών με προχωρημένο καρκίνο όπου νευροπαθητικός πόνος αναφέρθηκε στο 20% των ασθενών με πόνο που οφειλόταν στον ίδιο τον καρκίνο [Banninf A et al, 1991] καθώς και σε μελέτη ασθενών με καρκίνο κεφαλής - τραχήλου όπου το 23% των ασθενών εμφάνιζε νευροπαθητικό πόνο [Vecht CJ et al, 1992], αλλά και σε μελέτη ασθενών που υποβάλλονταν σε ακτινοθεραπεία σε

ογκολογικές μονάδες όπου ο νευροπαθητικός πόνος αναφέρθηκε στο 31% των ασθενών [Manas A et al, 2011b]. Αντίστοιχα ποσοστά νευροπαθητικού πόνου (30%) αναφέρθηκαν και σε μελέτη ανασκόπησης ασθενών με καρκίνο του πνεύμονα [Potter and Higginson, 2004]. Σε συμφωνία με τα παραπάνω, σε ασθενείς με καρκινικό πόνο που παρακολουθούνταν ως εξωτερικοί ασθενείς, περίπου το ένα τρίτο διαγνώστηκε με νευροπαθητικό πόνο [Rodriguez CZ et al, 2013]. Χαμηλότερα ποσοστά νευροπαθητικού πόνου αναφέρθηκαν σε μελέτη ασθενών που παραπέπονταν σε κλινική αντιμετώπισης καρκινικού πόνου, με το 16% των ασθενών με πόνο που οφειλόταν στον ίδιο τον καρκίνο να έχουν νευροπαθητικό πόνο. Παράλληλα, το 28% αυτών των ασθενών είχε οστικό άλγος, ενώ το 31% εμφάνιζε πόνο σχετιζόμενο με τη θεραπεία του καρκίνου [Ferrer-Brechner T, 1984]. Αντίστοιχα χαμηλά ποσοστά (11,8%) νευροπαθητικού πόνου αναφέρθηκαν και από μία αναδρομική μελέτη από κέντρο τριτοβάθμιας περίθαλψης στην Ινδία [Bhatnagar S et al, 2010]. Πιο πρόσφατη μελέτη έδειξε παρόμοια ποσοστά (16,9%) νευροπαθητικού πόνου σε ασθενείς με καρκίνο, ωστόσο ο σχεδιασμός αυτής της μελέτης φαίνεται να σχετίζεται με υπο-εκτίμηση των πραγματικών ποσοστών [Rayment C et al, 2013]. Σε μια διεθνή καταγραφή 1095 ασθενών με καρκινικό πόνο, ο νευροπαθητικός πόνος διαγνώστηκε στο 39,7% των ασθενών [Caraceni A and Portenoy RK, 1999]. Σε μελέτη σε ασθενείς με καρκίνο του πνεύμονα, το 50% των ασθενών εμφάνιζε τουλάχιστον μία περιοχή με νευροπαθητικό πόνο (40% ως μεικτό πόνο και 10% ως αμιγώς νευροπαθητικό), ενώ το 25% του συνόλου των επώδυνων περιοχών αντιστοιχούσαν σε νευροπαθητικό πόνο [Wilkie DJ et al, 2001]. Υψηλά ποσοστά (55%) νευροπαθητικού πόνου αναφέρθηκαν σε ασθενείς με καρκίνο και πόνο, όπου η διάγνωση του νευροπαθητικού πόνου γινόταν από νευρολόγο [Manfredi PL et al, 2003]. Θα πρέπει να σημειωθεί ότι τα κριτήρια διάγνωσης του νευροπαθητικού πόνου στις παραπάνω μελέτες δεν ήταν ομοιογενή, με αποτέλεσμα τα ποσοστά να μην είναι συγκρίσιμα. Επίσης, πλέον γνωρίζουμε ότι το άλγος από οστικές μεταστάσεις μπορεί να έχει και νευροπαθητική συνιστώσα, γεγονός που, αν λαμβανόταν υπόψη, πιθανά να άλλαζε κάποια από τα παραπάνω ποσοστά, ειδικά εάν λάβουμε υπόψη ότι σε μια μεγάλη μελέτη 8615 ασθενών με καρκίνο το 63% είχε οστικές μεταστάσεις (το 74% είχε οποιαδήποτε μετάσταση) [Garcia de Paredes et al, 2011]. Υπάρχει βέβαια και η άποψη ότι ο πόνος από οστική μετάσταση πρέπει να ταξινομείται ως αυτόνομο σύνδρομο πόνου [Delaney A et al, 2008].

Στα παιδιά, σε αντίθεση με τους ενήλικες, το κύριο αίτιο του καρκινικού πόνου ήταν η θεραπεία (78-84%) και όχι ο ίδιος ο καρκίνος (13-29%). Ωστόσο, λαμβάνοντας υπόψη μόνον τα παιδιά με ενεργή κακοήθεια, το 60% είχε πόνο εξαιτίας του καρκίνου και το 54% εξαιτίας της θεραπείας [Miser AW et al, 1987. Jacob E, 2004].

Σε πρόσφατη ανασκόπηση και ανάλυση της βιβλιογραφίας, σε ένα σύνολο 11,063 ασθενών με καρκίνο, οι 6569 (59,4%) είχαν αλγαισθητικό πόνο, οι 2227 (20,1%) είχαν πόνο μεικτού μηχανισμού (μεικτό πόνο), οι 2102 (19%) είχαν νευροπαθητικό πόνο και οι 165 (1,5%) ταξινομήθηκαν ως έχοντες άγνωστα ή άλλα αίτια πόνου. Με βάση αυτά τα δεδομένα, ο επιπολασμός των ασθενών με νευροπαθητικό πόνο (95% CI) στο σύνολο των ασθενών με καρκινικό πόνο κυμάνθηκε από 19% (9,4% έως 28,4%), με μια συντηρητική προσέγγιση, έως 39,1% (28,9% έως 49,5%) με την πιο ελεύθερη εκτίμηση. Όταν στην ανάλυση λαμβάνονταν υπόψη αποκλειστικά οι μελέτες που χρησιμοποίησαν τα διαγνωστικά κριτήρια της NeuPSIG, ο επιπολασμός του νευροπαθητικού πόνου στους ασθενείς με καρκινικό πόνο γινόταν 13,24% (229 από τους 1730 ασθενείς) με τη συντηρητική προσέγγιση και 35,78% (619 από τους 1730 ασθενείς) με την πιο ελεύθερη εκτίμηση [Bennett MI et al, 2012].

Ενδιαφέρον παρουσιάζει το γεγονός ότι σε ένα σύνολο 4049 ασθενών με καρκινικό πόνο εντοπίστηκαν 8174 διαφορετικοί τύπου πόνου. Με άλλα λόγια, σε κάθε ασθενή με καρκινικό πόνο αντιστοιχούσαν κατά μέσο όρο 2,02 τύποι πόνου (εύρος: 1,4 - 3,7) [Bennett MI et al, 2012]. Από αυτούς τους 8174 τύπους πόνου, οι 6057 (74,1%) ήταν αλγαισθητικός πόνος, οι 1529 (18,7%) χαρακτηρίστηκαν ως νευροπαθητικού τύπου, οι 220 (2,7%) ως μεικτού μηχανισμού και οι 368 (4,5%) ως αγνώστου ή άλλου μηχανισμού (βλ. Πίνακα 1) [Bennett MI et al, 2012]. Έτσι, ο επιπολασμός του πόνου με νευροπαθητικό μηχανισμό (95% CI) κυμάνθηκε από 18,7% (15,3% με 22,1%), με συντηρητική προσέγγιση, έως 21,4% (15,2% με 27,6%) με πιο ελεύθερη εκτίμηση. Λαμβάνοντας υπόψη αποκλειστικά τις μελέτες που χρησιμοποίησαν τα κριτήρια NeuPSIG για το νευροπαθητικό πόνο, ο επιπολασμός του πόνου με νευροπαθητικό μηχανισμό κυμάνθηκε από 19,42% (974 από τους 5016 ασθενείς), με τη συντηρητική προσέγγιση, έως 23,8% (1194 από τους 5016 ασθενείς) [Cherny NI et al, 1994. Grond S et al. 1996]. Στη μελέτη των Grond et al (1999) σε ασθενείς με καρκινικό πόνο, ο αλγαισθητικός πόνος ήταν συχνότερος στους ασθενείς με καρκίνο του γαστρεντερικού, ο μεικτός πόνος στους ασθενείς με καρκίνο κεφαλής

και τραχήλου, ενώ ο αμιγής νευροπαθητικός πόνος ήταν συχνότερος σε ασθενείς με καρκίνο του ουρογεννητικού συστήματος.

Από τα παραπάνω γίνεται προφανές ότι σημαντικό ποσοστό ασθενών με καρκινικό πόνο έχει νευροπαθητική συνιστώσα στον πόνο του. Σε 20% των ασθενών με καρκινικό πόνο, ο πόνος αυτός μπορεί να είναι αμιγώς νευροπαθητικός. Πρακτικά, αυτό σημαίνει ότι για κάθε 5 ασθενείς με καρκινικό πόνο, θα υφίστανται κατά μέσο όρο 10 διαφορετικοί πόνοι, εκ των οποίων οι 2 (20%) θα έχουν αμιγώς νευροπαθητικό υπόβαθρο. Αυτοί οι 2 πόνοι θα κατανέμονται σε 2 από τους 5 ασθενείς, συνεπώς στο 40% των ασθενών θα παρατηρείται νευροπαθητική συνιστώσα στον πόνο τους. Πρέπει, ωστόσο, να σημειωθεί ότι, ενώ το διάστημα αξιοπιστίας ήταν σχετικά στενό για την εκτίμηση του πόνου με νευροπαθητικό μηχανισμό, τα διαστήματα αξιοπιστίας ήταν πιο διευρυμένα για τις εκτιμήσεις του ποσοστού των ασθενών με νευροπαθητικό καρκινικό πόνο. Η χρήση των αυστηρότερων κριτηρίων διάγνωσης του νευροπαθητικού πόνου κατά NeuPSIG οδηγεί σε μικρή μείωση του επιπολασμού των ασθενών με καρκινικό νευροπαθητικό πόνο, σε σύγκριση με τη χρήση πιο ευρέων κριτηρίων, ωστόσο το εύρος των τιμών παραμένει μεγάλο. Τα παραπάνω συνηγορούν υπέρ της ανάγκης θέσπισης και χρήσης προτυποποιημένων κριτηρίων διάγνωσης του νευροπαθητικού πόνου στον καρκίνο τόσο για τη χορήγηση κατάλληλης θεραπείας, όσο και για ερευνητικούς σκοπούς [Kurita GP et al, 2012].

2.3 Σύνδρομα πόνου στον καρκίνο

Σε παλαιότερη μελέτη [Grond et al, 1996], σε ένα σύνολο 2266 ασθενών παρατηρήθηκαν 4542 ανατομικά διαφορετικά σύνδρομα πόνου, με το 30% των ασθενών να προσέρχεται με 1 τύπο πόνου, το 39% με 2 και το 31% με 3 ή περισσότερους τύπους πόνου. Τα περισσότερα σύνδρομα πόνου παρατηρήθηκαν στον καρκίνο του μαστού, αν και η περιοχή προέλευσης του καρκίνου είχε μικρή επίδραση στον επιπολασμό των πολλαπλών συνδρόμων πόνου. Σε αντίθεση με τα παραπάνω δεδομένα έρχονται τα στοιχεία από μια διεθνή καταγραφή σε ασθενείς με σοβαρό καρκινικό πόνο, στην οποία μόλις το 25% των ασθενών εμφάνιζε περισσότερους από έναν πόνο [Caraceni A and Portenoy RK, 1999]. Σε γενικές γραμμές, λοιπόν, ο καρκινικός πόνος μπορεί να εμφανίζει μεικτούς μηχανισμούς δεδομένου ότι σπάνια εκδηλώνεται ως ένα αμιγώς νευροπαθητικό, σπλαγχνικό ή σωματικό σύνδρομο πόνου αλλά ως ένα σύνθετο σύνδρομο με φλεγμονώδεις, νευροπαθητικές ή/και ισχαιμικές

συνιστώσες, συχνά σε περισσότερες από μία περιοχές [Bennett MI et al, 2006]. Ακόμη και στα αμιγώς νευροπαθητικά σύνδρομα, η εκδήλωση και η εξέλιξη του πόνου επηρεάζονται από τυχόν προ-υπάρχουσες μη σχετιζόμενες με τον καρκίνο βλάβες καθώς και από τις ακόλουθες θεραπευτικές παρεμβάσεις ή/και από την υποτροπή/εξέλιξη του καρκίνου. Επίσης, η παθοφυσιολογία του σχετιζόμενου με τον καρκίνο νευροπαθητικού πόνου είναι κατά βάση παρόμοια με εκείνη του μη-καρκινικού πόνου [Besson JM, 1999], χωρίς όμως να είναι απολύτως όμοιες. Υπό αυτό το πρίσμα, η διάκριση του νευροπαθητικού πόνου ως «καρκινικού» ή «μη-καρκινικού» ίσως να είναι τεχνητή [Urch CE and Dickenson AH, 2008]. Από την άλλη, η μελέτη του καρκινικού νευροπαθητικού πόνου έχει εντοπίσει διακριτές διαφορές από τον μη-καρκινικό νευροπαθητικό πόνο (π.χ. στα χαρακτηριστικά των μεταβολών που λαμβάνουν χώρα στο επίπεδο των νευροϋποδοχέων και των νευροδιαβιβαστών, ή στις βλάβες της νευρωνικής λειτουργίας), επομένως δικαιούμαστε να μιλάμε για διακριτές οντότητες με αρκετές όμως ομοιότητες μεταξύ τους [Shimoyama M, 2005. Flatters SJ and Bennett GJ, 2006]. Στα Πλαίσια Α και Β παρουσιάζονται τα συχνότερα σύνδρομα νευροπαθητικού πόνου που προέρχονται από τον καρκίνο και από τη θεραπεία του, αντίστοιχα.

Πλαίσιο Α: Νευροπαθητικά σύνδρομα πόνου στον καρκίνο
Πλεγματοπάθειες • Αυχενική πλεγματοπάθεια • Κακοήθης βραχιόνια πλεγματοπάθεια • Κακοήθης οσφυοϊερή πλεγματοπάθεια • Ιερή πλεγματοπάθεια • Κοκκυγική πλεγματοπάθεια Επώδυνες περιφερικές μονονευροπάθειες Παρανεοπλασματική αισθητική νευροπάθεια Λεπτομηνιγγικές μεταστάσεις Επώδυνες κρανιακές νευραλγίες • Γλωσσοφαρυγγική νευραλγία • Νευραλγία τριδύμου Επώδυνη κακοήθης ριζοπάθεια

Προσαρμογή από Fallon MT, 2013

Πλαίσιο Β: Πόνος σχετιζόμενος με τη θεραπεία του καρκίνου
Χειρουργική επέμβαση • Σύνδρομο πόνου μετά από μαστεκτομή • Σύνδρομο πόνου μετά από θωρακοτομή • Σύνδρομο «παγωμένου ώμου» μετά από θωρακοτομή • Πόνος μετά από ριζική επέμβαση στον τράχηλο • Πόνος πυελικού εδάφους μετά από χειρουργική επέμβαση • Πόνος κολοβώματος • Πόνος μέλους φαντάσματος Χημειοθεραπεία • Επώδυνη περιφερική νευροπάθεια • Σύνδρομο Raynaud • Οστικές επιπλοκές μακροχρόνιας χορήγησης στεροειδών • Ανάγγεια (άσηπτη) νέκρωση κεφαλής μηριαίου ή βραχιόνιου οστού • Κατάγματα σπονδυλικής σύνθλιψης Ακτινοβολία • Βραχιόνια πλεγματοπάθεια επαγόμενη από ακτινοβολία • Χρόνια μετακτινική μυελοπάθεια • Χρόνια μετακτινική εντερίτιδα και πρωκτίτιδα • Πόνος από λεμφοίδημα • Σύνδρομα καυσαλγίας περινέου • Οστεοακτινονέκρωση

Προσαρμογή από Fallon MT, 2013

2.4 Εντοπίσεις του καρκινικού πόνου

Σχετικά με την εντόπιση του πόνου, οι συχνότερες περιοχές σε σχετικές μελέτες ήταν η οσφυική χώρα, η κοιλιακή χώρα, η θωρακική χώρα και τα κάτω άκρα. Στους ασθενείς με καρκίνο κεφαλής-τραχήλου, η συντριπτική πλειοψηφία των επώδυνων συνδρόμων παρατηρήθηκαν στην περιοχή της κεφαλής ή του τραχήλου. Ο καρκίνος του γαστρεντερικού ή του αναπνευστικού συστήματος προκαλούσε συχνότερα πόνο στην πρωταρχική εστία του καρκίνου. Η οσφυαλγία ήταν παρούσα

σε πολλούς ασθενείς, κάτι που ενδέχεται να εξηγείται από την παρουσία οστικών μεταστάσεων. Οι ασθενείς με καρκίνο του μαστού ή του ουρογεννητικού συστήματος παρουσίαζαν συχνότερα πόνο στην οσφύ παρά στην αρχική εστία του όγκου. Ο οστικός πόνος παρατηρήθηκε συχνότερα σε ασθενείς με καρκίνο του μαστού, του αναπνευστικού και του ουρογεννητικού συστήματος, δηλαδή σε καρκίνους που σχετίζονται συχνά με οστικές μεταστάσεις, καθώς και σε ασθενείς με κακοήθεια του λεμφικού-αιμοποιητικού συστήματος η οποία συχνά σχετίζεται με διήθηση του μυελού των οστών. Τόσο ο πόνος από μαλακούς ιστούς όσο και ο νευροπαθητικός πόνος διαγνώστηκαν συχνότερα σε ασθενείς με καρκίνο κεφαλής και τραχήλου, ενδεχομένως λόγω της γειτνίασης του όγκου με την πληθώρα νευρικών κλάδων και ευαίσθητων βλεννογόνων που χαρακτηρίζουν αυτές τις περιοχές. Ο σπλαγχνικός πόνος ήταν πιο συχνός σε ασθενείς με καρκίνο του γαστρεντερικού, ενώ τα σύνδρομα πόνου που σχετίζονταν με τη θεραπεία του καρκίνου ήταν ιδιαίτερα συχνά σε καρκίνους της κεφαλής και του τραχήλου, του δέρματος, των οστών και του συνδετικού ιστού. Στους ασθενείς με καρκίνο στην κεφαλή ή τον τράχηλο, ο πόνος των μαλακών ιστών που σχετιζόταν με τη θεραπεία συχνά αποδιδόταν σε βλεννογονίτιδα, ενώ ο νευροπαθητικός πόνος που σχετιζόταν με τη θεραπεία οφειλόταν σε νευρική βλάβη μετά από χειρουργική επέμβαση. Το 9% των ασθενών παρουσίαζε πόνο σχετιζόμενο με τον καρκίνο ταυτόχρονα με πόνο άσχετο με τον καρκίνο ή τη θεραπεία του. Με την εξαίρεση του καρκίνου του γαστρεντερικού συστήματος, το κύριο σύνδρομο πόνου αφορούσε το μυοσκελετικό ή το συνδετικό ιστό. Οι περισσότεροι ασθενείς εμφάνιζαν συνεχή πόνο, με διακυμάνσεις ή χωρίς. Στο 12% των ασθενών ο πόνος ήταν συνεχής με παροξυσμούς. Παλαιότερη μελέτη [Grond et al, 1996] έδειξε επίσης ότι η εντόπιση του πόνου εξαρτάται κυρίως από την πρωταρχική εστία της κακοήθειας.

Βέβαια, δεν πρέπει να ξεχνάμε ότι σύνδρομα πόνου εμφανίζονται συχνά και σε περιοχές διάφορες της αρχικής εστίας. Σε μια διεθνή καταγραφή ασθενών με καρκινικό πόνο, τα κυριότερα σύνδρομα πόνου αφορούσαν βλάβες στα οστά ή τις αρθρώσεις (41,7% των ασθενών), σπλαγχνικές βλάβες (28,1%), διήθηση μαλακών ιστών (28,3%) και βλάβη περιφερικών νεύρων (27,8%). Με βάση τα αποτελέσματα αυτής της καταγραφής διαφαίνονται κάποιες ομάδες συνδρόμων σχετιζόμενων με τη νόσο. Για παράδειγμα, οι ασθενείς με καρκίνο του πνεύμονα ήταν πιθανότερο να εμφανίζουν άλγος στο θωρακικό τοίχωμα και πλευριτικό άλγος σε σύγκριση με άλλους τύπους καρκίνου, ενώ οι ασθενείς με όγκου του ανώτερου γαστρεντερικού

ήταν πιθανότερο να εμφανίσουν πόνο στην άνω κοιλιακή χώρα ή/και τη ράχη λόγω οπισθοπεριτοναϊκής διήθησης. Σε γενικές γραμμές, γίνεται αντιληπτό ότι τα χαρακτηριστικά του καρκινικού πόνου, τα διαφορετικά σύνδρομα και η παθοφυσιολογία παρουσιάζουν σημαντική ετερογένεια [Caraceni A and Portenoy RK, 1999. Blumenthal DT, 2009].

2.5 Αιτιολογία νευροπαθητικού καρκινικού πόνου

Αναφορικά με την αιτιολογία του νευροπαθητικού πόνου στον καρκίνο, από ένα σύνολο 1674 ασθενών με καρκινικό νευροπαθητικό πόνο, στους 1071 (64%) αυτός οφειλόταν άμεσα στον ίδιο τον καρκίνο, στους 340 (20,3%) αποδιδόταν στη θεραπεία του καρκίνου, στους 59 (3,5%) συσχετιζόταν με τον καρκίνο, στους 170 (10,2%) δεν συσχετιζόταν με τον καρκίνο και στους 34 (2%) ήταν άγνωστης αιτιολογίας [Chua KSG et al, 1999. Garcia De Paredes ML et al, 2011. Grond et al, 1996. Grond et al, 1999. Bennett MI et al, 2012]. Εάν διαχωρίζαμε το αιτιολογικό προφίλ των ασθενών με νευροπαθητικό καρκινικό πόνο έναντι όλων των ασθενών με καρκινικό πόνο, γενικά, θα βλέπαμε ότι αυτό διαφέρει μεταξύ των δύο αυτών ομάδων. Συγκεκριμένα, στο σύνολο των ασθενών με καρκινικό πόνο, το αίτιο του πόνου ήταν ο ίδιος ο καρκίνος στο 75,7% των περιπτώσεων, η θεραπεία στο 11,4%, ο πόνος σχετιζόταν με τον καρκίνο στο 4,9% των ασθενών, στο 5,9% ήταν άσχετος με τον καρκίνο, ενώ στο 2,1% ήταν άγνωστης αιτιολογίας [Grond et al, 1996]. Τα δεδομένα αυτά υποδηλώνουν ότι ο νευροπαθητικός πόνος στον καρκίνο σχετίζεται σε μεγαλύτερο ποσοστό με τη θεραπεία του καρκίνου ή συνυπάρχουσες παθήσεις σε σύγκριση με το σύνολο του καρκινικού πόνου. Βεβαίως, η πλειοψηφία όλων των τύπων πόνου στους ασθενείς με ενεργό καρκίνο αποτελεί άμεσο αποτέλεσμα της ίδιας της νόσου, ανεξάρτητα από τον υποκείμενο μηχανισμό [Bennett GJ, 2010]. Θα πρέπει όμως να λάβουμε υπόψη ότι, όταν ο ερευνητής καλείται να αποδώσει αιτιολογία ειδικά για το νευροπαθητικό πόνο στον καρκίνο, σε αντιδιαστολή με την απόδοση αιτιολογίας για τον καρκινικό πόνο γενικά, δεν είναι απίθανο ότι τα κριτήρια αυτής της απόδοσης μπορεί να διαφέρουν, έστω και ακούσια. Θα πρέπει επίσης να επισημανθεί ότι οι όροι «καρκινικός νευροπαθητικός πόνος» και «νευροπαθητικός πόνος σε ασθενή με καρκίνο» (ή «νευροπαθητικός καρκινικός πόνος») υποδηλώνουν διαφορετικές ομάδες ασθενών, με την πρώτη να αναφέρεται στον καρκίνο ως αιτιολογία του νευροπαθητικού πόνου, ενώ η δεύτερη να συμπεριλαμβάνει και άλλες πιθανές αιτιολογίες για το νευροπαθητικό πόνο, όπως π.χ.

η θεραπεία του καρκίνου ή άλλες συννοσηρές καταστάσεις. Αυτό έχει ιδιαίτερη σημασία όταν ταξινομούμε τους ασθενείς με νευροπαθητικό πόνο και καρκίνο, καθώς οι υποκείμενοι μηχανισμοί ενδέχεται να διαφέρουν, με ό,τι αυτό συνεπάγεται για τη θεραπευτική αγωγή που θα επιλέξουμε. Για παράδειγμα, έχει αναφερθεί ότι οι επώδυνες νευροπάθειες που επάγονται από τη χημειοθεραπεία του καρκίνου μπορεί να είναι λιγότερο ευαίσθητες στις διαθέσιμες θεραπείες σε σύγκριση με άλλους τύπους νευροπαθητικού πόνου [Farquhar-Smith P. 2011].

Αναφερόμενοι στη θεραπεία του καρκίνου που μπορεί να προκαλέσει νευροπαθητικό πόνο, έχει ενδιαφέρον να αναφέρουμε ότι σε μελέτη 8615 ασθενών με καρκίνο, το 56% λάμβανε φάρμακα που μπορούν να προκαλέσουν νευροπάθεια. Από του ασθενείς αυτής της μελέτης που είχαν νευροπαθητικό πόνο, στο 42,9% αυτός σχετιζόταν με τη θεραπεία. Στους συγκεκριμένους ασθενείς, οι συχνότερες κακοήθειες που καταγράφηκαν ήταν εκείνες του πνεύμονα, του μαστού, του παχέος εντέρου και του ορθού, γεγονός που είναι μάλλον αναμενόμενο αφού αυτοί είναι συχνοί καρκίνοι που κατά κανόνα αντιμετωπίζονται με νευροτοξικούς φαρμακευτικούς παράγοντες [Garcia de Paredes et al, 2011]. Έτσι, οι ταξάνες χρησιμοποιούνται πιο συχνά στο μεταστατικό καρκίνο του μαστού, στον οποίο επίσης μπορεί να χορηγηθούν καπεσιταβίνη και αλκαλοειδή της βίνκα [Goldspiel BR, 1997. Blum JL, 2001. Adenis A et al, 1995. Reyes-Gibby CC et al, 2009]. Ο μη-μικροκυτταρικός καρκίνος του πνεύμονα αντιμετωπίζεται με χημειοθεραπεία με βάση την πλατίνα, η οποία μπορεί να χορηγηθεί σε συνδυασμό με ταξάνες [Rigas JR, 2004]. Έχει δειχθεί ότι οι ασθενείς με καρκίνο του μαστού ή του πνεύμονα που λάμβαναν ταξάνες είχαν πάνω από διπλάσια πιθανότητα να αναπτύξουν νευροπαθητικό πόνο έναντι των ασθενών που δε λάμβαναν χημειοθεραπεία, ενώ για το συνδυασμό πλατίνας-ταξάνης, αυτή η πιθανότητα ήταν τριπλάσια [Nurgalieva Z et al, 2009]. Στον καρκίνο του παχέος εντέρου, η οξαλιπλατίνη είναι η συχνότερα χρησιμοποιούμενη θεραπεία, ενώ μπορεί να χορηγηθεί και καπεσιταβίνη [Sobrero A, 2009].

2.6 Συνέπειες του νευροπαθητικού πόνου

Έχει αποδειχθεί ότι ο πόνος στον καρκίνο προκαλεί αϋπνία, άγχος και κατάθλιψη, ενώ επηρεάζει σημαντικά τη λειτουργικότητα και την ποιότητα ζωής [Doth AH et al, 2010. Portenoy RK et al, 1992]. Ειδικά για το νευροπαθητικό πόνο, αυτός γνωρίζουμε ότι αποτελεί σημαντικό πρόβλημα για τον ασθενή με καρκίνο, την

οικογένειά του και το Σύστημα Υγείας με σημαντική κατανάλωση πόρων [Meyer-Rosenberg K et al, 2001. Taylor RS, 2006. Sarantopoulos CD, 2007. O'Connor AB, 2009]. Όταν δεν αντιμετωπίζεται ικανά, ο νευροπαθητικός πόνος στον καρκίνο έχει σημαντικές συνέπειες για τη συνολική ποιότητα ζωής του ασθενούς, μειώνοντας την ικανότητα των ασθενών για εκτέλεση των καθημερινών δραστηριοτήτων και δυσχεραίνοντας τη διαχείριση της υποκείμενης νόσου τους. Ταυτόχρονα, αυξάνει το άγχος, την αγωνία και την καταπόνηση του ασθενούς και της οικογένειάς του [Bostrom B et al, 2003. Williams LS et al, 2003. Urch and Dickenson, 2008].

Ο νευροπαθητικός πόνος έχει σχετιστεί με μειωμένη σωματική και ψυχολογική ευεξία, καθώς και με υψηλότερη ένταση πόνου, χειρότερη ποιότητα ζωής και μεγαλύτερη επίδραση στην καθημερινή ζωή σε σύγκριση με τον αλγαισθητικό πόνο σε μη ογκολογικούς ασθενείς [Torrance N et al, 2006. Galvez R et al, 2007. Gore M et al, 2006. Povedano M et al, 2007. Rasmussen PV et al, 2004. Smith BH et al, 2007. Jensen MP et al, 2007. Williams LS et al, 2003. Bouhassira D et al, 2008. Mercadante S et al, 2009. Attal N et al, 2011]. Παρόμοια σχέση φαίνεται να υφίσταται και για τους ασθενείς με νευροπαθητικό καρκινικό πόνο, αν και εδώ τα διαθέσιμα δεδομένα είναι πιο περιορισμένα [Bostrom B et al, 2003. Almadrones L et al, 2004. Bakitas MA, 2007. Calhoun EA et al, 2003]. Σε μια μελέτη 234 εξωτερικών ασθενών με καρκίνο και μέτριο έως έντονο πόνο, οι ασθενείς που ανέφεραν συμπτώματα χαρακτηριστικά νευροπαθητικού πόνου (36%) είχαν εντονότερο τρέχοντα πόνο, εντονότερο χείριστο πόνο, εντονότερο μέσο πόνο, εντονότερο ελάχιστο πόνο και μεγαλύτερη επίδραση του πόνου στις καθημερινές δραστηριότητες σε σύγκριση με τους ασθενείς που δεν ανέφεραν τέτοια συμπτώματα. Επίσης, οι ασθενείς με νευροπαθητική συμπτωματολογία ανέφεραν συχνότερα προβλήματα ζάλης και σοβαρότερα προβλήματα συγκέντρωσης, σωματικής και ψυχικής υγείας (χωρίς όμως διαφορά στην καταθλιπτική συμπτωματολογία) [Tofthagen CS and McMillan SC, 2010]. Σε πρόσφατη μελέτη 1051 ασθενών με καρκίνο, από διαφορετικές χώρες, βρέθηκε ότι οι ασθενείς με νευροπαθητικό πόνο ήταν σημαντικά πιθανότερο να λαμβάνουν αντι-νεοπλασματική θεραπεία, ισχυρά οπιοειδή και επικουρική αναλγητική θεραπεία, καθώς και να έχουν μειωμένη απόδοση στις καθημερινές δραστηριότητες σε σύγκριση με τους ασθενείς με μη-νευροπαθητικό καρκινικό πόνο. Οι ασθενείς αυτοί ανέφεραν χειρότερη σωματική, γνωστική και κοινωνική λειτουργία [Rayment C et al, 2013]. Τα αποτελέσματα αυτής της μελέτης ήρθαν να επιβεβαιώσουν παλαιότερες μελέτες που έδειξαν ότι ο νευροπαθητικός

πόνος στον καρκίνο φαίνεται να σχετίζεται με υψηλότερες δόσεις οπιοειδών, αυξημένη χρήση επικουρικών αναλγητικών και μεγαλύτερο χρόνο έως την επίτευξη σταθερού ελέγχου του πόνου [Grond S et al, 1999. Fainsinger RL et al, 2005. Mercadante S et al, 2009. Fainsinger RL et al, 2010]. Τα παραπάνω δεδομένα υποδεικνύουν ότι ο νευροπαθητικός πόνος στον καρκίνο έχει σημαντική επίδραση στην εξαρτώμενη από την υγεία ποιότητα ζωής του ασθενούς και έχει υψηλότερες απαιτήσεις σε αναλγησία από τον αλγαισθητικό πόνο, γεγονός που αναδεικνύει την ανάγκη ορθής και έγκαιρης αναγνώρισης και διάγνωσης του νευροπαθητικού πόνου στον καρκίνο ώστε να υιοθετηθεί η κατάλληλη θεραπευτική προσέγγιση [Smith EL et al, 2002. Baron R, 2006. Xiao WH and Bennett GJ, 2006]. Η ανάγκη αυτή γίνεται επιτακτικότερη εάν συνυπολογίσουμε τα δεδομένα που δείχνουν ότι ο αναφερόμενος από τον ασθενή πόνος αποτελεί σηματικό δείκτη επιβίωσης και ότι η ανοσοκατασταλτική φύση του πόνου μπορεί να προάγει την εκδήλωση μεταστατικής νόσου [Page and Ben-Eliyahu, 1997. Herndon 2nd JE et al, 1999]. Το μέγεθος του προβλήματος του νευροπαθητικού πόνου στον καρκίνο αυξάνεται εάν αναλογιστούμε ότι ο επιπολασμός τού νευροπαθητικού πόνου στον καρκίνο αναμένεται να αυξηθεί ως συνέπεια της αύξησης του επιπολασμού και της επίπτωσης του καρκίνου παγκοσμίως σε συνδυασμό με την αύξηση του προσδόκιμου επιβίωσης σε κάποιους τύπους καρκίνου [Burton AW et al, 2007. Jemal A et al, 2011].

Πίνακας 1

Κυρίαρχος μηχανισμός κάθε καταγεγραμμένου πόνου σε ασθενείς με καρκίνο (αθροιστικά δεδομένα)

Μελέτη	Συνολικός αριθμός ασθενών με πόνο	Συνολικός αριθμός μεμονωμένων τύπων πόνου	Κυρίαρχος τύπος πόνου				Συντηρητικός επιπολασμός	Ελεύθερη εκτίμηση επιπολασμού
			Αλγαισθητικός	Νευροπαθητικός	Μεικτός	Άγνωστος - Άλλος		
Banning (1991)	186	494	414 (83,8%)	64 (13%)	0	16 (3,2%)	13%	13%
Caraceni (1999)	1095	1534	1053 (68,7%)	295 (19,2%)	0	186 (12,1%)	19,2%	19,2%
Cherny (1994)	168	474	205 (43,3%)	49 (10,3%)	220 (46,4%)	0	10,3%	56,8%
Grond (1996)	2266	4542	3451 (76%)	925 (20,4%)	0	166 (3,6%)	20,4%	20,4%
Twycross (1992)	100	303	246 (81,5%)	56 (18,5%)	0	0	18,5%	18,5%
Twycross (1996}	111	370	344 (93%)	26 (7%)	0	0	7%	7%
Wilkie (2001)	123	457	343 (75,1%)	114 (24,9%)	0	0	24,9%	24,9%
Σύνολο	4049	8174	6057 (74,1%)	1529 (18,7%)	220 (2,7%)	368 (4,5%)	18,7%	21,4%

Προσαρμογή από Bennett MI et al, 2012

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 3

ΦΥΣΙΟΛΟΓΙΑ ΚΑΙ ΠΑΘΟΦΥΣΙΟΛΟΓΙΑ ΤΟΥ ΝΕΥΡΟΠΑΘΗΤΙΚΟΥ ΠΟΝΟΥ ΣΤΟΝ ΚΑΡΚΙΝΟ

3.1 Βασικοί μηχανισμοί

Η βασική νευροανατομία / νευροφυσιολογία του συστήματος αίσθησης του πόνου είναι γνωστή. Οι υψηλού οδού περιφερικοί αλγοϋποδοχείς, τα κυτταρικά σώματα των οποίων βρίσκονται στα γάγγλια της οπίσθιας ρίζας, ενεργοποιούνται από υψηλής έντασης μηχανικά, θερμικά ή χημικά ερεθίσματα και μεταφέρουν αυτή την πληροφορία στους δεύτερους αισθητικούς νευρώνες στο οπίσθιο κέρας του νωτιαίου μυελού. Με τη σειρά τους, οι δεύτεροι αισθητικοί νευρώνες μεταφέρουν την πληροφορία, μέσω του θαλάμου, προς το φλοιό (σωματοαισθητικός φλοιός, φλοιός του προσαγωγίου, νήσος κ.λπ.) όπου θα γίνουν αντιληπτές η αισθητηριακή και η συναισθηματική συνιστώσα του επώδυνου ερεθίσματος. Οι νωτιαίες οδοί μεταφοράς των επώδυνων ερεθισμάτων υπόκεινται σε κατιούσες ανασταλτικές και ευοδωτικές ρυθμίσεις από το εγκεφαλικό στέλεχος (ραχιαίος κοιλιακός προμήκης, φαιά ουσία πέριξ του υδραγωγού, υπομέλας τόπος). Φυσιολογικά, τα μηνύματα από τις χαμηλού ουδού αισθητικές ίνες μεταφέρονται από ανεξάρτητες περιφερικές και κεντρικές νευρικές οδούς παράγοντας αποκλειστικά μη επώδυνες αισθήσεις. Φυσικά, τα παραπάνω αποτελούν υπεραπλούστευση του πραγματικού συστήματος αντίληψης του πόνου στο οποίο συμμετέχουν πλήθος μηχανισμών, παράπλευρων οδών, διαφορετικών κυτταρικών τύπων και εγκεφαλικών κέντρων [Von Hehn CA et al, 2012]. Εάν συν-αναλογιστούμε την οντότητα που αποκαλείται «χρόνιος πόνος», κατά τον οποίο η ύπαρξη αλγεινού ερεθίσματος δεν αποτελεί αναγκαία συνθήκη για να επέλθει η αντίληψη του πόνου, αντιλαμβανόμαστε ότι ο πόνος μπορεί να αποτελέσει ένα εξαιρετικά πολύπλοκο φαινόμενο, ορισμένες φορές χωρίς να πληροί, ενδεχομένως φαινομενικά, την καρτεσιανή συνθήκη αιτίου-αιτιατού. Εφόσον ο παραπάνω ορισμός του χρόνιου πόνου, γίνεται εύκολα αντιληπτό ότι σε κάθε περίπτωση χρόνιου, «παθολογικού» πόνου, θα πρέπει να έχουν επέρθει σημαντικές αλλαγές στο σωματοαισθητικό νευρικό σύστημα, τέτοιες που ενδεχομένως να πληρούν τις συνθήκες για να τεθεί η διάγνωση του νερυοπαθητικού πόνου. Με άλλα λόγια, όπου το εκλυτικό (βλαπτικό) αίτιο έχει υποχωρήσει και έχει παρέλθει ικανός

χρόνος για τη φυσιολογική επούλωση των ιστών, ο δε πόνος παραμένει, δικαιούμαστε να μιλάμε για νευροπαθητικό υπόβαθρο [Chong and Bajwa, 2003. Vellucci R, 2012].

Ειδικά όσον αφορά το νευροπαθητικό πόνο, οι βασικοί μηχανισμοί γένεσης και συντήρησής του είναι η περιφερική ευαισθητοποίηση, η έκτοπη νευρική δραστηριότητα, η κεντρική ευαισθητοποίηση και οι πλαστικές αλλαγές του ΚΝΣ. Στους παραπάνω μηχανισμούς σημαντικό ρόλο διαδραματίζει το ανοσιακό σύστημα και, στο ΚΝΣ, τα κύτταρα της γλοίας. Γενικά, οι ακριβείς αλλαγές που λαμβάνουν χώρα στο νευρικό σύστημα στο νευροπαθητικό πόνο δεν έχουν αποσαφηνιστεί ακόμα. Φαίνεται ότι κάποιες είναι, ουσιαστικά, επιφαινόμενα, κάποιες στοχεύουν κυρίως στην επαναδόμηση και ανάπτυξη των τραυματισμένων περιφερικών νεύρων, καθώς και στην αποκατάσταση της φυσιολογικής αξονικής μεταφοράς και της επαφής με τον ιστό-στόχο [Viscomi MT et al, 2004. Richardson PM et al, 2009. Allodi I et al, 2012. Vranken JH, 2012]. Παρακάτω θα αναφερθούμε συνοπτικά σε αυτούς τους επιμέρους μηχανισμούς.

3.2 Περιφερική ευαισθητοποίηση

Κλασικός μηχανισμός πρόκλησης περιφερικής ευαισθητοποίησης είναι αυτός της φλεγμονής στην περιοχή των τελικών απολήξεων του πρώτου αισθητικού νευρώνα (αλγοϋποδοχέα), κατά τον οποίο οι φλεγμονώδεις μεσολαβητές προκαλούν μείωση στον ουδό εκπόλωσης και αύξηση στη διεγερσιμότητα αυτών των απολήξεων [Ellis and Bennett, 2013]. Το αποτέλεσμα είναι αφενός τα προηγουμένως μη επώδυνα ερεθίσματα (π.χ. αφή) να γίνονται αντιληπτά ως επώδυνα (αλλοδυνία), αφετέρου τα ελαφρώς επώδυνα ερεθίσματα (π.χ. νυγμός από βελόνα) να γίνονται ιδιαίτερα επώδυνα (υπεραλγησία) στην περιοχή της φλεγμονής. Ο σημαντικός ρόλος που διαδραματίζουν οι φλεγμονώδεις μεσολαβητές στην περιοχή της νευρικής βλάβης για την εκκίνηση ή/και τη διατήρηση του νευροπαθητικού πόνου οδήγησε τους ερευνητές στη μελέτη μορίων [π.χ. λιποξίνες (που προέρχονται από το αραχιδονικό οξύ), ρεζολβίνες και προτεκτίνη (που προέρχονται από τα ω-3 πολυακόρεστα λιπαρά οξέα)] που σχετίζονται με την υποχώρηση της φλεγμονής ως πιθανών παραγόντων για την πρόληψη ή/και αντιμετώπιση του νευροπαθητικού πόνου [Serhan and Savill, 2005. Ji RR et al, 2011. Ellis and Bennett, 2013].

Περιφερική ευαισθητοποίηση μπορεί όμως να προκληθεί και μετά από νευρική βλάβη παρουσία (περιφερική νευρίτιδα) ή απουσία ιστικής φλεγμονής με αποτέλεσμα την υπερευαισθησία στον πόνο στην περιοχή εννεύρωσης από το

τραυματισμένο νεύρο. Συγκεκριμένα, μετά από νευρική βλάβη, μειώνεται ο ουδός ενεργοποίησης των μορφοτροπέων υποδοχέων στην περιοχή της βλάβης και μεταβάλλεται η έκφραση και η δομή των διαύλων νατρίου και καλίου. Για παράδειγμα, μετά από νευρική βλάβη λαμβάνουν χώρα μεταβολές στο μετα-μεταφραστικό επίπεδο, στη διακίνηση και την έκφραση των υποδοχέων TRPV1 (transient receptor potential vanilloid-1), οι οποίοι είναι μορφομετατροπείς με λειτουργία μη-εκλεκτικού διαύλου κατιόντων. Έτσι, μετά από νευρικό τραυματισμό, η έκφραση των TRPV1 αυξάνεται στις μη τραυματισμένες αισθητικές νευρικές ίνες και ο υποδοχέας αυτός ξεκινά να εκφράζεται και στις μεγάλες εμμύελες Α ίνες, κάτι που αποτελεί μία από τις πολλές φαινοτυπικές μεταβολές που προκαλούνται στους αισθητικούς νευρώνες χαμηλού ουδού μετά από τραύμα [Hudson LJ et al, 2001. Hong S and Wiley JW, 2005. Kim HY et al, 2008. Pabbidi RM et al, 2008]. Πράγματι, η πειραματική αναστολή της δραστηριότητας των TRPV1 ή η μείωση της έκφρασής τους προκαλούν μείωση της νευροπαθητικής υπεραλγησίας, ενώ δεν παρουσιάζεται θερμική υπεραλγησία μετά από περιφερική νευροπάθεια προκαλούμενη από χημειοθεραπευτικούς παράγοντες σε ποντίκια που δεν εκφράζουν TRPV1 [Christoph T et al, 2006. Ta LE et al, 2010. Watabiki T et al, 2011].

Ιδιαίτερη σημασία έχει το γεγονός ότι ο TRPV1 εκφράζεται και κατά μήκος των αξόνων των περιφερικών αισθητικών νεύρων, δηλαδή όχι μόνο στις απολήξεις τους. Αν λάβουμε υπόψη ότι ο ουδός ενεργοποίησης τού TRPV1 μπορεί να τροποποιηθεί από φλεγμονώδεις μεσολαβητές που προέρχονται από κύτταρα του ανοσιακού συστήματος και ότι το τραυματισμένο νεύρο περιέχει πλήθος μακροφάγων και Τ-λεμφοκυττάρων, τα παραπάνω δεδομένα συνηγορούν υπέρ της δυνατότητας ευαισθητοποίησης του διαύλου αυτού και κατά μήκος του νευράξονα. Αυτό σημαίνει ότι, τουλάχιστο θεωρητικά, η μείωση του θερμικού ουδού διέγερσης αυτού του διαύλου σε επίπεδα πλησίον της θερμοκρασίας του σώματος στο περιβάλλον του νευράξονα θα μπορούσε να οδηγήσει σε εκπόλωση και γένεση δυναμικών ενεργείας, δηλαδή σε αυτόματο πόνο [Hoffmann T et al, 2008. Gaudet AD et al, 2011. Weller K et al, 2011].

Βέβαια, εκτός από τον TRPV1, και άλλοι ιοντικοί δίαυλοι όπως οι TRPA1, TRPM8 και P2X3 φαίνεται να υφίστανται μεταβολές μετά από νευρική βλάβη συμβάλλοντας στην υπερευαισθησία που χαρακτηρίζει το νευροπαθητικό πόνο [Eid SR et al, 2008. Shinoda M et al, 2007. Xu GY et al, 2011].

Σημαντικός φαίνεται να είναι και ο ρόλος των νευροτροφινών, κυρίως του NGF (nerve growth factor) και των κυτταροκινών, που εκκρίνονται σε αυξήμενα επίπεδα μετά από νευρικό τραυματισμό στην περιοχή της βλάβης και περιφερικά αυτής. Οι νευροτροφίνες ενεργοποιούν κινάσες οι οποίες μεταβάλλουν την έκφραση, τη μετα-μεταφραστική τροποποίηση και διακίνηση των TRPV1 και των εξαρτώμενων από τη διαφορά δυναμικού διαύλων νατρίου. Παράλληλα, η σύνδεση των νευροτροφινών στον υποδοχέα τους ενεργοποιεί την PKMζ η οποία οδηγεί σε μείωση της έκφρασης των εξαρτώμενων από τη διαφορά δυναμικού διαύλων καλίου [Pezet and McMahon, 2006. Dib-Hajj SD et al, 2010. Leung and Cahill, 2010. Dogrul A et al, 2011. Gaudet AD et al, 2011. Mantyh PW et al, 2011. Zhang YH et al, 2012].

Στο σημείο αυτό θα πρέπει να σημειωθεί ότι η βλάβη σε περιφερικούς ιστούς μπορεί να ενεργοποιήσει αλγοϋποδοχείς οι οποίοι ήταν «σιωπηλοί» και που, μετά από βλάβη, γίνονται ιδιαίτερα απαντητικοί σε φυσιολογικά, μη βλαβερά ερεθίσματα ή σε ήπια βλαβερά ερεθίσματα [Schmidt R et al, 1995]. Αυτή η ενεργοποίηση συμβάλλει περαιτέρω στην ενίσχυση σημάτων που προέρχονται από τους αισθητικούς νευρώνες πρώτου βαθμού. Η αθρόα είσοδος τέτοιων σημάτων στο οπίσθιο κέρας του νωτιαίου μυελού αποτελεί μια απαραίτητη συνθήκη για την εκδήλωση του φαινομένου της κεντρικής ευαισθητοποίησης. Ζωικά μοντέλα στον καρκίνο έχουν αποδείξει την παρουσία της περιφερικής ευαισθητοποίησης ως έναν από τους μηχανισμούς που συμβάλλουν στην εκδήλωση του νευροπαθητικού πόνου στο έδαφος της υποκείμενης κακοήθειας [Cain DM et al, 2001. Cain DM et al, 2001b. Wacnik PW et al, 2001].

Η βλάβη του περιφερικού νευρώνα, εκτός από τα φαινόμενα περιφερικής ευαισθητοποίησης, μπορεί να έχει ως αποτέλεσμα την εμφάνιση αρνητικών αισθητικών συμπτωμάτων. Το αίτιο των αρνητικών συμπτωμάτων στις περιφερικές νευροπάθειες είναι, λοιπόν, η άμεση βλάβη των πρώτων αισθητικών νευρώνων. Η βλάβη αυτή μπορεί να οδηγήσει σε κυτταρικό θάνατο ή να επηρεάσει τη μορφομετατροπή του ερεθίσματος σε ηλεκτρική ώση (λόγω ατροφίας των τελικών απολήξεων), ή να επηρεάσει τη μεταγωγή του σήματος (π.χ. λόγω απώλειας περιφερικών νευραξόνων). Η απώλεια της λειτουργίας του περιφερικού αισθητικού νευρώνα λόγω της παραπάνω βλάβης μπορεί να εκδηλωθεί είτε με ποικιλία αισθητικών συμπτωμάτων (π.χ. πλήρη απώλεια της αισθητικότητας μετά από τραυματική νευρική βλάβη) είτε μπορεί να επηρεάσει συγκεκριμένη αισθητική συνιστώσα [Freeman R, 2009]. Για παράδειγμα, σε νευροπάθεια προκαλούμενη από

χημειοθεραπεία (πακλιταξέλη), οι αισθητικοί (αλλά όχι οι κινητικοί) νευρώνες εμφανίζουν μιτοχονδριακή βλάβη που οδηγεί σε υπαισθησία [Xiao WH et al, 2011].

3.3 Έκτοπη ενεργοποίηση

Ένα από τα χαρακτηριστικά του νευροπαθητικού πόνου μπορεί να είναι και ο αυτόματος πόνος, δηλαδή ο πόνος μου εμφανίζεται απουσία κάποιου εξωτερικού ερεθίσματος. Η αυτόματη δραστηριότητα των νευρώνων σε οποιοδήποτε σημείο της αλγαισθητικής οδού αποτελεί ένα μηχανισμό στον οποίο μπορεί να αποδίδεται αυτός ο αυτόματος πόνος. Πιο συχνά, το φαινόμενο αυτό παρατηρείται εξαιτίας αυξημένης διεγερσιμότητας του πρώτου αισθητικού νευρώνα, είτε στην περιοχή της βλάβης του νεύρου είτε σε κεντρικότερο τμήμα αυτού του νευρώνα συμπεριλαμβανομένου του σώματός του. Η προκύπτουσα συμπτωματολογία μπορεί να αφορά παραισθησίες, δυσαισθησίες και πόνο που είναι επεισοδιακός ή συνεχόμενος, επιπολής ή εν τω βάθει, προσομοιάζει με ριπές ηλεκτρικού ρεύματος ή/και έχει καυστικό χαρακτήρα. Αυτή η συμπτωματολογία μπορεί να αντανακλά την παρουσία έκτοπης δραστηριότητας σε διαφορετικές νευρικές ίνες με διαφορετικά χρονικά πρότυπα πυροδότησης καθώς και συνακόλουθες κεντρικές αλλαγές. Στο φαινόμενο συμμετέχουν και φυσιολογικές νευρικές ίνες παρακείμενες των τραυματισμένων, κάτι που φαίνεται να διαδραματίζει σημαντικό ρόλο στην έκτοπη νευροπαθητική δραστηριότητα. Οι μεταβολές σε αυτές τις παρακείμενες ίνες μπορεί να είναι αποτέλεσμα φλεγμονωδών μεσολαβητών που απελευθερώνονται από τραυματισμένους άξονες, κύτταρα του ανοσιακού συστήματος, κύτταρα του Schwann που έχασαν τις νευρικές ίνες τους κ.λπ. Η έκτοπη δραστηριότητα δεν είναι πάντοτε αυτόματη. Μπορεί να εμφανιστεί και μετά από ερέθισμα, όπως για παράδειγμα μετά από μηχανικό ερεθισμό του νευρώματος σε ένα κολόβωμα [Wu G et al, 2002. Amir R et al, 2005. Djouhri T et al, 2006].

Οι αιτίες αυτόματης παραγωγής δυναμικών ενεργείας σχετίζονται με τις αλλαγές στην έκφραση, την κατανομή και τη φωσφορυλίωση πολλών διαύλων ιόντων στους αισθητικούς νευρώνες. Αυτές οι αλλαγές οδηγούν σε τροποποίηση των εγγενών ιδιοτήτων της μεμβράνης και σε γένεση ταλαντώσεων του δυναμικού της μεμβράνης με αποτέλεσμα τις ρυθμικές εκπολώσεις απουσία ερεθίσματος [Amir R et al, 1999. Amir R et al, 2002]. Βασικό ρόλο εδώ διαδραματίζουν οι δίαυλοι καλίου οι οποίοι, στην πλειοψηφία των νευρώνων, ευθύνονται για τον καθορισμό του μεμβρανικού δυναμικού ηρεμίας. Στους νευρώνες των γαγγλίων της οπίσθιας ρίζας,

το 85% του ρεύματος υπόβαθρου ευθύνεται στους διαύλους καλίου, TRESK (K_{2p}18.1) και TREK-2 (K_{2p}10.1). Πράγματι, μετά από τραυματισμό του νευρώνα, η έκφραση των TRESK μειώνεται κατά περίπου 30-40% οδηγώντας σε σταθερή εκπόλωση της μεμβράνης. Αυτή η ελάττωση του ρεύματος διαφυγής από τα ιόντα καλίου, σε συνδυασμό με τις υποουδικές ταλαντώσεις του δυναμικού της μεμβράνης, για τις οποίες ευθύνεται σε μεγάλο βαθμό το ρεύμα ιόντων νατρίου (I_{NaP}), οδηγούν στην έκτοπη εκπόλωση του νευρώνα. Στους τραυματισμένους νευρώνες, οι υπεύθυνοι δίαυλοι φαίνεται να είναι οι μη-απενεργοποιούμενοι Na_v1.3 και οι Na_v1.6, καθώς και οι Na_v1.9, η έκφραση των οποίων μεταβάλλεται μετά από τραυματισμό του νευρώνα πιθανά μέσω μηχανισμών εξαρτώμενων από τον TNF-α [He XH et al, 2010]. Στους παραπάνω μηχανισμούς προστίθενται οι αλλαγές στην έκφραση των επικουρικών υπομονάδων β των διαύλων νατρίου οι οποίες μπορούν να τροποποιήσουν τη διακίνηση και την κινητική αυτών των διαύλων [Amir R et al, 1999. Waxman SG et al, 2000. Wood JN et al, 2004. Devor M, 2006. Kang D and Kim D, 2006. Kovalsky Y et al, 2009. Tulleuda A et al, 2011. Zhao J et al, 2011]. Στο σημείο αυτό, θα πρέπει να σημειωθεί ότι και η έκφραση των ενεργοποιούμενων από τα χαμηλά δυναμικά διαύλων καλίου [και ειδικά των KCNQ (Kv7)], οι οποίοι φυσιολογικά σταθεροποιούν το δυναμικό της μεμβράνης και ρυθμίζουν τον αριθμό των δυναμικών ενεργείας κατά την εκπόλωση, μειώνεται μετά από νευρική βλάβη [Rose K et al, 2011], χωρίς να παρατηρούνται μεταβολές στην έκφραση των ενεργοποιούμενων από τα υψηλά δυναμικά διαύλων καλίου οι οποίοι επιδεικνύουν ταχείες κινητικές ιδιότητες και καθορίζουν τη διάρκεια των αιχμών εκπόλωσης (απαιτούνται για την ταχεία πυροδότηση) [Von Hehn and Woolf, 2012].

Σημαντικό ρόλο στις ταλαντώσεις του δυναμικού της μεμβράνης, στην αυτόματη νευρωνική δραστηριότητα και στη συμπεριφορά που σχετίζεται με το νευροπαθητικό πόνο διαδραματίζει και το μεικτό κατιονικό ρεύμα I_h το οποίο άγεται δια των εξαρτώμενων από τα κυκλικά νουκλεοτίδια και ενεργοποιούμενων από την υπερπόλωση διαύλων, HCN. Οι μικροί αισθητικοί νευρώνες εκφράζουν κυρίως τους HCN2 [Emery EC et al, 2011]. Έτσι, οι αλλαγές στα επίπεδα του cAMP μπορούν να συνεισφέρουν στην τροποποίηση της πυκνότητας των I_h. Η υπερπόλωση οδηγεί σε ενεργοποίηση των I_h, εκπολώνοντας αργά τη μεμβράνη μέχρι να εκκινηθεί μια ριπή Ca^{2+} μέσω των διαύλων ασβεστίου τύπου Τ η οποία θα εκπολώσει περαιτέρω τη μεμβράνη και θα πυροδοτήσει μια σειρά από ριπές Na^{2+}. Αυτή η εκπόλωση θα απενεργοποιήσει τα I_h μέχρι η ακολουθία των δυναμικών ενεργείας να ακολουθηθεί

από έναν «υπερακοντισμό» υπερπόλωσης ο οποίος θα ανοίξει εκ νέου τους HCN και ο κύκλος επαναληφθεί [Biel M et al, 2009. Wang H et al, 2011].

Στις κινάσες που εμπλέκονται στη φωσφορυλίωση διαύλων νατρίου στο νευροπαθητικό πόνο, κεντρικό ρόλο κατέχουν οι ενεργοποιούμενες από μιτογόνο πρωτεϊνικές κινάσες (MAPK) οι οποίες επάγονται κυρίως από φλεγμονώδεις κυτταροκίνες και εκφράζονται έντονα σε επώδυνα νευρώματα στον άνθρωπο όπου φωσφορυλιώνουν τους διαύλους Nav1.3, Nav1.7, Nav1.8 και Nav1.9. Ένα από τα αποτελέσματα αυτής της φωσφορυλίωσης είναι η μείωση της βραδείας απενεργοποίησης αυτών των διαύλων [Binshtok AM et al, 2007. Dib-Hajj SD et al, 2010. Stamboulian S et al, 2010].

3.4 Κεντρική ευαισθητοποίηση

Η κεντρική ευαισθητοποίηση αποτελεί μια μορφή μακροπρόθεσμων πλαστικών μεταβολών στο ΚΝΣ [Woolf CJ, 1983]. Η ενίσχυση των εισερχόμενων σημάτων στο ΚΝΣ διαδραματίζει σημαντικό ρόλο στη γένεση καταστάσεων υπερευαισθησίας στον πόνο, όπως είναι ο νευροπαθητικός πόνος. Η κεντρική ευαισθητοποίηση βοηθάει στην ερμηνεία φαινομένων όπως η παραγωγή σημάτων πόνου από ίνες Α χαμηλού ουδού, η επέκταση της ευαισθησίας σε περιοχές έξω από εκείνη της βλάβης, η προοδευτική αύξηση του πόνου μετά από επαναλαμβανόμενα ερεθίσματα σταθερής έντασης και η παραμονή του πόνου μετά την απομάκρυνση του περιφερικού ερεθίσματος [Seal RP et al, 2009. Pfau DB et al, 2011. Woolf CJ, 2011].

Φυσιολογικά, η εξαρτώμενη από τη δραστηριότητα κεντρική ευαισθητοποίηση επάγεται από μια ριπή δραστηριότητας στους αλγοϋποδοχείς η οποία διαρκεί αρκετές δεκάδες δευτερόλεπτα και συμπεριλαμβάνει εγκατάσταση τόσο ομοσυναπτικής όσο και ετεροσυναπτικής ενίσχυσης. Η ομοσυναπτική ενίσχυση προσομοιάζει σημαντικά με τη μακροπρόθεσμη ενίσχυση (long-term potentiation: LTP) στους νευρώνες του φλοιού. Σε αντίθεση με την κλασική LTP, στην κεντρική ευαισθητοποίηση παίζει μείζονα ρόλο η ετεροσυναπτική ενίσχυση. Κατ' αυτή, ένα εισερχόμενο ερέθισμα ειδικό για τον αλγοϋποδοχέα, το οποίο προκαλεί συγκεκριμένες αλλαγές σε αυτό τον αλγοϋποδοχέα, μπορεί να οδηγήσει σε ακόλουθη μακροπρόθεσμη ευόδωση και ενίσχυση των εισερχόμενων μηνυμάτων από Αβ ή C ίνες χαμηλού ουδού καθώς και των κεντρομόλων μηνυμάτων από τοπογραφικά διαφορετικές περιοχές. Αυτό γίνεται εφικτό με την επέκταση της μεταβολής στη συναπτική ισχύ από τις ενεργοποιημένες στις γειτονικές μη-ενεργοποιημένες

συνάψεις, σε αντιδιαστολή με τις παρατηρούμενες μεταβολές στην LTP οι οποίες είναι συνήθως περιορισμένες σε μία δενδριτική αποφυάδα που συν-διεγείρεται από δύο εισερχόμενα σήματα. Η ετεροσυναπτική ευόδωση μετά από βραχεία πυροδότηση του αλγοϋποδοχέα μπορεί να διατηρηθεί επί ώρες, ενώ η ομοσυναπτική LTP μπορεί να διαρκέσει ακόμη περισσότερο. Οι παρατηρούμενες μεταβολές αφορούν τόσο την προσυναπτική όσο και τη μετασυναπτική μεμβράνη και σχετίζονται με αύξηση της διεγερσιμότητας της μετασυναπτικής μεμβράνης [Sandkuhler J, 2000. Sandkuhler J, 2007. Latremoliere and Woolf, 2009. Ohnami S et al, 2011. Ruscheweyh R et al, 2011].

Απαραίτητη για την επαγωγή της συναπτικής ενίσχυσης στην LTP είναι η μεταβολή των μετασυναπτικών επιπέδων ασβεστίου. Η μεταβολή αυτή μπορεί να προκληθεί από εισροή ασβεστίου μέσω ιοντοτρόπων υποδοχέων/διαύλων και εξαρτώμενων από τη διαφορά δυναμικού διαύλων ασβεστίου ή από την απελευθέρωση του ασβεστίου από τις ενδοκυττάριες αποθήκες μετά από ενεργοποίηση των μεταβολοτρόπων υποδοχέων ή των υποδοχέων κινάσης τυροσίνης. Τα εξαρτώμενα από το ασβέστιο ενδοκυττάρια μονοπάτια σηματοδότησης παράγουν μετα-μεταφραστικές και μεταγραφικές αλλαγές σε πολλές πρωτεΐνες-τελεστές μεταβάλοντας τα επίπεδα, την κατανομή και τη λειτουργική δραστηριότητά τους. Τα σημαντικότερα μόρια που υπόκεινται των συναπτικών μεταβολών στην εξαρτώμενη από τη δραστηριότητα κεντρική ευαισθητοποίηση είναι οι υποδοχείς του γλουταμικού, NMDA, AMPA και mGluR, ο υποδοχέας της ουσίας P, NK1, ο BDNF και ο υποδοχέας του, TrkB, οι CaMKII, PKA, PKC, src, ERK, CREB και ο Kv4.2 [Eleore L et al, 2005. Latremoliere and Woolf, 2009. Cheng LZ et al 2010. Matsumura S et al, 2010. Asiedu MN et al, 2011. D'Mello R et al, 2011. Hu and Gereau, 2011. Katano T et al, 2011. Miletic G et al, 2011. Nozaki C et al, 2011. Ohnami S et al, 2011. Hang LH et al, 2013].

Οι εξαρτώμενοι από τη διαφορά δυναμικού δίαυλοι ασβεστίου αποτελούνται από πέντε υπομονάδες και υποδιαιρούνται σε έξι τάξεις με βάση την εξάρτησή τους από τη διαφορά δυναμικού, την κινητική τους και την ευαισθησία τους σε μια σειρά φαρμάκων (P-, Q-, N-, L-, R-, T-), και η μοριακή δομή τους έχει πλέον καθοριστεί [Catterall WA, 2000. Ertel EA et al, 2000. Jarvis and Zamponi, 2001]. Οι δίαυλοι αυτοί έχει αποδειχθεί ότι διαδραματίζουν σημαντικό ρόλο σε φαινόμενο πλαστικότητας όπως το LTP. Από αυτούς, οι τύπου N δίαυλοι ασβεστίου θεωρείται

ότι παίζουν ρόλο στη διαδικασία ευαισθητοποίησης στον πόνο [Matthews and Dickenson, 2001].

Υπό φυσιολογικές συνθήκες, η κεντρική ευαισθητοποίηση μπορεί να εκκινηθεί μόνον από ένα εισερχόμενο ερέθισμα «προετοιμασίας» από τον αλγοϋποδοχέα καθώς οι κεντρικές αποφυάδες του απελευθερώνουν ταυτόχρονα γλουταμικό και νευροπεπτίδια παρέχοντας, έτσι, μεγαλύτερη πιθανότητα για ικανή μετασυναπτική απελευθέρωση ασβεστίου. Ωστόσο, μετά από νευρικό τραυματισμό, οι Αβ ίνες μπορούν να υποστούν φαινοτυπικές μεταβολές, συμπεριλαμβανομένης της αυξημένης έκφρασης νευροπεπτιδίων, οι οποίες προσδίδουν σε αυτές τις ίνες την ικανότητα να προκαλούν ή να συντηρούν την κεντρική ευαισθητοποίηση. Πλέον υπάρχουν δεδομένα ότι το αλγαισθητικό κύκλωμα στο επίπεδο του νωτιαίου μυελού μπορεί να υποστεί δομικές μεταβολές μετά από νευρικό τραυματισμό [Nitzan-Luques A et al, 2011. Tan et al, 2011]. Επιπλέον, φαίνεται ότι υφίσταται και κάποιου βαθμού ευαλωτότητα μερικών ατόμων στην ανάπτυξη κεντρικής ευαισθητοποίησης εξαιτίας γονοτυπικών διαφορών. Αυτά τα άτομα θα έχουν, θεωρητικά, αυξημένο κίνδυνο για εκδήλωση ή παραμονή νευροπαθητικού πόνου. Να σημειωθεί εδώ ότι το φαινόμενο της κεντρικής ευαισθητοποίησης παρατηρείται και σε άλλες περιοχές του ΚΝΣ όπως η πρόσθια έλικα του μεσολοβίου, ο προμετωπιαίος φλοιός, η αμυγδαλή και η φαιά ουσία πέριξ του υδραγωγού [Tegeder L et al, 2006, 2008. Campbell CM et al, 2009. Li XY et al, 2010. Ren W et al, 2011].

Πέρα από την αύξηση της διεγερτικής συναπτικής ισχύος και της νευρωνικής διεγερσιμότητας, σημαντικό ρόλο στο νευροπαθητικό πόνο παίζει και η απώλεια της ανασταλτικής δράσης στο οπίσθιο κέρας. Η γλυκίνη και το GABA είναι οι κύριοι ανασταλτικοί νευροδιαβιβαστές σε αυτό το κύκλωμα και η απώλεια GABA-εργικών νευρώνων ή η μείωση της δραστηριότητάς τους, φαινόμενα που παρατηρούνται στο νευροπαθητικό πόνο, αποτελούν σημαντικές συνιστώσες της παθοφυσιολογίας του τελευταίου [Vassias I et al, 2005]. Έτσι, ο περιφερικός νευρικός τραυματισμός οδηγεί σε απώλεια διάμεσων GABA-εργικών νευρώνων, ενώ ο εκλυόμενος TNF-α προκαλεί μείωση της δραστηριότητας των νευρώνων αυτών μέσω μεταβολής ενδοκυττάριων μηνυμάτων (p38). Παράλληλα, τα αυξημένα επίπεδα ασβεστίου στα μιτοχόνδρια οδηγούν σε παραγωγή δραστικών ριζών οξυγόνου στους νευρώνες των οπισθίων κεράτων, γεγονός που προκαλεί μειωμένη απελευθέρωση GABA. Ενδιαφέρον παρουσιάζει επίσης η περαιτέρω μείωση της δράσης του GABA που οφείλεται σε μεταβολή του δυναμικού αναστροφής των ανιόντων. Για την ακρίβεια, ο εκλυόμενος

από τη μικρογλοία BDNF, μέσω δράσης του σε αντλία ιόντων, αυξάνει την ενδοκυττάρια συγκέντρωση ιόντων χλωρίου σε τέτοιο βαθμό που, όταν το GABA συνδέεται στον υποδοχέα του, η διάνοιξη διαύλων χλωρίου μπορεί έως και να οδηγήσει σε έξοδο ιόντων από το κύτταρο, αντί για είσοδό τους, με αποτέλεσμα μειωμένη ικανότητα υπερπόλωσης της μεμβράνης ή ακόμα και εκπόλωση της μεμβράνης από τη δράση του GABA. Με άλλα λόγια, σε ορισμένες περιπτώσεις, στο νευροπαθητικό πόνο, η δράση του GABA μπορεί να γίνει διεγερτική. Στα παραπάνω συνεισφέρουν και αλλαγές στην παραγωγή άλλων ανασταλτικών ουσιών, όπως είναι η αδενοσίνη, οι οποίες παρατηρούνται μετά από νευρωνικό τραυματισμό. Αν, στην απώλεια τοπικών-περιοχικών ανασταλτικών μηχανισμών ελέγχου, συνυπολογίσουμε και την απώλεια κατιόντων ανασταλτικών μηνυμάτων από τον ραχιαίο κοιλιακό προμήκη, το φαινόμενο ενισχύεται σημαντικά. Πράγματι, μετά από νευρικό τραυματισμό, η επαγόμενη από το τραύμα απόπτωση λαμβάνει χώρα σε πολλαπλά νευροαξονικά επίπεδα, συμπεριλαμβανομένου του εγκεφαλικού στελέχους [Coull JA et al, 2005. Scholz J et al, 2005. Prescott SA et al, 2006. Sowa NA et al, 2010. Zhang H et al, 2010. De Felice M et al, 2011. Kim HY et al, 2011. Leong ML et al, 2011. Yowtak J et al, 2011].

Στον καρκίνο, μελέτες έχουν δείξει εκτεταμένη νευροχημική επανοργάνωση στα τμήματα του νωτιαίου μυελού που λαμβάνουν τα σήματα από τους περιφερικούς αισθητικούς νευρώνες που εννευρώνουν την περιοχή της νεοπλασματικής βλάβης [Honore P et al, 2000b]. Σε αυτή την επανοργάνωση περιλαμβάνεται η υπερτροφία των αστροκυττάρων που οδηγεί σε μειωμένη έκφραση των μεταφορέων επαναπρόσληψης του γλουταμικού (οι οποίοι εκφράζονται φυσιολογικά στα αστροκύτταρα). Έτσι, αυξάνονται τα εξωκυττάρια επίπεδα του γλουταμικού (καθώς τα αστροκύτταρα συμβάλλουν στην απομάκρυνσή του από το συναπτικό χάσμα), το οποίο αποτελεί το μείζονα διεγερτικό νευροδιαβιβαστή του ΚΝΣ, και προκαλείται τοξικότητα μέσω υπερβολικής διέγερσης (excitotoxicity) [Hald A, 2009]. Ένας δεύτερος ρόλος των αστροκυττάρων είναι η έκκριση από αυτά της θρομβοσπονδίνης, κατόπιν ερεθισμού τους, η οποία αλληλεπιδρά ως μόριο προσκόλλησης με τις α2δ υπομονάδες των διαύλων ασβεστίου, συμβάλλοντας στη σταθεροποίηση των γλουταματεργικών συνάψεων. Πολλές ακόμη λειτουργίες των αστροκυττάρων μπορεί να ενέχονται στην παθογένεση του χρόνιου και του νευροπαθητικού πόνου. Αν λάβουμε υπόψη ότι κάθε αστροκύτταρο μπορεί να διαθέτει έως και 30.000 συνδέσεις με γειτονικά κύτταρα, καθώς και ότι το αστροκύτταρο παρουσιάζει σημαντική

χωρική και χρονική φαινοτυπική ετερογένεια, γίνεται αντιληπτή η δυνατότητα που έχει αυτός ο τύπος κυττάρου για τροποποίηση και απαρτίωσης των νευρολογικών και ανοσολογικών μηνυμάτων. Τέλος, έχει παρατηρηθεί και αύξηση των επιπέδων της δυνορφίνης, ενός πεπτιδίου με αλγογόνο δράση που ανήκει στην οικογένεια των οπιοειδών [Mika J et al, 2011]. Τα παραπάνω καθιστούν σαφές ότι και η κεντρική ευαισθητοποίηση παίζει σημαντικό ρόλο στον καρκινικό πόνο [De Leo JA et al, 2006].

Συνολικά, η κεντρική ευαισθητοποίηση αποτελεί ένα μηχανισμό κατά τον οποίο εισερχόμενα ερεθίσματα τα οποία, φυσιολογικά, είναι υποουδικά μπορούν τώρα να ενεργοποιήσουν κεντρικά το κύκλωμα του πόνου μειώνοντας τον ουδό ενεργοποίησης, αυξάνοντας το υποδεκτικό πεδίο και μεταβάλλοντας τη χρονική δυναμική των δυναμικών ενεργείας. Το κλινικό αποτέλεσμα είναι η εμφάνιση δυναμικής μηχανικής αλλοδυνίας ως απάντηση σε ενεργοποίηση των μηχανοϋποδοχέων από ερεθίσματα χαμηλού ουδού, η δευτερογενής μηχανική υπεραλγησία, η υπεραλγησία από νυγμώδες ερέθισμα καθώς και η χρονική απαρτίωση (άθροιση) των ερεθισμάτων [von Hehn et al, 2012. Miljanich G et al, 2013].

3.5 Κύτταρα ανοσιακού συστήματος και νευροπαθητικός πόνος

Από τα παραπάνω, γίνεται αντιληπτό ότι η συμμετοχή του ανοσιακού συστήματος στην παθοφυσιολογία του νευροπαθητικού πόνου είναι σημαντική. Συνοπτικά, μετά από περιφερικό αξονικό τραυματισμό, παρατηρείται αθρόα διήθηση από μακροφάγα στην περιοχή της βλάβης, περιφερικά αυτής, αλλά και στο νεύρωμα και το γάγγλιο της οπίσθιας ρίζας. Αυτά τα μακροφάγα αποτελούν πλούσια πηγή φλεγμονωδών μεσολαβητών που δρουν στους αισθητικούς νευρώνες. Επιπλέον, στο οπίσθιο κέρας του νωτιαίου μυελού παρατηρείται σημαντική ενεργοποίηση της μικρογλοίας πλησίον των κεντρικών απολήξεων των τραυματισμένων περιφερικών αισθητικών νευρώνων. Προκειμένου να εκδηλωθεί αυτή η μικρογλοίωση στο οπίσθιο κέρας απαιτείται τόσο η ύπαρξη αξονικής βλάβης όσο και εισερχόμενου μηνύματος από τους αλγοϋποδοχείς. Μετά από νευρικό τραυματισμό, οι σηματοδοτικές ουσίες που εκκρίνονται από τις κεντρικές απολήξεις των αισθητικών νευρώνων $1^{ης}$ τάξης επάγουν τη χημειοταξία, τον πολλαπλασιασμό και την ενεργοποίηση της μικρογλοίας. Τα μικρογλοιακά κύτταρα αποτελούν τα πλέον αντιδραστικά και ευκίνητα κύτταρα του ΚΝΣ, με ρόλο παρόμοιο των περιφερικών μακροφάγων.

Προέρχονται από πρωτόγονα πρόδρομα κύτταρα της μυελοειδούς σειράς και αποτελούν έναν οντογενετικά διαφορετικό πληθυσμό στου φαγοκυτταρικού μονοκυτταρικού συστήματος. Αποτελούν τμήμα της «τετραμερούς συναπτικής μονάδας», δηλαδή της δομής που αποτελείται από τον προσυναπτικό και μετασυναπτικό νευρώνα, τα αστροκύτταρα και τα μικρογλοιακά κύτταρα της περισυναπτικής περιοχής, δομής που έχει προταθεί ότι συσχετίζεται με τη συνεισφορά της μικρογλοίας στη νευροπλαστικότητα και την κεντρική ευαισθητοποίηση στον πόνο. Απαντώνται σε όλες τις περιοχές του εγκεφάλου και του νωτιαίου μυελού και, όπως τα αστροκύτταρα, επιδεκνύουν εντυπωσιακή χωρική και χρονική φαινοτυπική ετερογένεια. Ένα μικρογλοιακό κύτταρο μπορεί να υφίσταται σε ένα «συνεχές» αντιδραστικών φαινοτυπικών καταστάσεων που επηρεάζονται από αλλαγές στο μικροπεριβάλλον του. Μάλιστα, μετά από την υποχώρηση του αρχικού βλαπτικού ερεθίσματος, το μικρογλοιακό κύτταρο δεν επιστρέφει στη «βασική» του φαινοτυπική κατάσταση αλλά παραμένει σε μια κατάσταση «επιφυλακής» παρουσιάζοντας αυξημένη έκφραση αντιγονοπαρουσιαστικών υποδοχέων και διατηρώντας τα ενδοκυττάρια συστήματα που απαιτούνται για την ταχύτερη και μεγαλύτερη απάντηση κατά την επανενεργοποίηση. Αξιοσημείωτο είναι επίσης το γεγονός ότι τα μικρογλοιακά κύτταρα εκφράζουν υποδοχείς του τύπου των Toll-like, οι οποίοι μπορούν να ανιχνεύσουν ξενοβιοτικά μόρια, όπως τα οπιοειδή, τα οποία γνωρίζουμε ότι ασκού δράσεις στο ανοσιακό σύστημα, και να απαντήσουν ανάλογα, τροποποιώντας τη δράση αυτών των μορίων. Ένα άλλο μόριο που ενέχεται στην επικοινωνία μεταξύ νευρώνα- μικρογλοιακού κυττάρου, με ρόλο στο νευροπαθητικό πόνο, είναι η φρακταλκίνη (CX3CL1). Πρόκειται για πρωτεΐνη «δεμένη» στην εξωκυττάρια επιφάνεια των νευρώνων η οποία μπορεί να απελευθερωθεί και να διαχυθεί στον περιβάλλοντα χώρο ως απάντηση σε ισχυρή νευρωνική ενεργοποίηση, όπως συμβαίνει σε καταστάσεις παθολογικού πόνου. [Perry VH et al, 1985. Harrison JK et al, 1998. Ronnback and Hansson, 1988. Chapman GA et al, 2000. Tsuda M et al, 2003. Marchand F et al, 2005. De Leo JA et al, 2006. Kawasaki Y et al, 2008. Hathway GJ et al, 2009. McMahon and Malcangio, 2009. Suter MR et al, 2009. Watkins LR et al, 2009. Beggs and Salter, 2010. Buchanan MM et al, 2010. Graber and Streit, 2010. Ren and Dubner, 2010. Ginhoux F et al, 2011. Vallejo R et al, 2010. Calvo M et al, 2010, 2011, 2012. Hutchinson MR et al, 2011. Wen YR et al, 2011. Calvo and Bennett, 2012. Al-Hashimi M et al, 2013. Beggs and Salter, 2013. Skaper SD et al, 2013. Taves S et al, 2013].

Εκτός από κύτταρα της φυσικής ανοσίας, στο νωτιαίο μυελό εισέρχονται και κύτταρα του προσαρμοστικού σκέλους της ανοσίας. Έτσι, μετά από περιφερικό νευρικό τραυματισμό, $CD4^+$ Τ λεμφοκύτταρα στρατολογούνται στο οπίσθιο κέρας και εκκρίνουν κυτταροκίνες, όπως ιντερφερόνη γ, οι οποίες ενεργοποιούν τη μικρογλοία. Γενικά, φαίνεται ότι ο μείζων ρόλος της μικρογλοίας έγκειται στην εγκατάσταση του νευροπαθητικού πόνου και μάλλον όχι στη συντήρησή του. Πάντως, πιστεύεται ότι, μέχρι να ενεργοποιηθούν τα μικρογλοιακά κύτταρα έχουν μικρό ή ανύπαρκτο ρόλο στη μετάδοση του πόνου [Song and Zhao, 2001. Watkins LR et al, 2001]. Αυτό έχει σημασία όταν μελετάται η χρήση ουσιών που παρεμποδίζουν την ενεργοποίησή της για την αντιμετώπιση του νευροπαθητικού πόνου. Πρέπει, ωστόσο, να υπογραμμιστεί ότι τα περισσότερα από τα παραπάνω δεδομένα προέρχονται από μελέτες σε πειραματόζωα και μένει να αποδειχθεί εάν παρόμοια φαινόμενα παρατηρούνται στον άνθρωπο, και σε ποιο βαθμό [Scholz and Woolf, 2007. Costigan M et al, 2009. Tsuda M et al, 2009. von Hehn et al, 2012].

Δεν πρέπει να ξεχνάμε ότι, πέρα από τα παραπάνω κύτταρα, και τα ολιγοδενδροκύτταρα έχουν την ικανότητα να εκκινούν ορισμένες μορφές ανοσολογικές σηματοδότησης, όπως συμβαίνει, για παράδειγμα, στην περίπτωση της απομυελίνωσης [Ramos KM et al, 2007. Piaton G et al, 2010].

3.6 Πλαστικότητα του ΚΝΣ και νευροπαθητικός πόνος

Τα φαινόμενα νευρωνικής πλαστικότητας στο νευροπαθητικό πόνο που περιγράφηκαν παραπάνω δεν περιορίζονται στο νωτιαίο μυελό αλλά παρατηρούνται και σε υψηλότερα επίπεδα του ΚΝΣ. Τα επώδυνα ερεθίσματα ενεργοποιούν έναν αριθμό περιοχών του εγκεφάλου οι οποίες συνδέονται σε ένα πολύπλοκο κύκλωμα, το «pain matrix» («μήτρα πόνου» ή, σε πιο ελεύθερη μετάφραση, «δίκτυο πόνου»). Στο κύκλωμα αυτό συμμετέχουν ο έσω προμετωπιαίος φλοιός, η πρόσθια έλικα του μεσολοβίου, η νήσος, η αμυγδαλή, η φαιά ουσία πέριξ του υδραγωγού, ο υπομέλας τόπος και ο ραχιαίος κοιλιακός προμήκης μυελός. Επιπρόσθετα σε αυτές τις «κλασικές» περιοχές του ΚΝΣ, που σχετίζονται με την επεξεργασία των αλγεινών μηνυμάτων, και η παρεγκεφαλίδα φαίνεται να παίζει ρόλο στην επεξεργασία τέτοιων μηνυμάτων (γενικότερα μηνυμάτων που σχετίζονται με «απεχθή» ή «δυσάρεστα» ερεθίσματα). Ενδιαφέρον έχουν και τα ευρήματα που δείχνουν ότι σε ασθενείς με αυτόματο πόνο φαίνεται να υφίστανται αλλαγές στην κατάσταση ηρεμίας του εγκεφάλου. Μάλιστα, τα ίδια βλαβερά ερεθίσματα ενεργοποιούν με διαφορετικό

τρόπο τα αντίστοιχα κέντρα του εγκεφάλου σε υγιή άτομα σε σύγκριση με ασθενείς με χρόνιο πόνο. Διαφορές υφίστανται και στην επεξεργασία του προκλητού από τον αυτόματο πόνο. Εξάλλου, οι περιοχές του εγκεφάλου που ενεργοποιούνται κατά τη διάρκεια του οξέος πόνου μπορεί να διαφέρουν από τις αντίστοιχες περιοχές στο χρόνιο πόνο. Γενικά, το εύρημα ότι τα πρότυπα λειτουργικής συνδεσιμότητας κατά τη διάρκεια επώδυνων εμπειριών είναι ευέλικτα και εξαρτώμενα από το γενικότερο πλαίσιο εκδήλωσης αυτών των εμπειριών υπογραμμίζει το γεγονός ότι το δίκτυο του πόνου διαθέτει μια δυναμική φύση [Schweinhardt P et al, 2006. Apkarian AV et al, 2011. Baliki MN et al, 2011. Friebel U et al, 2011. Moulton EA et al, 2011. Parks EL et al, 2011. Pioner M et al, 2011. Tracey I, 2011].

Μελέτες έχουν δείξει περιοχικές μειώσεις του όγκου της φαιάς ουσίας σε ασθενείς με χρόνιο πόνο. Αυτές οι μειώσεις είναι αντιστρεπτές μετά από θεραπεία του πόνου και η σημασία τους παραμένει αβέβαιη. Από την άλλη, τέτοιες μειώσεις παρατηρήθηκαν σε ασθενείς με νευροπαθητικό πόνο (νευραλγία τριδύμου), αλλά όχι σε ασθενείς με χρόνιο μη-νευροπαθητικό πόνο. Το γεγονός αυτό υποδηλώνει ότι η παθογένεση του νευροπαθητικού και του μη-νευροπαθητικού πόνου μπορεί να είναι θεμελιωδώς διαφορετική. Επίσης, η σύγκριση των μειώσεων του όγκου της φαιάς ουσίας σε διαφορετικές διαταραχές νευροπαθητικού πόνου έχει δείξει μειώσεις διαφορετικού βαθμού. Το εύρημα αυτό έχει οδηγήσει στη διατύπωση της άποψης ότι οι μεταβολές στο ΚΝΣ που μετρώνται με ειδικές απεικονιστικές μεθόδους (π.χ. fMRI, PET) αντανακλούν τον ειδικό για το άτομο φαινότυπο πόνου. Με άλλα λόγια, σύμφωνα με αυτή την άποψη, οι αντίστοιχες απεικονιστικές μέθοδοι μπορούν να υποδείξουν τους συγκεκριμένους μηχανισμούς νευροπαθητικού πόνου για κάθε ασθενή, συμβάλλοντας με τον τρόπο αυτό στην επιλογή της πλέον κατάλληλης θεραπείας. [Attal N et al, 2004. Apkarian AV et al, 2011. Baliki MN et al, 2010. Gwilym SE et al, 2011. Tracey I, 2011].

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 4

ΑΙΤΙΟΛΟΓΙΑ ΤΟΥ ΝΕΥΡΟΠΑΘΗΤΙΚΟΥ ΠΟΝΟΥ ΣΤΟΝ ΚΑΡΚΙΝΟ

4.1 Κύρια αίτια νευροπαθητικού πόνου στον καρκίνο

Στον καρκίνο, ο νευροπαθητικός πόνος μπορεί να προκληθεί από διήθηση ή συμπίεση νεύρου από τον αναπτυσσόμενο όγκο, από αλλαγές στο νευρωνικό μικροπεριβάλλον που οφείλονται στην ανάπτυξη του νεοπλάσματος ή στη φλεγμονώδη απάντηση έναντι αυτού (π.χ. οξέωση, απελευθέρωση αλγογόνων ουσιών από τον όγκο, κυκλοφορούσες χημοκίνες και εκκρινόμενες κυτταροκίνες). Για παράδειγμα, τόσο το ενδοκυττάριο όσο και το εξωκυττάριο pH των συμπαγών όγκων είναι μικρότερο από εκείνο των γειτονικών φυσιολογικών ιστών, και αυτό το pH μπορεί να ενεργοποιήσει τους αισθητικούς νευρώνες συμμετέχοντας στην παθοφυσιολογία του πόνου στον καρκίνο. Οι παραπάνω φλεγμονώδεις διεργασίες ενδέχεται να είναι συχνότερες και σημαντικότερες στο νευροπαθητικό πόνο στον καρκίνο σε σχέση με άλλες νευροπάθειες. Στο φλεγμονώδες υπόβαθρο μπορεί να συμβάλλουν και δευτερογενείς λοιμώξεις, όπως έρπης-ζωστήρας, βακτηριακές ή μυκητιασικές λοιμώξεις, οι οποίες είναι συχνότερες σε ασθενείς με καρκίνο, και οι οποίες μπορούν, με τη σειρά τους, να προκαλέσουν είτε άμεση νευροπαθητική βλάβη είτε πρόσθετη υπερευαισθησία [Payne R, 1987. Martin and Hagen, 1997. Twycross R, 1997. Mantyh PW et al, 2002. Cleeland CS et al, 2003. Stute P et al, 2003. Polomano and Farrar, 2006. Uceyler and Sommer, 2008].

Ο νευροπαθητικός πόνος στον καρκίνο μπορεί επίσης να αποτελεί συνέπεια της θεραπείας του καρκίνου, τόσο της χειρουργικής όσο και της ακτινοθεραπείας ή της χημειοθεραπείας [Stute P et al, 2003. Henry DH et al, 2008]. Για παράδειγμα, οι χειρουργικές παρεμβάσεις, όπως η μαστεκτομή ή η ογκεκτομή, συχνά οδηγούν σε πόνο από απώλεια των αισθητικών ινών (deafferentation). Οι ασθενείς μετά από μαστεκτομή αναφέρουν ένα σύνολο συμπτωμάτων, συμπεριλαμβανομένου του πόνου ή των ενοχλήσεων στο θωρακικό τοίχωμα, στη χειρουργική τομή, στο άνω άκρο και τον ώμο, τα οποία μπορεί να είναι ενδεικτικά βλάβης των μεσοπλεύριων νεύρων

ή/και του βραχιόνιου πλέγματος, καθώς και αισθήσεις τύπου μαστού-φάντασμα [Kudel et al, 2007]. Αντίστοιχα, η προκαλούμενη από την ακτινοθεραπεία ίνωση μπορεί να τραυματίσει τα περιφερικά νεύρα (π.χ. ίνωση του βραχιόνιου πλέγματος) προκαλώντας χρόνιο νευροπαθητικό πόνο που ξεκινά μήνες έως χρόνια μετά τη θεραπεία [Henry DH et al, 2008]. Τέλος, συμπαθητικοί μηχανισμοί μπορεί να συμμετέχουν στην εκδήλωση του νευροπαθητικού πόνου στους ασθενείς με καρκίνο [Stute P et al, 2003]. Στον Πίνακα 2 παρουσιάζεται η αδρή αιτιολογία του νευροπαθητικού πόνου στον καρκίνο όπως αυτή έχει αναφερθεί στις κυριότερες μελέτες.

Αν θέλαμε να περιγράψουμε περιληπτικά τους μηχανισμούς του νευροπαθητικού πόνου, θα λέγαμε ότι η νευρική βλάβη αυξάνει τη διεγερσιμότητα τόσο των τραυματισμένων όσο και των γειτονικών άθικτων νευρικών ινών, στο νεύρωμα και τα κυτταρικά σώματα στο γάγγλιο της οπίσθιας ρίζας. Η αυτόματη και ακανόνιστη εκφόρτιση των τραυματισμένων νευρώνων, μέσω βραχυκυκλώματος, προκαλεί αντίστοιχες παθολογικές εκφορτίσεις και στους φυσιολογικούς γειτονικούς νευρώνες. Αυτές οι περιφερικές αλλαγές αποτελούν το υπόβαθρο για τον συνεχιζόμενο πόνο και την αποτελεσματικότητα των αποκλειστών των διαύλων Na^+. Στο επίπεδο του νωτιαίου μυελού παρατηρούνται αυξήσεις στη δραστηριότητα των διαύλων ασβεστίου των εισερχόμενων περιφερικών ινών, καθώς και στους υποδοχείς του γλουταμικού, ειδικά των NMDA, που επάγουν το φαινόμενο «wind up» και την κεντρική υπερδιεγερσιμότητα. Παρατηρείται επίσης συνακόλουθη αύξηση στην απελευθέρωση νευροδιαβιβαστών, τη νευρωνική διεγερσιμότητα και το μέγεθος του υποδεκτικού πεδίου [Suzuki R et al, 2004]. Επιπρόσθετα αυτών των μηχανισμών υπερδιεγερσιμότητας στην περιφέρεια και το νωτιαίο μυελό, στους ασθενείς με επίπονο νευροπαθητικό πόνο παρατηρείται επίσης αναδόμηση και υπερδιεγερσιμότητα των φλοιικών και άλλων περιοχών στον εγκέφαλο. Οι περιοχές στον εγκέφαλο που συμμετέχουν σε αισθητικές αποκρίσεις υφίστανται μεταβολές και ενεργοποιούνται κατιόντα διεγερτικά συστήματα με αποτέλεσμα να διατηρείται μια μακροπρόθεσμη παθολογική διεργασία κεντρικής ευαισθητοποίησης μέσω κεντρικών αγκυλών θετικής τροφοδότησης ασχέτως της παρουσίας εισερχόμενων περιφερικών μηνυμάτων ή όχι [Hudson AJ, 2000. Gebhart GF, 2004]. Πρόσφατα περιγράφηκε η δράση ενός νευροπεπτιδίου, του TIP39, το οποίο μπορεί να τροποποιεί την οξεία αλγαισθησία και τον αισθητικό ουδό του πόνου στο ΚΝΣ μέσω των δράσεών του στο γλουταματεργικό σύστημα που σηματοδοτεί προς τους GABAεργικούς διάμεσους

νευρώνες στο εγκεφαλικό στέλεχος οι οποίοι συνδέονται με τους νοραδερενεργικούς νευρώνες των κατιόντων ανασταλτικών δεματίων. Ο φυσιολογικός ρόλος του TIP39 μπορεί να είναι η αναστολή της έκκρισης τον υπο-αλγικών ποσοτήτων της νορεπινεφρίνης κατά το χρόνιο πόνο. Έτσι διατηρείται η κεντρική ευαισθητοποίηση με στόχο την ενίσχυση της συμπεριφοράς προφύλαξης από το βλαπτικό ερέθισμα. Το νευροπεπτίδιο αυτό εκκρίνεται από λίγες, συγκεκριμένες, καλά περιγεγραμμένες περιοχές νευρώνων οι οποίες προβάλουν προς πολλές άλλες περιοχές που σχετίζονται με τη φυσιολογία του πόνου. Ο υποδοχέας αυτού του νευροπεπτιδίου είναι ο υποδοχέας της παραθορμόνης τύπου 2 (PTH2R) [Dimitrov EL et al, 2013]. Αυτοί οι πολλαπλοί μηχανισμοί του νευροπαθητικού πόνου αποτελούν τη βάση για τη χρήση συνδυασμών θεραπειών οι οποίες στοχεύουν περισσότερους του ενός μηχανισμούς, με πιθανή συνεργική δράση στην αντιμετώπιση αυτού του τύπου πόνου.

Πίνακας 2. **Αιτιολογία του νευροπαθητικού πόνου σε ασθενείς με καρκίνο**

Μελέτη	Αριθμός πόνων με νευροπαθητικό μηχανισμό	Κυρίαρχος μηχανισμός πόνου με νευροπαθητικό μηχανισμό				
		Καρκίνος	Θεραπεία καρκίνου	Σχετιζόμενος με τον καρκίνο	Άσχετος με τον καρκίνο	Άγνωστος
Chua (1999)	18	7 (28,9%)	5 (27,8%)	0 (0%)	2 (11,1%)	4 (22,2%)
Garcia (2010)	477	252 (52,8%)	157 (32,9%)	0 (0%)	68 (14,3%)	0 (0%)
Grond (1996)	925	629 (68%)	148 (16%)	49 (5,3%)	77 (8,3%)	22 (2,4%)
Grond (1999)	254	183 (72%)	30 (12%)	10 (4%)	23(9%)	8 (3%)
Συνολικά	1674	1071 (64%)	340 (20,4%)	59 (3,5%)	170 (10,2%)	34 (2%)

Προσαρμογή από Bennett MI et al, 2012.

Επιχειρώντας μια αδρή συγκριτική περιγραφή των μηχανισμών στον νευροπαθητικό καρκινικό πόνο έναντι του μη καρκινικού νευροπαθητικού πόνου, παρατηρούμε ότι οι νευρικές οδοί, οι ιοντικοί δίαυλοι, οι υποδοχείς και οι νευροδιαβιβαστές είναι παρόμοιοι στον καρκινικό και τον μη-καρκινικό νευροπαθητικό πόνο. Ωστόσο, η φύση της βλάβης, οι χρονικές συνιστώσες, ο συνεχιζόμενος/επαναλαμβανόμενος βλαπτικός παράγοντας και ο συνυπάρχων μη-νευροπαθητικός πόνος οδηγούν σε δυνητικά μοναδικούς συνδυασμούς έκφρασης των νευροϋποδοχέων και των νευροδιαβιβαστών στον καρκινικό πόνο [Besson JM, 1999. Urch and Dickenson, 2008]. Μία θεωρητική προσέγγιση θα ήταν ότι, καθώς ο καρκίνος και η θεραπεία του οδηγούν σε μεικτούς μηχανισμούς πόνου, η συνακόλουθη διέγερση των νευρώνων και των υψηλότερων εγκεφαλικών κέντρων επάγει μια πολυπλοκότητα και μια «χαώδη» αποτύπωση του επώδυνου συνδρόμου, έτσι ώστε αυτή η αποτύπωση να είναι μοναδική και ιδιαίτερη για το συγκεκριμένο σύνδρομο εκδηλούμενη πάνω σε είναι οικείο υπόβαθρο, εκείνο της γενικότερης αντίληψης του πόνου [Urch and Dickenson, 2008].

4.2 Δεδομένα από ζωικά μοντέλα

Όλο και περισσότερα ζωικά μοντέλα αναπτύσσονται για τη μελέτη των δυνητικών μηχανισμών του μη-καρκινικού αλλά και του νευροπαθητικού καρκινικού πόνου. Για τον μη-καρκινικό νευροπαθητικό πόνο, κάποια από τα μοντέλα αυτά περιλαμβάνουν νευρική βλάβη (π.χ. μερική ή ολική απολίνωση του ισχιακού νεύρου, πρόκληση νευρικής βλάβης κάτω από τον οφθαλμικό κόγχο), ιογενή λοίμωξη (μεθερπητική νευραλγία προκαλούμενη από τον ιο ανεμευλογιάς- έρπητα ζωστήρα), συστηματική έγχυση χημικών ουσιών (διαβητική νευροπάθεια επαγόμενη από στρεπτοζοσίνη) κ.λπ. [Markus H et al, 1984. Rodin and Kruger, 1984. Bennett and Xie, 1988. Seltzer Z et al, 1990. Attal N et al, 1991. Hylden JLK et al, 1991. Xu and Wiesenfeld-Hallin, 1991. Kim and Chung, 1992. Stanfa LC et al, 1992. Xu XJ et al, 1992. DeLeo JA et al, 1994. Wang LX and Wang ZJ, 2003. Tesch GH and Allen TJ, 2007. Authier N et al, 2009].

Για το νευροπαθητικό καρκινικό πόνο, συχνά χρησιμοποιούνται ζωικά μοντέλα με χορήγηση διαφόρων χημειοθεραπευτικών παραγόντων με γνωστή νευροτοξική δράση, όπως είναι οι ταξάνες, τα παράγωγα πλατίνας και η βορτεζομίμπη, ενώ σε άλλα μοντέλα γίνεται απευθείας ενοφθαλμισμός καρκινικών κυττάρων στο πειραματόζωο. Τα μοντέλα αυτά ποικίλουν ανάλογα με το είδος και τις σειρές που χρησιμοποιούνται, τον τύπο του νεοπλάσματος (καρκίνωμα, σάρκωμα, μυέλωμα) και τη μέθοδο ενοφθαλμισμού. Ένας περιορισμός αυτών των μοντέλων

είναι η δυσκολία επίτευξης αναπαραγώγιμης ανάπτυξης της νεοπλασίας και παρεμπόδισης επέκτασής της σε άλλα όργανα, κάτι που μπορεί να οδηγήσει σε βαρέως πάσχοντα πειραματόζωα και αδυναμία ποσοτικής αξιολόγησης του πόνου [Nozaki-Taguchi N et al, 2001]. Εν μέρει, αυτό επιτυγχάνεται με εντοπισμένο ενοφθαλμισμό ενδομυϊκά, στο πέλμα ή τη νευρική ρίζα. Έτσι, η τροποποίηση των αρχικών πρωτοκόλλων έχει οδηγήσει σε μοντέλα νευροπάθειας με ελάχιστη επίδραση στη γενική κατάσταση υγείας του πειραματόζωου [Polomano RC and Bennett GJ, 2001].

Παρά τις προσπάθειες ανάπτυξης αξιόπιστων μοντέλων, οι μέθοδοι μέτρησης της συμπεριφοράς που σχετίζεται με τον πόνο προέρχονται συχνά από προτυπωμένα μοντέλα μη-καρκινικού πόνου, τα οποία όμως δεν είναι πάντοτε κατάλληλα. Επίσης, δεν πρέπει να ξεχνάμε ότι τα ζωικά μοντέλα του νευροπαθητικού πόνου αξιολογούν την αλγαισθησία (πιο σωστά: τη «βλαβαισθησία») παρά τον πόνο στο σύνολό του. Η συνολική αντίληψη του πόνου αφορά το βαθμό που το άτομο υποφέρει σε διάφορες διαστάσεις, όπως είναι η ένταση του πόνου, η δυσάρεστη χροιά του και η απαρτιωμένη αντίληψή του [Fields HL, 1991]. Η αξιολόγηση του πόνου είναι πιο πολύπλοκη από την αξιολόγηση απλώς της αλγαισθησίας και η εξαγωγή συμπερασμάτων από πειράματα σε ζώα περί της αντίληψης του πόνου στον άνθρωπο ενδέχεται να είναι προβληματική και να ευθύνεται για κάποια από τα αντικρουόμενα αποτελέσματα [Dellemijn P, 1999]. Θα πρέπει, επιπρόσθετα, να ληφθεί υπόψη ότι, αν και η πηγή προέλευσης του πόνου μπορεί να διαφέρει μεταξύ του κακοήθους (π.χ. συμπίεση από το νεόπλασμα) και του μη-κακοήθους νευροπαθητικού πόνου (π.χ. διαβητική νευροπάθεια), οι μηχανισμοί και οι νευρικές οδοί που συμμετέχουν στη γένεση του επώδυνου συνδρόμου είναι ουσιαστικά παρόμοια και, κατά συνέπεια, μεγάλο μέρος της υποκείμενης παθολογίας μπορεί να τεκμαρθεί από τους μηχανισμούς που υφίστανται στο μη-κακοήθη νευροπαθητικό πόνο [Urch and Dickenson, 2008].

Έχουν αναπτυχθεί, λοιπόν, μοντέλα άμεσου ενοφθαλμισμού συμβατών καρκινικών κυττάρων τρωκτικών, όπως καρκινώματος εκ πλακώδους επιθηλίου στο πέλμα και ηπατοκυτταρικού καρκινώματος στο μηρό (ενδομυϊκά), τα οποία προκαλούν συμπεριφορά συμβατή με αυτόματο πόνο, θερμική υπεραλγησία και μηχανική αλλοδυνία εντός ποικίλων χρονικών διαστημάτων [Schwei MJ et al, 1999. Asai H et al, 2005. Lee BH et al, 2005]. Για παράδειγμα, έχει παρατηρηθεί συμπεριφορά που υποδεικνύει πόνο ήδη εντός 1-3 ημερών από τον ενοφθαλμισμό κυττάρων καρκινώματος εκ πλακώδους επιθηλίου στο οπίσθιο πέλμα ποντικού. Ωστόσο, περισσότερο από το 60% των ποντικών πέθαναν εντός 16 ημερών μετά τον

ενοφθαλμισμό με παρουσία μεταστάσεων στον πνεύμονα. Δεν υπήρξε κάποιο ίχνος διήθησης του νεύρου από το νεόπλασμα, αν και τα πελματιαία νεύρα βρίσκονταν σαφώς περιβεβλημένα από καρκινικά κύτταρα τα οποία προκαλούσαν σημαντική συμπίεση των νεύρων και κάποιο βαθμό νευρικής βλάβης [Asai H et al, 2005]. Από την άλλη, ο άμεσος ενοφθαλμισμός καρκινικών κυττάρων κοντά σε νεύρο σε υγιές πειραματόζωο οδηγεί σε νευροπάθεια. Για παράδειγμα, ο ενοφθαλμισμός κυττάρων σαρκώματος Meth-A πέριξ του ισχιακού νεύρου σε ποντικό οδηγεί στην ανάπτυξη καρκινικού όγκου που περιβάλλει το νεύρο και προκαλεί μέγιστες συμπεριφορές πόνου έως την 21^{η} ημέρα μετά τον ενοφθαλμισμό, όταν και ανιχνεύονται ιστολογικά σημεία νευρικής βλάβης [Shimoyama et al, 2002]. Επιπλέον, σε αντίστοιχο μοντέλο έχουν εντοπιστεί δείκτες νευρικής βλάβης με ενισχυμένη έκφραση του c-fos και νευροπεπτιδίων (π.χ. ουσία P, CGRP, δυνορφίνη A) στο νωτιαίο μυελό, δεδομένο συμβατό με τα αντίστοιχα συμπεριφορικά ευρήματα [Shimoyama et al, 2005]. Η εμφύτευση κυττάρων αδενοκαρκινώματος μαζικού αδένα παρακείμενα στο ισχιακό νεύρο προκάλεσε παρόμοια συμπεριφορά πόνου σε ποντικούς επί επτά ημέρες [Eliav E et al, 2004]. Υπάρχουν επίσης δεδομένα που υποδεικνύουν ότι η διήθηση ανοσοκυττάρων και το ήπιο οίδημα προσθέτουν φλεγμονώδους προέλευσης υπερευαισθησία στη βλάβη που προκαλείται άμεσα από το νεόπλασμα. Και στα δύο παραπάνω μοντέλα με το ισχιακό νεύρο παρατηρήθηκε προϊούσα έκπτωση των συμπεριφορών που υποδεικνύουν υπερευαισθησία, κάτι που ενδέχεται να είναι δευτερογενές της βλάβης των κινητικών νεύρων. Αντίθετα, δεν έχει αναφερθεί επίπονη υποκείμενη νευρωνική υπερδιεγερσιμότητα [Urch and Dickenson, 2008].

Όσον αφορά στη νευροπάθεια που προκαλείται από τη χημειοθεραπεία, η τελευταία δεκαετία έχει να παρουσιάσει πλήθος ζωικών μοντέλων αισθητικών νευροπαθειών επαγόμενων από αντινεοπλασματικούς παράγοντες. Αν και κάποιες ανεπιθύμητες ενέργειες της χημειοθεραπείας μπορούν να προληφθούν ή να θεραπευτούν (π.χ. η καταστολή του μυελού των οστών), η περιφερική νευροπάθεια παραμένει εξαιρετικά προβληματική και συχνά είναι αυτή που επιβάλει τους περιορισμούς στη χορηγούμενη δόση των αντινεοπλασματικών φαρμάκων [Rowinsky EK, 1997]. Διάφοροι παράγοντες, όπως η λήψη προηγούμενης χημειοθεραπείας, η συνυπάρχουσα διαβητική ή αλκοολική νευροπάθεια (όχι απαραίτητα επώδυνη) ευαισθητοποιούν τον ασθενή στην εμφάνιση νευροτοξικότητας από τη χημειοθεραπεία. Έτσι, η πλειοψηφία των ασθενών που έλαβαν πακλιταξέλη ανέπτυξαν σημεία νευροπάθειας έως την τρίτη εβδομάδα και η νευροπάθεια αυτή επηρέασε εκλεκτικά το αισθητικό νευρικό σύστημα και όχι το κινητικό ή το αυτόνομο [Cavaletti G et al, 1995. Cavaletti G et al, 2004]. Κλασικά, η νευρολογική εξέταση

αναδεικνύει μικρότερες ταχύτητες αγωγής στους αισθητικούς νευρώνες, μειωμένα νευρωνικά δυναμικά ενεργείας και μεταβληθέντα αντανακλαστικά H [Sahenk Z et al, 1994]. Ο βασικός μηχανισμός δράσης της πακλιταξέλης είναι η αποδιοργάνωση των αξονικών μικροσωληνίσκων. Πράγματι, σε μοντέλο νευροπάθειας επαγόμενης από πακλιταξέλη σε τρωκτικό ήταν εμφανής κατά τη μορφολογική ανάλυση η πρόκληση συσσωμάτων μικροσωληνίσκων στα ισχιακά νεύρα [Cavaletti G et al, 1997. Cavaletti G et al, 2000]. Συγκεκριμένα, η πακλιταξέλη συνδέεται στην τουμπουλίνη της μιτωτικής ατράκτου παρεμβαίνοντας στη λειτουργία των μικροσωληνίσκων, διακόπτοντας την κυτταρική διαίρεση και προκαλώντας απόπτωση [Jordan MA et al, 2007]. Ωστόσο, δεν είναι ακόμη γνωστό εάν σε αυτή τη δράση της πακλιταξέλης οφείλεται και η επώδυνη νευροπάθεια που εκδηλώνεται σε ασθενείς που λαμβάνουν την εν λόγω αντινεοπλασματική θεραπεία. Μάλιστα, τα δεδομένα που αφορούν την εκφύλιση των περιφερικών νευραξόνων ή των κυτταρικών σωμάτων στα γάγγλια της οπίσθιας ρίζας είναι αντιφατικά, με κάποια μοντέλα να δείχνουν προϊούσα αλλοδυνία με οίδημα του ισχιακού νεύρου αλλά χωρίς βλάβη του γαγγλίου της οπίσθιας ρίζας, ενώ άλλα μοντέλα να δείχνουν σοβαρή βλάβη χωρίς όμως μεταβολές στην ευαισθησία στα θερμικά ερεθίσματα [Cliffer KD et al, 1998. Polomano RC and Bennett GJ, 2001].

Από την άλλη, η επαγόμενη από τη βινκριστίνη περιφερική νευροπάθεια έχει δειχθεί ότι συνοδεύεται από υπερ-απαντητικότητα των αλγοϋποδοχέων και μεταβολές στο επίπεδο του οπισθίου κέρατος του νωτιαίου μυελού [Tanner KD et al, 1998. Tanner KD et al, 2003. Weng HR et al, 2003]. Τόσο η βινκριστίνη όσο και η πακλιταξέλη γνωρίζουμε ότι μπορούν να διεισδύσουν στα περιφερικά νεύρα και να αθροιστούν στο γάγγλιο της οπίσθιας ρίζας, ενώ η πακλιταξέλη μπορεί επιπλέον να προκαλέσει την απελευθέρωση φλεγμονωδών κυτταροκινών (π.χ. TNF-α). Έτσι, σε ασθενείς με καρκίνο του μαστού, η χορήγηση πακλιταξέλης συνοδεύτηκε από παροδικές αυξήσεις σε κυτταροκίνες, όπως η IL-8, η IL-10 και η IL-6. Ενδεχομένως η γριπποειδής συνδρομή που εμφανίζουν οι ασθενείς υπό πακλιταξέλη να οφείλεται σε αυτή τη νευροανοσολογική απάντηση, ενώ δεν αποκλείεται και η αισθητική νευροπάθεια να προκαλείται από αυτή [Cavaletti G et al, 2000. Pusztai L et al, 2004].

Συνολικά, οι διάφορες παθολογικές οντότητες που παρατηρούνται στα παραπάνω ζωικά μοντέλα, όπως μεταβληθέντες αισθητικοί ουδοί πόνου, διαταραχή της νευρικής αγωγιμότητας και απώλεια αισθητικής ή κινητικής λειτουργίας φαίνεται ότι αντιπροσωπεύουν διαφορετικά στάδια της προκαλούμενης από τη χημειοθεραπεία νευροπάθειας η οποία, συνεπώς, μπορεί να θεωρηθεί ένα φαινόμενο με σταδιακή εγκατάσταση [Urch and Dickenson, 2008].

4.3 Οστικός πόνος

Αναφορικά με τον οστικό πόνο στον καρκίνο, αυτός αποτελεί μια από τις συχνότερες αιτίες καρκινικού πόνου, είναι παρών στο 28-45% των ασθενών με οστικές μεταστάσεις και φαίνεται να σχετίζεται με ένα συνδυασμό φλεγμονωδών και νευροπαθητικών μηχανισμών [Grond S et al, 1996. Kerba M et al, 2010. Middlemiss T et al, 2011]. Υποψία πόνου οστικής μετάστασης τίθεται όταν ο πόνος αυτός έχει σταδιακή έναρξη και προϊούσα βαρύτητα, είναι εντοπισμένος και συχνά γίνεται πιο αισθητός τις βραδινές ώρες ή κατά τη φόρτιση του προσβεβλημένου οστού. Η πλειοψηφία των οστικών μεταστάσεων προέρχεται από καρκίνους του μαστού, του πνεύμονα, του προστάτη, του θυρεοειδούς και του νεφρού. Οι συχνότερες εντοπίσεις αφορούν τη σπονδυλική στήλη, τα οστά της πυέλου, τις πλευρές, το κρανίο, το άνω άκρο και τα μακρά οστά των κάτω άκρων. Στους σπονδύλους, αν και μπορεί να παρατηρούνται σε πολλαπλά επίπεδα, το 80% των μεταστάσεων αφορά τη θωρακική μοίρα της σπονδυλικής στήλης, με την ισχιοϊερή και την αυχενική μοίρα να ακολουθούν [Buga and Sarria, 2012]. Ο πόνος στα οστά της σπονδυλικής στήλης, της οσφύος, και της πυέλου μπορεί να σχετίζεται και με επεισόδια παροξυσμικού πόνου δύσκολα στην αντιμετώπισή τους [Hwang SS et al, 2003].

Οι μηχανισμοί που σχετίζονται με αυτό τον τύπο πόνου μόλις πρόσφατα άρχισαν να διαλευκάνονται καθώς το πρώτο κατάλληλο ζωικό μοντέλο οστικής καρκινικής βλάβης (ένεση οστεολυτικών κυττάρων σαρκώματος στον ενδομυελικό χώρο του μηριαίου οστού ποντικών) αναπτύχθηκε μόλις το 1999. Έχει δειχθεί ότι οι οστεοβλάστες μπορούν να βλάψουν τα περιφερικά νεύρα (πεπτιδεργικές ίνες C και ίνες του συμπαθητικού συστήματος) εντός του δοκιδώδους οστού με αποτέλεσμα την καταστροφή των προσαγωγών αισθητικών ινών (η οστική εννεύρωση είναι περίπλοκη, με το περιόστεο, το επιμεταλλωμένο οστό και το μυελό να δέχονται νεύρωση από συνδυασμό αισθητικών και συμπαθητικών ινών) [Peters CM et al, 2005. Sabino and Mantyh PW, 2005]. Επιπλέον, η ενεργοποίηση των κυττάρων της γλοίας και η νευρωνική υπερδιεγερσιμότητα στο οπίσθιο κέρας του νωτιαίου μυελού, που αντιστοιχεί στην περιοχή της οστικής διήθησης, είναι φαινόμενα παρόμοια με εκείνα που παρατηρούνται στο νευροπαθητικό πόνο [Mantyh PW et al, 2002. Honore P et al, 2000. Urch CE et al, 2003. Falk S et al, 2012. Mantyh P, 2013].

Εκτός όμως από τις ομοιότητες, έχουν παρατηρηθεί και διαφορές στην παθοφυσιολογία του καρκινικού οστικού πόνου σε σχέση με το νευροπαθητικό πόνο. Έτσι, οι μεταβολές στους νευροϋποδοχείς στο οπίσθιο κέρας δε μιμούνται εκείνες που παρατηρούνται στις νευροπάθειες, με την εξαίρεση της αυξημένης έκφρασης της δυνορφίνης. Άλλες μεταβολές που παρατηρούνται στον οστικό καρκινικό πόνο είναι η

ενεργοποίηση και υπερτροφία των γλοιακών κυττάρων και η αύξηση της έκφρασης του c-fos μετά από πειραματικό βλαπτικό ερέθισμα [Honore P et al, 2000. Schwei MJ et al, 1999]. Ο οστικός καρκινικός πόνος αποτελεί εξαιρετικό παράδειγμα της πολυπλοκότητας του καρκινικού πόνου καθώς σπανίως αυτός είναι αμιγώς νευροπαθητικός ή φλεγμονώδης ή ισχαιμικός ή σπλαγχνικός σε όλη τη διάρκεια της πορείας της νόσου αλλά συχνότερα αποτελεί συνδυασμό διαφορετικών τύπων πόνου. Ένα άλλο φαινόμενο που επιδεικνύει ο οστικός καρκινικός πόνος και απαντάται συχνά στον καρκίνο είναι η απουσία πόνου σε μια περιοχή με κακοήθη διήθηση και έντονο πόνο σε άλλη τέτοια περιοχή χωρίς προφανή αιτιολογική διαφορά.

4.4 Επαγόμενος από τη χημειοθεραπεία νευροπαθητικός πόνος

Αρκετοί χημειοθεραπευτικοί παράγοντες χρησιμοποιούμενοι στη θεραπεία του καρκίνου μπορούν να προκαλέσουν μια επώδυνη περιφερική νευροπάθεια που είναι προβληματική για τους ασθενείς και συχνά περιορίζει τη δυνατότητα εξακολούθησης της θεραπείας. Έτσι, έως και το 90% των ασθενών που λαμβάνουν νευροτοξική χημειοθεραπεία θα εμφανίσουν περιφερική νευροπάθεια [Fallon MT, 2013]. Η πακλιταξέλη, η δοσεταξέλη, η βινκριστίνη (τα αλκαλοειδή της βίνκα), η σισπλατίνη, η οξαλιπλατίνη, η καρβοπλατίνη, η λεναλιδομίδη και η βορτεζομίμπη ανήκουν σε αυτούς τους παράγοντες. Για παράδειγμα, φάρμακα όπως η πακλιταξέλη, η βινκριστίνη, η σισπλατίνη και η βορτεζομίμπη είναι γνωστό ότι προκαλούν αισθητικές νευροπάθειες, με τους ασθενείς να αναφέρουν αισθήματα σαν «γαργαλητό», παραισθησίες ή αιμωδίες στα άπω άκρα με χαρακτηριστική κατανομή «γαντιού-καλτσας» [Lipton RB et al, 1989. Cata JP et al, 2006. Golan-Vered and Pud, 2013]. Οι νευροφυσιολογικές εξετάσεις και οι βιοψίες νεύρων αποκαλύπτουν συχνά ενδείξεις αξονικής εκφύλισης, απώλεια νευρικών ινών και απομυελίνωση [Sahenk Z et al, 1994]. Έτσι, σε μια μελέτη φάσης Ι, οι ασθενείς υπό πακλιταξέλη ανέπτυξαν συμπτώματα νευροπάθειας ήδη μετά από 1-3 ημέρες θεραπείας [Lipton RB et al, 1989].

Αυξημένη πιθανότητα για εκδήλωση νευροπαθητικού πόνου έχουν οι ασθενείς που εμφανίζουν απώλεια αισθητικότητας κατά τη διάρκεια της θεραπείας [Hausheer FH et al, 2006. Wolf S et al, 2008]. Πέρα από τα προφανή προβλήματα που αφορούν την ποιότητα ζωής, τις καθυστερήσεις ή διακοπές της θεραπείας και την αναγκαστική μείωση της δόσης στους ασθενείς που εμφανίζουν νευροπάθεια από τη χημειοθεραπεία, το κόστος αντιμετώπισης αυτών των ασθενών αυξάνεται σημαντικά και, μόνον για τις ΗΠΑ, μπορεί να αγγίζει και έως τα 2,3 δισεκατομμύρια δολάρια ανά έτος [Lema MJ et al, 2010. Calhoun EA et al, 2011].

Επιδημιολογικά, η επίπτωση του επαγόμενου από τη χημειοθεραπεία νευροπαθητικού πόνου ποικίλει με βάση τις εκάστοτε συνθήκες, με το 3-7% των ασθενών υπό μονοθεραπεία να εκδηλώνει σοβαρή νευροπάθεια και το ποσοστό να αυξάνεται σε έως 38% για τους ασθενείς με σχήματα συνδυασμού [Connelly E et al, 1996]. Νευροπαθητικά συμπτώματα, έστω και ήπια, μπορεί να αναπτύξει έως και το 59% των ασθενών που υποβάλλονται σε χημειοθεραπεία [Kautio AL et al, 2011]. Οι περισσότερες περιπτώσεις υποχωρούν εντός μερικών μηνών από τη διακοπή της χημειοθεραπείας αλλά μερικές φορές ο πόνος και οι αισθητικές ανωμαλίες μπορούν να καταστούν χρόνια [Rowinsky EK et al, 1993]. Η εμφάνιση και η σοβαρότητα της νευροπάθειας εξαρτώνται από ποικίλους παράγοντες, όπως το μέγεθος της κάθε δόσης, η διάρκεια της έγχυσης, η συνολική δόση, η προηγούμενη ή ταυτόχρονη θεραπεία με σισπλατίνη και οι συνυπάρχουσες παθήσεις όπως ο διαβήτης και η κατάχρηση αλκοόλ. Ο χρόνος εμφάνισης της νευροπάθειας ποικίλει, με την οξαλιπλατίνη να προκαλεί οξεία επώδυνη νευροπάθεια (αλλοδυνία και νυγμώδη δυσαισθυσία) σύντομα μετά τη χορήγησή της και, τελικά, ανάπτυξη χρόνιας περιφερικής νευροπάθειας. Αντίθετα, η αισθητική νευροπάθεια από τη σισπλατίνη εμφανίζεται εβδομάδες μετά την έναρξη της θεραπείας [Leonard GD et al, 2005. Binder A et al, 2007. Jaggi and Singh, 2012].

Πολλοί από τους υπεύθυνους για αυτή τη νευροπάθεια χημειοθεραπευτικούς παράγοντες μπορούν να ενεργοποιήσουν διαύλους ιόντων στη μεμβράνη των νευρικών σωμάτων στα γάγγλια της οπίσθιας ρίζας και το οπίσθιο κέρας του νωτιαίου μυελού. Στους διαύλους αυτούς συγκαταλέγονται εκείνοι των ιόντων νατρίου, καλίου, ασβεστίου και γλουταμικού, συμπεριλαμβανομένων των NMDA (ειδικά εκείνων που στο μόριο τους περιέχουν την υπομονάδα NR2B), η διάνοιξη των οποίων μεταβάλλει την ισορροπία των ενδοκυττάριων ιόντων, ιδιαίτερα του ασβεστίου, με αποτέλεσμα την εκκίνηση δευτερευουσών διαδικασιών που επάγουν την εμφάνιση νευροπαθητικού πόνου. Ειδικότερα, έχει παρατηρηθεί αύξηση των ρευμάτων Na^+ στα γάγγλια της οπίσθιας ρίζας, η οποία προδιαθέτει σε παραισθησίες και δεσμιδώσεις ενώ, όσον αφορά τα ιόντα K^+, μετά από χημειοθεραπεία έχει δειχθεί μειωμένη έκφραση των TPEK1 και των ανασταλτικών διαύλων τύπου TPAAK καθώς και αυξημένη έκφραση των διεγερτικών διαύλων, HCN [Ling B et al, 2007. Descoeur J et al, 2011]. Για τα Ca^{2+}, έχει παρατηρηθεί αυξημένη έκφραση των υπομονάδων $\alpha_2\delta$-1 των εξαρτώμενων από τη διαφορά δυναμικού διαύλων Ca^{2+} στο οπίσθιο κέρας και τα γάγγλια της οπίσθιας ρίζας καθώς και αύξηση του κυτταροπλασματικού ασβεστίου μέσω της διάνοιξης των αντίστοιχων μεμβρανικών διαύλων ή από τις ενδοκυττάριες μιτοχονδριακές αποθήκες κατόπιν διάνοιξης των πόρων mPTP (mitochondrial

permeability transition pore) [Flatters and Bennett, 2006. Siau and Bennett, 2006. Xiao W et al, 2007. Broyl A et al, 2010]. Όσον αφορά τους NMDA, γνωρίζουμε ότι ο αποκλεισμός αυτών των υποδοχέων ανταγωνίζεται τον προκαλούμενο από τα αντινεοπλασματικά φάρμακα νευροπαθητικό πόνο [Pascual D et al, 2010].

Αναφορικά με τους διαύλους TRP, μετά από χημειοθεραπεία έχει παρατηρηθεί φωσφορυλίωσή τους και αυξημένη έκφραση των TRPV1, TRPA1, TRPM8 και TRPV4 στους νευρώνες στα γάγγλια της οπίσθιας ρίζας. Αυτή η αυξημένη έκφραση σχετίζεται με υπερ-απαντητικότητα των αλγοϋποδοχέων και συμβάλλει στη νευροπάθεια μετά από χημειοθεραπεία [Anand U et al, 2010. Ta LE et al, 2010].

Ένας άλλος πιθανός μηχανισμός μέσω του οποίου οι χημειοθεραπευτικοί παράγοντες (κυρίως η πακλιταξέλη και η βινκριστίνη) προκαλούν περιφερική νευροπάθεια είναι η διαταραχή της λειτουργίας της β-τουμπουλίνης. Καθώς ο πολυμερισμός της τουμπουλίνης είναι απαραίτητος για την αξονική μεταφορά τροφικών παραγόντων, τα φάρμακα που βλάπτουν αυτή τη διαδικασία μπορούν να προκαλέσουν εκφύλιση των αισθητικών νευρώνων και απελευθέρωση φλεγμονωδών κυτταροκινών που ευαισθητοποιούν με άμεσο τρόπο τους περιφερικούς αλγοϋποδοχείς [Polomano and Bennett, 2001].

Η απώλεια ενδοεπιδερμικών νευρικών ινών αποτελεί έναν ακόμη μηχανισμό που αποδίδεται κυρίως στη βινκριστίνη και την πακλιταξέλη. Συγκεκριμένα, μετά από θεραπεία με αυτούς τους παράγοντες έχει παρατηρηθεί απώλεια Αδ και C ινών με ειδικότητα για θερμικά ερεθίσματα, η οποία οδηγεί σε αλλοδυνία στα θερμά και ψυχρά ερεθίσματα [Siau C et al, 2006]. Παράλληλα, η χρήση αυτών των παραγόντων έχει συσχετιστεί και με πρόκληση φλεγμονής, με αύξηση των κυττάρων του Langerhans στο δέρμα, αυξημένη απελευθέρωση TNF-α, IL-1, IL-6 και NO από τα κύτταρα της γλοίας, τα μακροφάγα και τα κύτταρα Langerhans καθώς και υπερ-ευαισθητοποίηση των πρώτης τάξης προσαγωγών ινών [Siau C et al, 2006. Mangiacavalli S et al, 2010]. Ένας άλλος παράγοντας που φαίνεται να διαδραματίζει σημαντικό ρόλο στην επαγόμενη από τους χημειοθεραπευτικούς παράγοντες νευροπάθεια είναι το οξειδωτικό στρες, με παραγωγή δραστικών ριζών οξυγόνου στα γάγγλια της οπίσθιας ρίζας και παραγωγή ελευθέρων ριζών με νευροτοξική δράση ως αποτέλεσμα της αύξησης του κυτταροπλασματικού ασβεστίου [Joseph EK et al, 2008. Wang HT et al, 2011]. Η ενεργοποίηση (από το ασβέστιο) των πρωτεασών, καλπαϊνών και κασπασών, στα γάγγλια της οπίσθιας ρίζας με τη συνακόλουθη εκκίνηση των αποπτωτικών διαδικασιών συμβάλλει περαιτέρω στους μηχανισμούς αυτής της νευροπάθειας [Joseph and Levine, 2004. Boehmerle W et al, 2007].

Σε επίπεδο ενδοκυττάριων δεύτερων μηνυμάτων, η χημειοθεραπεία έχει αποδειχθεί ότι προκαλεί ενεργοποίηση των p38 και ERK1/2 καθώς και μείωση της έκφρασης των JNK/Sapk στα γάγγλια της οπίσθιας ρίζας. Επίσης, έχει παρατηρηθεί αυξημένη δραστηριότητα της πρωτεϊνικής κινάσης C (PKC) σε περιοχές ανώτερες του νωτιαίου μυελού και αύξηση της έκφρασης των ισομορφών –γ και –ε της PKC στο θάλαμο και την περιοχή πέριξ του υδραγωγού του Silvius [Norcini M et al, 2009. Scuteri A et al, 2010].

Άλλοι μηχανισμοί που έχουν προταθεί για την εξήγηση της προκαλούμενης από τους χημειοθεραπευτικοούς παράγοντες νευροπάθειας είναι η αύξηση των υποδοχέων 5-HT_{2A} στο οπίσθιο κέρας και τα γάγγλια της οπίσθιας ρίζας, η αύξηση της έκφρασης νευροπεπτιδίων όπως το NPY και η ουσία P, μαζί με μεταβολές στο CGRP και τη σωματοστατίνη στα γάγγλια της οπίσθιας ρίζας, η δυσλειτουργία του μονοπατιού του NO/cGMP στο νωτιαίο μυελό και η αύξηση της nNOS στο οπίσθιο κέρας [Horvath P et al, 2005. Kamei J et al, 2005. Thibault A et al, 2008]. Βέβαια, όλοι οι παραπάνω μηχανισμοί είναι πιθανό ότι αλληλοσυνδέονται και σχηματίζουν μια αλληλουχία διεργασιών που οδηγούν στην επώδυνη νευροπάθεια που χαρακτηρίζει τη θεραπεία με διάφορους αντινεοπλασματικούς παράγοντες [Jaggi and Singh, 2012].

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 5

ΔΙΑΦΟΡΕΣ ΝΕΥΡΟΠΑΘΗΤΙΚΟΥ ΚΑΡΚΙΝΙΚΟΥ ΠΟΝΟΥ – ΜΗ ΚΑΡΚΙΝΙΚΟΥ ΝΕΥΡΟΠΑΘΗΤΙΚΟΥ ΠΟΝΟΥ

Μπορούν τα φάρμακα που έχουν μελετηθεί στη θεραπεία του μη-καρκινικού νευροπαθητικού πόνου να χρησιμοποιηθούν και για την αντιμετώπιση του νευροπαθητικού πόνου στον καρκίνο; Η απάντηση δεν είναι απλή. Αφενός, βάσει του μηχανισμού δράσης κάποιων από αυτά, είναι εύλογο να υποθέσουμε ότι θα έχουν ενός βαθμού αποτελεσματικότητα και στο νευροπαθητικό καρκινικό πόνο. Αφετέρου, ελλείψει άλλων φαρμακευτικών θεραπειών ειδικών για το νευροπαθητικό καρκινικό πόνο, η δοκιμή τους για την ανακούφιση αυτού του τύπου πόνου κρίνεται μάλλον δόκιμη. Παράλληλα, δεν αναμένουμε σημαντική διαφορά στο προφίλ ασφάλειάς τους, λαμβάνοντας βέβαια πάντα υπόψη ότι ο καρκίνος ως νόσος συνοδεύεται από πλήθος σημείων και συμπτωμάτων που επιβαρύνουν τον οργανισμό και ενδέχεται να αυξάνουν τις πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες φαρμάκων σε σχέση με εκείνες που παρατηρούνται για τα ίδια φάρμακα σε ασθενείς χωρίς καρκίνο. Από την άλλη, εάν οι παραπάνω υποθέσεις είναι τόσο ευλογοφανείς, αναρωτιέται κανείς γιατί η αποτελεσματικότητα αυτών των φαρμάκων να μη θεωρείται δεδομένη και για το νευροπαθητικό καρκινικό πόνο, εφόσον η αποτελεσματικότητά τους στο μη-καρκινικό νευροπαθητικό πόνο είναι τεκμηριωμένη. Με άλλα λόγια, το ερώτημα διαμορφώνεται ως εξής: «διαφέρει ο ένας τύπος πόνου (ο νευροπαθητικός καρκινικός πόνος) από τον άλλο (το νευροπαθητικό μη-καρκινικό πόνο)»; Με βάση τα διαθέσιμα δεδομένα, η απάντηση είναι μάλλον καταφατική. Δηλαδή, αυτοί οι δύο τύποι πόνου εμφανίζουν διαφορές μεταξύ τους που ενδέχεται να επηρεάζουν την εκδήλωση, τη διάγνωση και τη διαφορική αποτελεσματικότητα των σχετικών θεραπειών.

Κατ’ αρχάς, γνωρίζουμε ότι οι ειδικοί μηχανισμοί που υπόκεινται της ευαισθητοποίησης του αλγοϋποδοχέα μετά από βλάβη εξαρτώνται από την περιοχή που υπέστη τη βλάβη (ή, πιο σωστά, την περιοχή εννεύρωσης). Για παράδειγμα, επαγόμενη από φλεγμονή ευαισθητοποίηση των μασητήρων μυών συνοδεύεται από μείωση της έκφρασης συγκεκριμένου υποπληθυσμού εξαρτώμενων από τη διαφορά δυναμικού διαύλων καλίου. Αυτή η μείωση της έκφρασης δεν παρατηρείται όμως στη φλεγμονώδους αιτιολογίας ευαισθητοποίηση των αισθητικών ινών της

κροταφογναθικής άρθρωσης. Παρόμοια, η ευαισθητοποίηση των αισθητικών ινών μετά από φλεγμονή της ουροδόχου κύστεως παρουσιάζει συγκεκριμένα πρότυπα μεταβολής κάποιων διαύλων, τα οποία διαφέρουν από εκείνα της φλεγμονώδους ευαισθητοποίησης των αλγοϋποδοχέων στο στόμαχο, τον ειλεό και το ορθό. Κατά συνέπεια, είναι πιθανό ότι διαφορετικές εντοπίσεις της νόσου θα έχουν και διαφερετικό, τουλάχιστον εν μέρει, παθοφυσιολογικό μηχανισμό, με συνέπειες όσον αφορά τη διάγνωση και τη θεραπεία. Κάθε τύπος καρκίνου, με κάθε διαφορετική εντόπιση, μπορεί λοιπόν να σχετίζεται με διαφορετικά τέτοια πρότυπα ευαισθητοποίησης. Αν και κάτι τέτοιο προφανώς μπορεί να ισχύει και για το μη καρκινικό νευροπαθητικό πόνο, γίνεται εύκολα αντιληπτό ότι η δυναμική φύση, η συμμετοχή διαφορετικών ιστών και, ενδεχομένως, διαφορετικών οργάνων στον καρκίνο μπορεί να έχει ως συνέπεια διαφορετικές εκδηλώσεις και διαφορετική αντιμετώπιση του νευροπαθητικού πόνου στα πλαίσια κακοήθειας [Yoshimura and de Groat, 1999. Bielefeldt K et al, 2002. Moore BA et al, 2002. Beyak MJ et al, 2004. Flake and Gold, 2005. Harriott AM et al, 2006. Gold and Gebhart, 2010].

Κάποιοι μηχανισμοί γένεσης, διατήρησης και εγκατάστασης του νευροπαθητικού πόνου μπορεί να εμφανίζονται συχνότερα στον καρκίνο. Έτσι λοιπόν, αν και το νεόπλασμα δε διαθέτει σημαντική εννεύρωση από αισθητικούς νευρώνες, η ταχεία αύξηση του μεγέθους του μπορεί να «στραγγαλίσει» και να βλάψει τους νευρώνες της περιοχής μέσω μηχανικού τραυματισμού, συμπίεσης, ισχαιμίας ή με άμεση πρωτεόλυση [Mercadante S, 1997. Seifert and Spitznas, 2001]. Παράλληλα, δεδομένου ότι το κακόηθες νεόπλασμα αποτελείται από διάφορους τύπους κυττάρων, πέρα από τα καρκινικά κύτταρα όπως, για παράδειγμα, κύτταρα του ανοσιακού συστήματος, συμπεριλαμβανομένων των μακροφάγων, των ουδετεροφίλων και των Τ-λεμφοκυττάρων, η έκκριση ουσιών από αυτά τα κύτταρα, όπως προσταγλανδίνες, TNF-α, ενδοθηλίνες, ιντερλευκίνες 1 και 6, EGF, TGF-β και PDGF μπορούν να ενεργοποιήσουν ή να ευαισθητοποιήσουν τους αισθητικούς νευρώνες που εκφράζουν υποδοχείς για αυτές τις ουσίες. Δεν αποκλείεται μάλιστα ότι σε διαφορετικούς τύπους καρκίνου οι υπεύθυνες ουσίες για την πρόκληση του πόνου διαφέρουν [Stoscheck and King, 1986. Daughaday and Deuel, 1991. Nielsen OS et al, 1991; Radinsky R, 1991. Silver BJ, 1992. Watkins LR et al, 1995; Watkins and Maier, 1999. Nadler RB et al, 2000. DeLeo and Yezierski, 2001. Davar G, 2001. Poon RT et al, 2001. Roman C et al, 2001. Ramesh G et al, 2013]. Άλλα μόρια που εκκρίνονται από το νεόπλασμα και συμμετέχουν στον πόνο είναι το ATP, τα H^+, η βραδυκινίνη, ο NGF, ο VEGF κ.ά., ενώ τα ίδια τα καρκινικά κύτταρα εκφράζουν και υψηλά επίπεδα COX2 με αποτέλεσμα μεγάλη παραγωγή προσταγλανδινών [Molina MA et al, 1999. Kundu N et

al, 2001]. Βέβαια, καθώς η βλάβη στον καρκίνο είναι εξελισσόμενη, είναι αναμενόμενο ότι διαφορετικά μόρια / διαφορετικοί μηχανισμοί θα εμπλέκονται στη γένεση του πόνου σε διαφορετικά στάδια της νόσου, κάτι που μπορεί να επηρεάζει τους χαρακτήρες του πόνου αλλά και την απάντησή τους στην χορηγούμενες θεραπείες.

Γενικά, γνωρίζουμε ότι ο μηχανισμός ευαισθητοποίησης του αλγοϋποδοχέα μετά από βλαπτικό ερέθισμα διαφέρει ανάλογα με τον τύπο του ερεθίσματος, όπως έχει δειχθεί, για παράδειγμα, με τους διαύλους Nav1.8 οι οποίοι παρουσιάζουν διαφορετικά πρότυπα τροποποίησης μετά από φλεγμονώδη ή τραυματική προσβολή τους. Ταυτόχρονα, όσον αφορά τα σπλάγχνα, θα πρέπει να θυμόμαστε ότι αυτά φέρουν διπλή εννεύρωση και δεν αποκλείεται η προσβολή ενός οργάνου να συνεπάγεται διαφορετικές μεταβολές στους δύο αισθητικούς νευρώνες. Στον καρκίνο, όπου η συμμετοχή των σπλάγχνων είναι εξαιρετικά συχνή, είναι εύλογο ότι κάτι τέτοιο μπορεί να επηρεάσει την εικόνα και τη θεραπεία του νευροπαθητικού πόνου [Gold MS et al, 1996. Fitzgerald EM et al, 1999. Gold MS et al, 2003. Dang K et al, 2008].

Η ιστορία του αλγοϋποδοχέα επηρεάζει την απάντηση σε μελλοντικό ερέθισμα. Η προηγούμενη ενεργοποίηση του αλγοϋποδοχέα σχετίζεται με ευκολότερη και μακρύτερη, χρονικά, ευαισθητοποίησή του. Στον ενήλικα, αυτή η «μνήμη» μπορεί να διαρκεί επί τουλάχιστο 21 ημέρες. Αξίζει να αναφέρουμε ότι φαίνεται να υπάρχει ένα αναπτυξιακό «παράθυρο» εντός του οποίου η βλάβη μπορεί να προκαλέσει μόνιμες αλλαγές στους αλγοϋποδοχείς. Επομένως, η επιμονή του ερεθίσματος ή και η αύξηση της έντασής του, όπως συχνά συμβαίνει στον καρκίνο παίζουν σαφή ρόλο στις πιθανές διαφορές του νευροπαθητικού πόνου στον καρκίνο σε σχέση με το μη καρκινικό νευροπαθητικό πόνο [Aley KO et al, 2000. Ruda MA et al, 2000].

Ένας ιδιαίτερος μηχανισμός γένεσης του νευροπαθητικού πόνου στον καρκίνο μπορεί να αφορά το μειωμένο pH στην περιοχή του νεοπλάσματος. Συγκεκριμένα, γνωρίζουμε ότι ο καρκίνος συνοδεύεται από τοπική οξέωση, τόσο ενδοκυττάρια όσο και εξωκυττάρια (πέριξ) του όγκου [Griffiths JR, 1991]. Αυτή η οξέωση μπορεί να ενεργοποιήσει τους αισθητικούς νευρώνες που εκφράζουν τους αντίστοιχους υποδοχείς. Οι δύο βασικοί τύποι υποδοχέων που ανιχνεύουν τα H^+ είναι ο VR1 και ο ASIC3 [Tominaga M et al, 1997. Reeh and Steen, 1996. Olson TH et al, 1998]. Η μείωση του pH από το νεόπλασμα μπορεί να οφείλεται σε διάφορους μηχανισμούς. Για παράδειγμα, τα φλεγμονώδη κύτταρα που επιτίθενται στο νεόπλασμα απελευθερώνουν πρωτόνια. Επίσης, η σημαντική απόπτωση των κυττάρων εντός του περιβάλλοντος του νεοπλάσματος συμβάλλει περαιτέρω στην οξέωση καθώς

απελευθερώνονται τα ενδοκυττάρια ιόντα, ενώ και τα ίδια τα νεοπλασματικά κύτταρα εκκρίνουν H^+ [Mantyh PW et al, 2002]. Αυτή η οξέωση μπορεί να παίζει ιδιαίτερα σημαντικό ρόλο στον οστικό καρκινικό πόνο. Συγκεκριμένα, η λειτουργία των οστεοκλαστών προϋποθέτει τη δημιουργία χαμηλού pH για την απορρόφηση του οστού στην περιοχή αλληλεπίδρασης οστεοβλάστη-επιμεταλλωμένου οστού. Λαμβάνοντας υπόψη ότι οι περισσότεροι αισθητικοί νευρώνες στα οστά διαθέτουν VR1 ή/και υποδοχείς ASIC, γίνεται εύκολα αντιληπτό ότι η ενεργοποίηση των οστικών αλγοϋποδοχέων μπορεί να λάβει χώρα όταν αυτοί εκτεθούν σε τέτοιο όξινο περιβάλλον [Olson TH et al, 1998. Guo A et al, 1999. Honore P et al, 2000. Luger NM et al, 2001].

Άλλος ενδιαφέρων πιθανός μηχανισμός γένεσης του νευροπαθητικού πόνου στον καρκίνο είναι εκείνος που αφορά την αλλαγή στην απάντηση σε μη επώδυνα ερεθίσματα ώστε ακόμα και «υπο-ουδικά» ερεθίσματα στον καρκίνο να οδηγούν σε ενεργοποίηση μηχανισμών που μπορεί να συμβάλλουν στην εκδήλωση νευροπαθητικού πόνου. Για παράδειγμα, σε φυσιολογικά ποντίκια, η ουσία P συντίθεται και απελευθερώνεται στο νωτιαίο μυελό από τους αλγοϋποδοχείς όταν βλαβερά, αλλά όχι μη-βλαβερά, μηχανικά ερεθίσματα εφαρμόζονται στο μηριαίο οστό. Ωστόσο, στα ποντίκια με οστικές μεταστάσεις, φυσιολογικά μη επώδυνα μηχανικά ερεθίσματα μπορούν να επάγουν την απελευθέρωση της ουσίας P. Αυτό αποτελεί χαρακτηριστικό παράδειγμα ευαισθητοποίησης του αλγοϋποδοχέα στον καρκίνο [Schwei M et al, 1999. Honore P et al, 2000. Luger NM et al, 2001].

Σε μελέτη των νευροχημικών αλλαγών στο νωτιαίο μυελό και τους αισθητικούς νευρώνες σε τρία ζωικά μοντέλα φλεγμονώδη, νευροπαθητικού μη καρκινικού πόνου και καρκινικού πόνου, αντίστοιχα, οι αλλαγές που ανιχνεύτηκαν στο μοντέλο του καρκινικού πόνου διέφεραν από εκείνες των δύο άλλων μοντέλων. Για την ακρίβεια, στο μοντέλο του επίμονου φλεγμονώδους πόνου παρατηρήθηκε αύξηση στην ουσία P, στο CGRP, στην PKCγ και τον υποδοχέα της ουσίας P στο νωτιαίο μυελό, ενώ στο μοντέλο του επίμονου νευροπαθητικού πόνου παρατηρήθηκε σημαντική μείωση στην ουσία P και το CGRP, με αύξηση της γαλανίνης και του νευροπεπτιδίου Y στο νωτιαίο μυελό και το περιφερικό αισθητικό νευρώνα. Αντίθετα, καμία από αυτές τις αλλαγές δεν παρατηρήθηκε στο μοντέλο του καρκινικού πόνου. Ωστόσο, στο τελευταίο αυτό μοντέλο παρατηρήθηκε μεγάλη υπερτροφία των αστροκυττάρων χωρίς απώλεια νευρώνων, αύξηση της νευρωνικής έκφρασης του c-Fos και αύξηση στον αριθμό των νευρώνων που περιείχαν δυνορφίνη στο νωτιαίο μυελό ομόπλευρα της βλάβης [Honore P et al, 2000]. Σε πιο πρόσφατη μελέτη [Zhang YK et al, 2013] οι μεταβολές που παρατηρήθηκαν σε μοντέλο καρκινικού οστικού

πόνου στην οικογένεια των πρωτεϊνών WNT διέφεραν, ως προς τη χρονική τους έκφραση, από εκείνες που παρατηρήθηκαν σε μοντέλο του μη-καρκινικού νευροπαθητικού πόνου. Καθώς το μονοπάτι των WTN έχει συσχετιστεί με νευροπαθητικό πόνο, όπως και ο οστικός πόνος από μεταστάσεις, η μελέτη επιβεβαίωσε ότι η έκφραση των πρωτεϊνών αυτού του μονοπατιού αυξήθηκε στο μοντέλο το νευροπαθητικού πόνου όχι όμως στο μοντέλο του φεγμονώδους πόνου. Τα δεδομένα αυτά περαιτέρω υποστηρίζουν την άποψη ότι ο καρκίνος δημιουργεί μια μοναδική, και ειδική, για αυτόν κατάσταση επίμονου πόνου, με νευροχημικά χαρακτηριστικά που διαφέρουν από εκείνα του φλεγμονώδους και του μη-καρκινικού νευροπαθητικού πόνου, με προφανείς συνέπειες στη διάγνωση και αντιμετώπιση αυτού του τύπου πόνου. Πρόσφατη μελέτη έδειξε επίσης ότι οι αλλαγές στη μικρογλοία που προκαλούνται στο επίπεδο του νωτιαίου μυελού από τους χημειοθεραπευτικούς παράγοντες που χρησιμοποιούνται για τη θεραπεία του καρκίνου (πακλιταξέλη, βινκριστίνη, οξαλιπλατίνη, 2', 3'-διδεοξυκυτιδίνη) διαφέρουν από εκείνες που προκαλούνται μετά από περιφερικό νευρικό τραυματισμό. Για την ακρίβεια, μετά από έκθεση στους παραπάνω παράγοντες δεν παρατηρήθηκε η υπερτροφία της μικρογλοίας και η αυξημένη έκφραση του Iba1 (ionizing calcium-binding adapter molecule-1) που παρατηρούνται μετά από τραυματισμό του περιφερικού νεύρου, γεγονός που υποδεικνύει διαφορετικούς υποκείμενους μηχανισμούς εμφάνισης νευροπαθητικού πόνου [Zheng FY et al, 2011].

Δεδομένα υποστηρίζουν επίσης την ύπαρξη διαφορετικών (επιπρόσθετων;) οδών ανόδου του αλγεινού ερεθίσματος εντός του ΚΝΣ στον καρκίνο. Για παράδειγμα, έχει δειχθεί ότι επώδυνα ερεθίσματα στον καρκίνο μπορούν να ανέρχονται από το νωτιαιοθαλαμικό δεμάτιο και από την οπίσθια στήλη του νωτιαίου μυελού [Mantyh PW et al, 2002]. Αυτές οι επιπρόσθετες οδοί κεντρομόλου αγωγής του ερεθίσματος ενδέχεται να αποτελούν μία από τις αιτίες για τις οποίες ο καρκινικός πόνος μπορεί να γίνεται αντιληπτός ως ιδιαίτερα δυσάρεστος και αυξημένης έντασης σε σύγκριση με ένα αντίστοιχο επώδυνο ερέθισμα στους ασθενείς χωρίς καρκίνο. Έτσι, μελέτες έχουν δείξει ότι μείωση του πόνου σε ορισμένες περιπτώσεις σπλαγχνικού καρκίνου μπορεί να επιτευχθεί με θεραπευτική καταστολή της λειτουργίας αξόνων που δεν ανήκουν στο νωτιαιοθαλαμικό δεμάτιο [Willis WD et al, 1999. Nauta HJ et al, 2000].

Ένας ακόμη μηχανισμός που έχει προταθεί ότι συμμετέχει στη «διαφορετικότητα» του νευροπαθητικού πόνου στον καρκίνο είναι η διαφορετική κεντρική αντιπροσώπευση/απεικόνιση της –επεκτεινόμενης- περιοχής της βλάβης στον καρκίνο [Honore P, Rogers SD et al, 2000]. Διαφορετική αντιπροσώπευση της

περιοχής της βλάβης μπορεί να οδηγήσει σε διαφορετική αντίληψη του πόνου (π.χ. χωρικά), με συνέπειες στον τρόπο εκδήλωσης αυτού του πόνου.

Στον καρκίνο, η γενικότερη επιβάρυνση του ασθενούς είναι αδιαμφισβήτητα μεγαλύτερη σε σύγκριση με εκείνη του μη-καρκινικού ασθενή με νευροπαθητικό πόνο. Η επιβάρυνση αυτή αφορά συχνά και τη συναισθηματική/ψυχολογική κατάσταση του ασθενούς. Δεδομένου ότι τα ανώτερα εγκεφαλικά κέντρα, όπως η αμυγδαλή και ο φλοιός, μπορούν να τροποποιήσουν την ανιούσα μεταγωγή και την αντίληψη του πόνου, η γενικότερη συναισθηματική κατάσταση και στάση του ασθενούς μπορεί να επηρεάζουν την ένταση και τη συναισθηματική ένδυση του πόνου. Καθώς ο καρκίνος σχετίζεται συχνά με κατάθλιψη και άλλες διαταραχές του συναισθήματος, αυτού του τύπου η επιβάρυνση μπορεί να επηρεάζει τελικά την αντίληψη της έντασης και του δυσάρεστου χαρακτήρα του πόνου.

Τέλος, ιδιαίτερο ενδιαφέρον παρουσιάζει ο οστικός πόνος, ο οποίος, συνήθως αλλά όχι πάντα, προκαλείται από μεταστάσεις. Αυτός ο τύπος πόνου, συχνά χαρακτηριζόμενος ως μεικτός, έχων δηλαδή αλγαισθητικά και νευροπαθητικά στοιχεία, θεωρείται από κάποιους ερευνητές ότι αποτελεί ξεχωριστή κατηγορία πόνου καθώς, όπως αναφέρθηκε στο κεφάλαιο για την «Αιτιολογία» του νευροπαθητικού πόνου στον καρκίνο, κάποιες από τις παθοφυσιολογικές μεταβολές που παρατηρούνται στον οστικό καρκινικό πόνο φαίνεται να είναι ειδικές για αυτό τον τύπο πόνου και διαφέρουν από αντίστοιχες του νευροπαθητικού ή του αλγαισθητικού πόνου [Honore P et al, 2000. Schwei MJ et al, 1999. Middlemiss T et al, 2011. Ducourneau VRR et al, 2013].

Στα παραπάνω θα πρέπει να προσθέσουμε και την ιδιοσυγκρασιακή απάντηση του κάθε ασθενούς στο βλαπτικό ερέθισμα. Αν και αυτό δεν αποτελεί αίτιο που διαφέρει στον καρκινικό από το μη-καρκινικό νευροπαθητικό πόνο, ωστόσο συμβάλλει στη διαφορετική εικόνα και την πολυπλοκότητα του φαινομένου μεταξύ ασθενών. Έτσι, γνωρίζουμε ότι το φύλο επηρεάζει τόσο τη διεγερσιμότητα των διαφορετικών αλγοϋποδοχέων όσο και την απάντηση στην ιστική βλάβη. Για αυτές τις διαφορές ευθύνονται, τουλάχιστο εν μέρει, οι γοναδικές ορμόνες. Τέλος, η εξαρτώμενη από την ηλικία μεταβολή στις ιδιότητες των αλγοϋποδοχέων αποτελεί έναν ακόμη παράγοντα που μπορεί να επηρεάσει την «ιδιοσυγκρασιακή» απάντηση σε αυτούς τους τύπους πόνου [Koltzenburg M, 1999. Cairns BE et al, 2001. Flake NM et al, 2006. Wang S et al, 2006. Bartley and Fillingim, 2013].

Συμπερασματικά, ο νευροπαθητικός πόνος στον καρκίνο παρουσιάζει ουσιώδεις διαφορές από τον αντίστοιχο μη-καρκινικό και οι διαφορές αυτές μπορεί να συνδέονται με διαφορές στην εκδήλωση, ενδεχομένως λοιπόν και τη διάγνωση, αλλά

και στους μηχανισμούς γένεσης, διατήρησης και εγκατάστασής του, με συνέπεια η αποτελεσματικότητα μιας φαρμακευτικής θεραπείας για το μη-καρκινικό νευροπαθητικό πόνο να μη μπορεί να γενικευτεί και για το νευροπαθητικό πόνο στον καρκίνο. Παράλληλα, η ταυτόχρονη παρουσία και άλλων τύπων πόνου όπως ο αλγαισθητικός και οστικός στον καρκίνο καθιστούν τη συνολική προσέγγιση του νευροπαθητικού πόνου στον καρκίνο ακόμη πιο προβληματική και κάνουν αναγκαία την παραγωγή δεδομένων ειδικά για αυτό τον τύπο πόνου.

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 6

Η ΔΙΑΓΝΩΣΗ ΤΟΥ ΝΕΥΡΟΠΑΘΗΤΙΚΟΥ ΠΟΝΟΥ ΣΤΟΝ ΚΑΡΚΙΝΟ

6.1 Γενικά περί διάγνωσης και τρέχοντα διαγνωστικά κριτήρια

Η διάγνωση του νευροπαθητικού πόνου στον ασθενή με καρκίνο (και η διαφορική του διάγνωση από τον κλασικό αλγαισθητικό και από τον «αλγαισθητικό νευρικό» πόνο) είναι απαραίτητη καθώς έτσι μπορεί: α) να ανιχνευτεί η εστία ενός καρκίνου σε αρχικό στάδιο, β) να προληφθούν ή να μειωθούν οι νευροτοξικές συνέπειες μετά από αντι-νεοπλασματική θεραπεία, γ) να διευκολυνθεί η βασισμένη στο μηχανισμό του πόνου προσέγγιση, και δ) να επιλεγεί η ιδανική θεραπεία για τον πόνο [Nicholson B, 2006. Cleeland CS et al, 2010. Koike H et al, 2011. Naleschinski D et al, 2012].

Ο νευροπαθητικός πόνος στον καρκίνο αποτελεί μια προβληματική διάγνωση καθώς συχνά συνοδεύεται και από άλλους τύπους πόνου, ενώ η δυναμική φύση της υποκείμενης νόσου και οι χορηγούμενες θεραπείες μπορούν να μεταβάλλουν τη σχετιζόμενη κλινική εικόνα απαιτώντας διαρκή επανεκτίμηση της πιθανότητας ύπαρξης νευροπαθητικού πόνου [Tasker RR, 1987. Reuben DB et al, 1988. Grond S et al, 1994. Donelli S et al, 1995. Vainia and Auvinen, 1996. Morita T et al, 1999. Meuser T et al, 2001]. Πράγματι, μια μελέτη των νευρολογικών προβλημάτων σε ασθενείς με ιστορικό συστηματικού καρκίνου έδειξε ότι, στο σύνολο των περιστατικών με αδιάγνωστο πόνο στον αυχένα ή τη ράχη, το 15% είχε αιτιολογίες άσχετες με μεταστατική νόσο. Η συχνότερη διάγνωση σε αυτούς τους ασθενείς ήταν η εκφυλιστική νόσος της σπονδυλικής στήλης, ενώ άλλες διαγνώσεις ήταν το επισκληρίδιο απόστημα, το συντριπτικό κατάγματα σπονδύλου από οστεοπόρωση και το υποδόριο αιμάτωμα [Clouston P et al, 1992]. Έτσι, ένας αλγόριθμος διάγνωσης του νευροπαθητικού πόνου στον καρκίνο θα έπρεπε να είναι ειδικός για την κατάσταση αυτή, δίχως η υποκατάστασή του από άλλους αλγορίθμους, π.χ. για μη-καρκινικό νευροπαθητικό πόνο ή για καρκινικό μη-νευροπαθητικό πόνο, να αποτελεί αξιόπιστη λύση [Piano V et al, 2013].

Οι κλινικές συστάσεις και οι κατευθυντήριες οδηγίες για τη διάγνωση και αξιολόγηση του νευροπαθητικού πόνου ειδικά στον καρκίνο παρουσιάζουν σημαντική ετερογένεια. Βασική αδυναμία των συστάσεων και οδηγιών αυτών αποτελούν τα

χαμηλής ποιότητας δεδομένα και η απουσία δεδομένων που να είναι ειδικά για το νευροπαθητικό πόνο στον καρκίνο. [Piano V et al, 2013].

Τα κριτήρια διάγνωσης του νευροπαθητικού πόνου σύμφωνα με τη Neuropathic Pain Special Interest Group (NeuPSIG) της International Association for the Study of Pain (IASP) είναι τα εξής:

1. πόνος με νευροανατομικά εύλογη κατανομή
2. ιστορικό που συνάδει με σχετική βλάβη ή νόσο
3. παρουσία θετικών ή αρνητικών αισθητηριακών σημείων στην περιοχή εννεύρωσης της βλάβης
4. επιβεβαίωση της βλάβης ή της νόσου από κάποια διαγνωστική δοκιμασία

Εφόσον ο ασθενής πληροί τα 2 πρώτα κριτήρια, θεωρείται ότι έχει «ενδεχόμενο» νευροπαθητικό πόνο. Για να τεκμηριωθεί η διάγνωση του νευροπαθητικού πόνου απαιτείται επιπλέον η διενέργεια επιβεβαιωτικής δοκιμασίας. Εφόσον πληρούνται επιπλέον τα κριτήρια 3 ή 4 (οποιοδήποτε από τα δύο), η διάγνωση είναι «πιθανός» νευροπαθητικός πόνος. Εφόσον πληρούνται και τα 4 κριτήρια, η διάγνωση είναι «βέβαιος» νευροπαθητικός πόνος [Haanpaa M et al, 2011]. Βέβαια, πρέπει να υπογραμμιστεί ότι τα παραπάνω κριτήρια έχουν θεσπιστεί με βάση το μη καρκινικό νευροπαθητικό πόνο και η χρήση τους στον καρκίνο δεν έχει μελετηθεί. Τα παραπάνω κριτήρια προτάθηκαν πρόσφατα και από την Ελληνική Εταιρεία Θεραπείας Πόνου και Παρηγορικής Φροντίδας (ΠΑΡΗ.ΣΥ.Α) για τη διάγνωση του νευροπαθητικού πόνου στον Έλληνα ασθενή [Vadalouca A et al, 2013]. Αξίζει να σημειώσουμε ότι, με βάση τα παραπάνω κριτήρια, η διάγνωση του «βέβαιου» νευροπαθητικού πόνου στην καθημερινή κλινική πράξη καθίσταται πρακτικά αδύνατη, δεδομένου ότι οι διαγνωστικές δοκιμασίες που μπορούν να επιβεβαιώσουν τη διάγνωση δεν διεξάγονται ως ρουτίνα (π.χ. fMRI, PET, QST κ.λπ.).

6.2 Τα ερωτηματολόγια στη διάγνωση του νευροπαθητικού πόνου

Ένας πρακτικός τρόπος προσέγγισης του ασθενούς με καρκινικό πόνο θα ήταν η αρχική «διαλογή» του με κάποιο από τα προτυπωμένα εργαλεία/ερωτηματολόγια για το νευροπαθητικό πόνο [Bennett MI et al, 2007. Bennett and Bouhassira, 2007] ώστε να προκύψει μια διάγνωση αντίστοιχη του «ενδεχόμενου» νευροπαθητικού πόνου σύμφωνα με τα κριτήρια NeuPSIG [Treede RD et al, 2008]. Στη συνέχεια, μια δοκιμασία (π.χ. παρακλινική εξέταση), στα πλαίσια μιας ολοκληρωμένης κλινικής εκτίμησης του ασθενούς, θα μπορούσε να επιβεβαιώσει εάν ο πόνος πληροί και τα υπόλοιπα από αυτά τα κριτήρια [Bouhassira and Attal, 2011]. Ωστόσο, μια τέτοια

προσέγγιση μπορεί να είναι προβληματική εφόσον τα αντίστοιχα ερωτηματολόγια δεν έχουν προτυποποιηθεί ειδικά για το νευροπαθητικό πόνο στον καρκίνο.

Εάν, λοιπόν, μελετήσουμε τη χρήση ερωτηματολογίων διαλογής ή διάγνωσης του νευροπαθητικού πόνου στον καρκίνο θα εντυπωσιαστούμε δυσάρεστα καθώς τα υπάρχοντα δεδομένα είναι ελάχιστα συγκρινόμενα με εκείνα που αφορούν τον μη-καρκινικό νευροπαθητικό πόνο. Για παράδειγμα, σε μεγάλο δείγμα ασθενών με καρκίνο (n=8615), οι ερευνητές διέγνωσαν νευροπαθητικό πόνο στο 30% των ασθενών (n=856) ενώ το ερωτηματολόγιο DN4 (Douleur Neuropathique 4), το οποίο κατά τα άλλα έχει επιδείξει αξιόλογη ευαισθησία και ειδικότητα στο μη-καρκινικό νευροπαθητικό πόνο, εντόπισε νευροπαθητικό μόνο μόλις στο 19% (n=499) [Bouhassira D et al, 2005. Garcia de Paredes et al, 2011]. Αντίστοιχα, η ευαισθησία και η ειδικότητα του painDETECT για τη διάγνωση του νευροπαθητικού πόνου στον καρκίνο (53% και 77%, αντίστοιχα) ήταν υποδεέστερες σε σύγκριση με τις αντίστοιχες τιμές σε ασθενείς με μη-καρκινικό νευροπαθητικό πόνο [Freynhagen R et al, 2006. Rayment C et al, 2013]. Σε συμφωνία με τα αποτελέσματα των παραπάνω μελετών, οι Mercadante και συν. συνέκριναν τα αποτελέσματα από τα ερωτηματολόγια NPQ (Neuropathic Pain Questionnaire)-πλήρη μορφή και NPQ-SF (NPQ-Short Form)-βραχεία μορφή (συμπληρώνονται από τον ασθενή), LANSS (Leeds Assessment of Neuropathic Signs and Symptoms – συμπληρώνεται από τον ιατρό) και NPSI (Neuropathic Pain Symptom Inventory – συμπληρώνεται από τον ασθενή) έναντι της διάγνωσης έμπειρων στη θεραπεία του καρκινικού πόνου κλινικών ιατρών. Να σημειωθεί εδώ ότι το NPSI έχει αναπτυχθεί για την αξιολόγηση των διαφορετικών συμπτωμάτων του νευροπαθητικού πόνου και όχι για τη διάγνωσή του [Bennett M, 2001. Backonja and Krause 2003. Krause and Backonja, 2003. Potter J et al, 2003. Bouhassira D et al, 2004]. Οι ερευνητές είδαν ότι, παρά την ύπαρξη σχέσης μεταξύ των βαθμολογιών που έθεταν οι ιατροί και των τιμών των ερωτηματολογίων, η ειδικότητα και η ευαισθησία των ερωτηματολογίων αυτών ήταν χαμηλή, αν και οι ασθενείς με τις υψηλότερες τιμές σε αυτά τα ερωτηματολόγια ήταν πιθανότερο να έχουν διαγνωσθεί κλινικά ως πάσχοντες από «βέβαιο» νευροπαθητικό πόνο. Μάλιστα, στους ασθενείς για τους οποίους τέθηκε η διάγνωση του νευροπαθητικού πόνου από τον ιατρό, οι αντίστοιχες τιμές των NPQ, NPQ-SF και LANSS ήταν χαμηλότερες από τις αντίστοιχες τιμές-όριο (cut-off) για τη διάγνωση του νευροπαθητικού πόνου [Backonja and Krause, 2003. Mercadante S et al, 2009]. Από τα παραπάνω ερωτηματολόγια, η LANSS είχε τη μεγαλύτερη ειδικότητα, όπως επιβεβαιώνεται και από πρόσφατη μελέτη σε ασθενείς με καρκινικό πόνο [Hardy J et al, 2013]. Η ειδικότητα αυξανόταν μετά από την τιτλοποίηση των οπιοειδών, κάτι που υποδεικνύει

ότι αυτή η πρακτική μπορεί να βοηθάει στον εντοπισμό ασθενών με «μη πιθανό» νευροπαθητικό πόνο, δηλαδή ασθενών των οποίων ο πόνος ελεγχόταν με τα οπιοειδή. Με άλλα λόγια, τα παραπάνω ερωτηματολόγια, με τις τρέχουσες οριακές τιμές τους (cut-offs) μπορούν να χρησιμοποιηθούν μετά από την τιτλοποίηση των οπιοειδών για να εντοπίσουν με αξιοπιστία τους ψευδώς-θετικούς (για το νευροπαθητικό πόνο) ασθενείς [Jensen and Baron, 2003]. Αντίστοιχα, ερωτηματολόγια όπως το McGill Pain Questionnaire, ID Pain, S-LANSS, Neuropathic Pain Scale (NPS) και StEP δεν έχουν προτυποιηθεί ειδικά για τον καρκίνο [Melzack R et al, 1986. Melzack R, 1987. Masson EA et al, 1989. Galer and Jensen, 1997. Bennett MI et al, 2005. Benzon HT, 2005. Scholz J et al, 2009. Cruccu G et al, 2010].

Ειδικά για το DN4, αξίζει να αναφέρουμε ότι η ανάπτυξή του έγινε συγκρίνοντας 71 ασθενείς με μη-νευροπαθητικό πόνο με 89 ασθενείς με νευροπαθητικό πόνο, χωρίς κανένας από αυτούς τους ασθενείς να πάσχει από καρκίνο (οι αιτιολογίες του νευροπαθητικού πόνου ήταν τραυματισμός νεύρου, μεθερπητική νευραλγία, πολυνευροπάθειες, πόνος μετά από εγκεφαλικό επεισόδιο, τραύμα σπονδυλικής στήλης, σκλήρυνση κατά πλάκας και καλοήθης όγκος) [Bouhassira D et al, 2005]. Πρόσθετα στα παραπάνω, τα περισσότερα από τα ερωτηματολόγια που χρησιμοποιούνται δεν λαμβάνουν υπόψη συμπτώματα και σημεία όπως η υπερευαισθησία στα κρύα ερεθίσματα, η μείωση της αίσθησης της αφής, η διαταραχή της ισορροπίας και ο λεπτός συντονισμός χείρας-οφθαλμού, μολονότι αυτά είναι εξαιρετικά σημαντικά για τον ασθενή και απαντώνται συχνότερα στον καρκίνο, για παράδειγμα στη νευροπάθεια που προκαλείται από τη χημειοθεραπεία, σε σχέση με άλλες καταστάσεις μη-καρκινικού νευροπαθητικού πόνου [Cleeland CS et al, 2010].

Ένα άλλο σημαντικό πρόβλημα με την ανάπτυξη και τον έλεγχο ερωτηματολογίων για το νευροπαθητικό πόνο είναι η «κυκλικότητα» που χαρακτηρίζει τη σύγκριση της κλινικής διάγνωσης με το αποτέλεσμα του ερωτηματολογίου, καθώς τμήματα του ερωτηματολογίου (π.χ. ερωτήσεις που αφορούν ειδικές λέξεις-περιγραφές για το νευροπαθητικό πόνο) μπορεί να χρησιμοποιήθηκαν από τον εξετάζοντα για να θέσει τη διάγνωση του νευροπαθητικού πόνου κατά τη λήψη του ιστορικού και την αντικειμενική εξέταση του ασθενούς [Finnerup and Jensen, 2006. Mercadante S et al, 2009].

Θα πρέπει επίσης να σημειωθεί ότι η χαμηλή ειδικότητα των περισσοτέρων ερωτηματολογίων για τη διάγνωση του νευροπαθητικού πόνου μπορεί πράγματι να οδηγήσει σε ψευδώς θετικές διαγνώσεις για νευροπαθητικό πόνο, όπως υπέδειξε μια μελέτη με τη χρήση της LANSS στην ινομυαλγία [Martinez-Lavin M et al, 2003]. Τέλος, τα διάφορα ερωτηματολόγια έχουν προτυποποιηθεί σε ασθενείς με πόνο

αποκλειστικά, ή κυρίαρχα, σε μία περιοχή του σώματος. Σε ασθενείς με πιο διάχυτο πόνο, αυτά τα ερωτηματολόγια ίσως να μπορούσαν να χρησιμοποιηθούν, αλλά με ειδικές οδηγίες και διαδοχικά για τις διάφορες περιοχές με πόνο. Ωστόσο, κάτι τέτοιο φαίνεται να είναι εφικτό σε ασθενείς με έως 3 περιοχές με πόνο και, για περισσότερες περιοχές, τα ερωτηματολόγια διαλογής μάλλον δε μπορούν να χρησιμοποιηθούν [Attal N et al, 2011. Bouhassira and Attal, 2011].

Τα παραπάνω καθιστούν προφανές ότι ένα εργαλείο διαλογής που έχει προτυποποιηθεί για το νευροπαθητικό πόνο μπορεί να αποτυγχάνει να επιδείξει ικανή ευαισθησία ή/και ειδικότητα σε ασθενείς με καρκίνο, ουσιαστικά εξαιρώντας κατά τη διαλογή ένα σημαντικό ποσοστό ασθενών με καρκινικό νευροπαθητικό πόνο. Ενδεχομένως η προσαρμογή των οριακών τιμών διάγνωσης (cut-off) και η προτυποποίηση αυτών των ερωτηματολογίων στον καρκινικό νευροπαθητικό πόνο να αποτελούν μια λύση στο πρόβλημα. Επιπλέον, λόγω του ιδιαίτερου φόρτου που μπορεί να προκαλέσει ο καρκίνος στη σωματική, ψυχολογική και πνευματική κατάσταση του ασθενούς, τα όποια ερωτηματολόγια χρησιμοποιηθούν ή αναπτυχθούν θα πρέπει να είναι πρακτικά και ευκολόχρηστα για τον ασθενή (και τον εξετάζοντα). Όλα τα παραπάνω καθιστούν επιτακτική την ανάγκη μελέτης τέτοιων εργαλείων ειδικά για τον καρκίνο, όπως περιγράφεται στο ειδικό μέρος του παρόντος τόμου.

Στο σημείο αυτό αξίζει να σημειώσουμε ότι κάποια από αυτά τα ερωτηματολόγια έχουν μελετηθεί και ως πιθανά εργαλεία παρακολούθησης της ανταπόκρισης στη θεραπεία. Ωστόσο, τα διαθέσιμα αποτελέσματα δεν υποστηρίζουν μια τέτοια χρήση τους και αυτά θα πρέπει να διατηρήσουν αποκλειστικά την ιδιότητά τους ως διαγνωστικά εργαλεία [Searle RD et al, 2011].

6.3 Προβληματισμοί στη διάγνωση του νευροπαθητικού πόνου

Δυστυχώς, η πλειοψηφία των μελετών θεραπείας του νευροπαθητικού πόνου στον καρκίνο (αλλά και γενικότερα του μη-καρκινικού νευροπαθητικού πόνου) δεν έχουν χρησιμοποιήσει ειδικά κριτήρια για τη διάγνωση του νευροπαθητικού πόνου. Αυτό έχει ως αποτέλεσμα να τίθεται διάγνωση νευροπαθητικού πόνου σε περιπτώσεις που αυτός ίσως να μην υφίσταται. Για παράδειγμα, στη μεγάλη μελέτη των Mishra et al, σε 818 ασθενείς με νευροπαθητικό καρκινικό πόνο, η διάγνωση αυτού του πόνου είχε τεθεί με τη χρήση λέξεων-κλειδιών για το νευροπαθητικό πόνο ενώ η ύπαρξη αισθητηριακής/κινητικής δυσλειτουργίας ή δυσλειτουργίας του αυτόνομου νευρικού συστήματος δεν ήταν απαραίτητες για τη διάγνωση. Ωστόσο, αυτές οι λέξεις-κλειδιά, αν και είναι χαρακτηριστικές του νευροπαθητικού πόνου, δεν είναι ειδικές για αυτόν καθώς μπορεί να υποδεικνύουν απλώς ένας συνεχιζόμενο νευρικό ερεθισμό χωρίς να

πληρείται ο ορισμός του νευροπαθητικού πόνου για βλάβη ή νόσο του σωματοαισθητικού συστήματος [Rassmussen PV et al, 2004. Behrman M et al, 2007]. Για παράδειγμα, μια καρκινική βλάβη που πιέζει έναν αισθητικό νευρώνα μπορεί να δίνει συμπτωματολογία που συνάδει με νευροπαθητικό πόνο. Ωστόσο, εάν η αφαίρεση της βλάβης οδηγήσει σε υποχώρηση του πόνου γίνεται σαφές ότι ο πόνος αυτός ήταν αποκλειστικά ένας αλγαισθητικός «νευρικός» πόνος. Με άλλα λόγια, οι όποιες αλλαγές έγιναν στο περιφερικό ή/και το κεντρικό νευρικό σύστημα δεν ήταν ικανές να οδηγήσουν σε βλάβη ή νόσο (ή, έστω, δυσλειτουργία) αυτού του συστήματος που να μπορεί να δικαιολογήσει τη διάγνωση του νευροπαθητικού πόνου. Από την άλλη, μια καρκινική βλάβη που διηθεί ένα νευρώνα προκαλώντας βλάβη στον ίδιο το νευρώνα (όχι απλά πίεση) και καταστροφή του (ή καταστροφή των nervi nervorum του) μπορεί να οδηγήσει σε πραγματικό νευροπαθητικό πόνο. Από πλευράς περιγραφής αυτού του πόνου από τον ίδιο τον ασθενή, οι λέξεις που θα χρησιμοποιηθούν δε θα διαφέρουν απαραίτητα από εκείνες που θα χρησιμοποιηθούν για να περιγράψουν έναν απλό μη-νευροπαθητικό νευρικό πόνο. Δηλαδή, η διάγνωση του νευροπαθητικού πόνου με τη χρήση τέτοιων περιγραφικών λέξεων, όπως έγινε στη μελέτη-ορόσημο των Mishra et al, είναι προβληματική και οδηγεί σε υπερεκτίμηση του πραγματικού νευροπαθητικού πόνου και σε λανθασμένα συμπεράσματα σχετικά με το ποιες θεραπείες μπορεί να είναι αποτελεσματικές για την αντιμετώπιση του πραγματικού νευροπαθητικού πόνου [Ahbury and Fields, 1984. Mishra S et al, 2009]. Στην πραγματικότητα, το μόνο συμπέρασμα που μπορεί να εξαχθεί για τέτοιες θεραπείες είναι ότι αυτές ενδέχεται να είναι αποτελεσματικές σε ασθενείς με συμπτώματα που υποδεικνύουν συνεχιζόμενο ικανό νευρικό ερεθισμό. Στην πράξη, ο μόνος τρόπος να επιβεβαιωθεί η ύπαρξη νευροπαθητικού πόνου είναι η χρήση μιας σειράς αισθητηριακών δοκιμασιών σε ασθενή με χαρακτηριστικό ιστορικό και ειδική συμπτωματολογία, πάντα όμως με κάποιο βαθμό αμφιβολίας σε ορισμένες καταστάσεις (όπως, για παράδειγμα, η οσφυαλγία) [Hansson P, 2007].

Η ιδιαίτερη δυσκολία στη διάγνωση του νευροπαθητικού πόνου έγκειται στη δυσκολία διαφορικής διάγνωσής του από τον «αλγαισθητικό νευρικό πόνο». Για παράδειγμα, σε μία πρόπτωση μεσοσπονδυλίου δίσκου που πιέζει το νωτιαίο νεύρο όπως αυτό διέρχεται από το σπονδυλικό τρήμα, ο ασθενής μπορεί να παρουσιάζει σημεία και συμπτώματα συμβατά με νευροπαθητικό πόνο και, μάλιστα, η χρήση ερωτηματολογίων όπως το painDETECT μπορεί να θέσει διάγνωση («βέβαιου») νευροπαθητικού πόνου. Δυστυχώς, αυτό αποτελεί συχνά εσφαλμένη διάγνωση καθώς δε λαμβάνει υπόψη αφενός το μηχανισμό του πόνου, αφετέρου δε διαχωρίζει τη «νευροπαθητική συμπτωματολογία» από την ίδια τη διάγνωση του νευροπαθητικού

πόνου. Με άλλα λόγια, εάν υποθέσουμε ότι με κατάλληλη παρέμβαση αίρουμε την πίεση στο νεύρο, είναι εξαιρετικά πιθανό ότι η συμπτωματολογία του νευροπαθητικού πόνου θα εξαφανιστεί. Η πίεση που προκαλούσε το προπίπτον υλικό του μεσοσπονδυλίου δίσκου δεν αποτελεί «βλάβη ή νόσο του σωματοαισθητικού συστήματος». Τουναντίον, αποτελεί μία φυσιολογική απάντηση ενός αισθητικού νεύρου σε ένα ερέθισμα (αυτό της εξωτερικής πίεσης). Έτσι, ένας ερεθισμός νεύρου μπορεί να εκδηλωθεί με συμπτώματα συμβατά με νευροπαθητικό πόνο, με τη διαφορά ότι πολλά από αυτά τα συμπτώματα αποτελούν μια φυσιολογική απάντηση και δε συνιστούν, απαραίτητα, παθολογία.

Γιατί λοιπόν να μιλούμε σε αυτές τις περιπτώσεις για νευροπαθητικό ή, συχνότερα, για «μεικτό» πόνο; Η απάντηση είναι διττή. Αφενός, αυτή η διάγνωση «βολεύει» κατασκευαστές φαρμάκων που έχουν λάβει έγκριση για τη θεραπεία του νευροπαθητικού πόνου, όχι όμως για τη θεραπεία νευροπαθητικών συμπτωμάτων (δηλαδή χωρίς την τεκμηριωμένη διάγνωση νευροπαθητικού πόνου αλλά μόνο με συνιστώσες αυτού). Δεν είναι, εξάλλου, τυχαίο ότι η συντριπτική πλειοψηφία των μελετών που αφορούν το νευροπαθητικό πόνο σε καταστάσεις όπως η οσφυοϊσχιαλγία έχουν λάβει χώρα από τους ίδιους τους κατασκευαστές ή με την υποστήριξη αυτών. Χαρακτηριστικό παράδειγμα αποτελεί η ανάπτυξη του painDETECT που έγινε με τη σαφή υποστήριξη κατασκευαστή φαρμάκων που πλέον χρησιμοποιούνται ως ρουτίνα για την αντιμετώπιση του «μεικτού» πόνου σε σύνδρομα οσφυαλγίας, όπου «μεικτός πόνος» σε αυτές τις περιπτώσεις είναι μια διάγνωση «διευκόλυνσης» και όχι η τεκμηριωμένη παρουσία τόσο αλγαισθητικού όσο και νευροπαθητικού πόνου [Baron and Binder, 2004. Beith ID et al, 2011].

Η δεύτερη αιτία που μιλούμε για νευροπαθητικό πόνο σε τέτοιες καταστάσεις, όπου η διάγνωση δεν προκύπτει με βάση το μηχανισμό της βλάβης ή της νευρικής συμμετοχής, είναι ότι μια τέτοια διάγνωση μας κατοχυρώνει να χρησιμοποιήσουμε φάρμακα που έχουν εγκριθεί για χρήση στο νευροπαθητικό πόνο, δεδομένου ότι ο μηχανισμός δράσης τους συνάδει με βελτίωση των συμπτωμάτων της νευρικής συμμετοχής (ασχέτως εάν αυτή δεν αποτελεί νευροπαθητικό πόνο) ή, ενδεχομένως, και με πρόληψη εγκατάστασης νευροπαθητικού πόνου. Εξάλλου, πρέπει θα θυμόμαστε ότι μέρος των μελετών έγκρισης τέτοιων φαρμάκων για την αντιμετώπιση του νευροπαθητικού πόνου αφορά ουσιαστικά τη βελτίωση της νευροπαθητικής συμπτωματολογίας η οποία, ωστόσο, δε θα μπορούσε, με βάσει τα τρέχοντα διαγνωστικά κριτήρια, να δικαιολογήσει τη διάγνωση νευροπαθητικού πόνου. Δηλαδή, στις αντίστοιχες κλινικές μελέτες ο νευροπαθητικός πόνος αποτελεί προϊόν «ελαστικότερης» διάγνωσης. Όταν χρησιμοποιούμε τέτοιες θεραπείες, είναι

σημαντικό να γνωρίζουμε ότι, ασχέτως με τη διατύπωση της εγκεκριμένης ένδειξής τους, αυτά έχουν μελετηθεί –και, επομένως, οφείλουν να χρησιμοποιούνται- για την αντιμετώπιση της νευροπαθητικής συμπτωματολογίας σε σύνδρομα πόνου τα οποία μπορεί να έχουν ή όχι πραγματικό νευροπαθητικό πόνο (όπου, στην περίπτωση που δεν έχουν πραγματικό νευροπαθητικό πόνο, η υποκείμενη διάγνωση αφορά συνεχόμενο εξωτερικό νευρικό ερεθισμό και, συνεπώς, αλγαισθητικό «νευρικό» πόνο). Βέβαια, το κατά πόσον μια τέτοια ερμηνεία μπορεί να είναι δικαιολογημένη ή όχι στα μάτια των Κανονιστικών Αρχών αποτελεί αντικείμενο διαφορετικής συζήτησης.

Φυσικά, δεν πρέπει να ξεχνούμε ότι ο νευροπαθητικός πόνος σε πολλές περιπτώσεις μπορεί να είναι μια πραγματική διάγνωση την οποία οφείλουμε να μην παραβλέψουμε. Αυτό που έχει σημασία είναι να μπορούμε να διαχωρίσουμε τον «αλγαισθητικό νευρικό πόνο», ο οποίος ενδεχομένως να δίνει τη δυνατότητα «ριζικής» αντιμετώπισής του (π.χ. με άρση του αιτίου), από τον πραγματικό νευροπαθητικό πόνο όπου η θεραπεία κατά κανόνα αποσκοπεί, ιδανικά, στην ικανή ανακούφισή του και όχι στην πλήρη εξαφάνισή του. Τόσο, λοιπόν, η επιλογή της κατάλληλης θεραπείας, όσο και η θέσπιση ρεαλιστικών στόχων και προσδοκιών, στηρίζεται σε αυτή τη διαφορική διάγνωση. Έτσι, για παράδειγμα, σε παλαιότερες μελέτες που έκαναν τη διάκριση του «αλγαισθητικού νευρικού πόνου» έναντι του «πόνου αισθητικής απονεύρωσης» (deafferentation pain) τα οπιοειδή ήταν πλέον αποτελεσματικά όταν υπήρχε ενεργή συνεχιζόμενη ιστική βλάβη, δηλαδή παθολογία συμβατή με «αλγαισθητικό νευρικό πόνο» [Asbury and Fields, 1978. Tasker RR et al, 1983. Vainio and Tigerstedt, 1988. Vecht CH, 1989. Kalso and Vainio 1990. Portenoy RK, et al 1990. Jadad JR, et al, 1992. Cherny NI et al, 1994. Devor M, 2001. Davis MP, 2007].

Καθώς ο καρκίνος αποτελεί μια δυναμική νόσο με ποικιλία παραγόντων (όπως η θεραπεία και το ατομικό ιστορικό) να επηρεάζουν την έκφανση του πόνου, έχει προταθεί ότι, αντί να μιλάμε για ύπαρξη νευροπαθητικού πόνου ή όχι, ίσως θα ήταν πιο χρήσιμο κλινικά να μιλάμε για νευροπάθεια ή οποία είναι λιγότερο ή περισσότερο έκδηλη ή επικρατούσα στο πλαίσιο του συνολικού αλγεινού συνδρόμου [Urch and Dickenson, 2008].

6.4 Λέξεις-κλειδιά (descriptors)

Αν και τα συμπτώματα του νευροπαθητικού πόνο ποικίλουν από ασθενή σε ασθενή, συχνά ο νευροπαθητικός πόνος περιγράφεται από τους ίδιους τους ασθενείς χρησιμοποιώντας συγκεκριμένες λέξεις-περιγραφές του πόνου τους, όπως

«μούδιασμα», «γαργαλητό», «ηλεκτρικό ρεύμα», κάτι που έχει αποτυπωθεί και στη σχετική βιβλιογραφία [Boureau F et al, 1995. Bouhassira D et al, 2004. Marchettini P, 2005. Marchettini P, 2008. Dobratz MC, 2009]. Αναλύσεις της χρήσης των λέξεων περιγραφών και συνδυασμών τους έδειξαν ότι το 71%-91% των ασθενών θα μπορούσαν να διαχωριστούν σωστά όσον αφορά στο σύνδρομο πόνου τους, ενώ η ακρίβεια στην πρόβλεψη της διάγνωσης θα ήταν 66%-90% [Dubuisson and Melzack, 1976. Wilkie DJ et al, 2001]. Ωστόσο, αυτές οι μελέτες δεν συμπεριελάμβαναν ασθενείς με καρκίνο και, συνήθως, αφορούσαν ασθενείς με απλούστερες διαγνώσεις και μεμονωμένα σύνδρομα πόνου. Κατά συνέπεια, η χρήση των λέξεων-κλειδιών για τη διάκριση του νευροπαθητικού πόνου στον καρκίνο παρουσιάζει εγγενείς δυσκολίες και δεν έχει προτυποποιηθεί. Σε παλαιότερες μελέτες τέτοιων περιγραφικών λέξεων στον καρκίνο, κάποιες λέξεις (shooting, sharp, gnawing, burning, heavy και constant) φάνηκε ότι αναφέρονταν συχνότερα κατά την περιγραφή του πόνου, ωστόσο δεν έγινε διάκριση μεταξύ του μη-νευροπαθητικού από το νευροπαθητικό καρκινικό πόνο [Dubuisson and Melzack, 1976. Graham C et al, 1980. McGuire DB, 1984. Wilkie DJ et al, 1990. Mystakidou K et al, 2007].

6.5 Θετικά και αρνητικά σημεία

Καθώς ο νευροπαθητικός πόνος μπορεί να έχει διαφορετικά κλινικά συμπτώματα και σημεία σε διαφορετικούς ασθενείς, τα οποία αντικατοπτρίζουν τους ποικίλους συνδυασμούς αιτιολογικών, γενετικών και περιβαλλοντικών παραγόντων, καθώς και τους διαφορετικούς νευροβιολογικούς μηχανισμούς που λαμβάνουν χώρα, η ομοιογενής προσέγγιση αυτού του πόνου για τη διάγνωση και τη θεραπεία καθίσταται δυσχερής. Από την άλλη, αυτή η μηχανιστική ποικιλότητα και οι διαφορετικές εκδηλώσεις των υποκείμενων νευροβιολογικών μηχανισμών παράγουν ένα σύνθετο προφίλ ή άθροισμα θετικών ή αρνητικών αισθητικών σημείων και συμπτωμάτων, τα οποία αποτελούν ένα «αποτύπωμα του πόνου». Με άλλα λόγια, οι διαφορετικοί συνδυασμοί αυτών των σημείων και συμπτωμάτων μπορούν να υποδείξουν την υποκείμενη παθοφυσιολογία διευκολύνοντας τη διάγνωση και εστιάζοντας τη θεραπεία προς εκείνους τους παράγοντες που είναι πιθανότερο να είναι αποτελεσματικοί. Για παράδειγμα, σε σχετικές μελέτες, η συστηματικά χορηγούμενη ξυλοκαΐνη είχε καλύτερα αποτελέσματα όταν υπήρχε μηχανική αλλοδυνία κατά την έναρξη της θεραπείας, ενώ η θεραπεία με πρεγκαμπαλίνη σε ασθενείς με επώδυνη νευροπάθεια σχετιζόμενη με HIV λοίμωξη ήταν αποτελεσματική μόνον σε εκείνη την ομάδα ασθενών με υπεραλγησία σε νυγμώδη ερεθίσματα, πιθανά εξαιτίας κεντρικής ευαισθητοποίησης. Θα πρέπει, λοιπόν, να μετατοπίσουμε την

προσοχή μας από την ίδια την κλινική αιτιολογία προς την αντίδραση του νευρικού συστήματος σε αυτή την αιτιολογία, θεωρώντας το νευροπαθητικό πόνο ως μια εκδήλωση παθολογικής νευρικής πλαστικότητας [Woolf and Max, 2001. Rasmussen PV et al, 2004. Baron R et al, 2009. Mahn et al, 2011. Scholz J et al, 2009. Von Hehn CA et al, 2012].

Παράλληλα, οι συνδυασμοί θετικών και αρνητικών σημείων όπως η μείωση της αισθητικότητας, ο αυτόματος πόνος, η αλλοδυνία, η υπεραλγησία και οι παραισθησίες χρησιμοποιούνται για τη διάγνωση του νευροπαθητικού πόνου τόσο στον καρκινικό όσο και στο μη καρκινικό πόνο [Yarnitsky and Eisenberg, 2003. Grond S et al, 1999. Jensen TS et al, 2001. Arning and Baron, 2009].

Τα αρνητικά συμπτώματα αποτελούν συχνά την πρώτη ένδειξη βλάβης του σωματοαισθητικού συστήματος και μπορούν να ανιχνευτούν με την κλινική εξέταση σε συνδυασμό με το ιστορικό ή/και τη χρήση ενός ερωτηματολογίου, καθώς και με ποσοτικές αισθητηριακές δοκιμασίες (QST). Οι τελευταίες αποτελούν ένα ψυχο-φυσιολογικό εργαλείο μέτρησης της αντίληψης του ασθενούς σε απάντηση εξωτερικών ερεθισμάτων ελεγχόμενης έντασης. Οι ουδοί ανίχνευσης και πόνου καθορίζονται με την εφαρμογή ερεθίσματος αύξουσας και φθίνουσας έντασης στο δέρμα. Για παράδειγμα, η μηχανική ευαισθησία στα ερεθίσματα αφής μετράται με τη χρήση τριχιδίων von Frey ή μονήρων ινιδίων Semmes-Weinstein, ενώ η αίσθηση του νυγμού μπορεί να αξιολογηθεί με κατάλληλες βελόνες. Αντίστοιχα, η παλλαισθησία εξετάζεται με νευρολογικό διαπασών ή ηλεκτρονικό δονησίμετρο. Τέλος, η αίσθηση της θερμοκρασίας και του θερμικού πόνου μετρώνται με κατάλληλο ηλεκτρόδιο [Baron and Tolle, 2008. Cruccu and Truini, 2009. Cruccu G et al, 2010].

6.6 Η θεραπεία ως εργαλείο διαφορικής διάγνωσης του νευροπαθητικού πόνου

Θα μπορούσε η αποτελεσματικότητα μιας θεραπείας στο νευροπαθητικό πόνο να χρησιμοποιηθεί για τη διάγνωση αυτού του τύπου πόνου, τουλάχιστο όταν υφίσταται σημαντική κλινική αμφιβολία για την ύπαρξη ή όχι νευροπαθητικού πόνου; Αν και αυτό αποτελεί πράγματι μία δυνατότητα καθώς έχει τεκμηριωθεί η ικανότητα ορισμένων φαρμάκων που χρησιμοποιούνται για τη θεραπεία του νευροπαθητικού πόνου, όπως η γκαμπαπεντίνη, να μειώνουν τόσο συμπεριφορικές όσο και νευρωνικές παραμέτρους σε ζωικά μοντέλα οστικού πόνου προκαλούμενου από καρκίνο, ωστόσο το μεγάλο εύρος δράσεων αυτών των φαρμάκων δεν θα επέτρεπε στην αποτελεσματικότητά τους να χρησιμοποιηθεί για τη διάγνωση του νευροπαθητικού πόνου στον καρκίνο [Donovan-Rodriguez T et al, 2005. Urch and Dickenson, 2008]. Επίσης, ενώ στο παρελθόν είχε υποστηριχθεί ότι η απάντηση στα οπιοειδή μπορεί να

διαχωρίσει το νευροπαθητικό από τον αλγαισθητικό πόνο, με το αποκαλούμενο «τεστ οπιοειδούς», μια τέτοια τακτική δεν εφαρμόζεται ως ρουτίνα στην κλινική πράξη και το σύνολο των διαθέσιμων δεδομένων δεν υποστηρίζει αυτή την τακτική [Arner and Arner, 1985. Samuelson and Hedner, 1991]. Επιπλέον, δεδομένου ότι μια μετα-ανάλυση έδειξε ότι τα οπιοειδή δε φαίνεται να είναι αποτελεσματικά για την ανακούφιση του νευροπαθητικού πόνου κατά τη βραχυπρόθεσμη χορήγησή τους αλλά δείχνουν ικανοποιητική αποτελεσματικότητα σε μελέτες μεγαλύτερης διάρκειας χορήγησης, η τακτική της βραχείας χορήγησής τους για διαφοροδιαγνωστικούς λόγους φαίνεται ότι δεν μπορεί να αποτελέσει προγνωστικό εργαλείο [Eisenberg E et al, 2005]. Θα πρέπει βέβαια να αναφέρουμε ότι η χρήση αποτελεσματικής θεραπείας για τον αλγαισθητικό πόνο αυξάνει την ειδικότητα ερωτηματολογίων για το νευροπαθητικό πόνο, όπως είναι το LANSS. Δηλαδή, εάν το LANSS χορηγηθεί πριν και μετά από αυτή τη θεραπεία, η ειδικότητά του θα αυξηθεί στη δεύτερη περίπτωση.

6.7 Σύνδρομα καρκινικού πόνου με νευροπαθητική συνιστώσα

Ιδιαίτερα υποψιασμένος θα πρέπει να είναι ο θεράπων σε ορισμένα σύνδρομα καρκινικού πόνου που συχνά συνοδεύονται από νευροπαθητικό πόνο. Έτσι, νευροπαθητικός πόνος συνοδεύει συχνά μεταστάσεις στη βάση του κρανίου, στις λεπτές μήνιγγες και, γενικά, τους καρκίνους κεφαλής και τραχήλου. Το σύνδρομο του μέσου κρανιακού βόθρου και του σφαγιτιδικού τρήματος αποτελούν χαρακτηριστικά τέτοια σύνδρομα. Επίσης, οι μεταστάσεις στις πλευρές μπορεί να συνοδεύονται από επώδυνη μονονευροπάθεια των μεσοπλεύριων νεύρων, ενώ πλεγματοπάθειες (αυχενικού, βραχιονίου και οσφυοϊσχιακού πλέγματος) παρατηρούνται από ανάπτυξη καρκινικών εστιών στις αντίστοιχες περιοχές. Η εικόνα ριζίτιδας μπορεί να είναι συνέπεια επινέμησης του επισκληριδίου χώρου ή λεπτομηνιγγικών μεταστάσεων, ενώ σπανιότερα παρατηρούνται κεντρικά σύνδρομα νευροπαθητικού πόνου (με την εξαίρεση της ακτινικής μυελοπάθειας). Ως παρανεοπλασματικό σύνδρομο μπορούν να παρατηρηθούν νευρωνοπάθειες και γαγγλιοπάθειες, ενώ και η μεθερπητική νευραλγία εκδηλώνεται στους ασθενείς με καρκίνο συχνότερα σε σχέση με το γενικό πληθυσμό στα πλαίσια της υφιστάμενης ανοσοκαταστολής από την υποκείμενη νόσο [Portnenoy RK, 1992].

Ο νευροπαθητικός πόνος που σχετίζεται με τη θεραπεία του καρκίνου περιλαμβάνει το νευροπαθητικό πόνο μετά από χειρουργική αντιμετώπιση του όγκου (π.χ. μετά από μαστεκτομή, θωρακοτομή, ακρωτηριασμό κ.λπ.), τις μυελοπάθειες, πλεγματοπάθειες και νευροπάθειες από τη θεραπευτική ακτινοβόληση του νεοπλάσματος, την προκαλούμενη από τη χημειοθεραπεία περιφερική νευροπάθεια

και σπανιότερα σύνδρομα όπως η περινεϊκή καυσαλγία μετά από ταχεία παρεντερική έγχυση μεγάλων δόσεων δεξαμεθαζόνης ή το μηνιγγικό σύνδρομο από ενδορραχιαία έγχυση μεθοτρεξάτης (παλαιότερα) [Martin and Hagen, 1997].

Στις παρακλινικές εξετάσεις που ενδέχεται να βοηθήσουν στη διάγνωση του νευροπαθητικού πόνου στον καρκίνο συγκαταλέγονται οι δοκιμασίες νευρικής αγωγής και η ηλεκτρομυογραφία, οι ποσοτικές αισθητηριακές δοκιμασίες, η δερματική βιοψία για χρώση των νευρικών απολήξεων, οι εκλεκτικοί αποκλεισμοί νευρικών ριζών, οι προκλητές νευρικές δοκιμασίες, οι συνήθεις απεικονιστικές μέθοδοι και η λειτουργική απεικόνιση του εγκεφάλου. Ωστόσο, οι παραπάνω δοκιμασίες δεν έχουν προτυποποιηθεί για χρήση ειδικά στον καρκίνο και δεν χρησιμοποιούνται ευρέως δεδομένης της ανάγκης για πόρους, εξειδίκευση του προσωπικού κ.λπ. [Cleeland CS et al, 2010]. Παρακάτω θα αναφερθούμε στις σημαντικότερες κατευθυντήριες οδηγίες για τη διαγνωστική προσέγγιση του νευροπαθητικού πόνου.

6.8 Κατευθυντήριες οδηγίες για τη διάγνωση του νευροπαθητικού πόνου

Για τη διάγνωση του νευροπαθητικού πόνου, οι κατευθυντήριες οδηγίες της EFNS (European Federation of Neurological Societies) [Cruccu G et al, 2010] υποδεικνύουν ότι ο νευροπαθητικός πόνος δεν αποτελεί μεμονωμένη νόσο αλλά σύνδρομο, δηλαδή άθροισμα σημείων και συμπτωμάτων με ποικίλες πιθανές υποκείμενες αιτιολογίες. Προτείνουν, λοιπόν, το πρώτο βήμα να είναι η λήψη ενός ικανού ιστορικού που θα υποδείξει εάν ο πόνος έχει χαρακτήρες και κατανομή που συνάδει με τον ορισμό του ως νευροπαθητικού. Ταυτόχρονα, το ιστορικό θα κατευθύνει προς τη σχετιζόμενη βλάβη ή νόσο του νευρικού συστήματος. Το δεύτερο βήμα θα είναι η κλινική εξέταση που θα διερευνήσει την ύπαρξη θετικών ή αρνητικών αισθητικών συμπτωμάτων και τη συσχέτισή τους με την υποκείμενη νόσο ή βλάβη [Scadding JW, 2006]. Στη συνέχεια μπορούν να διεξαχθούν διαγνωστικές δοκιμασίες (π.χ. απεικόνιση του εγκεφάλου ή βιοψία δέρματος) με βάσει τα ευρήματα από τα δύο προηγούμενα βήματα. Στο σημείο αυτό, η ύπαρξη νευροπαθητικού πόνου μπορεί ν7α χαρακτηριστεί ως «ενδεχόμενη», «πιθανή» ή «βέβαιη». Θα πρέπει εδώ να σχολιάσουμε ότι η παραπάνω προσέγγιση αποτελεί μια κλασσική ιατρική προσέγγιση και η απλή περιγραφή των παραπάνω βημάτων δε διευκολύνει ιδιαίτερα το κλινικό έργο του ιατρού που εργάζεται με ασθενείς με πόνο.

Αναφορικά με τη χρήση ερωτηματολογίων, οι οδηγίες της EFNS υποστηρίζουν ότι το ουσιαστικό πλεονέκτημα τέτοιων εργαλείων είναι να χρησιμοποιηθούν ως εργαλεία διαλογής για να βοηθήσουν τον μη-ειδικό στην αντιμετώπιση του πόνου ιατρό στην προσέγγιση του νευροπαθητικού πόνου. Ωστόσο,

δεδομένου ότι αποτυγχάνουν να εντοπίσουν το 10-20% των ασθενών με νευροπαθητικό πόνο, η χρήση τους δεν μπορεί να υποκαταστήσει την προσεκτική κλινική κρίση. Από την άλλη, ερωτηματολόγια που έχουν αναπτυχθεί ως εργαλεία αξιολόγησης της ποιότητας του πόνου (αλλά όχι ως εργαλεία διαλογής) συνιστάται να χρησιμοποιούνται για την αξιολόγηση των αποτελεσμάτων της θεραπείας στα νευροπαθητικά συμπτώματα. Τα δύο ερωτηματολόγια που προτείνονται από την EFNS για αυτό το σκοπό είναι το NPS και το NPSI, ενώ για τη διαφορική αξιολόγηση των αισθητηριακών και συναισθηματικών χαρακτήρων του νευροπαθητικού πόνου μπορεί να χρησιμοποιηθεί το SF-MPQ (short form-McGill Pain Questionnaire).

Οι ποσοτικές αισθητηριακές δοκιμασίες (QST) μπορούν να βοηθήσουν σημαντικά στη διάγνωση. Ωστόσο, πρέπει να υπογραμμιστεί ότι μεταβολές στις QST έχουν αναφερθεί και σε νόσους χωρίς νευροπαθητικό πόνο (π.χ. ρευματοειδής αρθρίτιδα, φλεγμονώδεις αρθομυαλγίες και ινομυαλγία) [Geber C et al, 2008. Gwilym SE et al, 2009]. Επιπρόσθετα, οι δοκιμασίες αυτές είναι δύσκολο να χρησιμοποιηθούν στα πλαίσια τυφλών μελετών καθώς η χρήση τέτοιων «εικονικών» δοκιμασιών δεν είναι πάντα εφικτή. Ένα άλλο πρόβλημα με τη χρήση των QST είναι ότι αυτές εξετάζουν τη λειτουργία των μικρών αισθητικών ινών (η αξιολόγηση της λειτουργίας των μεγάλων ινών απαιτεί χρήση άλλων τεχνικών, όπως εκείνων της κλασικής κλινικής νευροφυσιολογίας). Για το λόγο αυτό, οι QST προτείνονται για τη διάγνωση και παρακολούθηση της νευροπάθειας των μικρών ινών, καθώς και στην πρώιμη διάγνωση της διαβητικής νευροπάθειας [Rolke R et al, 2006. Devigili G et al, 2008]. Οι QST έχουν ιδιαίτερη αξία στην ποσοτικοποίηση των θετικών αισθητικών σημείων, όπως είναι η μηχανική και θερμική αλλοδυνία και η υπεραλγησία, και έτσι μπορούν να χρησιμοποιηθούν στη διάγνωση επώδυνων νευροπαθητικών συνδρόμων, καθώς και στην πρόγνωση και παρακολούθηση των αποτελεσμάτων της θεραπείας. Βέβαια, δεν αρκούν από μόνες τους για τη διαφορική διάγνωση των συνδρόμων αυτών και, επομένως, πρέπει να χρησιμοποιούνται σε συνδυασμό με τις άλλες διαγνωστικές προσεγγίσεις που περιγράφηκαν παραπάνω [Cruccu G et al, 2010].

Αναφορικά με τις νευροφυσιολογικές δοκιμασίες, η κλασική δοκιμασία νευρικής αγωγής μπορεί να βοηθήσει στην προσέγγιση των περιφερικών νευροπαθειών. Από την άλλη, μένει να αποδειχθεί η χρησιμότητα της μικρονευρογραφίας, κυρίως εξαιτίας της εμπειρίας που απαιτείται για τη διεξαγωγή της και του χρονοβόρου χαρακτήρα της. Πρόκειται για μια ελάχιστα παρεμβατική τεχνική σε επίπεδο μεμονωμένου άξονα που μπορεί να διαχωρίσει τα διαφορετικά δυναμικά ενεργείας σε μεμονωμένες περιφερικές ίνες. Είναι η μόνη εξέταση επί του παρόντος που μπορεί να καταγράψει και να ποσοτικοποιήσει τα θετικά αισθητηριακά

φαινόμενα από τις μεγάλες εμμύελες ίνες (παραισθησίες αφής και δυσαισθησίες) και από τις αμύελες ίνες (αυτόματος πόνος). Για τους πόνους στην περιοχή του προσώπου μπορούν να χρησιμοποιηθούν τα σχετιζόμενα με τον πόνο αντανακλαστικά, ενώ η μέτρηση της CSP (Cutaneous Silent Period) για τον πόνο στα άνω άκρα δεν έχει αποδειχθεί χρήσιμη. Αντιθέτως, τα προκαλούμενα από laser δυναμικά (LEPs) αποτελούν την ευκολότερη και πλέον αξιόπιστη δοκιμασία μεταξύ των νευροφυσιολογικών μεθόδων για την αξιολόγηση της λειτουργίας των αλγαισθητικών οδών. Τα LEPs χρησιμοποιούνται για την εκτίμηση της λειτουργίας των Αδ ινών στους ασθενείς με νευροπαθητικό πόνο.

Από τις δοκιμασίες λειτουργικής νευροαπεικόνισης, η τομογραφία εκπομπής ποζιτρονίων (PET) και η λειτουργική MRI (fMRI) έχουν χρησιμοποιηθεί ευρέως στα πλαίσια μελετών. Και οι δύο μετρούν την εγκεφαλική αιματική ροή ή τη μεταβολική δραστηριότητα σε καθορισμένες περιοχές του εγγεφάλου. Αυτές οι απεικονιστικές εξετάσεις, αν και παρασάγγας απέχουν από το να χαρακτηριστούν ως ρουτίνα, μπορούν να φανούν ιδιαίτερα χρήσιμες στη διάγνωση του νευροπαθητικού πόνου και η εφαρμογή τους παροτρύνεται.

Τέλος, η βιοψία δέρματος μπορεί να βοηθήσει σε ορισμένες περιπτώσεις πιθανής υποκείμενης νευροπάθειας, όπως σε ασθενείς με καυσαλγίες των άκρων και υποψία για δυσλειτουργία των ινών μικρής διαμέτρου, καθώς και στη μεθερπητική νευραλγία. Η γενικευμένη χρήση της, όμως, δε συνιστάται. Τέλος, η μέτρηση της πυκνότητας των ενδοδερμικών νευρικών ινών μπορεί να είναι χρήσιμη στην απόδειξη της απώλειας των ινών C στις περιφερικές (άπω) αξονικές νευροπάθειες [Cruccu G et al, 2010].

Οι κατευθυντήριες οδηγίες για τη διάγνωση του νευροπαθητικού πόνου από την NeuPSIG (Neuropathic Pain Special Interest Group) της IASP (International Association for the Study of Pain) δε διαφέρουν σημαντικά από εκείνες της EFNS [Haanpaa M et al, 2011]. Συνοπτικά, οι κατευθυντήριες οδηγίες της NeuPSIG υποδεικνύουν ότι η χρήση των ερωτηματολογίων διαλογής είναι χρήσιμη για τον εντοπισμό ασθενών που ενδέχεται να έχουν νευροπαθητικό πόνο αλλά η κλινική εξέταση, συμπεριλαμβανομένου του ακριβή αισθητηριακού ελέγχου, αποτελεί τη βάση για τη διάγνωση του νευροπαθητικού πόνου. Σε επιλεγμένες περιπτώσεις μπορεί να απαιτηθούν ποσοτικές αισθητηριακές δοκιμασίες. Η χρήση των αντνακλαστικών του τριδύμου, των επαγόμενων από λέιζερ δυναμικών, των λειτουργικών απεικονιστικών τεχνικών και της βιοψίας δέρματος μπορεί να λαμβάνει χώρα όπως περιγράφηκε παραπάνω για τις κατευθυντήριες οδηγίες της EFNS. Η NeuPSIG προσθέτει ότι η ένταση του πόνου και η μέτρηση της αποτελεσματικότητας της

θεραπείας θα πρέπει να γίνονται είτε με αριθμητικές κλίμακες είτε με οπτικές αναλογικές κλίμακες.

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 7

Η ΘΕΡΑΠΕΙΑ ΤΟΥ ΝΕΥΡΟΠΑΘΗΤΙΚΟΥ ΠΟΝΟΥ ΣΤΟΝ ΚΑΡΚΙΝΟ

7.1 Γενικά περί θεραπείας του νευροπαθητικού πόνου

Η θεραπεία του καρκινικού πόνου σύμφωνα με τις κατευθυντήριες οδηγίες του WHO (World Health Organization) είναι αποτελεσματική και ασφαλής στην πλειοψηφία των ασθενών σε όλα τα στάδια της νόσου τους, αν και σε διαφορετικό βαθμό ανάλογα με το στάδιο [WHO, 1986. Ventafridda V et al, 1987. WHO, 1996. Grond S et al, 1999. Mercadante S, 1999. Burton and Hamid, 2007. Mishra S et al, 2009]. Σε παλαιότερες μελέτες, η χρήση της κλίμακας του WHO επέδειξε επαρκή αναλγησία για το 90% των ασθενών με καρκίνο και για το 75% των ασθενών με καρκίνο τελικού σταδίου [Zech DFJ et al, 1995]. Επίσης, έχει αναφερθεί ότι ο καρκινικός πόνος μπορεί να ανακουφιστεί σε περισσότερο από το 70% των ασθενών χρησιμοποιώντας ένα απλό σχήμα βασισμένο στα οπιοειδή [Hanks and Justins, 1992. Vielhaber and Portenoy, 2002]. Η αποτυχία της θεραπείας του πόνου στον καρκίνο σχετίζεται συχνά με την παρουσία νευροπαθητικού ή παροξυσμικού πόνου. Η σωστή διάγνωση και ταξινόμηση του καρκινικού πόνου είναι αναγκαία συνθήκη για την ορθολογική αντιμετώπισή του με τις μεγαλύτερες πιθανότητες επιτυχίας [Petzke F et al, 1999. Paice JA, 2003. Stute P et al, 2003].

Σε μία από τις μεγαλύτερες σχετικές μελέτες, οι Mishra et al χρησιμοποίησαν την κλίμακα του WHO για την αντιμετώπιση 818 ασθενών με νευροπαθητικό καρκινικό πόνο. Τα κύρια επικουρικά φάρμακα που χρησιμοποίησαν ήταν η αμιτριπτυλίνη (29,9%), η γκαμπαπεντίνη (29,9%), η δεξαμεθαζόνη (20,2%) και η γκαμπαπεντίνη μαζί με δεξαμεθαζόνη (19,9%). Οι συγγραφείς έδειξαν ότι μετά από 6 μήνες θεραπείας, το 53,2% των ασθενών δεν είχε πλέον πόνο, το 41,9% είχε ήπιο πόνο και μόνον το 4,9% είχε πόνο μέτριας έντασης σε σύγκριση με το 70%, το 20% και το 10% των ασθενών που είχε σοβαρό, μέτριας έντασης ή ήπιο πόνο κατά την έναρξη της θεραπείας. Ωστόσο, πρέπει να σημειωθεί ότι η μεθοδολογία της μελέτης ήταν τέτοια που επέτρεπε σημαντική υπερεκτίμηση των ποσοστών πραγματικού νευροπαθητικού πόνου καθώς κάθε πόνος με ικανή νευρική (όχι νευροπαθητική) συνιστώσα θα μπορούσε να συμπεριληφθεί στη μελέτη ως νευροπαθητικός. Το

πραγματικό συμπέρασμα της μελέτης θα έπρεπε να είναι ότι οι ασθενείς με καρκινικό πόνο που έχουν σημεία συνεχιζόμενου, ικανού νευρικού ερεθισμού μπορούν να ωφεληθούν από τη χρήση της κλίμακας του WHO και, ειδικότερα, από τα επικουρικά φάρμακα που αυτή συμπεριλαμβάνει [Mishra S et al, 2009].

Επί του παρόντος, δεν υπάρχουν κατευθυντήριες οδηγίες ειδικές για το νευροπαθητικό πόνο στον καρκίνο. Η αποτελεσματικότητα των θεραπειών που χρησιμοποιούνται στην πράξη έχει αποδειχθεί για το μη καρκινικό νευροπαθητικό πόνο αλλά τα ειδικά δεδομένα για αυτό τον τύπο πόνου στον καρκίνο είναι ελάχιστα και πτωχής ποιότητας. Εξάλλου, παρά τη σημαντική αύξηση του όγκου των δεδομένων για τη θεραπεία του νευροπαθητικού πόνου τα τελευταία χρόνια, η βελτίωση στα ποσοστά επιτυχίας της θεραπείας αυτού του τύπου πόνου είναι, δυστυχώς, ελάχιστη [Finnerup NB et al, 2010. Jongen JLM et al, 2013b]. Από τις υπάρχουσες κατευθυντήριες οδηγίες που αφορούν τη θεραπεία του μη καρκινικού νευροπαθητικού πόνου ή γενικά του καρκινικού πόνου, οι όποιες οδηγίες συμπεριλαμβάνονται σε αυτές για το νευροπαθητικό πόνο στον καρκίνο κρίνονται ως έχουσες περιορισμένη «εφαρμοσιμότητα» στην κλινική πράξη. Σε πρόσφατη δημοσίευση ανάλυσης των κατευθυντήριων οδηγιών Ευρωπαϊκών χωρών για την αντιμετώπιση του νευροπαθητικού πόνου, μόλις το 4% του συνόλου των σελίδων αυτών των οδηγιών αναφέρονταν στο νευροπαθητικό πόνο στον καρκίνο. Από τις χρησιμοποιηθείσες βιβλιογραφικές αναφορές, μόλις το 11% σχετίζονταν ειδικά με το νευροπαθητικό πόνο στον καρκίνο [Piano V et al, 2013a. Piano V et al, 2013b]. Αξίζει δε να αναφέρουμε ότι η International Association for the Study of Pain (IASP), σε πρόσφατη σχετική ανακοίνωσή της, δίνει έμφαση στο γεγονός ότι η συναγωγή συμπερασμάτων με βάση τα δεδομένα από άλλες καταστάσεις νευροπαθητικού πόνου στον καρκίνο δεν είναι σαφώς εφικτή [Naleschinski CC et al, 2012]. Επίσης, μια πρόσφατη σύσταση αναφέρει ότι, όταν έχει τεθεί βέβαιη διάγνωση νευροπαθητικού πόνου στον καρκίνο και ο πόνος δεν μπορεί να ελεγχθεί καλά από ένα ισχυρό οπιοειδές, θα πρέπει να χορηγούνται αντικαταθλιπτικά, αντιεπιληπτικά ή άλλα επικουρικά φάρμακα σε συνδυασμό με τα οπιοειδή ή και μόνα τους. Ωστόσο, αυτή η σύσταση αποτελεί περισσότερο εμπειρική οδηγία παρά σύσταση βασιζόμενη σε δεδομένα, παρά το γεγονός ότι η συστηματική ανασκόπηση της βιβλιογραφίας φαίνεται να υποδεικνύει ότι η αποτελεσματικότητα αυτών των θεραπειών υπερτερεί των ανεπιθύμητων ενεργειών τους. Βέβαια, η συστηματική ανασκόπηση της βιβλιογραφίας δεν αποτελεί κατάλληλο εργαλείο για την εξαγωγή τέτοιων συμπερασμάτων και απαιτούνται διαφορετικές μεθοδολογίες έρευνας [Jongen JLM et al, 2013b]. Επιπλέον, δεδομένου ότι μια σημαντική μελέτη έδειξε ότι κατά τη

θεραπεία των ασθενών με καρκίνο τα περισσότερα συμπτώματα που αφορούσαν τη χορηγούμενη θεραπεία εμφανίζονταν στο τρίτο στάδιο της κλίμακας του WHO, ήτοι στο στάδιο προσθήκης του ισχυρού οπιοειδούς, γίνεται αντιληπτό ότι μια πρακτική κατά την οποία υφίσταται βέβαιος νευροπαθητικός καρκινικός πόνος αλλά προηγείται η χορήγηση ισχυρού οπιοειδούς ενός εναλλακτικού θεραπευτικού παράγοντα με μεγαλύτερη ειδικότητα για το νευροπαθητικό πόνο, δεν αποτελεί δόκιμη προσέγγιση αυτού του τύπου πόνου. Κατά συνέπεια, θα είχε μεγάλο ενδιαφέρον να δούμε κατά πόσο η πρωιμότερη (πιο έγκαιρη) προσθήκη κάποιου ειδικού για το νευροπαθητικό πόνο φαρμάκου πλεονεκτεί έναντι της χορήγησης ισχυρού οπιοειδούς [Meuser T et al, 2001]. Αυτός, εξάλλου, ήταν μεταξύ άλλων ο σκοπός της έρευνας που διεξήγαμε στα πλαίσια της παρούσας διατριβής. Η άποψη διαφόρων συγγραφέων ότι το δεύτερο στάδιο της κλίμακας του WHO θα έπρεπε να παραληφθεί συνολικά, δηλαδή να γίνεται νωρίτερα η χορήγηση χαμηλής δόσης ισχυρού οπιοειδούς, ειδικά για ασθενείς με μέτριο έως σοβαρό πόνο, όπως συχνά είναι ο νευροπαθητικός πόνος, αποτελεί έναν ακόμη λόγο μελέτης των συγκριτικών δεδομένων από τη χρήση ήπιων οπιοειδών μαζί με ειδικό για το νευροπαθητικό πόνο παράγοντα (δεύτερο στάδια της αναλγητικής κλίμακας του WHO) έναντι της μετάβασης στο τρίτο στάδιο, ήτοι της χορήγησης ισχυρού οπιοειδούς [Eisenberg E et al, 1994. Brooks DJ et al, 1995]. Μάλιστα, η πρόταση αυτή ενισχύεται από δεδομένα που δείχνουν ότι στην πλειοψηφία των ασθενών η αποτελεσματικότητα του δευτέρου επιπέδου της κλίμακας του WHO περιορίζεται στις 30-40 ημέρες θεραπείας και ότι η μετάβαση στα ισχυρά οπιοειδή λαμβάνει χώρα συνήθως εξαιτίας ελλιπούς αναλγησίας και όχι λόγω ανεπιθύμητων ενεργειών [Ventafridda V et al, 1987. De Conno F et al, 1991].

Δεδομένου ότι ο νευροπαθητικός πόνος στον καρκίνο αποτελεί κλινικό πρόβλημα που αφορά μια περιοχή ιατρικής αβεβαιότητας, ιατρογενών επιπλοκών και παρεμβατικών τεχνικών με τους σημαντικούς κινδύνους και το κόστος που αυτά συνεπάγονται, η έλλειψη ισχυρών κατευθυντήριων οδηγιών αποτελεί κενό που οφείλει να γεφυρωθεί εγκαίρως. Δυστυχώς, η απουσία σχετικών δεδομένων ειδικά σε αυτή την κατηγορία ασθενών είναι ουσιαστική τροχοπέδη στη δημιουργία κατευθυντήριων οδηγιών στηριγμένων σε αποδείξεις. Παράλληλα, η ετερογένεια των αιτιολογιών, των συμπτωμάτων και των υποκείμενων μηχανισμών, καθώς και η γενικότερη πολυπλοκότητα του νευροπαθητικού πόνου στον καρκίνο καθιστούν δυσχερή την προσέγγιση από τον ιατρό, ενώ το πλήθος των δεδομένων που παράγονται χρησιμοποιώντας διαφορετικούς ορισμούς και διαφορετικές προσεγγίσεις δυσχεραίνουν την ερμηνεία τους από τον ιατρό [Beniczky S et al, 2005. Sarzi-Puttini P et al, 2012]. Κατά συνέπεια, η παραγωγή δεδομένων με χρήση ορθής και

τεκμηριωμένης μεθοδολογίας αποτελεί σημαντική ανάγκη στο χώρο της αντιμετώπισης του καρκινικού πόνου. Ταυτόχρονα, είναι εμφανές ότι σκιαγραφείται ένα ενδιαφέρον πεδίο έρευνας των δεδομένων που αφορούν τις ομοιότητες και διαφορές του νευροπαθητικού πόνου σε ασθενείς με καρκίνο και μη, καθώς και του ιδιαίτερου, ξεχωριστού προφίλ αυτών των ασθενών με το διαφορετικό υπόβαθρο νόσου.

Γενικά, η αντιμετώπιση του νευροπαθητικού πόνου παρουσιάζει πολλές δυσκολίες [Benson JM, 1999. Sindrup and Jensen, 1999. Wilkie DJ et al, 2001. Stacey BR, 2005. Shaiova L, 2006. Dworkin RH et al, 2007. Moulin DE et al, 2007. Dworkin RH et al, 2010]. Για παράδειγμα, ο ορισμός του νευροπαθητικού πόνου έχει υποστεί αλλαγές και τα διαθέσιμα δεδομένα μπορεί να προέκυψαν από πληθυσμούς ασθενών στους οποίους η διάγνωση του νευροπαθητικού πόνου τέθηκε με βάση διαφορετικούς ορισμούς καθιστώντας προβληματική την ερμηνεία και τη μεταξύ τους σύγκριση. Παράλληλα, οι διαφορετικοί μηχανισμοί, όπως έχουν επιδειχθεί σε πειραματικά ζωικά μοντέλα και στον άνθρωπο, οι μεθοδολογικές αδυναμίες των διαθέσιμων τυχαιοποιημένων, ελεγχόμενων μελετών, οι διαφορετικές μέθοδοι εκτίμησης του πόνου, η προβληματική χρησιμοποίηση όρων όπως «αποτελεσματικότητα», «απαντητικότητα», «αποδοτικότητα», οι διαφορετικές απαντήσεις του αυτόματου έναντι του προκλητού πόνου, η διακύμανση στην απάντηση στα οπιοειδή μεταξύ των διαφορετικών ασθενών με τον ίδιο τύπο πόνου και η κυμαινόμενη διάρκεια παρακολούθησης των ασθενών αποτελούν μερικούς μόνον από τους παράγοντες που καθιστούν δυσχερή την αξιολόγηση των θεραπειών του νευροπαθητικού πόνου [McQuay HJ et al, 1992. Dellemijn P, 1999].

Το πρόβλημα του νευροπαθητικού πόνου στον καρκίνο παρουσιάζει επιπλέον προκλήσεις, καθώς οι ασθενείς με καρκίνο ήδη υποβάλλονται σε πολυφαρμακευτική θεραπεία και είναι, γενικά, πιο «ευαίσθητοι» ασθενείς εξαιτίας της νόσου τους [Sinnott C, 2002]. Προς το παρόν, δεν υπάρχει κάποια θεραπεία που να έχει εγκριθεί από τις Αρχές ειδικά για το νευροπαθητικό πόνο στον καρκίνο. Τα δεδομένα που αφορούν φάρμακα που χρησιμοποιούνται στο μη καρκινικό πόνο προέρχονται κυρίως από μελέτες σε ασθενείς χωρίς καρκίνο (π.χ. μεθερπητική νευραλγία, επώδυνη διαβητική νευροπάθεια) [O'Connor and Dworkin, 2009. Jongen JLM et al, 2013]. Ωστόσο, η παθοφυσιολογία του καρκινικού νευροπαθητικού πόνου υποδεικνύει ότι αυτά τα φάρμακα δεν είναι a priori αποτελεσματικά για τη θεραπεία του νευροπαθητικού πόνου στον καρκίνο.

Πριν όμως αναφερθούμε στις διαθέσιμες φαρμακευτικές θεραπείες του νευροπαθητικού πόνου στον καρκίνο, θα ήταν χρήσιμο να απαντήσουμε το εξής

ερώτημα: εάν καταγράψουμε τον μέσο πόνο, τον μέσο παροξυσμικό πόνο, το μέσο εντονότερο πόνο και το μέσο ηπιότερο πόνο, ποια τιμή θα χρησιμοποιούσαμε για να επιλέξουμε και να ρυθμίσουμε τη θεραπεία μας; Φαίνεται ότι, στην κλινική πράξη, η μέση τιμή του «χειρότερου πόνου» μέσα στην ημέρα είναι εκείνη που θα μας καθοδηγήσει για την αποτελεσματικότερη αντιμετώπιση του πόνου [Cleeland CS, 1984. Cleeland CS et al, 1988. Cleeland CS et al, 1994. Serlin RC et al, 1995]. Ωστόσο, και η παρουσία του παροξυσμικού πόνου πρέπει να ληφθεί υπόψη και να συνυπολογιστεί κατά το σχεδιασμό της θεραπείας του ασθενούς δεδομένου ότι έχει συσχετιστεί με πρόκληση σημαντικής δυσφορίας στον ασθενή και με μειωμένη απαντητικότητα στα οπιοειδή. Κάτι τέτοιο είναι, αυτονόητα, ιδιαίτερα σχετικό για τον ασθενή με νευροπαθητικό καρκινικό πόνο [Bruera E et al, 1989. Bruera E et al, 1995. Mercadante S et al, 1992. Mercadante S et al, 1994. Patt and Ellison, 1998. Portenoy RM et al, 1999. Mercadante S, 2012]. Έχοντας κατά νου τα παραπάνω, θα αναφερθούμε τώρα, συνοπτικά, στις κυριότερες θεραπείες που έχουν μελετηθεί και χρησιμοποιούνται στο νευροπαθητικό πόνο. Ενδεικτικά, στο παρακάτω πλαίσιο παρουσιάζονται οι συνιστώμενες θεραπείες για τον (μη καρκινικό) νευροπαθητικό πόνο από την Καναδική Εταιρεία Πόνου, την EFNS (European Federation of Neurological Sciences) και την NeuroPSIG [International Association for the Study of Pain (IASP) Neuropathic Pain Special Interest Group]:

Ομάδα	**1ης γραμμής**	**2ης γραμμής**	**3ης γραμμής**
Καναδική Εταιρεία πόνου (CPS)	TCAs αντιεπιληπτικά	SNRIs τοπική λιδοκαΐνη	τραμαδόλη οπιοειδή
EFNS	SNRI πρεγκαμπαλίνη TCAs	τραμαδόλη οπιοειδή	
IASP NeuroPSIG	SNRIs, TCAs γκαμπαπεντίνη, πρεγκαμπαλίνη, τοπική λιδοκαΐνη	τραμαδόλη οπιοειδή	Αντικαταθλιπτικά (βουπροπιόνη, σιταλοπράμη, παροξετίνη), αντιεπιληπτικά (καρβαμαζεπίνη, λαμοτριγίνη, οξκαρβαζεπίνη, τοπιραμάτη, βαλπροϊκό οξύ), τοπική καψαϊκίνη χαμηλής συγκέντρωσης, δεξτρομεθορφάνη, μεμαντίνη, μεξιλετίνη

Προσαρμογή από Jongen JLM et al, 2013.

Να σημειωθεί ότι, πρόσφατα, η British Pain Society, ερχόμενη σε αντιπαράθεση με τις συστάσεις του NICE, πρότεινε τη χρήση της γκαμπαπεντίνης αλλά όχι της πρεγκαμπαλίνης ως πρώτης γραμμής θεραπεία για το νευροπαθητικό πόνο, με τη λογική ότι αποτελεί πιο οικονομική και, κατά πάσα πιθανότητα, εξίσου αποτελεσματική θεραπεία ως προς την πρεγκαμπαλίνη. Αντίθετα, το NICE, σχολιάζει ότι η πρεγκαμπαλίνη παρουσιάζει καλύτερο λόγο κόστους-αποτελεσματικότητας εξαιτίας του πιο απλού σχήματος χορήγησης και τιτλοποίησης, καθώς και των λιγότερα συχνών ανεπιθύμητων ενεργειών που οδηγούν σε λιγότερες επισκέψεις για το σύστημα υγείας. Ωστόσο, οι οδηγίες του NICE βρίσκονται αυτή τη στιγμή υπό αναθεώρηση [NICE, 2010. Smith BH et al, 2013]. Ένα δεύτερο, ιδιαίτερα ενδιαφέρον σημείο από τις Βρετανικές οδηγίες, το οποίο βασίζεται σε δεδομένα μελετών από τις Η.Π.Α. αφορά την «οροφή» στη δόση των ισχυρών οπιοειδών, προτείνοντας την οροφή των 120 mg μορφίνης (ή των ισοδύναμών της για τα άλλα οπιοειδή) στους ενήλικες και την οροφή των 50 mg μορφίνης (ή ισοδύναμων) για τους ηλικιωμένους. Επίσης, οι Βρετανοί, προτείνουν τη χρήση αποκλειστικά μορφών παρατεταμένης αποδέσμευσης. Θα πρέπει, βέβαια, να υπογραμμίσουμε ότι αυτές οι οδηγίες απευθύνονται στον μη ειδικό για τη θεραπεία του πόνου γιατρό και ότι αφορούν το μη-καρκινικό νευροπαθητικό πόνο [Edlund MJ et al, 2010. Stannard CF, 2011. Smith BH et al, 2013].

7.2 Οπιοειδή

Η μελέτη των οπιοειδών στο νευροπαθητικό πόνο αποτελεί μία από τις πλέον ενδιαφέρουσες περιοχές καθώς έχει παραχθεί πλήθος δεδομένων αλλά με αποτελέσματα που δε συμφωνούν πάντα μεταξύ τους. Γενικά, οι παλαιότερες μελέτες είχαν την τάση να υποδεικνύουν ότι ο νευροπαθητικός πόνος είναι πιο ανθεκτικός στα οπιοειδή από τον αλγαισθητικό πόνο, αν και νεότερες μελέτες έρχονται να αντικρούσουν αυτά τα ευρήματα δείχνοντας ότι και ο νευροπαθητικός πόνος μπορεί να απαντήσει στα οπιοειδή, έστω και με προϋποθέσεις.

Έτσι λοιπόν, υπάρχουν δεδομένα που υποδεικνύουν ότι η παρουσία παροξυσμικού πόνου και νευροπαθητικών μηχανισμών σχετίζονται με μικρότερη απαντητικότητα στη θεραπεία με οπιοειδή, ενώ ο νευροπαθητικός πόνος έχει χαρακτηριστεί και ως πιθανός αρνητικός προγνωστικός παράγοντας για την αποτελεσματική θεραπεία του καρκινικού πόνου. Παράλληλα, η χρήση οπιοειδών στο νευροπαθητικό καρκινικό πόνο έχει συσχετιστεί και με την εμφάνιση ανεπιθύμητων ενεργειών, οι οποίες έπαιξαν μείζονα ρόλο στην ανάγκη ελάττωσης της δόσης ή σε αλλαγή προς άλλο οπιοειδές (δηλαδή, η ανάγκη αυτή δεν υπαγορεύτηκε από κάποια

«συγκεκριμένη» δόση των οπιοειδών αλλά από τις ανεπιθύμητες ενέργειες που αυτά προκάλεσαν) [Twycross RG, 1982. Kaiko RF et al, 1983.Arner and Arner, 1985. Portenoy and Foley, 1986. Urban BJ et al, 1986. Arner and Meyerson, 1988. Fields HL, 1988. Max MB et al, 1988. Bruera et al, 1989. Kalso and Vainio, 1990. Portenoy RK et al, 1990. Wall PD, 1990. Arner and Meyerson, 1991. Banning A et al, 1991. Brose WG and Cousins MJ, 1991. Dubner R, 1991. Kupers RC et al, 1991. Mercadante S et al, 1992. Cherny NI et al, 1994. Eide PK et al, 1994. Mercadante S et al, 1994. Bruera et al, 1995. Vigano A et al, 1996. Caraceni and Portenoy, 1999. Dellemijn P, 1999. Mercadante S et al, 1999. Foley KM, 2003. Allen SC, 2008]. Για παράδειγμα, σε μελέτη των Mercadante et al, ασθενείς με καρκινικό πόνο χωρίστηκαν σε τρεις ομάδες ανάλογα με την παρουσία ή όχι νευροπαθητικού πόνου («βέβαιος» νευροπαθητικός πόνος, «πιθανός» νευροπαθητικός πόνος και «απίθανος» νευροπαθητικός πόνος). Η αναλγητική απάντηση στα οπιοειδή ήταν σημαντικά διαφορετική μεταξύ των τριών ομάδων, με τους ασθενείς με «βέβαιο» νευροπαθητικό πόνο να παρουσιάζουν τη χειρότερη απάντηση στα οπιοειδή. Ταυτόχρονα, σε αυτή την ομάδα ασθενών οι ανάγκες σε οπιοειδή ήταν μεγαλύτερες και η ένταση του πόνου ήταν υψηλότερη σε σύγκριση με την ομάδα με «απίθανο» νευροπαθητικό πόνο. Οι συγγραφείς κατέληξαν στο συμπέρασμα ότι τα οπιοειδή είναι κλινικώς αποτελεσματικά για την αντιμετώπιση του νευροπαθητικού πόνου στον καρκίνο αν και ο νευροπαθητικός πόνος φαίνεται να είναι λιγότερο «δεκτικός» στη θεραπεία με οπιοειδή συγκρινόμενος με το μη-νευροπαθητικό πόνο [Mercadante S et al, 2009].

Θα πρέπει να σημειωθεί ότι οι παραπάνω μελέτες εμφανίζουν πλήθος μεθοδολογικών προβλημάτων που δυσχεραίνουν την αξιολόγηση των αποτελεσμάτων τους, όπως μικρά δείγματα ασθενών, μη τυχαιοποιημένη επιλογή των ασθενών, απουσία εξατομικευμένης τιτλοποίησης της δόσης των οπιοειδών, απουσία ομάδας εικονικού φαρμάκου, βραχύς χρόνος παρακολούθησης [Dellemijn P et al, 1999]. Για παράδειγμα, στη μελέτη των Arner and Meyerson, η οποία έδειξε ότι τα οπιοειδή δεν είναι αποτελεσματικά στην αντιμετώπιση του νευροπαθητικού πόνου, οι ασθενείς χρησιμοποιούσαν μορφίνη προς της εισαγωγής στη μελέτη και την είχαν διακόψει λόγω απουσίας αναλγητικού αποτελέσματος. Το γεγονός αυτό, σε συνδυασμό με το μικρό δείγμα της μελέτης (48 ασθενείς εκ των οποίων μόνον οι 12 είχαν νευροπαθητικό πόνο) καθιστούν αμφίβολης αξίας το αποτέλεσμα της μελέτης.

Ένα άλλο ενδιαφέρον χαρακτηριστικό κάποιων από των παραπάνω μελετών είναι τα επιμέρους αποτελέσματα που είχε η χρήση των οπιοειδών στα χαρακτηριστικά του πόνου. Έτσι, στη μελέτη των Eide et al, η μορφίνη απέτυχε να μειώσει σημαντικά τον αυτόματο πόνο αλλά μείωσε τη μηχανική αλλοδυνία ενώ

επιδείνωσε τον πόνο τύπου «wind-up» (δηλαδή τον πόνο αυξανόμενης έντασης μετά από επαναλαμβανόμενο ερεθισμό του περιφερικού νευρώνα). Αντίστοιχα, στη μελέτη των Kupers et al, τα οπιοειδή βελτίωσαν τη συναισθηματική συνιστώσα του πόνου αλλά όχι την έντασή του (δηλαδή την αισθητηριακή συνιστώσα). Παρόμοια, στη μελέτη των Price et al, οι χαμηλές δόσεις φεντανύλης μείωσαν περισσότερο τη συναισθηματική σε σχέση με την αισθητηριακή συνιστώσα του πειραματικού πόνου σε ανθρώπους. Αντίθετα, οι Dellemijn and Vanneste απέτυχαν να δείξουν τέτοια διαφορά [Price DD et al, 1986. Kupers RC et al, 1991. Eide PK et al, 1994. Dellemijn and Vanneste, 1997].

Τα παραπάνω δεδομένα υποδεικνύουν ότι κάποια από τα αντικρουόμενα αποτελέσματα για την αποτελεσματικότητα των οπιοειδών στο νευροπαθητικό πόνο μπορεί να οφείλονται σε διαφορετικές δράσεις των οπιοειδών στις αισθητηριακές και συναισθηματικές συνιστώσες του πόνου [Dworkin RH et al, 2005]. Για να λυθεί αυτό το πρόβλημα, έχει προταθεί η χρήση στις μελέτες βενζοδιαζεπινών ως «εικονικού φαρμάκου» καθώς μπορούν να επηρεάσουν τη συναισθηματική συνιστώσα του πόνου χωρίς να διαθέτουν εγγενή αναλγητική δράση [Dellemijn and Fields, 1994], όπως και η χρήση χαμηλών δόσεων οπιοειδών μη ικανών για αναλγητικό αποτέλεσμα αλλά με δυνατότητα επιρροής στις συναισθηματικές συνιστώσες [Morgan D et al, 1999. Rowbotham MC et al, 2003].

Σε μια μετα-ανάλυση των τυχαιοποιημένων, ελεγχόμενων μελετών που είχαν δημοσιευτεί έως το 2004, οι συγγραφείς αναφέρουν ότι οι μελέτες βραχείας διάρκειας για τη χρήση των οπιοειδών στο νευροπαθητικό πόνο είχαν αντικρουόμενα αποτελέσματα. Από την άλλη, οι μεγαλύτερης διάρκειας μελέτες έδειξαν αποτελεσματικότητα των οπιοειδών στον αυτόματο νευροπαθητικό πόνο επί έως 8 εβδομάδες θεραπείας. Το μοντέλο μετα-ανάλυσης υπέδειξε ότι τα οπιοειδή ήταν πιο αποτελεσματικά από το εικονικό φάρμακο στη μείωση της έντασης του νευροπαθητικού πόνου (μη κακοήθους αιτιολογίας). Η διαφορά στη μείωση της έντασης του πόνου με τα οπιοειδή ως προς το εικονικό φάρμακο ήταν της τάξεως των 14 μονάδων σε μια κλίμακα 100 μονάδων. Θα μπορούσε κανείς να υποστηρίξει ότι αυτή η διαφορά είναι κλινικά σημαντική δεδομένου ότι σε αντίστοιχη μελέτη της γκαμπαπεντίνης στην επώδυνη διαβητική νευροπάθεια η αντίστοιχη μείωση του πόνου ήταν 12 μονάδες υπέρ της γκαμπαπεντίνης σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο. Επιπλέον, για την επίτευξη αυτού του αποτελέσματος, το 67% των ασθενών στη μελέτη της γκαμπαπεντίνης έπρεπε να φτάσει στη μέγιστη επιτρεπόμενη δόση των 3600 mg/ημέρα, ενώ στις μελέτες των οπιοειδών το ανώτερο αποτέλεσμα επιτεύχθηκε με χαμηλές έως μέτρια υψηλές δόσεις των οπιοειδών [Backonja M et al, 1998.

Eisenberg E et al, 2005]. Επιπλέον, αυτή η διαφορά των 14 μονάδων αντιστοιχεί σε 20%-30% μεγαλύτερη βελτίωση στην ένταση του νευροπαθητικού πόνου με τα οπιοειδή ως προς το εικονικό φάρμακο. Γενικά, μια μείωση της τάξης του 30% στο χρόνιο πόνο μπορεί να θεωρηθεί ως κλινικά σημαντική [Farrar JT et al, 2000. Farrar JT, 2001. Cepeda MS et al, 2003].

Πρέπει να επισημάνουμε ότι οι μηχανισμοί του νευροπαθητικού πόνου δε σχετίζονται άμεσα με εγγενή αντίσταση στα οπιοειδή, αν και ο νευροπαθητικός πόνος ενδέχεται να μοιράζεται κοινούς μηχανισμούς με την επαγόμενη από τα οπιοειδή υπεραλγησία και την ανοχή στα οπιοειδή, και η παρουσία του μπορεί να μειώνει την πιθανότητα θετικής έκβασης στη θεραπεία του καρκινικού πόνου [Bruera E et al, 1989. Portenoy RK et al, 1990. Mercadante and Portenoy, 2001. Mao J, 2002. Ferrini F et al, 2013]. Θα πρέπει επίσης να τονιστεί ότι η συντριπτική πλειοψηφία των μελετών της αποτελεσματικότητας των οπιοειδών στο νευροπαθητικό πόνο έχουν διάρκεια έως 8 εβδομάδες και, κατά συνέπεια, η μακροχρόνια αποτελεσματικότητα των οπιοειδών για την αντιμετώπιση αυτού του τύπου πόνου παραμένει αντικείμενο προς μελέτη. Μολαταύτα, και η ανάλυση των αποτελεσμάτων των βραχυπρόθεσμων μελετών υποδεικνύει ότι τα οπιοειδή μπορούν να μειώσουν την ένταση της μηχανικής δυναμικής αλλοδυνίας και, ενδεχομένως, της αλλοδυνίας που επάγεται από ψυχρά ερεθίσματα [Eisenberg E et al, 2005]. Ωστόσο, σε μελέτες μακροπρόθεσμης παρακολούθησης στο χρόνιο μη-καρκινικό πόνο, συμπεριλαμβανομένου του νευροπαθητικού πόνου, τα ποσοστά διακοπής της θεραπείας και μη ικανοποιητικής θεραπείας αυξάνονταν με την πάροδο του χρόνου [Bouckoms AJ et al, 1992. Zenz M et al, 1992. Winkelmuller and Winkelmuller, 1996. Dellemijn PLI et al, 1998. Watson and Babul, 1998].

Θα πρέπει βέβαια να λάβουμε υπόψη και την πιθανότητα εθισμού και κατάχρησης των οπιοειδών, η οποία φαίνεται να κυμαίνεται από 0-24%. Βέβαια, η πιθανότητα αυτή είναι εξαιρετικά χαμηλή (≅ 0,03%) αν εξαιρέσουμε τους ασθενείς με ψυχιατρική νόσο ή ιστορικό κατάχρησης ουσιών [Porter and Jick, 1980. France RD et al, 1984. Moulin DE et al, 1996. Dellemijn P, 1999. Starr TD et al, 2010]. Από την άλλη, η ανάπτυξη αντοχής στην αναλγητική δράση των οπιοειδών εξαρτάται από τον ορισμό που θα χρησιμοποιηθεί και, γενικά, δε φαίνεται να δημιουργεί σημαντικά προβλήματα διαχείρισης αυτών των ασθενών [Dellemijn P, 1999. Gilson and Joranson, 2001], αν και απώλεια αποτελεσματικότητας έχει αναφερθεί και σε μελέτες νευροπαθητικού πόνου [Moulin DE et al, 1996].

Τέλος, δεν πρέπει να ξεχνάμε ότι η σημαντική ανακούφιση του πόνου δε συνεπάγεται πάντα βελτιωμένη ψυχολογική και κοινωνική ευεξία και, κατά συνέπεια,

θα πρέπει με τη θεραπευτική μας παρέμβαση να λαμβάνουμε υπόψη και αυτές τις παραμέτρους, όπως υποδεικνύει ο γενικός κανόνας εξατομίκευσης της θεραπείας.

Με βάση την παραπάνω παρατήρηση, και επιχειρώντας να προσδιορίσουμε τυχόν παράγοντες που μπορούν να καθορίσουν την απαντητικότητα των οπιοειδών σε συγκεκριμένους τύπους νευροπαθητικού πόνου, αξίζει να αναφερθούμε σε μια μελέτη των Edwards et al, κατά την οποία ο ουδός θερμικού πόνου κατά την έναρξη της μελέτης προέβλεπε την αναλγησία από τα οπιοειδή σε ασθενείς με μεθερπητική νευραλγία. Ειδικότερα, οι ασθενείς με σχετικά υψηλότερο ουδό θερμικού πόνου στην έναρξη της μελέτης εμφάνισαν μεγαλύτερη ελάττωση του πόνου και υψηλότερη βαθμολογία ανακούφισης από τον πόνο κατά τη θεραπεία με οπιοειδή. Άλλοι παράγοντες που έπαιξαν ρόλο ήταν η ηλικία και η ένταση του πόνου στην έναρξη της μελέτης, με τη νεαρότερη ηλικία και τα υψηλότερα αρχικά επίπεδα πόνου να σχετίζονται με μεγαλύτερη ελάττωση του πόνου από τα οπιοειδή, με περίπου το 20% της διακύμανσης στην αναλγησία από τα οπιοειδή να μπορεί να εξηγηθεί από αυτούς τους δύο παράγοντες [Edwards RR et al, 2006].

Από την άλλη, τα οπιοειδή χρησιμοποιούνται με κάποια επιτυχία στο νευροπαθητικό πόνο για περισσότερες από 2 δεκαετίες και αποτελούν θεραπεία πρώτης γραμμής στον μέτριο έως σοβαρό καρκινικό πόνο [Portenoy and Foley, 1986. Urban BJ et al, 1986. Portenoy et al, 1990. Kalso and Vainio, 1990. Rowbotham MC et al, 1991. Bouckoms AJ et al, 1992. Jadad AR et al, 1992. Zenz M et al, 1992. Dellemijn PLI et al, 1994. Winkelmuller and Winkelmuller, 1996. Dellemijn and Vanneste, 1997. Huse E et al, 2001. Raja SN et al, 2002. Gimbel JS et al, 2003. Morley JS et al, 2003. Rowbotham MC et al, 2003. Watson CP et al, 2003. Eisenberg E et al, 2005. Finnerup NB et al, 2005. Eisenberg E et al, 2006. Christo PJ et al, 2008. Nunez Olarte JM, 2008. Ong EC, 2008. Mercadante S et al, 2009. Plante and VanItallie, 2010. Leppert W, 2011]. Θα πρέπει όμως ο κλινικός ιατρός να έχει υπόψη του ότι η αποτελεσματικότητα των οπιοειδών μπορεί να καθορίζεται από την υποκείμενη αιτία της νευρωνικής διέγερσης (φλεγμονώδης / σωματική / νευροπαθητική) και όχι από την ίδια την κλινική διάγνωση. Για παράδειγμα, τα οπιοειδή φαίνεται να είναι πιο αποτελεσματικά στο φλεγμονώδη πόνο σε σύγκριση με το νευροπαθητικό πόνο, άσχετα εάν ο τελευταίος προκαλείται από ιογενή λοίμωξη, χειρουργική θεραπεία ή από τον ίδιο τον καρκίνο. Βέβαια, και εδώ η βιβλιογραφία έχει να παρουσιάσει αντικρουόμενα δεδομένα [Dickenson AH et al, 1997; Mercadante S and Portenoy RK, 2001. Kalso E et al, 2004. Dickenson AH and Suzuki R, 2005. Eisenberg E et al, 2005. Moulin DE et al, 2010. Smith HS, 2012]. Επίσης, όπως προαναφέρθηκε, η απάντηση στα συστηματικώς χορηγούμενα οπιοειδή έχει

συσχετιστεί με απώλεια των περιφερικών απολήξεων των αισθητικών νευρώνων και υψηλότερο ουδό θερμικού πόνου [Edwards RR et al, 2006]. Αν και κάτι τέτοιο μένει να αποδειχθεί πέραν κάθε αμφιβολίας, είναι πιθανό ότι ορισμένα οπιοειδή είναι πιο αποτελεσματικά από άλλα στην αντιμετώπιση του νευροπαθητικού πόνου. Θα πρέπει, ωστόσο, να σημειώσουμε ότι, πρόσφατα, η αποτελεσματικότητα των οπιοειδών (με την εξαίρεση της ταπενταδόλης) στο χρόνιο μη-καρκινικό πόνο αποδόθηκε σε τέχνημα που οφείλεται στη χρήση της μεθόδου LOCF (last observation carried forward) κατά τις αναλύσεις των δεδομένων από τις σχετικές μελέτες, καθώς αυτή η μέθοδος υπερεκτιμά σημαντικά το θεραπευτικό αποτέλεσμα όταν οι αποσύρσεις ασθενών από τη μελέτη λόγω ανεπιθύμητων ενεργειών είναι περισσότερες στο σκέλος της δραστικής θεραπείας σε σύγκριση με το σκέλος του εικονικού φαρμάκου[Moore RA et al, 2012. Kissin I, 2013. Moore RA et al, 2013],

Οι μηχανισμοί του νευροπαθητικού πόνου ενδέχεται να συμβάλλουν στη μειωμένη απαντητικότητα αυτού του πόνου στα οπιοειδή καθώς και στην επαγόμενη από τα οπιοειδή υπεραλγησία αλλά και τα συμπτώματα ανοχής που σχετίζονται με τη χρήση αυτών. Παράλληλα, η θεραπεία με οπιοειδή μπορεί να σχετίζεται με δράσεις που ενδέχεται να συνεισφέρουν στο νευροπαθητικό πόνο όπως, για παράδειγμα, η επαγόμενη από τα οπιοειδή απελευθέρωση χολοκυστοκινίνης [Vanderah TW et al, 2000. Smith HS, 2012].

Αναφορικά με τη μειωμένη απαντητικότητα του νευροπαθητικού πόνου στα οπιοειδή, έχει προταθεί ότι αυτή μπορεί να οφείλεται σε διαταραχές των μηχανισμών δράσης και της σηματοδότησης των οπιοειδών στο νωτιαίο μυελό [Biam D et al, 1995. deGroot JF et al, 1997]. Η θεωρία αυτή υποστηρίζεται από το γεγονός ότι η αναλγητική αποτελεσματικότητα των οπιοειδών διαφέρει σημαντικά όταν συγκρίνουμε την ενδορραχιαία χορήγηση των οπιοειδών με την ενδοπεριτοναϊκή χορήγηση στο νευροπαθητικό πόνο, με σαφή υπεροχή της πρώτης [Lee YW et al, 1995. Zurek JR et al, 2001]. Ουσιαστικά, η παραπάνω θεωρία αναφέρεται σε μια θεμελιώδη λειτουργική μεταβολή στο οπίσθιο κέρας του νωτιαίου μυελού στο νευροπαθητικό πόνο, κατά την οποία λαμβάνει χώρα μείωση του αριθμού (downregulation) ή της ευαισθησίας (desensitization) των τύπου μ υποδοχέων των οπιοειδών. Για παράδειγμα, έχει παρατηρηθεί λειτουργική αρνητική ρύθμιση (χωρίς όμως σημαντική πραγματική μείωση του αριθμού) ή/και μειωμένη ευαισθησία των τύπου μ υποδοχέων των οπιοειδών σε νευροπάθειες με νευρικό τραυματισμό και στη διαβητική νευροπάθεια, φαίνεται δε αυτές να συνδέονται με αυξημένη παραγωγή της πρωτεϊνικής κινάσης C (εύρημα συχνό στο νευροπαθητικό πόνο), ενώ έχει προταθεί και ρόλος για την πρωτεϊνική κινάση Α (PKA). Έτσι, έχει δειχθεί ότι ο τύπου μ

υποδοχέας των οπιοειδών και οι υποδοχείς NMDA βρίσκονται μαζί σε ορισμένες μετασυναπτικές μεμβράνες ενώ και οι δύο αλληλεπιδρούν ηλεκτροφυσιολογικά σε μεμονωμένους νευρώνες. Η πρωτεϊνική κινάση Α μπορεί, λοιπόν, να ευθύνεται για την αποσύνδεση των υπομονάδων NR1 των NMDA από τους τύπου μ υποδοχείς, η οποία λαμβάνει χώρα ως αποτέλεσμα της ενεργοποίησης των NMDA που οδηγεί σε φωσφορυλίωση μίας σερίνης στον υποδοχέα τύπου μ και αποσύνδεση από τις πρωτεΐνες G. Παρόμοια αποτελέσματα έχουν προκύψει και από μελέτες στον εγκέφαλο όπου οι υποδοχείς των οπιοειδών είχαν υποστεί, λειτουργικά, αρνητική ρύθμιση ή μείωση της ευαισθητοποίησής τους στο νευροπαθητικό πόνο ή στον πόνο από οστικές μεταστάσεις. Στη μειωμένη απαντητικότητα του νευροπαθητικού πόνου στα οπιοειδή ενδέχεται να συνεισφέρει και η αυξημένη έκφραση της δυνορφίνης Α. Η τελευταία είναι ένα ενδογενές οπιοειδές πεπτίδιο που αυξάνεται στα οπίσθια κέρατα του νωτιαίου μυελού μετά από νευρική βλάβη και διαθέτει δράση αγωνιστή στους υποδοχείς τύπου κ των οπιοειδών και στους υποδοχείς NMDA [Kajander KC et al, 1990. Mao J et al, 1995. Mao J et al, 1995b. deGroot et al, 1997. Roberts and McLean, 1997. Porreca F et al, 1998. Vanderah TW et al, 2000. Wang Z et al, 2001. Chen SR et al, 2002. Chen and Pan, 2003. Yajima Y et al, 2003. Narita M et al, 2004. Niikura K et al, 2010. Petrenko AB et al, 2003. Zhu X et al, 2006. Hoot ME et al, 2011. Rodriguez-Munoz M et al, 2012. Nakamura H et al, 2013. Hang LH et al, 2013]. Ένας άλλος πιθανός μηχανισμός μειωμένης αποτελεσματικότητας των οπιοειδών στο νευροπαθητικό πόνο είναι η αυξημένη προσυναπτική έκκριση GABA που παρατηρείται σε αυτό τον τύπο πόνου [Hahm ET et al, 2011].

Υπάρχουν αρκετοί επιπλέον παράγοντες που ενδέχεται να παίζουν ρόλο στην απαντητικότητα του νευροπαθητικού πόνου στα οπιοειδή. Ένας από τους σημαντικότερους παράγοντες φαίνεται να είναι τα διαφορετικά προϊόντα διαφορικού ματίσματος (splicing), όπως έχει δειχθεί για τον τύπου μ υποδοχέα των οπιοειδών. Έτσι, έχει δειχθεί, για παράδειγμα, ότι δύο ισομορφές –προϊόντα διαφορικού ματίσματος του τύπου μ υποδοχέα, οι ισομορφές MOR1 και MOR1D, έχουν διαφορετικές καρβοξυτελικές περιοχές, εκφράζονται σε διαφορετικούς υπότυπους νευρώνων στο νωτιαίο μυελό και συμμετέχουν στην επαγόμενη από τα οπιοειδή αναλγησία και τον κνησμό, αντίστοιχα. Με άλλα λόγια, η μία από τις δύο ισομορφές δεν παίζει ρόλο στην αναλγησία από τα οπιοειδή αλλά εμπλέκεται στον κνησμό που επάγεται από τα οπιοειδή. Επομένως, η δράση των οπιοειδών σε συγκεκριμένες ισομορφές του υποδοχέα θα έχει και διαφορετικό αποτέλεσμα, και θα μπορούσε κάποιος να υποθέσει ότι συγκεκριμένοι υπότυποι αυτού του υποδοχέα, οι οποίοι συνδέονται με συγκεκριμένες G πρωτεΐνες στο κυτταροπλασματικό τους άκρο, θα

μεσολαβούν για την αναλγητική δράση των οπιοειδών στο νευροπαθητικό πόνο. Κάτι τέτοιο αποτελεί πεδίο έρευνας για την ανάπτυξη νέων, στοχευμένων φαρμάκων με δράση αγωνιστή σε τέτοιος ισότυπους του υποδοχέα μ των οπιοειδών [Pan YX et al, 2005. Droney and Riley, 2009. Pasternak GW, 2010. Liu XY et al, 2011. Smith HS, 2012].

Συμπληρωματικά με τα παραπάνω, τα υπάρχοντα δεδομένα υποδεικνύουν ότι κάθε υποδοχέας οπιοειδών μπορεί να σχηματίσει ετεροδιμερές με οποιονδήποτε άλλο υποδοχέα οπιοειδών. Ένας τέτοιος ετεροδιμερισμός μεταβάλλει τις φαρμακολογικές ιδιότητες του υποδοχέα προσφέροντας έναν ακόμη μηχανισμό για τη διαφορετική απάντηση των διαφορετικών οπιοειδών στους διαφορετικούς τύπους πόνου. Για παράδειγμα, η οξυκωδόνη, εκτός από τη δράση της στον τύπου μ υποδοχέα, διαθέτει και συγγένεια για έναν υποδοχέα με τον οποίο η μορφίνη δε συνδέεται. Ο υποδοχέας αυτός φαίνεται να αποτελεί προϊόν τέτοιου ετεροδιμερισμού (διμερισμού υποδοχέα τύπου κ με υποδοχέα τύπου δ [Devi LA, 2001. Kalso E, 2007. Nielsen CK et al, 2007].

Ένας ακόμη μηχανισμός μέσω του οποίου τα διάφορα οπιοειδή ασκούν τις διαφορετικές δράσεις τους αφορά τα ενδοκυττάρια μηνύματα σηματοδότησης. Κάθε οπιοειδές, μετά τη σύνδεσή του στον υποδοχέα, μπορεί να χρησιμοποιήσει διαφορετικά ενδοκυττάρια μόρια σηματοδότησης με αποτέλεσμα ένα προφίλ αποτελεσματικότητας εξαρτώμενο από τον εκάστοτε συνδέτη. Ο μηχανισμός αυτός σχετίζεται και με το προναφερθέν διαφορικό μάτισμα των υποδοχέων των οπιοειδών, το οποίο μπορεί να οδηγεί σε ισομορφές υποδοχέων (οι οποίες πιθανά να εκφράζονται σε διαφορετικές ανατομικές περιοχές) που αλληλεπιδρούν με διαφορετικά ενδοκυττάρια μηνύματα και επιδεικνύουν συγκεκριμένο φαρμακολογικό προφίλ. Ο ετεροδιμερισμός των υποδοχέων ενδέχεται, επιπλέον, να παίζει ρόλο στον τύπο των ενδοκυττάριων μορίων σηματοδότησης που θα στρατολογηθούν από το εκάστοτε οπιοειδές [Pan YX et al, 2005. Galabdrin S et al, 2007. Hasbi A et al, 2007. Hojo M et al, 2008].

Οι υπότυποι των G πρωτεϊνών που συμμετέχουν στις υπερ-νωτιαίες αναλγητικές δράσεις των οπιοειδών αποτελούν έναν επιπλέον παράγοντα που μπορεί να επηρεάσει τη δράση των οπιοειδών στο νευροπαθητικό πόνο. Δυσλειτουργία κάποιων από αυτές τις πρωτεΐνες έχει συνδεθεί με μειωμένη αναλγητική απάντηση σε ορισμένα οπιοειδή. Είναι πιθανό ότι η αλληλεπίδραση διαφορετικών οπιοειδών με διαφορετικούς υπότυπους πρωτεϊνών G μπορεί να ευθύνεται, εν μέρει, για τις διαφορετικές αναλγητικές απαντήσεις διαφορετικών οπιοειδών σε διαφορετικούς ασθενείς ή/και σε διαφορετικούς τύπους πόνου. Αυτός είναι και ένας λόγος που η

αποτυχία ενός οπιοειδούς για τη πρόκληση αναλγησίας δεν αποκλείει τη χρήση ενός άλλου οπιοειδούς, κατά προτίμηση που να αλληλεπιδρά διαφορετικά με τις πρωτεΐνες G, για την επίτευξη ικανού αναλγητικού αποτελέσματος. Ειδικά για το νευροπαθητικό πόνο, οι υπότυποι Go και Gq11 φαίνεται να παίζουν σημαντικό ρόλο. Αξίζει να σημειωθεί ότι η μορφίνη δεν αλληλεπιδρά με αυτούς τους υπότυπους, σε αντίθεση με τη μεθαδόνη και τη βουπρενορφίνη [Sanchez-Blazquez P et al, 2001. Smith HS, 2012]. Μία άλλη δράση των οπιοειδών που ενδέχεται να επηρεάζει το προφίλ αποτελεσματικότητάς τους στο νευροπαθητικό πόνο αφορά την ικανότητά τους να αναστέλλουν τους εξαρτώμενους από τη διαφορά δυναμικού διαύλους νατρίου [Haesler G et al, 2006. Lampert A et al, 2010. Leffler A et al, 2012].

Η δράση των οπιοειδών έχει αποδειχθεί ότι λαμβάνει χώρα τόσο στο επίπεδο των περιφερικών νευρώνων, όσο και στη διεγερσιμότητα του νωτιαίου μυελού αλλά και το εγκεφαλικό στέλεχος, τροποποιώντας τουλάχιστον αυτές τις τρεις περιοχές γένεσης του νευροπαθητικού πόνου [Holden JE at al, 2005]. Ωστόσο, υπάρχουν δεδομένα που υποδεικνύουν ότι τα οπιοειδή μπορεί να είναι πιο αποτελεσματικά στην αντιμετώπιση του περιφερικού νευροπαθητικού πόνου σε σύγκριση με τον κεντρικό. Για την ακρίβεια, η απαντητικότητα του νευροπαθητικού πόνου στα οπιοειδή φαίνεται να είναι: περιφερικός νευροπαθητικός πόνος > κεντρικός νευροπαθητικός πόνος νωτιαίας αιτιολογίας > κεντρικός νευροπαθητικός πόνος υπερ-νωτιαίας αιτιολογίας [McQuay HJ, 1997. Dellemijn P, 1999. Ballantyne and Mao, 2003. Canavero and Bonicalzi, 2003. Nicholson BD, 2004. Katz J et al, 2008. Yezierski RP, 2009. Smith HS, 2011. Smith and Meek, 2011. Smith HS, 2012]. Από την άλλη, υπάρχει τουλάχιστο μία δημοσίευση ανασκόπησης με μετα-ανάλυση που υποστηρίζει ότι η απαντητικότητα στα οπιοειδή είναι, αδρά, παρόμοια για τον κεντρικό και τον περιφερικό νευροπαθητικό πόνο [Eisenberg E et al, 2005]. Όταν κανείς επιχειρεί να αξιολογήσει τα παραπάνω δεδομένα θα πρέπει να λαμβάνει υπόψη και η διαφορετική ικανότητα των οπιοειδών να διέρχονται των αιματοεγκεφαλικό φραγμό. Για παράδειγμα, η οξυκωδόνη πετυχαίνει υψηλότερα επίπεδα στον εγκέφαλο σε σχέση με το πλάσμα, ενώ το αντίθετο ισχύει για τη μορφίνη. Πέρα από τη λιποφιλία των μορίων, η ύπαρξη ειδικών μεταφορέων για ορισμένα οπιοειδή έχει προταθεί ως εξήγηση αυτού του φαινομένου [Bostrom E et al, 2006. Bostrom E et al, 2008]. Ένας άλλος μηχανισμός ο οποίος μπορεί να εξηγήσει τη μικρότερη αποτελεσματικότητα των οπιοειδών στον κεντρικό πόνο αφορά την αναστολή της δράσης των διάμεσων GABAεργικών νευρώνων από τα οπιοειδή που οδηγεί σε μειωμένο τόνο του GABAεργικού συστήματος, ο οποίος μπορεί να είναι ήδη μειωμένος σε βλάβες του νωτιαίου μυελού. Ταυτόχρονα, η σύνδεση των οπιοειδών στους υποδοχείς τους στον

πρωτογενή σωματοαισθητικό φλοιό μπορεί να είναι επίσης μειωμένη, κάτι που συμβάλλει στη μειωμένη απάντηση του κεντρικού νευροπαθητικού πόνου σε αυτά τα φάρμακα [Willoch F et al, 2004. Smith HS, 2011]. Όλα τα παραπάνω υποστηρίζουν τα κλινικά δεδομένα που υποδεικνύουν ότι η απάντηση του νευροπαθητικού πόνου σε ένα οπιοειδές δεν μπορεί να γενικευτεί και για άλλα οπιοειδή [Mercadante and Bruera, 2006].

Ιδιαίτερα διαφωτιστική μπορεί να είναι η εφαρμογή των δεδομένων που αφορούν τη φυσιολογία/παθοφυσιολογία του νευροπαθητικού πόνου όσον αφορά στην απάντησή του στα οπιοειδή. Γνωρίζουμε, για παράδειγμα, ότι η μορφίνη καταστέλλει τη δραστηριότητα στις ίνες C αλλά οι δράσεις της στις ίνες A είναι ελάχιστες. Όταν λοιπόν η ενεργοποίηση των A ινών μπορεί να προκαλέσει αίσθηση πόνου, όπως συμβαίνει στο νευροπαθητικό πόνο (βλ. ενότητα περί Φυσιολογίας και Παθοφυσιολογίας του Νευροπαθητικού Πόνου), η δράση των οπιοειδών για την ανακούφιση αυτού του πόνου δε θα είναι αποτελεσματική. Γενικεύοντας, η αλλοδυνία και η υπεραλγησία που οφείλονται σε διέγερση των ινών A στο νευροπαθητικό πόνο ενδέχεται να μην απαντούν τόσο καλά στο οπιοειδή, δεδομένου ότι οι μετασυναπτικοί υποδοχείς των οπιοειδών σχετίζονται μόνον με τις ίνες C. Για παράδειγμα, η αλλοδυνία που προκαλείται από τη νωτιαία εφαρμογή ανταγωνιστών του GABA ή της γλυκίνης μπορεί να μειωθεί από ανταγωνισμό των NMDA αλλά όχι από τη μορφίνη [Yaksh TL, 1989], ενώ και άλλες μελέτες έχουν δείξει ότι η μηχανική αλλοδυνία είναι σχετικά ανθεκτική στα οπιοειδή όχι όμως και σε άλλες θεραπείες ειδικότερες για το νευροπαθητικό πόνο, όπως είναι ο ανταγωνιστής του υποδοχέα B της χολοκυστοκινίνης. Να σημειωθεί ότι η έκφραση της χολοκυστοκινίνης μπορεί να αυξηθεί μετά από βλάβη του νευρώνα και σε ζωικά μοντέλα νευροπαθητικού πόνου [Stanfa LC et al, 1992. Xu XJ et al, 1993]. Αντίθετα, σε μελέτες σε πειραματόζωα, τα οπιοειδή φάνηκε να είναι πιο αποτελεσματικά στη μηχανική αλλοδυνία σε σύγκριση με την αλλοδυνία από ψυχρά και θερμά ερεθίσματα [Desmeules JA et al, 1993], αν και αυτό το εύρημα μπορεί να εξηγηθεί από τη μέθοδο αξιολόγησης της απάντησης στο ερέθισμα. Εξάλλου, παραμένει ασαφές το κατά πόσο η ανακούφιση του προκλητού πόνου από τα οπιοειδή στα ζωικά μοντέλα μπορεί να σχετιστεί με την ανακούφιση του αυτόματου νευροπαθητικού πόνου στον άνθρωπο.

Ένα επιπλέον στοιχείο από την παθοφυσιολογία του νευροπαθητικού πόνου που μπορεί να διαλευκάνει τα δεδομένα αποτελεσματικότητας των οπιοειδών στο νευροπαθητικό πόνο έχει να κάνει με την απώλεια των υποδοχέων οπιοειδών στον περιφερικό νευρώνα μετά από διατομή και εκφύλισή του. Έτσι, στην περίπτωση της ίνας τύπου C, οι υποδοχείς τύπου μ στις προσυναπτικές απολήξεις στις επιφανειακές

στοιβάδες το οπισθίου κέρατος του νωτιαίου μυελού μειώνονται κατά 70% μετά από διατομή της περιφερικής ίνας. Αυτό μπορεί να εξηγήσει το γεγονός ότι η μορφίνη αποτυγχάνει να ανακουφίσει την αισθητηριακή διάσταση του πόνου «απονεύρωσης» [Besse D et al, 1990. Kupers RC et al, 1991. Dickenson AH, 1995]. Παρόμοια αποτελέσματα επέδειξε και η μελέτη των Arner and Meyerson (1988). Βέβαια, διαφορετικοί αγωνιστές των τύπου μ υποδοχέων έχουν δείξει και διαφορετικά αποτελέσματα, κάτι που υπογραμμίζει την πιθανή σημασία της γενετικής ποικιλομορφίας και της διαφορετικής φαρμακοκινητικής όταν συζητούμε για ανωτερότητα του ενός οπιοειδούς έναντι του άλλου για την ανακούφιση του νευροπαθητικού πόνου [Galer BS et al, 1992. Morley JS et al, 1993. Manfredi PL et al, 1997]. Επομένως, τυχόν συμπεράσματα για την αποτελεσματικότητα των οπιοειδών στο νευροπαθητικό πόνο ισχύουν αποκλειστικά για το συγκεκριμένο οπιοειδές που έχει μελετηθεί κάθε φορά, με τη διαφορετική του συγγένεια για τους υποδοχείς τύπου μ, κ και δ, και τις μεταξύ των ασθενών διαφορές στη φαρμακοκινητική και τους πολυμορφισμούς των υποδοχέων [Finco G et al, 2012]. Εδώ να υπενθυμίσουμε ότι στο νωτιαίο μυελό οι υποδοχείς τύπου μ, κ και δ βρίσκονται στις προσυναπτικές μεμβράνες των προσαγωγών αλγαισθητικών νευρικών ινών, καθώς και στις μετασυναπτικές μεμβράνες του νευρώνα δευτέρου βαθμού στα αλγαισθητικά κυκλώματα. Συγκεκριμένα, η υψηλότερη συγκέντρωση υποδοχέων οπιοειδών απαντάται γύρω από τη ζώνη τερματισμού των ινών C στις στοιβάδες I και II, με περισσότερο από το 70% των υποδοχέων τύπου μ να εντοπίζονται στην προσυναπτική μεμβράνη των κεντρομόλων αισθητικών ινών (πρώτου βαθμού) [Besse D et al, 1990]. Με βάση τα παραπάνω και την παθοφυσιολογία του νευροπαθητικού πόνου, γίνεται προφανές ότι η αποτυχία ενός οπιοειδούς δεν προδικάζει την αποτυχία και των άλλων οπιοειδών αλλά θα πρέπει να λαμβάνεται υπόψη η πιθανότητα αλλαγής/εναλλαγής οπιοειδών [Indelicato and Portenoy, 2002. Vadalouca A et al, 2008. Mercadante and Caraceni, 2011].

Θα μπορούσε επίσης να λεχθεί ότι ένας ακόμη λόγος που μπορεί να ερμηνεύσει τα αντιφατικά αποτελέσματα αναφορικά με την απαντητικότητα του νευροπαθητικού πόνου στα οπιοειδή είναι η διαφορετική τιτλοποίηση που έλαβε χώρα στις εκάστοτε μελέτες. Έχει υποστηριχθεί η άποψη ότι, δεδομένης της μεγάλης διακύμανσης της απάντησης στα οπιοειδή μεταξύ των ασθενών, ακόμη και για τον ίδιο τύπο πόνου, τα οπιοειδή θα πρέπει να τιτλοποιούνται μέχρι να επιτευχθεί ικανοποιητική ανακούφιση του πόνου ή μέχρι να προκύψουν μη ανεκτές ανεπιθύμητες ενέργειες. Η εμφάνιση ανεπιθύμητων ενεργειών «εξασφαλίζει» ότι το φάρμακο έχει φθάσει στο σημείο δράσης του, αν και κάτι τέτοιο δεν είναι πάντοτε ο κανόνας

[Cleeland CS et al, 1986. Twycross RG, 1988. Portenoy RK et al, 1990. Dellemijn and Vecht, 1996]. Έτσι, το ενδεχόμενο απάντησης του νευροπαθητικού πόνου σε υψηλότερες δόσεις παραμένει ανοικτό και, όπως προαναφέρθηκε, υπάρχουν μελέτες που υποδεικνύουν κάτι τέτοιο.

Όταν συζητούμε τη χρήση των οπιοειδών στο νευροπαθητικό καρκινικό πόνο, ένας σημαντικός παράγοντας που δεν πρέπει να μας διαφεύγει είναι η πιθανότητα πρόκλησης υπεραλγησίας από τα οπιοειδή, κάτι που ενδέχεται να περιπλέξει τη διάγνωση του νευροπαθητικού πόνου [Doverty M et al, 2001. Liang DY et al, 2006. Wild D, 2010. Lee M et al, 2011]. Ως επαγόμενη από τα οπιοειδή υπεραλγησία ορίζεται η κατάσταση ευαισθητοποίησης των αλγοϋποδοχέων που προκαλείται από την έκθεση σε οπιοειδή. Έτσι, μία παράδοξη εικόνα που μπορεί να συναντήσουμε είναι εκείνη ενός ασθενούς που λαμβάνει οπιοειδή και εμφανίζει μια παράδοξη απάντηση με αύξηση της ευαισθησίας σε κάποια επώδυνα ερεθίσματα. Ο πόνος που εμφανίζεται με αυτό τον τρόπο μπορεί να είναι όμοιος με τον προϋπάρχοντα πόνο ή μπορεί να έχει διαφορετικούς χαρακτήρες. Θα πρέπει να τον υποψιαζόμαστε σε ασθενείς με νευροπαθητικό πόνο που εμφανίζουν μείωση της αποτελεσματικότητας των λαμβανόμενων οπιοειδών απουσία εξέλιξης της υποκείμενης νόσου, ειδικά όταν ο ασθενής αναφέρει πόνο που δεν μπορεί να εξηγηθεί ή διάχυτη αλλοδυνία που δε σχετίζεται με τον αρχικό πόνο και δεν μπορεί να οριστεί ποιοτικά με ακρίβεια, καθώς και όταν ο πόνος επιδεινώνεται με την αύξηση της δόσης των οπιοειδών. Η εικόνα μπορεί να μοιάζει πολύ με τον πόνο που εμφανίζεται μετά από απόσυρση των οπιοειδών καθώς η νευροβιολογία αυτών των δύο καταστάσεων είναι παρόμοια. Βέβαια, η πλήρης κλινική σημασία αυτού του φαινομένου παραμένει αδιευκρίνιστη [Fishbain DA et al, 2009. Tompkins and Campbell, 2011. Brush DE, 2012. Low Y et al, 2012].

Η υποκείμενη παθοφυσιολογία της επαγόμενης από τα οπιοειδή υπεραλγησίας θεωρείται ότι σχετίζεται με νευροπλαστικές μεταβολές στο περιφερικό και κεντρικό νευρικό σύστημα που οδηγούν σε ευαισθητοποίηση μονοπατιών ευόδωσης του πόνου και φαίνεται να είναι νευροβιολογικά πολυπαραγοντική. Στους πιθανούς μηχανισμούς ενδέχεται να συμμετέχουν το κεντρικό γλουταμινεργικό σύστημα, οι νωτιαίες δυνορφίνες, το κατιόν σύστημα ευόδωσης του πόνου, γενετικοί μηχανισμοί, μειωμένη επαναπρόσληψη διεγερτικών νευροδιαβιβαστών, η μικρογλοία, οι υποδοχείς Toll-like κ.λπ. [Angst and Clark, 2006. Chu LF et al, 2008. Hutchinson MR et al, 2011]. Μάλιστα, έχει προταθεί ότι η αντοχή στα οπιοειδή και η ανάπτυξη υπεραλγησίας από οπιοειδή μοιράζονται κοινούς μηχανισμούς, κυρίως εκείνους που αφορούν την

ενεργοποίηση του κεντρικού γλουταματεργικού συστήματος [Mao J et al, 1995a and 1995b. Mao J, 1999. Silverman S, 2009].

Για την αντιμετώπιση της επαγόμενης από τα οπιοειδή υπεραλγησίας έχει προταθεί η ελάττωση της δόσης του οπιοειδούς ή η σταδιακή διακοπή του, η αλλαγή οπιοειδούς (η μεθαδόνη προτείνεται ως οπιοειδές με ιδιότητες που μπορούν να προλάβουν ή να μειώσουν την επαγόμενη από τα οπιοειδή υπεραλγησία, όπως και η βουπρενορφίνη) και η προσθήκη φαρμάκων με δράση τροποποιητή των υποδοχέων NMDA (π.χ. κεταμίνη) ή ΜΣΑΦ (που μπορούν να ανταγωνιστούν, εμμέσως, τη δράση των NMDA υποδοχέων στο ΚΝΣ). Έχει προταθεί επίσης η χορήγηση εξαιρετικά χαμηλών δόσεων κάποιου ανταγωνιστή των οπιοειδών, όπως η ναλτρεξόνη. Η θεωρία πίσω από αυτή την προτεινόμενη πρακτική είναι ότι οι εξαιρετικά χαμηλές δόσεις των οπιοειδών μπορούν να προκαλέσουν διέγερση του νευρώνα, ενώ οι φαρμακολογικές δόσεις τους έχουν τη γνωστή ανασταλτική δράση (που μπορεί να «καλύψει» τη διεγερτική δράση τους η οποία όμως, σε κάποιο βαθμό, «ανταγωνίζεται» τη φαρμακολογική δράση τους). Η διεγερτική δράση μπορεί να οφείλεται σε δράση σε μη κλασικούς υποδοχείς των οπιοειδών, οι οποίοι κινητική ταχέως κορεσμού. Έτσι, η συγχορήγηση ανταγωνιστή των οπιοειδών σε εξαιρετικά χαμηλές δόσεις μπορεί, θεωρητικά, να αποκλείσει τη διεγερτική δράση των οπιοειδών σε αυτούς τους υποδοχείς. Βέβαια, αυτή η πρακτική μένει να αποδειχθεί ότι μπορεί να αποτρέψει ή να μειώσει την προκαλούμενη από τα οπιοειδή υπεραλγησία [Crain and Shen, 1990. Crain and Shen, 2000. Malmberg and Yaksh, 1992b. Yaksh and Malmberg, 1993. Mao J, 2002b. Hutchinson MR et al, 2011. Lee M et al, 2011]. Το πρώτο βήμα, φυσικά, θα πρέπει να είναι η διάκριση της επαγόμενης από τα οπιοειδή υπεραλγησίας από την ανάπτυξη αντοχής στη δράση του οπιοειδούς έτσι ώστε να αποφευχθεί η αύξηση της δόσης του οπιοειδούς η οποία, στην περίπτωση της υπεραλγησίας από οπιοειδή, ενδέχεται να επιδεινώσει την κλινική εικόνα (κάτι που μπορεί να χρησιμοποιηθεί για σκοπούς διαφορικής διάγνωσης αυτού του τύπου πόνου).

Τέλος, η εικόνα αναφορικά με τη χρήση των οπιοειδών στο νευροπαθητικό καρκινικό πόνο περιπλέκεται από κάποια δεδομένα σε πειραματόζωα που δείχνουν αύξηση του νεοπλάσματος, αυξημένη επίπτωση μεταστάσεων και μειωμένη επιβίωση. Ωστόσο, τα διαθέσιμα δεδομένα είναι εν μέρει αντιφατικά και σίγουρα δεν είναι αρκετά για να αλλάξουν την καθιερωμένη χρήση των οπιοειδών στον καρκινικό πόνο [Afsharimani B et al, 2011].

Όταν επιχειρούμε να μελετήσουμε την αποτελεσματικότητα των οπιοειδών σε ζωικά μοντέλα πειραματικού νευροπαθητικού πόνου, πρέπει να έχουμε κατά νου ότι

τα ειδικά χαρακτηριστικά του κάθε μοντέλου μπορεί να επηρεάζουν τα χαρακτηριστικά ευαισθησίας στα οπιοειδή, δυσκολεύοντας τη γενίκευση των συμπερασμάτων. Τα υπάρχοντα δεδομένα, πράγματι, δείχνουν ετερογένεια στις απαντήσεις των οπιοειδών σε τέτοια μοντέλα [Bennett and Xie, 1988. Yamamoto and Mizuguchi, 1992. Desmeules JA et al, 1993. Puke and Wiesenfeld-Hallin, 1993. Yu W et al, 1997]. Ιδιαίτερα σημαντικό είναι το γεγονός ότι τα ζωικά μοντέλα νευροπαθητικού πόνου εκτιμούν κατά κανόνα μία μόνο συνιστώσα του πόνου, ήτοι εκείνη της αλγαισθησίας (της «βλαβαισθησίας») και όχι το σύνολο των συνιστωσών που αποτελούν την εμπειρία του πόνου στον άνθρωπο. Για το λόγο αυτό, θα πρέπει να διατηρούμε κριτική στάση απέναντι στις γενικεύσεις και τα συμπεράσματα που βασίζονται σε ζωικά μοντέλα και αφορούν τον πόνο στον άνθρωπο. Εξάλλου, οι διαφορές στην απαντητικότητα των οπιοειδών στο νευροπαθητικό πόνο που προκύπτουν από τέτοια μοντέλα ενδέχεται να οφείλονται στη δυσκολία αντιστοίχησης του μοντέλου με την πραγματική εμπειρία του νευροπαθητικού πόνου στον άνθρωπο και τα εκάστοτε μεθοδολογικά προβλήματα που προκύπτουν στην προσπάθεια εφαρμογής τέτοιων αντιστοιχήσεων [Fields HL, 1991. Dellemijn P, 1999]. Πράγματι, οι περισσότερες μελέτες σε πειραματόζωα αξιολογούν το προκαλούμενο αποτέλεσμα που έχει ένα οπιοειδές σε απαντήσεις απόσυρσης του άκρου σε επώδυνο ερέθισμα, στην αυτόματη συμπεριφορά και προσοχή του πειραματόζωου. Ωστόσο, οι προκαλούμενες από τα οπιοειδή συμπεριφορές δεν αντανακλούν απαραίτητα την αναλγητική δράση του οπιοειδούς αλλά και πρόσθετους παράγοντες που σχετίζονται με το μοντέλο, όπως την ποιότητα της πρόκλησης του εξαρτημένου αντανακλαστικού, τη σωματική εξάρτηση, τη σοβαρότητα του πόνου κ.λπ. Χαρακτηριστικά, η αξιολόγηση της αλγαισθησίας με μεθόδους όπως είναι η δοκιμασία της θερμής πλάκας είναι εξαιρετικά διαφορετική από τα συμπεριφορικά πειράματα με αυτοτομή ή λήψη αναλγητικού, κάτι που μπορεί να οδηγήσει σε διαφορετικά συμπεράσματα αναφορικά με την αποτελεσματικότητα των οπιοειδών στο νευροπαθητικό πόνο [Xu XJ et al, 1993. Kupers and Gybels, 1995. Dellemijn P, 1999].

Γενικά, έχει υποστηριχθεί ότι σε ορισμένες περιπτώσεις ο καρκινικός πόνος μπορεί να ανακουφιστεί αποκλειστικά με τη χρήση επικουρικών φαρμάκων, χωρίς οπιοειδή. Αυτό ίσως να είναι εφικτό σε περιπτώσεις κατά τις οποίες η νεοπλασία αναπτύσσεται σε ιστούς όπως οι ορογόνοι υμένες, το περιόστεο, το δέρμα, οι μυϊκές περιτονίες και η αρθρική κάψα όπου λαμβάνει χώρα ευαισθητοποίηση των νευρικών απολήξεων από την τοπική επελευθέρωση ουσιών όπως οι προσταγλανδίνες (Ventafridda V et al, 1987). Ωστόσο, η δυναμική φύση του καρκίνου και η πιθανή αποτελεσματικότητα των οπιοειδών και σε αυτές τις περιπτώσεις πόνου καθιστούν τη

δοκιμή των οπιοειδών απαραίτητη στον καρκινικό πόνο. Ίσως σε αυτές τις περιπτώσεις θα μπορούσε να αμφισβητηθεί η χρήση τους ως θεραπεία πρώτης γραμμής αλλά, επί του παρόντος, δεν μπορούν να γίνουν τέτοιες συστάσεις βασιζόμενες σε δεδομένα. Επιπλέον, η συγχορήγηση ασθενών οπιοειδών με μη-οπιοειδή αναλγητικά (συμπεριλαμβανομένων των επικουρικών αναλγητικών) μπορεί να αυξήσει σημαντικά την αποτελεσματικότητα έναντι της μονοθεραπείας επιτρέποντας τη χρήση μικρότερων δόσεων και μειώνοντας την πιθανότητα εκδήλωσης κάποιων ανεπιθύμητων ενεργειών που σχετίζονται με υψηλότερες δόσεις ή με χρήση πιο ισχυρών οπιοειδών [Beaver WT, 1984]. Πράγματι, σε παλαιότερη μελέτη επικύρωσης της αναλγητικής ικανότητας της κλίμακας του WHO, οι χρονικές περίοδοι χωρίς ανεπιθύμητες ενέργειες ήταν μεγαλύτερες σε ασθενείς υπό ασθενή οπιοειδή ή υπό μη-οπιοειδή αναλγητικά σε σύγκριση με τους ασθενείς υπό ισχυρά οπιοειδή [Ventafridda V et al, 1987].

Συνολικά, εντυπωσιάζει το γεγονός ότι η διαθέσιμη βιβλιογραφία που υποστηρίζει τη χρήση των οπιοειδών για την ανακούφιση του καρκινικού πόνου (γενικά) είναι ιδιαίτερα πτωχή και η χρήση των οπιοειδών στηρίζεται σε μεγάλο βαθμό στην εμπειρία που έχουμε αποκομίσει από τη χρήση τους, σε κατευθυντήριες οδηγίες και σε συναινετικές οδηγίες ειδικών. Για παράδειγμα, η μορφίνη χρησιμοποιείται εδώ και 25 χρόνια ως φάρμακο πρώτης γραμμής για την αντιμετώπιση του καρκινικού πόνου μέτριας έως ισχυρής έντασης, και η χρήση της αυτή σχετίζεται περισσότερο με την εξοικείωση, τη διαθεσιμότητα, το χαμηλό κόστος και τη διαθεσιμότητά της, παρά σε δεδομένα που υποδεικνύουν την ανωτερότητά της έναντι άλλων ισχυρών οπιοειδών [Wiffen and McQuay, 2007. Caraceni A et al, 2011. Caraceni A et al, 2012]. Τέλος, υπάρχουν ενδείξεις ότι τα οπιοειδή μπορεί να επηρεάζουν την ένταση του πόνου αλλά όχι τη συναισθηματική συνιστώσα του [Gracely RH et al, 1979] αν και, όπως προαναφέραμε, άλλες μελέτες υποστηρίζουν το αντίθετο [Dworkin RH et al, 2005]. Τα παραπάνω, σε συνδυασμό με την προβληματική, σε αρκετές χώρες, διαθεσιμότητα των οπιοειδών περιπλέκουν τη χρήση τους στο νευροπαθητικό καρκινικό πόνο καθιστώντας αναγκαία την αναζήτηση εναλλακτικών ή, έστω, συμπληρωματικών θεραπειών για την αποτελεσματική ανακούφιση αυτού του τύπου πόνου [Cherny NI et al, 2010]. Πάντως, η Ελληνική Εταιρεία Θεραπείας Πόνου και Παρηγορικής Φροντίδας προτείνουν τη χρήση των οπιοειδών ως θεραπεία πρώτης γραμμής για την αντιμετώπιση του χρόνιου νευροπαθητικού πόνου στον καρκίνο και ως θεραπεία τρίτης γραμμής (οξυκοδόνη και βουπρενορφίνη) για την αντιμετώπιση του νευροπαθητικού πόνου μετά από χημειοθεραπεία [Vadalouca A et al, 2013].

7.3 Επικουρικά φάρμακα (adjuvants)

Επί του παρόντος, για την αντιμετώπιση του νευροπαθητικού πόνου στον καρκίνο χρησιμοποιούνται στην πράξη διάφορα αντιεπιληπτικά ή αντικαταθλιπτικά, καθώς και η τραμαδόλη, αν και τα σχετικά δεδομένα είναι περιορισμένα [Caraceni A et al, 2004. Vondracek P et al, 2009. Mitra and Jones, 2010. Bennett MI, 2011. Matsuoka H et al, 2012. Mishra S et al, 2012. Jongen JLM et al, 2013]. Παρά τη σχετική έλλειψη δεδομένων, η χρήση αυτών των φαρμάκων έχει συμπεριληφθεί σε κατευθυντήριες οδηγίες, συνήθως ως προσθήκη στα χορηγούμενα οπιοειδή [SIGN 2008. Ripamonti CI et al, 2011. Virizuella JA et al, 2012]. Φαίνεται ότι, στο νευροπαθητικό καρκινικό πόνο, ο NNT (αριθμός ασθενών που πρέπει να λάβουν θεραπεία ώστε να ανακουφιστεί ικανοποιητικά ένας ασθενής) είναι μεγαλύτερος για τα φάρμακα αυτά σε σχέση με το μη-καρκινικό νευροπαθητικό πόνο (και, αντίστοιχα, ο NNH, ήτοι ο αριθμός των ασθενών που πρέπει να λάβει το φάρμακο ώστε ένας από αυτούς να εκδηλώσει ανεπιθύμητη ενέργεια, είναι μικρότερος στην περίπτωση του καρκίνου σε σύγκριση με το μη-καρκινικό νευροπαθητικό πόνο) [Bennett MI, 2011]. Άλλα «επικουρικά» φάρμακα που ενδέχεται να έχουν κάποια θέση στη θεραπεία του νευροπαθητικού πόνου στον καρκίνο είναι τα διφωσφονικά, η κλονιδίνη, τα τοπικά αναισθητικά, οι ανταγωνιστές των υποδοχέων NMDA, αγωνιστές των υποδοχέων GABA, τα κορτικοστεροειδή και ορισμένοι τοπικοί παράγοντες, όπως η καψαϊκίνη [Khan MIA et al, 2011].

Παλαιότερη μελέτη είχε επισημάνει ότι η χρησιμότητα των μη-οπιοειδών αναλγητικών (συμπεριλαμβανομένων των επικουρικών φαρμάκων του τύπου των αντικαταθλιπτικών και των αντιεπιληπτικών) περιορίζεται με την πάροδο του χρόνου κυρίως εξαιτίας των ανεπιθύμητων ενεργειών που προκύπτουν από τη χρήση τους [Ventafridda V et a;, 1987]. Ωστόσο, έκτοτε, η ανάπτυξη νέων επικουρικών φαρμάκων με αποδεκτό και τεκμηριωμένο προφίλ ασφάλειας φαίνεται να έχει αλλάξει αυτή την εικόνα

Τα **αντικαταθλιπτικά** φαίνεται να είναι πιο αποτελεσματικά σε νευροπαθητικό πόνο με δυσαισθησία και καυσαλγία, και η αναλγητική τους δράση εκδηλώνεται εντός 1-2 ημερών και σε δόσεις συνήθως χαμηλότερες από εκείνες που απαιτούνται για αντικαταθλιπτική δράση. Σε αυτή την κατηγορία συγκαταλέγονται τα τρικυκλικά αντικαταθλιπτικά (TCAs), οι εκλεκτικοί αναστολείς επαναπρόσληψης σεροτονίνης (SSRIs), οι διπλοί αναστολείς επαναπρόσληψης σεροτονίνης και νοραδρεναλίνης (SNRIs), οι αναστολείς επαναπρόσληψης νοραδρεναλίνης και ντοπαμίνης (NDRIs) και άλλοι τύποι με διαφορετικούς μηχανισμούς δράσης για τους

οποίους δεν υπάρχουν ακόμη δεδομένα όσον αφορά τη χρήση τους στο νευροπαθητικό πόνο.

- Τα TCAs αναστέλλουν την επαναπρόσληψη της σεροτονίνης και της νορεπινεφρίνης, τροποποιούν τη λειτουργία των διαύλων νατρίου στην περιφέρεια και μπορούν να ανταγωνίζονται τη δράση των υποδοχέων NMDA. Με τη δράση τους ενισχύουν την αναστολή της μετάδοσης των ερεθισμάτων στα γάγγλια της οπίσθιας ρίζας και μειώνουν την περιφερική ευαισθητοποίηση. Έχει προταθεί ότι τα TCAs μπορεί να ασκούν άμεση αναλγητική δράση [Sanchez and Hyttel, 1999. Beydoun and Backogna, 2003. Chong and Bajwa ZH, 2003]. Η αποτελεσματικότητά τους έχει δειχθεί σε διάφορα σύνδρομα νευροπαθητικού πόνου αλλά τα δεδομένα που αφορούν ειδικά τον καρκινικό νευροπαθητικό πόνο είναι ελάχιστα [Max MB, 1995. McQuay HJ et al, 1996. Sindrup SH et al, 1999. Berger A et al, 2006. Saarto and Wiffen, 2007. Laird B et al, 2008]. Συγκεκριμένα, μελέτες για την αμιτριπτυλίνη και τη νορτριπτυλίνη σε ασθενείς με νευροπαθητικό καρκινικό πόνο έδειξαν μόλις μέτριο αναλγητικό αποτέλεσμα των δύο αυτών παραγόντων [Hammack JE et al, 2002. Mercadante S et al, 2002]. Επιπλέον, η αμιτριπτυλίνη δεν ήταν καλύτερη από το εικονικό φάρμακο για την πρόληψη των επαγόμενων από τη χημειοθεραπεία νευροπαθητικών συμπτωμάτων [Kautio AL et al, 2009]. Η χρήση αυτών των παραγόντων περιορίζεται εξαιτίας του προφίλ ασφαλείας τους, το οποίο είναι προβληματικό, ιδιαίτερα για τους ηλικιωμένους ασθενείς. Στις συχνότερες ανεπιθύμητες ενέργειές τους συγκαταλέγονται η ξηροστομία, η δυσκοιλιότητα, η ορθοστατική υπόταση, η αύξηση βάρους και, λιγότερο συχνά, η επίσχεση ούρων. Σε μια μεγάλη μελέτη, τα TCAs σχετίστηκαν με 2,3 φορές υψηλότερο κίνδυνο για έμφραγμα του μυοκαρδίου και με 1,7 φορές αύξηση της συνολικής θνησιμότητας σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο [Cohen HW et al, 2000. Beniczky S et al, 2005]. Τα TCAs προτείνονται από την Ελληνική Εταιρεία Θεραπείας Πόνου και Παρηγορικής Φροντίδας ως θεραπεία δεύτερης γραμμής για την αντιμετώπιση του νευροπαθητικού πόνου στον καρκινοπαθή και ως θεραπεία τρίτης γραμμής για τον νευροπαθητικό πόνο μετά από χημειοθεραπεία [Vadalouca A et al, 2013].
- Οι SSRIs γίνονται, γενικά, καλύτερα ανεκτοί από τα TCAs. Αν και για κάποιους από αυτούς (παροξετίνη, σιταλοπράμη) υπάρχουν ενδείξεις αποτελεσματικότητας στο νευροπαθητικό πόνο, τα δεδομένα που αφορούν το νευροπαθητικό πόνο στον καρκίνο είναι περιορισμένα και η χρήση τους δεν αποτελεί ρουτίνα [Paice JA, 2003]. Βέβαια, η χρήση της φλουοξετίνης, σε δόσεις που μπορούν να φθάνουν τα 80 mg/ημέρα έχει συμπεριληφθεί στις κατευθυντήριες οδηγίες της ESMO

(European Society of Medical Oncology) και της SEOM (Spanish Society of Medical Oncology) για την αντιμετώπιση του καρκινικού νευροπαθητικού πόνου [Jost & Roila, 2009. Ripamonti CI et al, 2011. Virizuela JA et al, 2012]. Η NeuPSIG (Neuropathic Pain Special Interest Group) της IASP (International Association for the Study of Pain) σχολίασε τις οδηγίες της ESMO λέγοντας ότι η φλουοξετίνη έχει αποδειχθεί αποτελεσματική στον άνθρωπο μόνον σε περιπτώσεις περιφερικού νευροπαθητικού πόνου με συννοσηρή κατάθλιψη, ενώ η υψηλή δοσολογία που προτάθηκε δεν έχει μελετηθεί σε ασθενείς με νευροπαθητικό πόνο και μπορεί να αποδειχθεί προβληματική όταν γίνεται συγχορήγηση με άλλα κοινώς χορηγούμενα φάρμακα για τον καρκινικό και νευροπαθητικό πόνο τα οποία επηρεάζουν την επαναπρόσληψη της σεροτονίνης, όπως είναι η τραμαδόλη, με αύξηση της πιθανότητας εκδήλωσης σεροτονινεργικού συνδρόμου [Attal N and NeuPSIG, 2010].

- Από τους SNRIs, η βενλαφαξίνη και η ντουλοξετίνη έχουν δοκιμαστεί στη θεραπεία του νευροπαθητικού πόνου, συμπεριλαμβανομένου του καρκινικού, με ενθαρρυντικά αποτελέσματα. Η ντουλοξετίνη έχει λάβει έγκριση για χρήση στον διαβητικό περιφερικό νευροπαθητικό πόνο. Και τα δύο φάρμακα έχουν τεκμηριωμένο προφίλ ασφάλειας, ενώ ίσως να έχουν ιδιαίτερη θέση στη θεραπεία ασθενών με νευροπαθητικό πόνο και συνυπάρχουσα κατάθλιψη. Σε πρόσφατη μελέτη, η ντουλοξετίνη παρουσίασε ενθαρρυντικά αποτελέσματα για την αντιμετώπιση της επαγόμενης από τη χημειοθεραπεία επώδυνης περιφερικής νευροπάθειας, αν και η αποτελεσματικότητά της ήταν οριακά καλύτερη εκείνης του εικονικού φαρμάκου [Durand and Goldwasser, 2002. Tasmuth T et al, 2002. Sindrup SH et al, 2003. Rowbotham MC et al, 2004. Wernicke JF et al, 2004. Kajdasz DK et al, 2007. Saarto and Wiffen, 2007. Lunn MP et al, 2009. Skljarevski V et al, 2009. Arm and Yousef, 2010. Watson CP et al, 2011. Matsuoka H et al, 2012. Takenaka M et al, 2012. Smith EL et al, 2013]. Η ντουλοξετίνη προτείνεται από την Ελληνική Εταιρεία Θεραπείας Πόνου και Παρηγορικής Φροντίδας ως θεραπεία δεύτερης γραμμής για το νευροπαθητικό πόνο στον καρκίνο και ως θεραπεία πρώτης γραμμής για το νευροπαθητικό πόνο μετά από χημειοθεραπεία. Η βενλαφαξίνη προτείνεται ως θεραπεία δεύτερης γραμμής για την αντιμετώπιση του νευροπαθητικού πόνου μετά από χημειοθεραπεία [Vadalouca A et al, 2013].
- Όσον αφορά τους NDRIs, η βουπροπιόνη έχει μελετηθεί σε ασθενείς με περιφερικό και κεντρικό νευροπαθητικό πόνο όπου επέδειξε ανωτερότητα από το εικονικό φάρμακο. Το προφίλ ασφάλειάς της είναι ενδιαφέρον καθώς δε σχετίζεται με κάποιες από τις κοινές ανεπιθύμητες ενέργειες των SSRIs και SNRIs, όπως είναι η

σεξουαλική δυσλειτουργία και η αύξηση βάρους. Περισσότερα δεδομένα απαιτούνται για τη χρήση της στη θεραπεία του νευροπαθητικού πόνου στην κλινική πράξη [Semenchuk MR et al, 2001. Shah and Moradimehr, 2010].

Τα **αντιεπιληπτικά** φαίνεται να έχουν καλύτερη δράση σε διαξιφιστικό νευροπαθητικό πόνο και νευροπαθητικό πόνο με χαρακτηριστικά «ηλεκτρικού ρεύματος». Η χρήση τους στη θεραπεία του νευροπαθητικού πόνου βασίστηκε στην ικανότητα αυτών των φαρμάκων να καταστέλλουν τη νευρωνική διεγερσιμότητα. Αν και ο όρος «αντιεπιληπτικά» είναι παραπλανητικός, καθώς τα φάρμακα αυτά είναι αποτελεσματικά και σε άλλες καταστάσεις (όπως είναι η γενικευμένη αγχώδης διαταραχή), οι διάφορες εναλλακτικές ονοματολογίες που έχουν προταθεί, όπως «σταθεροποιητικά της μεμβράνης» (προσοχή: δεν είναι όλα τα αντιεπιληπτικά σταθεροποιητές της μεμβράνης), δεν έχουν επικρατήσει ακόμα και τα φάρμακα αυτά συνεχίζουν να κατατάσσονται στην κατηγορία «αντιεπιληπτικά», γεγονός που μπορεί να προκαλεί δισταγμό στη συνταγογράφησή τους από τους ιατρούς και προβληματισμό στους ασθενείς που καλούνται να λάβουν ένα φάρμακο που προορίζεται για μια νόσο, όπως είναι η επιληψία, η οποία εξακολουθεί να συνοδεύεται από κάποιου βαθμού στιγματισμό. Δεδομένων των διαφορετικών και, συχνά, πολλαπλών μηχανισμών δράσεις των αντιεπιληπτικών, η αποτυχία ενός τέτοιου φαρμάκου δεν προδικάζει αποτυχία και ενός επόμενου [Dworkin RH et al, 2003. Vadalouca A et al, 2006. Bialer M, 2012. Vargas-Espinosa ML et al, 2012. Chen and Mao, 2013].

Τα πρώτα αντιεπιληπτικά που χρησιμοποιήθηκαν για την αντιμετώπιση του νευροπαθητικού πόνου ήταν η φαινυτοΐνη και η καρβαμαζεπίνη. Η τελευταία εξακολουθεί να αποτελεί θεραπεία πρώτης γραμμής για τη νευραλγία του τριδύμου αν και υπάρχει μια τάση για χρήση της μόνο σε περιστατικά ανθεκτικά σε άλλα, καλύτερα ανεκτά, αντιεπιληπτικά. Το δυναμικό αλληλεπίδρασής της με άλλα φάρμακα και η εμφάνιση νέων αντιεπιληπτικών που γίνονται καλύτερα ανεκτά έχουν περιορίσει τη χρήση της [Wiffen PJ et al, 2011. Votrubec and Thong, 2013].

Τα πλέον χρησιμοποιούμενα αντιεπιληπτικά για την αντιμετώπιση του νευροπαθητικού πόνου σήμερα είναι η γκαμπαπεντίνη και η πρεγκαμπαλίνη. Η γκαμπαπεντίνη διαθέτει πλήθος δεδομένων αναφορικά με την αποτελεσματικότητά της στο νευροπαθητικό πόνο, με τουλάχιστον 8 δημοσιευμένες τυχαιοποιημένες ελεγχόμενες μελέτες της στο νευροπαθητικό πόνο, και έχει λάβει έγκριση για χρήση στον περιφερικό νευροπαθητικό πόνο όπως είναι η μεθερπητική νευραλγία και η επώδυνη διαβητική νευροπάθεια Έχει μελετηθεί, μεταξύ άλλων, στη θεραπεία της μεθερπητικής νευραλγίας, της επώδυνης διαβητικής νευροπάθειας, των μεικτών

συνδρόμων νευροπαθητικού πόνου, στον πόνο του μέλους-φάντασμα, στον πόνο μετά από τραυματισμό του νωτιαίου μυελού, σε περιφερικές νευροπάθειες και στον καρκινικό νευροπαθητικό πόνο. Ειδικά για τον τελευταίο, έχουν δημοσιευτεί τουλάχιστον 2 τυχαιοποιημένες, ελεγχόμενες μελέτες στις οποίες η γκαμπαπεντίνη αποδείχθηκε αποτελεσματική για την ανακούφιση του νευροπαθητικού πόνου στον καρκίνο. Επίσης, μια συστηματική ανασκόπηση της αποτελεσματικότητας των αντιεπιληπτικών ή των αντικαταθλιπτικών όταν αυτά προστίθενται στα οπιοειδή κατά την αντιμετώπιση του καρκινικού πόνου έδειξε αποτελεσματικότητα αυτών, με τα περισσότερα δεδομένα να υποστηρίζουν τη χρήση της γκαμπαπεντίνης. Η γκαμπαπεντίνη, σε χαμηλή δόση και σε συνδυασμό με χαμηλή δόση ιμιπραμίνης, ως επικουρικά φάρμακα στη θεραπεία με οπιοειδή σε ασθενείς με καρκίνο, οδήγησαν σε σημαντική μείωση του νευροπαθητικού πόνου και των σοβαρών ανεπιθύμητων ενεργειών. Παρόμοια αποτελέσματα αναφέρθηκαν και για τη χρήση της γκαμπαπεντίνης στα πλαίσια της αναλγητικής κλίμακας του WHO στη θεραπεία του καρκινικού νευροπαθητικού πόνου, όπου η γκαμπαπεντίνη χρησιμοποιήθηκε μόνη της ή σε συνδυασμό με δεξαμεθαζόνη. Η χρήση της γκαμπαπεντίνης στον καρκινικό πόνο μπορεί να έχει κι άλλα πλεονεκτήματα καθώς ο συνδυασμός της με οπιοειδή βελτίωσε παραμέτρους όπως ο ύπνος, οι καθημερινές δραστηριότητες, η διάθεση και η ποιότητα ζωής, οδηγώντας και σε μείωση της δόσης της μορφίνης, ενώ ίσως να έχει θέση και στην αντιμετώπιση άλλων συμπτωμάτων σε αυτούς τους ασθενείς (π.χ. μυόκλονος) [Caraceni A et al, 1999. Devulder J et al, 2001. Mercadante S et al, 2001. Ross JR, 2001. Pelham A et al, 2002. Caraceni A et al, 2004. Lossignol DA et al, 2004. Gilron I et al, 2005. Ross JR et al, 2005. Keskinbora K et al, 2007. Tsavaris N et al, 2008. Mishra SH, 2009. Arai YC et al, 2010. Bar Ad V, 2010. Dy SM, 2010. Moore RA et al, 2011. Mishra S et al, 2012. Vadalouca A et al, 2012. Wiffen PJ et al, 2013]. Η γκαμπαπεντίνη έχει προταθεί από την ΠΑΡΗ.ΣΥ.Α ως θεραπεία δεύτερης γραμμής για την αντιμετώπιση του νευροπαθητικού πόνου στον καρκίνο, συμπεριλαμβανόμενου του νευροπαθητικού πόνου μετά από χημειοθεραπεία [Vadalouca A et al, 2013].

Σχετικά με την πρεγκαμπαλίνη, λεπτομέρειες για τη φαρμακολογία και τις ιδιότητές της παρουσιάζονται παρακάτω. Εν συντομία, αναφορικά με τη χρήση της στην αντιμετώπιση του νευροπαθητικού πόνου, η πρεγκαμπαλίνη έχει λάβει έγκριση για την αντιμετώπιση του περιφερικού και του κεντρικού νευροπαθητικού πόνου στους ενήλικες, με μείωση του πόνου που μπορεί να γίνει αντιληπτή ήδη από τη δεύτερη ημέρα χορήγησης. Τα δεδομένα από τη χρήση της στον καρκινικό νευροπαθητικό πόνο σπανίζουν σε σύγκριση με τα δεδομένα από τη χρήση της σε

άλλους τύπους νευροπαθητικού πόνου. Η πρεγκαμπαλίνη φαίνεται να είναι αποτελεσματική στη θεραπεία του επαγόμενου από τη χημειοθεραπεία νευροπαθητικού πόνου ενώ πρόσφατη μελέτη έδειξε σημαντικά καλύτερη ικανότητα της πρεγκαμπαλίνης να μειώνει τις απαιτήσεις σε μορφίνη σε σύγκριση με την αμιτριπτυλίνη και την γκαμπαπεντίνη στον καρκινικό νευροπαθητικό πόνο [Dworkin RH et al, 2003. Rosenstock J et al, 2004. Moore RA et al, 2009. Vondracek P et al, 2009. Saif MW et al, 2010. Manas A et al, 2011. Mishra S et al, 2012. Bennett MI et al, 2013. Garassino MC et al, 2013]. Η πρεγκαμπαλίνη έχει προταθεί από την ΠΑΡΗ.ΣΥ.Α ως θεραπεία πρώτης γραμμής για την αντιμετώπιση του νευροπαθητικού πόνου στον καρκίνο, συμπεριλαμβανόμενου του νευροπαθητικού πόνου μετά από χημειοθεραπεία [Vadalouca A et al, 2013].

Η λαμοτριγίνη έχει χρησιμοποιηθεί με κάποια επιτυχία σε διάφορα σύνδρομα νευροπαθητικού πόνου αλλά η χρήση της περιορίζεται από την ανάγκη για βραδεία τιτλοποίηση και από την ύπαρξη άλλων, πιο αποτελεσματικών, θεραπειών [Wiffen PJ et al, 2011b].

Διάφορα άλλα αντιεπιληπτικά έχουν δοκιμαστεί για την αντιμετώπιση του νευροπαθητικού πόνου με διφορούμενα αποτελέσματα. Σε αυτά συμπεριλαμβάνονται η τοπιραμάτη, η οξκαρβαμαζεπίνη, η τιαγκαμπίνη, η λεβετιρακετάμη, το βαλπροϊκό νάτριο και η ζονισαμίδη [Hardy JR et al, 2001. Krusz JC, 2003. Bendaly EA et al, 2007. Ettinger and Argoff, 2007. Kothare and Kaleyias, 2008. Holbech JV et al, 2011. Wang and Bai, 2011. Falah M, 2012. Vadalouca A et al, 2012. Jungehulsing GJ et al, 2013. Siniscalchi A et al, 2013. Zhou M et al, 2013]. Τα περισσότερα δεδομένα για αυτά τα φάρμακα προέρχονται από αναφορές περιστατικών και ανοικτού-τύπου μελέτες.

Η **τραμαδόλη**, αν και κατά άλλους κατατάσσεται στα οπιοειδή, διαθέτει φαρμακολογικό προφίλ που τη διαφοροποιεί από αυτή την κατηγορία φαρμάκων. Συγκεκριμένα, η τραμαδόλη είναι ένας αναστολές επαναπρόσληψης σεροτονίνης και νορεπινεφρίνης ο οποίος διαθέτει και ασθενή δράση οπιοειδούς (αγωνιστής των υποδοχέων τύπου μ). Τα υπάρχοντα δεδομένα για τη χρήση της τραμαδόλης στο νευροπαθητικό πόνο είναι ενθαρρυντικά και η τραμαδόλη μόνη της ή σε συνδυασμό με παρακεταμόλη έχει αποδειχθεί αποτελεσματική για τη θεραπεία της μεθερπητικής νευραλγίας, της επώδυνης διαβητικής νευροπάθειας και άλλων συνδρόμων νευροπαθητικού πόνου. Επίσης, έχει δειχθεί ότι η τραμαδόλη διαθέτει καλύτερο λόγο αποτελεσματικότητας στο νευροπαθητικό προς τον αλγαισθητικό πόνο σε σύγκριση με τη μορφίνη. Η τραμαδόλη έχει χρησιμοποιηθεί και στη θεραπεία του καρκινικού νευροπαθητικού πόνου, με αξιόλογα αποτελέσματα και συνοδό βελτίωση της

ποιότητας ζωής των ασθενών. Με βάση τα υπάρχοντα στοιχεία, ο κίνδυνος κατάχρησης και εθισμού στη μακροχρόνια χρήση φαίνεται να είναι μικρός [Harati Y et al, 1998. Sindrup SH et al, 1999. Boureau F et al, 2003. Grond and Sablotzki, 2004. Mattia and Coluzzi, 2005. Hollingshead J et al, 2006. Arbaiza and Vidal, 2007. Christoph T et al, 2007. Freeman R et al, 2007. Leppert W, 2009. Tassinari D et al, 2011]. Η τραμαδόλη έχει προταθεί από την ΠΑΡΗ.ΣΥ.Α ως θεραπεία πρώτης γραμμής (με ή χωρίς παρακεταμόλη) για την αντιμετώπιση του νευροπαθητικού πόνου μετά από χημειοθεραπεία [Vadalouca A et al, 2013].

Η **ταπενταδόλη**, ένας αναστολέας επαναπρόσληψης νοραδρεναλίνης και αγωνιστής των τύπου μ υποδοχέων των οπιοειδών αποτελεί έναν πολλά υποσχόμενο παράγοντα για την αντιμετώπιση του νευροπαθητικού πόνου. Δεδομένα από μελέτες της σε οξύ και χρόνιο μη-καρκινικό πόνο, καθώς και σε νευροπαθητικό πόνο, δείχνουν ότι η ταπενταδόλη μειώνει τις ανάγκες σε οπιοειδή και, ειδικά, τις ανεπιθύμητες ενέργειες των οπιοειδών από το γαστρεντερικό σύστημα. Τα δεδομένα από τη χρήση της στο νευροπαθητικό καρκινικό πόνο απουσιάζουν [Hartrick and Hernandez, 2012. Mendis V, 2012].

Από τα **μη οπιοειδή αναλγητικά** φάρμακα, τα ΜΣΑΦ και η παρακεταμόλη έχουν περιορισμένη χρήση στο νευροπαθητικό πόνο. Βέβαια, στον καρκινικό νευροπαθητικό πόνο που συχνά συνυπάρχει με αλγαισθητικό πόνο, η δοκιμή τους, επί απουσίας αντένδειξης, μάλλον επιβάλλεται. Ενδιαφέρον επίσης παρουσιάζει η δράση των ΜΣΑΦ στο επίπεδο του νωτιαίου μυελού η οποία, μέσω αναστολής της κυκλοοξυγενάσης, μπορεί να βοηθήσει στην αντιμετώπιση του νευροπαθητικού πόνου, ιδιαίτερα στα αρχικά στάδια γένεσης και εγκατάστασής του, ενώ ίσως να έχει και κάποιο ρόλο στην πρόληψη της ανάπτυξης αντοχής στη δράση των οπιοειδών [Malmberg and Yaksh, 1996. Max MB et al, 1998. Yaksh TL et al, 1998. Martin and Eisenbach, 2001. Paice JA, 2003. McNicol E et al, 2005]. Τα εκλεκτικά για την COX-2 ΜΣΑΦ έχουν προταθεί από την ΠΑΡΗ.ΣΥ.Α ως θεραπεία πρώτης γραμμής για την αντιμετώπιση του νευροπαθητικού πόνου στον καρκίνο [Vadalouca A et al, 2013].

Από τους **τοπικούς «αντι-νευραλγικούς» παράγοντες**, η τοπική ξυλοκαΐνη (λιδοκαΐνη), ως επίθεμα (5%) ή γέλη, έχει να επιδείξει θετικά αποτελέσματα στη θεραπεία της μεθερπητικής νευραλγίας και άλλων εστιακών συνδρόμων νευροπαθητικού πόνου. Στο νευροπαθητικό καρκινικό πόνο μπορεί να χρησιμοποιηθεί όταν υφίσταται αλλοδυνία [Colvin L et al, 2006. Cheville AL et al, 2009. Fleming and O'Connor, 2009. Wolff RF et al, 2011. Mick and Correa Illanes, 2012. Ramirez EL, 2012]. Προτείνεται από την ΠΑΡΗ.ΣΥ.Α ως θεραπεία δεύτερης γραμμής για την αντιμετώπιση του νευροπαθητικού πόνου μετά από χημειοθεραπεία [Vadalouca A et

al, 2013]. Το επίθεμα καψαϊκίνης, 8%, είναι ένας άλλος τοπικός παράγοντας αποτελεσματικός σε τύπους νευροπαθητικού πόνου με καυσαλγία, όπως είναι η μεθερπητική νευραλγία. Η χαμηλότερης συγκέντρωσης αλοιφή καψαϊκίνης φαίνεται να μην είναι αποτελεσματική στη θεραπεία του νευροπαθητικού πόνου [Ellison N et al, 1997. Derry and Moore, 2012. Groninger and Schisler, 2012. Derry S et al, 2013]. Η καψαϊκίνη είναι ένας αγωνιστής των διαύλων TRPV1 οι οποίοι, όπως αναφέραμε προγούμενα, παίζουν σημαντικό ρόλο στη γένεση του νευροπαθητικού πόνου. Στην προσπάθεια ανάπτυξης ανταγωνιστών αυτού του διαύλου για την αντιμετώπιση του νευροπαθητικού πόνου, παρά την ύπαρξη κάποιων ενθαρρυντικών δεδομένων, ένα πρόβλημα που προέκυψε κατά τη δοκιμή ενός ανταγωνιστή του διαύλου ήταν η σημαντική αύξηση της θερμοκρασίας του σώματος που αυτός προκάλεσε. Ένας άλλος πιθανός κίνδυνος είναι εκείνος της πρόκλησης βλάβης εξαιτίας της απώλειας της αίσθησης του πόνου από θερμικά ερεθίσματα. Για την παράκαμψη αυτών των προβλημάτων μελετάται η χρήση μορίων που θα στοχεύουν συγκεκριμένες περιοχές ενεργοποίησης αυτών των διαύλων οι οποίες δεν σχετίζονται με την ενεργοποίησή τους από την υψηλή θερμοκρασία. Μία άλλη λύση μπορεί να είναι η τροποποίηση του ουδού ενεργοποίησης του TRPV1 μέσω αναστολής των κινασών που σχετίζονται με αυτό το δίαυλο, όπως η p38 και η PKCε [Swanson DM et al, 2005. Szallasi et al, 2007. Watabiki T et al, 2011. Anand P et al, 2011]. Στην κλινική πράξη, η επαναλαμβανόμενη εφαρμογή χαμηλής δόσης του αγωνιστή των TRPV1, καψαϊκίνης, μπορεί να προκαλέσει απευαισθητοποίηση του διαύλου μέσω φωσφορυλίωσης και εξαρτώμενων από το Ca^{2+} μηχανισμών. Ως ρουτίνα πλέον χρησιμοποιείται η εφαρμογή υψηλών συγκεντρώσεων καψαϊκίνης, η οποία οδηγεί σε ατροφία των περιφερικών απολήξεων, πιθανά λόγω υπερβολικής αύξησης του ενδοκυττάριου ασβεστίου και εκπόλωση της μιτοχονδριακής μεμβράνης (μιτοχονδριακή τοξικότητα). Αυτός ο μηχανισμός μπορεί να εξηγήσει την παρατεταμένη ανακούφιση από τον πόνο μετά από αυτή τη θεραπεία [Touska F et al, 2011. Anand P and Bley K, 2011]. Ωστόσο, η θεραπεία συνοδεύεται από έντονο πόνο, ενώ μένει να αποδειχθεί εάν η προκληθείσα ατροφία της απόληξης του νευρώνα, η οποία είναι και χαρακτηριστικό πολλών νευροπαθειών, ενδέχεται να οδηγήσει ή όχι μελλοντικά σε νευροπαθητικό πόνο σε προδιατεθειμένα άτομα. Ενδιαφέρον παρουσιάζει το γεγονός ότι το διαδερμικό επίθεμα καψαϊκίνης 8% έχει προταθεί από την ΠΑΡΗ.ΣΥ.Α ως θεραπεία πρώτης γραμμής για την αντιμετώπιση του νευροπαθητικού πόνου μετά από χημειοθεραπεία [Vadalouca A et al, 2013].

Τα **κορτικοστεροειδή** μπορεί να χρησιμοποιηθούν όταν υπάρχει νευροπαθητικός πόνος με ενδείξεις πίεσης νεύρου, οίδημα του νευρώνα, μεταστάσεις

στο ΚΝΣ, καθώς και στο μεταστατικό οστικό πόνο. Παρά την απουσία δεδομένων από ελεγχόμενες, τυχαιοποιημένες μελέτες, τα κορτικοστεροειδή χρησιμοποιούνται εδώ και πολλά έτη στη θεραπεία του καρκινικού πόνου, με ιδιαίτερη θέση στο νευροπαθητικό καρκινικό πόνο και στην αντιμετώπιση ορισμένων επιπλοκών της υποκείμενης νόσου [Sindrup and Jensen, 1999. Mercadante SL et al, 2007].

Τα **τοπικά αναισθητικά** σε ενδοφλέβια χορήγηση, σε χαμηλές δόσεις, μπορούν να προσφέρουν κάποιου βαθμού ανακούφιση στο νευροπαθητικό πόνο. Η επισκληρίδια ή ενδορραχιαία χορήγησή τους, ως μονοθεραπεία ή σε συνδυασμό με οπιοειδές, μπορεί να ωφελήσει ασθενείς στους οποίους η συστηματική χορήγηση δεν είναι εφικτή [Wallace MS et al, 1996. Ferrini RL, 2001. Urch and Dickenson, 2008].

Οι **ανταγωνιστές των NMDA υποδοχέων**, όπως είναι η κεταμίνη, η αμανταδίνη, η δεξτρομεθορφάνη κα, ενδεχομένως, το μαγνήσιο, έχουν ειδική δράση στο νευροπαθητικό πόνο λόγω της σημαντικής συμμετοχής των υποδοχέων NMDA στην παθοφυσιολογία του νευροπαθητικού πόνου. Ενώ θα ανέμενε κάποιος ότι, με βάση το μηχανισμό δράσης αυτών των φαρμάκων, η αποτελεσματικότητά τους στο νευροπαθητικό πόνο θα ήταν τουλάχιστο ικανοποιητική, οι αντίστοιχες κλινικές μελέτες δεν είχαν τα αναμενόμενα αποτελέσματα. Βέβαια, ενθαρρυντικά δεδομένα προέκυψαν από τη χρήση της κεταμίνης, μόνης ή σε συνδυασμό με μορφίνη, καθώς και της αμανταδίνης για τον ανθεκτικό στα οπιοειδή νευροπαθητικό καρκινικό πόνο. Ενδέχεται η συγχορήγηση κεταμίνης με μορφίνη να παρέχει συνεργική δράση, ίσως λόγω των διαφορετικών δράσεών τους σε μηχανισμούς όπως το "wind-up" (αυξανόμενη απάντηση του νευρώνα σε επαναλαμβανόμενα ερεθίσματα ίδιας έντασης). Η χρήση τους απαιτεί σχετική εμπειρία λόγω των πιθανών ανεπιθύμητων ενεργειών τους [Javery KB et al, 1996. Pud D et al, 1998. Mercadante S et al, 2000. Mitchell and Fallon, 2002. Okon T, 2007. Zhou HI et al, 2011. Prommer EE, 2012]. Η χορήγηση μαγνησίου, το οποίο γνωρίζουμε ότι μπορεί να «αποκλείσει» το δίαυλο των NMDA υποδοχέων έχει δείξει ικανοποιητικά αποτελέσματα στη θεραπεία του νευροπαθητικού καρκινικού πόνου. Μάλιστα, η χορήγηση μαγνησίου μαζί με ασβέστιο πριν και μετά τη χορήγηση οξαλιπλατίνης έχει αναφερθεί να είναι αποτελεσματική για την πρόληψη της νευροτοξικότητας από αυτό τον παράγοντα, αν και αυτά τα δεδομένα βρίσκονται υπό αμφισβήτηση [Crosby V et al, 2000. Gamelin L et al, 2004. Nikcevich DA et al, 2008. Khattak MA, 2011. Wu Z et al, 2012].

Τα **διφωσφονικά**, όπως προαναφέρθηκε, μπορεί να είναι αποτελεσματικά στον μεταστατικό οστικό πόνο, ο οποίος μπορεί να εμφανίζει και νευροπαθητική συνιστώσα. Τα δεδομένα που αφορούν τη χρήση των διφωσφονικών στη θεραπεία τους αμιγούς νευροπαθητικού πόνου είναι περιορισμένα [Gralow and Tripathy, 2007.

Yanow J et al, 2008]. Για την αντιμετώπιση του μεταστατικού οστικού πόνου έχει χρησιμοποιηθεί και η **καλσιτονίνη** αν και τα υπάρχοντα δεδομένα δεν υποστηρίζουν τη χρήση της παρά μόνο σε εξατομικευμένο επίπεδο και επί αποτυχίας άλλων θεραπειών [Martinez-Zapata MJ et al, 2006. Mercadante and Fulfaro, 2007].

Όπως αναφέρθηκε προηγούμενα, η χορήγηση εξαιρετικά χαμηλών δόσεων **ανταγωνιστών των οπιοειδών**, όπως είναι η ναλτρεξόνη, μαζί με φαρμακολογικές δόσεις οπιοειδών, μπορούν να ενισχύσουν τη δράση των οπιοειδών, με μηχανισμό που αναφέρθηκε παραπάνω στην ενότητα που περιγράφει την επαγόμενη από τα οπιοειδή υπεραλγησία. Μένει να αποδειχθεί εάν η χορήγηση χαμηλών δόσεων ανταγωνιστή οπιοειδών μπορεί να φανεί χρήσιμη στην αντιμετώπιση του νευροπαθητικού πόνου ειδικά όταν συνδυάζεται με άλλες θεραπείες για το νευροπαθητικό πόνο. Επί του παρόντος, η χαμηλή δόση ναλτρεξόνης μελετάται εκτενώς για την αντιμετώπιση της ανοχής στα οπιοειδή, του προκαλούμενου από τα οπιοειδή κνησμού και για την αντιμετώπιση λειτουργικών συνδρόμων πόνου, όπως είναι η ινομυαλγία, ενώ τα σκευάσματα συνδυασμού οπιοειδούς – χαμηλής δόσης ανταγωνιστή οπιοειδούς είναι διαθέσιμα στο εμπόριο αλλά όχι στη χώρα μας [Crain and Shen, 1990. Crain and Shen, 2000. Gowing L et al, 2009. Miller and Hagemann, 2011. Davis M et al, 2013].

Δεδομένου ότι η ενεργοποίηση του συμπαθητικού σκέλους του αυτόνομου νευρικού συστήματος ενδέχεται να εμπλέκεται στη γένεση του νευροπαθητικού πόνου, διάφορες θεραπείες για τον **αποκλεισμό του συμπαθητικού συστήματος** έχουν χρησιμοποιηθεί με ποικίλλουσα αποτελεσματικότητα. Σε αυτές τις θεραπείες συμπεριλαβάνονται οι εκλεκτικοί αγωνιστές των α_2 αδρενεργικών υποδοχέων (π.χ. κλονιδίνη) οι μη εκλεκτικοί ανταγωνιστές των α υποδοχέων, ο περιοχικός αποκλεισμός με χρήση ενδοφλέβιας γουανεθιδίνης, ο αποκλεισμός συμπαθητικού στελέχους κ.λπ. Η κλονιδίνη (κυρίως χορηγούμενη επισκληριδίως) μπορεί να χρησιμοποιηθεί στον καρκινικό νευροπαθητικό πόνο μειώνοντας τα συμπτώματα υπερευαισθησίας στα ερεθίσματα [Eisenbach JC et al, 1995. Kingery WS, 1997. Abram SE, 2000. Day M, 2008].

Από τις διάφορες **άλλες φαρμακευτικές θεραπείες** που έχουν προταθεί για την ανακούφιση του νευροπαθητικού πόνου, η **μπακλοφένη**, ένας αγωνιστής των υποδοχέων GABA-B, μπορεί να είναι αποτελεσματική, πέρα από τους επώδυνους μυϊκούς σπασμούς, και σε μερικές περιπτώσεις νευραλγίας του τριδύμου [Fromm GH, 1989]. Τα **κανναβινοειδή** έχουν ρόλο στα πλαίσια της παρηγορητικής ιατρικής και για την ανακούφιση διαφόρων τύπων πόνου, συμπεριλαμβανομένου του νευροπαθητικού. Η χρήση τους προβλέπεται να αυξηθεί στα προσεχή χρόνια καθώς

αυξάνονται τα δεδομένα ασφάλειας και αποτελεσματικότητάς τους [Lynch and Campbell, 2011. Grotenhermen and Muller-Vahl, 2012].

Ένας άλλος πιθανός στόχος για τη θεραπεία του νευροπαθητικού πόνου είναι ο NGF (nerve growth factor). Έχει δειχθεί ότι αντισώματα που προκαλούν συσσωμάτωση του NGF είναι αποτελεσματικά στο νευροπαθητικό πόνο. Ωστόσο, δεδομένου του τροφικού ρόλου του NGF, υπάρχει η ανησυχία ότι τα χαμηλά επίπεδα του NGF ενδέχεται να προκαλέσουν μεταγραφικές αλλαγές ή/και κυτταρικό θάνατο στους φυσιολογικούς νευρώνες εάν θεωρήσουμε ότι ο NGF είναι απαραίτητος για τη διατήρηση ενός συγκεκριμένου νευρωνικού φαινότυπου [Lane NE et al, 2010].

Συνδυασμοί φαρμακευτικών θεραπειών θα πρέπει να χρησιμοποιούνται σύμφωνα με τις κατευθυντήριες οδηγίες και όταν εξαντλούνται οι επιλογές μονοθεραπείας. Περισσότερα δεδομένα απαιτούνται για τέτοιες θεραπείες συνδυασμού [Vadalouca A et al, 2006. Attal N et al, 2011. Fallon and Laird 2011. Chaparro LE et al, 2012. Pasternak GW, 2012. Nishihara M et al, 2013], αν και πρόσφατα δεδομένα υποστηρίζουν τη χρήση τους η οποία φαίνεται να είναι ο κανόνας στην κλινική πράξη. Καθώς δεν υπάρχει μία θεραπεία που να στοχεύει όλους τους πιθανούς μηχανισμούς, η χρήση συνδυασμών ίσως να κρίνεται εύλογη [Gilron I et al, 2009]. Προφανώς, η αντιμετώπιση του νευροπαθητικού καρκινικού πόνου θα πρέπει να συμπεριλαμβάνει τη δυνατότητα χρήσης θεραπειών της υποκείμενης νόσου (χημειοθεραπεία, ακτινοθεραπεία).

Από τις μεθόδους της «**εναλλακτικής» ιατρικής** για την αντιμετώπιση του νευροπαθητικού πόνου υπάρχουν δεδομένα που υποστηρίζουν κάποιο ρόλο τους, τουλάχιστο για ορισμένες από αυτές, αν και η πτωχή ποιότητα των αντίστοιχων μελετών δεν επιτρέπει την ενσωμάτωση αυτών των θεραπειών σε βασισμένες σε δεδομένα κατευθυντήριες οδηγίες. Θα πρέπει να γίνεται προσεκτική επιλογή των ασθενών καθώς κάποιοι τύποι ασθενών είναι πιο πιθανό να απαντήσουν σε αυτές [Pittler and Ernst, 2008. Cassileth and Keefe, 2010. Running and Turnbeaugh, 2011]. Να σημειωθεί εδώ ότι, από τις μη φαρμακολογικές θεραπείες, η φυσιοθεραπεία (η οποία ανήκει στην κλασική ιατρική και όχι στην εναλλακτική) μπορεί να ενδείκνυται σε ορισμένα περιστατικά νευροπαθητικού πόνου στον καρκίνο προκειμένου να ανακουφίσει επιπλοκές που σχετίζονται με την ακινησία ή άλλες επιπτώσεις της νόσου [Fallon MT, 2013].

Οι **παρεμβατικές τεχνικές** για την ανακούφιση του νευροπαθητικού πόνου εφαρμόζονται, κατά κανόνα, όταν οι άλλες θεραπείες έχουν αποτύχει να ελέγξουν τον πόνο του ασθενούς. Διάφορες τέτοιες τεχνικές, όπως είναι η νευροδιέγερση, οι νευρικοί αποκλεισμοί και οι αποκλεισμοί πλεγμάτων, οι επισκληρίδιες/ενδορραχιαίες

εγχύσεις με ή χωρίς την εμφύτευση αντλιών, η χρήση ραδιοσυχνοτήτων, η σπονδυλοπλαστική, η διαδερμική χορδοτομή, οι νευρολυτικές τεχνικές κ.ά. έχουν δείξει κάποιου βαθμού αποτελεσματικότητα στην αντιμετώπιση του νευροπαθητικού πόνου. Γενικά, οι παρεμβατική αντιμετώπιση του νευροπαθητικού πόνου σχετίζεται με εμμένουσες, αν και μερικές, βελτιώσεις στον πόνο σε έως το 40-60% των ασθενών. Αξίζει να σημειωθεί ότι, στις πρόσφατες συστάσεις της, η NeuPSIG σχολίασε την έλλειψη δεδομένων από καλά σχεδιασμένες, κατάλληλες μελέτες και, ως εκ τούτου, οι προτάσεις της που βασίζονται σε δεδομένα είναι περιορισμένες [Dworkin RH et al, 2013]. Συγκεκριμένα, οι μόνες συστάσεις της για παρεμβατική θεραπεία είναι οι εξής:

- Επισκληρίδιος ή παρασπονδυλικός νευρικός αποκλεισμός με τοπικό αναισθητικό και στεροειδές ως συμπτωματική θεραπεία για την ανακούφιση του οξέος πόνου που σχετίζεται με τον έρπητα ζωστήρα (ασθενής σύσταση). Ο νευρικός αποκλεισμός θα πρέπει να χρησιμοποιείται σε ασθενείς που αποτυγχάνουν στην επιθετική από του στόματος φαρμακοθεραπεία. Ο αριθμός των εγχύσεων και το μεσοδιάστημα μεταξύ αυτών θα βασίζονται στην κλινική ανταπόκριση του εκάστοτε ασθενούς.
- Να αποφεύγονται οι αποκλεισμοί του συμπαθητικού νευρικού συστήματος στη μεθερπητική νευραλγία.
- Η νευροδιέγερση του νωτιαίου μυελού να αποφεύγεται, γενικά, για τον πόνο που ακολουθεί εγκεφαλικό επεισόδιο.
- Επισκληρίδια έγχυση στεροειδών σε ασθενείς με ριζοπάθεια με πρόπτωση μεσοσπονδυλίου δίσκου για την επίτευξη βραχυπρόθεσμης ανακούφισης του πόνου (ασθενής σύσταση). Τα δεδομένα για επίτευξη ανακούφισης πέρα από τις 12 εβδομάδες ή για την αποφυγή χειρουργικής επέμβασής είναι ανεπαρκή. Η προσέγγιση δια μέσου του σπονδυλικού τρήματος (transforaminal) ενδέχεται να πλεονεκτεί της προσέγγισης δια του σπονδυλικού πετάλου (interlaminar). Η σύσταση αυτή βρίσκεται σε συμφωνία με την αντίστοιχη της APS (Americal Pain Society). Λόγω έλλειψης δεδομένων, η χρήση ραδιοσυχνοτήτων και η συμφυσιόληση δεν μπορούν να ενσωματωθούν σε σύσταση.
- Νευροδιέγερση νωτιαίου μυελού για ασθενείς με σύνδρομο αποτυχημένης χειρουργικής επέμβασης σπονδυλικής στήλης και με κυρίαρχα ριζιτικά συμπτώματα, όταν έχουν αποτύχει οι λιγότερο παρεμβατικές θεραπείες, συμπεριλαμβανομένης, ενδεχομένως, της επισκληρίδιας χορήγησης στεροειδών (ασθενής σύσταση). Να σημειώσουμε εδώ ότι η σύσταση αυτή συμφωνεί με την αντίστοιχη της EFNS.

- Ο συμπαθητικός αποκλεισμός ενδέχεται να είναι μια εύλογη θεραπευτική επιλογή σε ασθενείς με CRPS (τύπου 1) οι οποίοι έχουν αποτύχει σε θεραπεία με φαρμακολογικές και μη φαρμακολογικές, μη παρεμβατικές μεθόδους, ειδικά όταν αυτός διεξάγεται νωρίς κατά τη διάρκεια της πορείας της νόσου.
- Η νευροδιέγερση μπορεί να χρησιμοποιηθεί σε ασθενείς με CRPS (τύπου 1)που έχουν αποτύχει σε μη παρεμβατικές θεραπείες και σε συμπαθητικό αποκλεισμό ή σε εκείνους που ο νευρικός αποκλεισμός κρίθηκε ακατάλληλος (ασθενής σύσταση).

Η λεπτομερής περιγραφή της εκάστοτε παρεμβατικής τεχνικής, με τις ενδείξεις και τα προβλήματά της, ξεφεύγει από τους σκοπούς του παρόντος πονήματος αλλά έχει ανασκοπηθεί αλλού [Christo and Mazloomdoost, 2008b. Laird B et al, 2008. Chou R et al, 2011. Bhaskar AK, 2012. Mailis and Taenzer, 2012].

7.4 Αντιμετώπιση του επαγόμενου από τη χημειοθεραπεία νευροπαθητικού πόνου

Ειδικά για τη θεραπεία της επαγόμενης από τον καρκίνο νευροπάθειας, τα δεδομένα από τα ζωικά μοντέλα για την αποτελεσματικότητα των διαφόρων θεραπευτικών παραγόντων στον προκαλούμενο από τη χημειοθεραπεία καρκινικό πόνο είναι περιορισμένα. Εμπειρικά, τα φάρμακα που έχουν αποδείξει αποτελεσματικότητα σε μη-καρκινικά ζωικά μοντέλα νευροπαθητικού πόνου τείνουν να θεωρούνται αποτελεσματικά και στον καρκινικό νευροπαθητικό πόνο. Μελετώντας τα διαθέσιμα δεδομένα, η ανοσοϊστοχημική εξέταση σε νευροπάθειες προκαλούμενες από πακλιταξέλη ή από τραυματική νευρική βλάβη έχει δείξει αύξηση της έκφρασης της $\alpha_2\delta$ υπομονάδας των διαύλων ασβεστίου, η οποία συσχετίστηκε με αλλοδυνία και υποχώρησε μετά από θεραπεία με γκαμπαπεντίνη [Luo ZD et al, 2001. Luo ZD et al, 2002. Matsumoto M et al, 2006]. Ειδικά για τη νευροπάθεια από βινκριστίνη αρκετά φάρμακα έχουν μελετηθεί στα ζωικά μοντέλα. Έτσι, φάρμακα όπως η ιβουπροφένη, η ασπιρίνη, η σελεκοξίμπη, η δεσιπραμίνη και ένας ανταγωνιστής των υποδοχέων NMDA ήταν αναποτελεσματικά στην αντιμετώπιση της αλλοδυνίας. Αντίθετα, η βενλαφαξίνη, η εθοσουξιμίδη, η ξυλοκαΐνη, η πρεγκαμπαλίνη, η λαμοτριγίνη, η δεξτρομεθορφάνη, η γκαμπαπεντίνη, η ακεταμινοφαίνη, η καρβαμαζεπίνη, η κλονιδίνη και η μορφίνη ήταν, έστω και μερικώς, αποτελεσματικά. Η μορφίνη προκάλεσε δοσοεξαρτώμενη αναστροφή της μηχανικής αλλοδυνίας με διάφορους βαθμούς αποτελεσματικότητας και θεραπευτικούς δείκτες. Από του παραπάνω παράγοντες, η κλονιδίνη και η μορφίνη ήταν οι ισχυρότεροι και ασφαλέστεροι. Επομένως, παρά τη διαφορετική αιτιολογία, φάρμακα που χρησιμοποιούνται επί του

παρόντος για τη θεραπεία του περιφερικού νευροπαθητικού πόνου μπορεί να έχουν την ικανότητα να επιδείξουν μετρήσιμη αποτελεσματικότητα στην προκαλούμενη από χημειοθεραπεία νευροπάθεια [Marchand F et al, 2003. Flatters SJ and Bennett GJ, 2004. Lynch 3rd JJ et al, 2004. Peng P et al, 2012].

Οι τυχαιοποιημένες ελεγχόμενες μελέτες διαφόρων προφυλακτικών παραγόντων, συμπεριλαμβανομένων ιχνοστοιχείων, βιταμινών και αντιεπιληπτικών δεν έχουν δείξει σημαντικό αποτέλεσμα (όπως αναφέρεται σε άλλο σημείο του παρόντος τόμου για την ενδοφλέβια χορήγηση μαγνησίου και ασβεστίου). Σε λίγες, μικρές μελέτες ασθενών των οποίων ο πόνος δεν υποχώρησε ικανά μετά από χημειοθεραπεία, τα τρικυκλικά αντικαταθλιπτικά, η γκαμπαπεντίνη και λαμοτριγίνη δεν ήταν αποτελεσματικά στην αντιμετώπιση της περιφερικής νευροπάθειας από τη χημειοθεραπεία. Ως μέτρο πρόληψης, η διακοπή ή η αλλαγή των χημειοθεραπευτικών παραγόντων μπορεί να βοηθήσουν δεν είναι όμως πάντοτε εφικτά στην πράξη. Οι ασθενείς με περιφερική νευροπάθεια επαγόμενη από τη χημειοθεραπεία πρέπει να επανεξετάζονται περιοδικά καθώς τα νευροπαθητικά συμπτώματα μπορεί να βελτιωθούν με το χρόνο και η αναλγητική θεραπεία μπορεί να ελαττωθεί ή και να διακοπεί [Dy SM, 2010. Kaley and Deangelis, 2009].

7.5 Αντιμετώπιση του οστικού πόνου μεταστατικής αιτιολογίας

Για τον οστικό πόνο στον καρκίνο, ο οποίος φαίνεται ότι διαθέτει τόσο φλεγμονώδες όσο και νευροπαθητικό υπόβαθρο [Mantyh PW et al, 2002. Honore P et al, 2000. Urch CE et al, 2003. Mantyh P, 2013], η γκαμπαπεντίνη και η καρβαμαζεπίνη έχουν δείξει αποτελεσματικότητα στη μείωση της νευρωνικής διεγερσιμότητας και στην κατάργηση των συμπεριφορών που σχετίζονται με πόνο σε ένα μοντέλο καρκινικού οστικού πόνου σε αρουραίο [Donovan-Rodriguez T et al, 2005]. Δεδομένα υπάρχουν, ειδικά για το πολλαπλούν μυέλωμα και τον καρκίνο του μαστού, και υπέρ της χρήσης των διφωσφονικών για τη βελτίωση του πόνου και τη μείωση των σκελετικών συμβαμάτων (καταγμάτων). Τα υπάρχοντα δεδομένα δεν υποδεικνύουν ανωτερότητα ενός διφωσφονικού έναντι κάποιου άλλου [Rosen LS et al, 2003. Bell R, 2005. Pavlakis N et al, 2005. Yuen KK et al, 2006. Machado M et al, 2009. Mhaskar R et al, 2010]. Επίσης, τα διφωσφονικά έχουν συσχετιστεί και με επώδυνες ανεπιθύμητες ενέργειες, όπως μια επώδυνη αντίδραση οξείας φάσης, επεισόδια έντονου μυοσκελετικού πόνου και οστεονέκρωσης της γνάθου. Για το λόγο αυτό, οι κατευθυντήριες οδηγίες συνιστούν ενδελεχή οδοντιατρική εκτίμηση, συμπεριλαμβανομένων ακτινογραφιών, πριν τη χρήση διφωσφονικών στον καρκίνο [Woo SB et al, 2006. Khan AA et al, 2008. Dy SM, 2010]. Η ακτινοθεραπεία αποτελεί

μία άλλη θεραπεία με σαφή ρόλο στον πόνο των οστικών μεταστάσεων (ειδικά όταν αυτός είναι εντοπισμένος). Στις τυχαιοποιημένες, ελεγχόμενες μελέτες, 90% των ασθενών βίωσαν κάποιου βαθμού ανακούφιση και το 25% είχε πλήρη ανακούφιση του οστικού του άλγους από την ακτινοθεραπεία. Η ανακούφιση από τον πόνο μπορεί να μην είναι άμεση ή ακόμη και ο πόνος να επιδεινωθεί προσωρινά, ωστόσο στην πλειοψηφία των ασθενών με ανακούφιση του πόνου τους αυτή λαμβάνει χώρα εντός ενός μήνα από τη θεραπεία. Επί του παρόντος, δε φαίνεται να υπάρχει σημαντική διαφορά μεταξύ της ακτινοθεραπείας μονήρους κλάσματος και εκείνης με πολλαπλά κλάσματα [Amouzegar-Hashemi F et al, 2008. Foro Arnalot P et al, 2008. Dy SM, 2010]. Σε ασθενείς με διάχυτο πόνο από οστικές μεταστάσεις, οι κλινικές κατευθυντήριες οδηγίες συνιστούν τη χρήση ραδιοϊσοτόπων, όπως του Στρόντιου Sr89 και του Σαμάριου Sm153 [Bauman G et al, 2005. Finlay IG et al, 2005]. Ενδιαφέρον παρουσιάζει το γεγονός ότι, παρά τις συστάσεις για χρήση παραγόντων όπως η καλσιτονίνη, τα ΜΣΑΦ και τα κορτικοστεροειδή, τα δεδομένα για τη χρήση τους σε αυτό τον τύπο πόνου είναι πτωχής ποιότητας [National Comprehensive Cancer Network, 2013]. Άλλες θεραπείες που ενδέχεται να παρέχουν κάποιο όφελος είναι η ορμονοθεραπεία, η σπονδυλοπλαστική και ο νευρικός αποκλεισμός [National Comprehensive Cancer Network, 2013].

Τέλος, πριν κλείσουμε το κεφάλαιο περί θεραπείας του νευροπαθητικού πόνου στον καρκίνο, έχει ενδιαφέρον να σημειώσουμε ότι, όσον αφορά την ταχύτητα επίτευξης ανακούφισης από τον πόνο χρησιμοποιώντας την κλίμακα του WHO στον καρκίνο, παλαιότερη μελέτη έδειξε ότι αυτή μπορεί να επέλθει εντός 2 – 5 ημερών. Στη μελέτη αυτή η πλήρης ανακούφιση του καρκινικού πόνου δεν ήταν ο κανόνας αλλά ο πόνος μπορούσε να μειωθεί και να διατηρηθεί περίπου στο ένα τρίτο της αρχικής του έντασης [Ventafridda V et al, 1987].

7.6 Η πρεγκαμπαλίνη

Στο σημείο αυτό, θα αναφερθούμε με μεγαλύτερη λεπτομέρεια σε ένα από τα επικουρικά φάρμακα που χρησιμοποιούνται εκτενώς στη θεραπεία του νευροπαθητικού πόνου, ήτοι την πρεγκαμπαλίνη, δεδομένου ότι ήταν ένας από τους παράγοντες που μελετήθηκε στα πλαίσια της παρούσας διατριβής για την αντιμετώπιση του νευροπαθητικού καρκινικού πόνου. Η πρεγκαμπαλίνη, λοιπόν, είναι το (S)-εναντιομερές του 3-(αμινομεθυλ)-5-μεθυλεξανοϊκού οξέος (ή S-[+]-3-isobutylgaba). Σχεδιάστηκε ως ένα λιποφιλικό ανάλογο του GABA με μια υποκατάσταση στην περιοχή 3΄ για τη διευκόλυνση της διέλευσής της από τον αιματο-εγκεφαλικό φραγμό [Field M et al, 1997. Feng M et al, 2001. Lauria-Horner and Pohl,

2003] (Εικ. 1). Η πρεγκαμπαλίνη αλληλεπιδρά με την ίδια περιοχή πρόσδεσης με την γκαμπαπεντίνη, με βασικό στόχο δράσης της να είναι η α_2-δ υπομονάδα (α2δ-1 και α2δ-2, αλλά όχι α2δ-3 και α2δ-4) των προσυναπτικών, εξαρτώμενων από τη διαφορά δυναμικού διαύλων ασβεστίου (τύπου P/Q) οι οποίοι κατανέμονται ευρέως στο περιφερικό και, κυρίως, στο κεντρικό νευρικό σύστημα (ειδικά στο νεοφλοιό, τον οσφρητικό βολβό, τα οπίσθια κέρατα του νωτιαίου μυελού, τον ιππόκαμπο, την παρεγκεφαλίδα, και την αμυγδαλή). Τα υπάρχοντα στοιχεία υποδεικνύουν ότι, στο ΚΝΣ, η πρεγκαμπαλίνη συνδέεται κυρίως στις α2δ-1 υπομονάδες ενώ, στην παρεγκεφαλίδα, στις α2δ-2. Ωστόσο, οι φαρμακολογικές δράσεις της πρεγκαμπαλίνης φαίνεται να σχετίζονται αποκλειστικά, ή κατά κύριο λόγο (τουλάχιστο για τις αχολυτικές δράσεις της), με την υπομονάδα α_2δ-1 [Gong HC et al, 2001. Marais E et al, 2001. Arikkath and Campbell, 2003. Belliotti T et al, 2005. Bian F et al, 2006. Field MJ et al, 2006. Taylor C, 2004. Taylor and Garrido, 2008. Li Z et al, 2011. Lotarski SM et al, 2011]. Βέβαια, θα πρέπει να αναφέρουμε ότι σε πρόσφατη μελέτη, η πρεγκαμπαλίνη είχε ανασταλτική δράση στην επαγόμενη από τα οπιοειδή υπεραλγησία και, η δράση της αυτή, ήταν ανεξάρτητη από την ύπαρξη νευροπάθειας ή την αυξημένη έκφραση της υπομονάδας α2δ-1. Οι συγγραφείς πιθανολογούν ότι η δράση της πρεγκαμπαλίνης σχετίστηκε με την αυξημένη ενεργοποίηση ενός ευοδωτικού σεροτονινεργικού συστήματος [Bannister K et al, 2011]. Η συγγένεια σύνδεσης (K_d)της πρεγκαμπαλίνης (και της γκαμπαπεντίνης) στην υπομονάδα α_2-δ βρίσκεται στη νανομοριακή περιοχή ενώ για τις φαρμακολογικές δράσεις του φαρμάκου απαιτείται συγκέντρωσή του στο χαμηλότερο εύρος της μικρομοριακής περιοχής. Πιθανός λόγος αυτής της διαφοράς είναι η ανάγκη για ανταγωνισμό των ενδογενών συνδετών των α2-δ, όπως είναι η L-λευκίνη, η L-ισολευκίνη και η L-βαλίνη, οι οποίοι βρίσκονται σε συγκεντρώσεις στη μικρομοριακή περιοχή [Dolphin AC, 2012]. Η συγγένεια σύνδεσης και η ισχύς δράσης της πρεγκαμπαλίνης στην υπομονάδα α_2-δ είναι έξι φορές μεγαλύτερες από της γκαμπαπεντίνης. Η αύξηση της έκφρασης αυτής της υπομονάδας φαίνεται να παίζει σημαντικό ρόλο στις διαδικασίες υπερευαισθητοποίησης που σχετίζονται με το νευροπαθητικό πόνο [Jones and Sorkin, 1998. Luo ZD et al, 2001. Li CY et al, 2006. Bauer CS et al, 2010. Tuchman M et al, 2010. Stahl SM et al, 2013].

Η πρεγκαμπαλίνη έχει ανασταλτική δράση στη νευρωνική διεγερσιμότητα, ειδικά σε περιοχές του ΚΝΣ πλούσιες σε συναπτικές συνδέσεις, όπως είναι ο νεοφλοιός, η αμυγδαλή και ο ιππόκαμπος. Μέσω της δράσης της, τα φαινόμενα έκτοπης δραστηριότητας μειώνονται, χωρίς να μεταβληθεί η φυσιολογική νευρική λειτουργία [Hill D et al, 1993. Chen S et al, 2001. McClelland D et al, 2004. Chizh

BA et al, 2007]. Με την ειδική και ισχυρή σύνδεσή της στην υπομονάδα α_2-δ, η πρεγκαμπαλίνη τροποποιεί την είσοδο του ασβεστίου στις νευρικές απολήξεις, μειώνοντας, με τον τρόπο αυτό, την απελευθέρωση διαφόρων νευροδιαβιβαστών, όπως είναι το γλουταμικό, η νοραδρεναλίνη, η σεροτονίνη, η ντοπαμίνη και η ουσία P [Dooley D et al, 2000. Maneuf YP et al, 2001. Fink K et al, 2002. Errante and Petroff, 2003. Micheva KD et al, 2006. Kumar N et al, 2010].

Ο ρόλος των υπομονάδων α2δ είναι διπλός. Αφενός, αυτές οι υπομονάδες καθορίζουν τον αριθμό των εξαρτώμενων από τη διαφορά δυναμικού διαύλων ασβεστίου στη συναπτική μεμβράνη (έχουν δράση μοριακού συνοδού αυτών των διαύλων προς τη μεμβράνη) [Pragnell M et al, 1994. Dolphin AC, 2009]. Αφετέρου, οι α2δ ρυθμίζουν αυτούς τους συναπτικούς διαύλους έτσι ώστε να ευοδώνεται η εξωκυττάρωση των αντίστοιχων νευροδιαβιβαστών μετά από ενεργοποίηση αυτών των διαύλων. Με άλλα λόγια, οι α2δ επιτρέπουν στις συνάψεις να κάνουν αποτελεσματικότερη χρήση της εισόδου των Ca^{2+} για την έκλυση των αντίστοιχων νευροδιαβιβαστών [Hoppa MB et al, 2012]. Ειδικότερα, φαίνεται ότι το βήμα που ρυθμίζει τη συγκέντρωση των εξαρτώμενων από τη διαφορά δυναμικού διαύλων ασβεστίου στη συναπτική μεμβράνη είναι η μετακίνησή τους από το κυτταρικό σώμα και όχι η ύπαρξη συγκεκριμένου αριθμού «θέσεων» εισχώρησης αυτών των διαύλων στην ενεργό ζώνη της μεμβράνης. Οι α2δ υπομονάδες είναι απαραίτητες για αυτή τη μετακίνηση. Ωστόσο, η αύξηση της συγκέντρωσης των εξαρτώμενων από τη διαφορά δυναμικού διαύλων ασβεστίου στη συναπτική μεμβράνη δεν οδηγεί απαραίτητα σε αυξημένη λειτουργία αυτής της σύναψης. Απαραίτητο στοιχείο για την αυξημένη λειτουργία είναι, και εδώ, οι υπομονάδες α2δ. Συγκεκριμένα, οι α2δ αυξάνουν την πιθανότητα σύντηξης των συναπτικών κυστιδίων με την προσυναπτική μεμβράνη μετά από μονήρες εκπολωτικό ερέθισμα που φθάνει στην περιοχή (αυτή η πιθανότητα σύντηξης, μαζί με τον αριθμό των κυστιδίων που είναι διαθέσιμα για άμεση σύντηξη με τη μεμβράνη, αποτελούν τις δύο κύριες συνιστώσες μέτρησης της προσυναπτικής ισχύος) [Schneggenburger R et al, 2002. Catterall and Few, 2008]. Ο ρόλος των α2δ εδώ είναι να προκαλούν τη στενότερη χωρικά συσχέτιση των περιοχών εισόδου των Ca^{2+} και της εξωκυττάρωσης των νευροδιαβιβαστών. Δηλαδή, με τη δράση των α2δ, οι εξαρτώμενοι από τη διαφορά δυναμικού δίαυλοι ασβεστίου «τοποθετούνται» σε εκείνες τις θέσεις στην προσυναπτική μεμβράνη που «γειτνιάζουν» αποδοτικότερα με τις περιοχές απελευθέρωσης των νευροδιαβιβαστών. Επιπλέον, σε συνθήκες υπερέκφρασης των α2δ (όπως σε κάποιες καταστάσεις νευροπαθητικού πόνου) ο «αισθητήρας» των κατιόντων Ca^{2+} φαίνεται να προσδένει τα Ca^{2+} ταχύτερα απ' ότι σε συνθήκες ελέγχου. Επομένως, ακόμη και με ποσοτική μείωση των ρευμάτων Ca^{2+}, η

εξωκυττάρωση των νευροδιαβιβαστών δε μειώνεται αντίστοιχα. Το φαινόμενο αυτό επίσης εξαρτάται από τις υπομονάδες α2δ και δεν έχει να κάνει με μεταβολή στον τύπο των διαύλων ασβεστίου που εκφράζεται στις νευρικές απολήξεις.

Η παραπάνω δράση των α2δ φαίνεται να σχετίζεται με αλληλεπιδράσεις των εν λόγω υπομονάδων με εξωκυττάρια στοιχεία. Σε αυτό βοηθάει η αγκύρωση της α2δ μέσω GPI (γλυκοζυλ-φωσφατιδυλινοσιτόλης) στις «λιπιδικές σχεδίες» (lipid rafts), κάποιες πιο ευκίνητες μικρο-περιοχές της μεμβράνης που ανταποκρίνονται στις φυσιολογικές καταστάσεις του νευρικού κυττάρου [Davies A et al, 2007. Bauer CS et al, 2010. Davies A et al, 2010]. Ταυτόχρονα, οι α2δ περιέχουν μια περιοχή von Willebrand A (VWA), χαρακτηριστικό της οποίας είναι η ικανότητά της να αλληλεπιδρά με πρωτεΐνες πρόσδεσης μέσω του μοτίβου MIDAS (metal ion-dependent adhesion site) [Whittaker and Hynes, 2002. Canti C et al, 2005. Springer TA, 2006]. Αυτή η «τοπική», εξαρτώμενη από το MIDAS, αλληλεπίδραση είναι κρίσιμης σημασίας για τη σωστή λειτουργία των εξαρτώμενων από τη διαφορά δυναμικού διαύλων ασβεστίου και τη «σύζευξή» τους με την εξωκυττάρωση των νευροδιαβιβαστών. Επίσης, οι α2δ έχει αποδειχθεί ότι αλληλεπιδρούν άμεσα με τα εξωκυττάρια μόρια προσκόλλησης θρομβοσπονδίνης τα οποία εκκρίνονται από τα ενεργοποιημένα αστροκύτταρα. Φαίνεται ότι η δράση των γκαμπαπεντινοειδών μπορεί να σχετίζεται με την αποτροπή της σταθεροποίησης των νέων γλουταματεργικών συνάψεων που σχηματίζονται σε απάντηση της ενεργοποίησης των αστροκυττάρων μετά από νευρωνικό τραυματισμό ή εμμένουσα νευρωνική διέγερση. Πρόσφατα πειραματικά δεδομένα υποστηρίζουν αυτό τον πιθανό τρόπο δράσης των ουσιών αυτών [Eroglu C et al, 2009. Kim DS et al, 2012. Li H et al, 2012]. Η άλλη σημαντική λειτουργία των α2δ, ήτοι η μετακίνηση των παραπάνω διαύλων από το κυτταρικό σώμα προς την κυτταρική μεμβράνη είναι ανεξάρτητη του MIDAS. Περιέργως, η δράση φαρμάκων όπως η γκαμπαπεντίνη δε φαίνεται να επηρεάζει τις παραπάνω δράσεις σε νευρωνικές καλλιέργειες αλλά τις επηρεάζει σε καλλιέργειες μη νευρωνικών κυττάρων [Brown and Randall, 2005. Davies A et al, 2006. Tran-Van-Minh and Dolphin, 2010. Hoppa MB et al, 2012].

Επιπρόσθετα στα παραπάνω έχει προταθεί και μια ενδοκυττάρια δράση της πρεγκαμπαλίνης μέσω του μεταφορέα των L-αμινοξέων αλλά αυτή η πιθανή δράση δεν έχει μελετηθεί επαρκώς [Cunningham MO et al, 2004]. Σε ζωικά μοντέλα, η γκαμπαπεντίνη, και πιθανότατα και η πρεγκαμπαλίνη, φαίνεται να συσχετίζονται με την ωρίμανση των φλοιικών συνάψεων και την αναστολή της συναπτογένεσης των διεγερτικών νευρώνων (μέσω αναστολής της θρομβοσπονδίνης, η οποία ανήκει σε μια τάξη πρωτεϊνών οι οποίες εκκρίνονται από τα αστροκύτταρα και, μεταξύ άλλων,

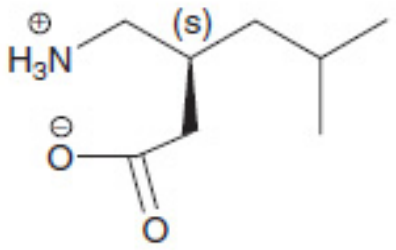
προάγουν την ανάπτυξη νέων συνάψεων), κάτι που ενδέχεται να διαδραματίζει ρόλο στο χρόνιο πόνο ή τις αγχώδεις διαταραχές. Ωστόσο, κάτι τέτοιο μένει να αποδειχθεί [Christopherson KS et al, 2005. Eroglu C et al, 2009]. Πρόσφατα δείχθηκε επίσης ότι η πρεγκαμπαλίνη μπορεί να τροποποιήσει την έκκριση των νευροδιαβιβαστών μέσω αλλαγών στις εγγενείς ιδιότητες ενεργοποίησης / απενεργοποίησης των διαύλων ασβεστίου $Ca_v2.1$ (τύπου P/Q) [Di Guilmi MN et al, 2011].

Σε αντίθεση με άλλους ανταγωνιστές διαύλων ασβεστίου, η γκαμπαπεντίνη δεν επηρεάζει την αρτηριακή πίεση ή την καρδιακή λειτουργία [Triggle D, 1992] και κάτι αντίστοιχο αναμένεται και από τη δράση της πρεγκαμπαλίνης. Παρά τη δομική της ομοιότητα με το GABA, η πρεγκαμπαλίνη δε συνδέεται στους υποδοχείς $GABA_A$ ή $GABA_B$, στο μεταφορέα του GABA, σε ένζυμα που συνδέονται αλλοστερικά με το GABA ή σε ένζυμα που σχετίζονται με τη σύνθεση ή την αποδόμηση του GABA. Επίσης, δε μεταβολίζεται προς GABA ή προς ουσία με δράση ανταγωνιστή GABA και δεν επηρεάζει την επαναπρόσληψη ή την αποδόμηση του GABA [Welty D et al, 1997. Bialer M et al, 1999. Lanneau C et al, 2001. Chesler EJ et al, 2003. Sills GJ, 2006. Li Z et al, 2011. Mico and Prieto, 2012]. Πρέπει, ωστόσο, να παρατηρήσουμε ότι η πρεγκαμπαλίνη μπορεί να μειώσει έμμεσα την προσυναπτική απελευθέρωση του GABA στον υπομέλανα τόπο. Με αυτό το μηχανισμό, αποκαθίσταται η κατιούσα νοραδρενεργική αναστολή μετά από νευρική βλάβη [Takeuchi Y et al, 2007].

Ιδιαίτερο ενδιαφέρον παρουσιάζουν τα πρόσφατα δεδομένα που δείχνουν ότι η πρεγκαμπαλίνη (και η γκαμπαπεντίνη) αυξάνουν in vitro τον αριθμό των νευρωνικών πρόδρομων κυττάρων που διαφοροποιούνται σε νευρώνες. Επίσης, η πρεγκαμπαλίνη έχει διεχθεί ότι αυξάνει in vivo τον αριθμό των νέων νευρώνων στον ιππόκαμπο. Τα δεδομένα αυτά μπορεί να υποδεικνύουν μια νευροπροστατευτική δράση της πρεγκαμπαλίνης με ιδιαίτερο ενδιαφέρον για ορισμένες ψυχιατρικές παθήσεις όπως η αγχώδης διαταραχή και η κατάθλιψη [Valente MM et al, 2012. Stahl SM et al, 2013]. Αξίζει επίσης να σημειωθεί ότι, εκτός από τις δράσεις της στο νευροπαθητικό πόνο, την επιληψία και τη γενικευμένη αγχώδη διαταραχή, για τα οποία έχει λάβει ένδειξη χορήγησης, η πρεγκαμπαλίνη έχει δειχθεί ότι μπορεί να βελτιώσει τα συμπτώματα του συνδρόμου ανήσυχων ποδιών και τα συμπτώματα της υπερδραστήριας κύστης ενώ, όπως προαναφέρθηκε, μπορεί να έχει και ωφέλιμες δράσεις στον ύπνο των ασθενών με πόνο ή αγχώδη διαταραχή. Ωστόσο, δεν έχει λάβει ένδειξη χορήγησης για αυτές τις παθήσεις [Garcia-Borreguero D et al. 2010. Marencak J et al, 2011. Stahl SM et al, 2013].

Η ταχύτητα δράσης in vivo των γκαμπαπεντινοειδών είναι σχετικά ταχεία, με έναρξη αυτής εντός 15 λεπτών από τη χορήγησή τους. Το ερώτημα που προκύπτει

είναι κατά πόσον αυτή η ταχεία δράση εξαρτάται από την άμεση αλληλεπίδραση του φαρμάκου με τις α2δ υπομονάδες των διαύλων ασβεστίου ή εάν, εναλλακτικά, απαιτεί αλληλεπιδράσεις πρωτεΐνης-με-πρωτεΐνη μεταξύ των α2δ και της θρομβοσπονδίνης. Ένα δεύτερο ερώτημα αφορά το εάν οι ταχείες μεταβολές στη συναπτική εντόπιση των α1 διαύλων ασβεστίου σχετίζονται με τη θρομβοσπονδίνη ή είναι ανεξάρτητες αυτής. Τα υπάρχοντα δεδομένα συνηγορούν υπέρ της ανάγκης αλληλεπίδρασης με τη θρομβοσπονδίνη για αυτές τις ταχείες αλλαγές [Dolphin AC, 2012].



Εικ. 1: Η χημική δομή της πρεγκαμπαλίνης

Η πρεγκαμπαλίνη πλεονεκτεί, από πλευράς φαρμακοκινητικής, από την γκαμπαπεντίνη καθώς η απορρόφησή της δεν παρουσιάζει κορεσμό και έχει γραμμικό φαρμακοκινητικό προφίλ [Bockbrader HN et al, 2010b]. Η απορρόφησή της λαμβάνει χώρα στο λεπτό έντερο και στο ανιόν παχύ έντερο, είναι ταχεία και σχεδόν πλήρης, με μέγιστες συγκεντρώσεις στο αίμα εντός μίας ώρας από τη λήψη της [Brockbrader HN et al, 2000b]. Η απορρόφησή της από το γαστρεντερικό, όπως και η είσοδός της στο ΚΝΣ, εξαρτάται από την ενεργό μεταφορά της μέσω του μεταφορέα 1 των αμινοξέων τύπου L (LAT1)[1], καθώς και από ένα δεύτερο σύστημα μεταφοράς αμινοξέων. Η μέση βιοδιαθεσιμότητά της υπερβαίνει το 90% και είναι ανεξάρτητη της δόσης, παρουσιάζοντας γραμμική φαρμακοκινητική. Έτσι, η διακύμανση (συντελεστής μεταβλητότητας) στις τιμές Cmax και AUC της πρεγκαμπαλίνης είναι περίπου 10-15%. Η λήψη της πρεγκαμπαλίνης μαζί με τροφή μειώνει το ρυθμό απορρόφησης αλλά δε μεταβάλλει τη συνολική βιοδιαθεσιμότητά της, με αποτέλεσμα η χορήγησή της να μπορεί να γίνει άσχετα με τη λήψη τροφής. Ο χρόνος ημιζωής της είναι 5,5 – 6,7 ώρες και είναι επίσης ανεξάρτητος από τη δόση και την επαναλαμβανόμενη χορήγηση. Η πρεγκαμπαλίνη δεν υφίσταται ηπατικό μεταβολισμό και δε συνδέεται με τις πρωτεΐνες του πλάσματος, κάτι που καθιστά απίθανη την αλληλεπίδρασή της με άλλα φάρμακα [Perucca E, 2006]. Απεκκρίνεται δια της νεφρικής οδού και το 98% της απορροφηθείσας δόσης απεκκρίνεται αναλλοίωτο στα ούρα. Συνεπώς, η δόση της

[1] Το σύστημα LAT εξυπηρετεί τη μεταφορά μεγάλων, ουδέτερων αμινοξέων, όπως η φαινυλαλανίνη, η λευκίνη, η ισολευκίνη και η βαλίνη [Stewart BH et al, 1993].

θα πρέπει να προσαρμόζεται σε ασθενείς με διαταραχή της νεφρικής λειτουργίας [Busch J et al, 1999. Bockbrader H et al, 2000. Piyapolrungroj N et al, 2001. Ben-Menachem E, 2004. Taylor CP et al, 2007. Bockbrader HN et al, 2010]. Δεν έχουν παρατηρηθεί αλληλεπιδράσεις με άλλα φάρμακα και, με βάση το φαρμακοκινητικό προφίλ της, δεν αναμένονται τέτοιες αλληλεπιδράσεις [Randinitis EJ et al, 2003. Brodie MJ et al, 2005]. Η δράση της στο νευροπαθητικό πόνο, όταν αυτή είναι αποτελεσματική, μπορεί να γίνει αντιληπτή ήδη εντός 24-72 ωρών από τη χορήγησή της [Sharma U et al, 2010].

Σύνοψη των φυσικο-χημικών ιδιοτήτων της πρεγκαμπαλίνης (προσαρμογή από Wesche and Bockbrader, 2005)

Ιδιότητα	**Πρεγκαμπαλίνη**
Μοριακό βάρος (g/mol)	159,22
pKa	4,2
pKb	10.6
Υδατοδιαλυτότητα (mg/ml)	32,1
Log P[a]	-1,35
Εντερική μεταφορά	Σύστημα (συστήματα) μεταφοράς αμινοξέων τύπου L

[α] Ph 7,4 με ρυθμιστικό διάλυμα φωσφορικών

pKa = σταθερά διάστασης οξέος Pkb = σταθερά διάστασης βάσης

Από πλευράς προφίλ ασφάλειας, η πρεγκαμπαλίνη γίνεται γενικά καλά ανεκτή και σχετίζεται με δοσο-εξαρτώμενες ανεπιθύμητες ενέργειες που είναι ήπιας έως μέτριας βαρύτητας και, συνήθως, παροδικές και αναστρέψιμες. Οι συχνότερες ανεπιθύμητες ενέργειες που αποδίδονται στην πρεγκαμπαλίνη είναι η ζάλη (στο 29% των ασθενών) και η υπνηλία (22% των ασθενών), η οποία αποτελεί και το συχνότερο λόγο διακοπής της θεραπείας (4%). Άλλες πιθανές, λιγότερο συχνές, ανεπιθύμητες ενέργειες είναι η ξηροστομία, το περιφερικό οίδημα, το θάμβος όρασης, η αύξηση βάρους (φαίνεται να είναι δοσοεξαρτώμενη) και οι διαταραχές προσοχής και συγκέντρωσης [Hindmarch I et al, 2005. Eisenberg E et al, 2007. Gajraj NM, 2007. Cabrera J et al, 2012. Ogawa S, 2012. Lyrica SPC, 2013]. Φαίνεται, επίσης, ότι η πρεγκαμπαλίνη μπορεί να έχει ήπιες αρνητικές επιδράσεις στη γνωστική λειτουργία καθώς επιβραδύνει ελαφρά τη λειτουργία του νευρωνικού δικτύου του νεοφλοιού. Σε μετα-ανάλυση 38 τυχαιοποιημένων, ελεγχόμενων μελετών, το 80% των ανεπιθύμητων ενεργειών ήταν συμβάντα που σχετίζονταν με τη γνωστική λειτουργία ή το

συντονισμό των κινήσεων, ενώ το 56% σχετίζονταν με πιθανή διαταραχή των αιθουσο-παρεγκεφαλιδικών δομών του εγκεφαλικού στελέχους [Salinsky M et al, 2010. Zaccara G et al, 2011]. Θα πρέπει επίσης να τονιστεί ότι, όπως και με τη γκαμπαπεντίνη, έχουν αναφερθεί περιστατικά κατάχρησης και εθισμού με τη χρήση της πρεγκαμπαλίνης, αν και σπάνια [Editorial staff, 2012. Gahr M et al, 2013].

Τα δεδομένα από τη χρήση της πρεγκαμπαλίνης στο νευροπαθητικό καρκινικό πόνο είναι περιορισμένα συγκριτικά με εκείνα για το μη-καρκινικό νευροπαθητικό πόνο [Moore RA et al, 2009]. Η πρώτη αναφορά περιστατικού με επιτυχή χρήση της πρεγκαμπαλίνης σε νευροπαθητικό πόνο στον καρκίνο προέρχεται από ασθενή με παγκρεατικό αδενοκαρκίνωμα που ανέπτυξε νευροπάθεια από οξαλιπλατίνη. Ο ασθενής έλαβε 150 mg/ημέρα πρεγκαμπαλίνης (50 mg tid) με δραματική βελτίωση των συμπτωμάτων του εντός 12 ωρών από την έναρξη της πρεγκαμπαλίνης και σχεδόν πλήρη υποχώρηση της συμπτωματολογίας εντός 3 ημερών [Saif and Hashmi, 2008].

Σε μια μικρή, ανοικτού τύπου μελέτη σε 30 παιδιά (μέση ηλικία: 13,5 έτη, εύρος: 10-17 ετών) με προκληθέντα από τη χημειοθεραπεία νευροπαθητικό πόνο, η πρεγκαμπαλίνη έγινε, γενικά, καλά ανεκτή και οδήγησε σε σημαντική και παρατεταμένη ανακούφιση του πόνου στο 86% των ασθενών, με μείωση της διάμεσης τιμής της VAS κατά 59% μετά από 2 μήνες θεραπείας. Στις περισσότερες περιπτώσεις, η ανακούφιση από τον πόνο λάμβανε χώρα εντός 1-2 εβδομάδων από την τιτλοποίηση της πρεγκαμπαλίνης και παρατηρήθηκε δοσοεξαρτώμενη απόκριση στο φάρμακο. Η μέγιστη δόση της πρεγκαμπαλίνης σε αυτή τη μελέτη ήταν τα 300 mg/ημέρα. Ιδιαίτερο ενδιαφέρον παρουσίαζε το γεγονός ότι η θεραπεία με πρεγκαμπαλίνη βελτίωσε τον πόνο αλλά όχι τα άλλα συμπτώματα της νευροπάθειας. Να σημειωθεί ότι η πρεγκαμπαλίνη έχει λάβει έγκριση για χρήση στο νευροπαθητικό πόνο μόνον σε ενήλικες [Vondracek P et al, 2009].

Σε μια άλλη μελέτη σε 23 ασθενείς με αισθητική νευροπάθεια, βαθμού 2 ή 3, προκληθείσα από θεραπεία με οξαλιπλατίνη για καρκίνο του γαστρεντερικού, η πρεγκαμπαλίνη χορηγήθηκε σε δόση έως 450 mg/ημέρα. Βελτίωση στην κλινική εικόνα παρατηρήθηκε εντός 2-6 εβδομάδων από την έναρξη της πρεγκαμπαλίνης και στο 48% των ασθενών η νευροπάθεια βελτιώθηκε κατά 1-2 βαθμούς ενώ κανείς ασθενής δεν παρέμεινε σε νευροπάθεια βαθμού 3. Οι ανεπιθύμητες ενέργειες που παρατηρήθηκαν ήταν παρόμοιες με της λοιπής βιβλιογραφίας, με τη ζάλη, την κεφαλαλγία και την υπνηλία να είναι οι συχνότερες [Saif MW et al, 2010].

Μια post-hoc ανάλυση επιδημιολογικής μελέτης διάρκειας 2 μηνών σε ογκολογικούς ασθενείς που επισκέπτονται ακτινοθεραπευτικές μονάδες μελέτησε τα

αποτελέσματα από τη θεραπεία με πρεγκαμπαλίνη σε σύγκριση με άλλες θεραπείες για νευροπαθητικό καρκινικό πόνο. Οι ερευνητές ανέφεραν ότι η χρήση της πρεγκαμπαλίνης οδήγησε σε μεγαλύτερη ικανοποίηση των ασθενών με τη θεραπεία και καλύτερη έκβαση αναφορικά με την ένταση του πόνου, την επίδραση που έχει ο πόνος στις καθημερινές δραστηριότητες και τον ύπνο σε σύγκριση με τις άλλες θεραπείες. [Manas A et al, 2011]. Να σημειωθεί εδώ ότι η πρεγκαμπαλίνει έχει δεχθεί ότι αυξάνει τη διάρκεια του ύπνου βραδέων κυμάτων καθώς και τη συνολική διάρκεια του ύπνου σε ασθενείς με πόνο [Roth T et al, 2010. Stahl SM et al, 2013].

Η πιο ενδιαφέρουσα μελέτη της πρεγκαμπαλίνης στον καρκινικό νευροπαθητικό πόνο διεξήχθη από τους Mishra et al και συνέκρινε την αποτελεσματικότητας της αμιτριπτυλίνης, της γκαμπαπεντίνης και της πρεγκαμπαλίνης σε ασθενείς με αυτό τον τύπου πόνου. Πρόκειται για μια προοπτική, τυχαιοποιημένη, διπλά-τυφλή, ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο μελέτη διάρκειας 4 εβδομάδων σε 120 ασθενείς με σοβαρό νευροπαθητικό καρκινικό πόνο. Οι μέγιστες δόσεις των φαρμάκων ήταν τα 100 mg/ημέρα για την αμιτριπτυλίνη, τα 1800 mg/ημέρα για την γκαμπαπεντίνη και τα 600 mg/ημέρα για την πρεγκαμπαλίνη. Η μελέτη έδειξε ότι, αν και οι τρεις θεραπείες ήταν αποτελεσματικές για την ανακούφιση του σχετιζόμενου με τον καρκίνο νευροπαθητικού πόνου, η πρεγκαμπαλίνη οδήγησε σε μεγαλύτερη μείωση του πόνου σε σύγκριση με τις άλλες δύο θεραπείες. Ταυτόχρονα, οι ανάγκες για μορφίνη διάσωσης ήταν στατιστικά και κλινικά σημαντικά μικρότερες στην ομάδα της πρεγκαμπαλίνης. Ενδιαφέρον σημείο της μελέτης είναι ότι η μορφίνη διάσωσης στην ομάδα του εικονικού φαρμάκου οδήγησε σε κλινικά σημαντική μείωση της έντασης του πόνου χωρίς όμως να βελτιώσει τα ίδια τα νευροπαθητικά συμπτώματα (αλλοδυνία, καυσαλγία). Το ποσοστό ασθενών με διαξιφιστικό πόνο και δυσαισθησία στο τέλος της μελέτης ήταν σημαντικά μικρότερο στην ομάδα της πρεγκαμπαλίνης σε σύγκριση με τις άλλες ομάδες, ενώ η μεγαλύτερη βελτίωση στη λειτουργικότητα και την ικανοποίηση των ασθενών παρατηρήθηκε επίσης στην ομάδα της πρεγκαμπαλίνης [Mishra S et al, 2012].

Σε πρόσφατη μελέτη, 75 ασθενείς με νευροπαθητικό καρκινικό πόνο υποβλήθηκαν σε θεραπεία με δύο διαφορετικά σχήματα συνδυασμού οξυκωδόνης και πρεγκαμπαλίνης [σχήμα Α: σταθερή δόση οξυκωδόνης (20 mg/ημέρα) και τιτλοποίηση της πρεγκαμπαλίνης – σχήμα Β: σταθερή δόση της πρεγκαμπαλίνης (50 mg/ημέρα και τιτλοποίηση της οξυκωδόνης]. Σκοπός της μελέτης ήταν η ανάδειξη του αποτελεσματικότερου, από τα δύο, σχήματος. Η μελέτη έδειξε ότι και τα δύο σχήματα ήταν αποτελεσματικά στην ανακούφιση του νευροπαθητικού πόνου, με το σχήμα Α

(τιτλοποίηση της πρεγκαμπαλίνης) να θεωρείται προτιμητέο, με περισσότερους ασθενείς να επιτυγχάνουν μείωση του πόνου κατά τουλάχιστο 1/3 και λιγότερες ανεπιθύμητες ενέργειες σε σχέση με το σχήμα Β [Garassino MC et al, 2013].

Σε μία άλλη πρόσφατη μελέτη, σε ασθενείς με προχωρημένο καρκίνο που χρειαζόντουσαν θεραπεία με ισχυρά οπιοειδή προστέθηκε πρεγκαμπαλίνη σε χαμηλή δόση (έως 150 mg/ημέρα). Οι ασθενείς είχαν καρκινικό πόνο χωρίς να έχει γίνει διάκριση αναφορικά με την παρουσία νευροπαθητικής συνιστώσας ή όχι. Η προσθήκη πρεγκαμπαλίνης στο ισχυρό οπιοειδές δεν οδήγησε σε βελτίωση του πόνου σε σύγκριση με την ομάδα ελέγχου που αποτελούσαν ασθενείς υπό ισχυρό οπιοειδές μόνο. Δεδομένου ότι δεν είχε γίνει διάκριση του τύπου του πόνου αυτών των ασθενών, του μικρού μεγέθους του δείγματος (δύο ομάδες των 35 ασθενών έκαστη), του υψηλού ποσοστού αποχώρησης ασθενών από τη μελέτη (συνολικά 48 ασθενείς ολοκλήρωσαν) καθώς και της χαμηλής δόσης της πρεγκαμπαλίνης που χρησιμοποιήθηκε, ασφαλή συμπεράσματα σχετικά με την αποτελεσματικότητά της στον καρκινικό νευροπαθητικό πόνο δεν μπορούν να εξαχθούν [Mercadante S et al, 2013].

ΙΙ. ΕΙΔΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 8

1^{Η} ΥΠΟΣΤΗΡΙΚΤΙΚΗ ΜΕΛΕΤΗ: ΤΟ ΕΡΩΤΗΜΑΤΟΛΟΓΙΟ DN4 ΣΤΗ ΔΙΑΓΝΩΣΗ ΤΟΥ ΝΕΥΡΟΠΑΘΗΤΙΚΟΥ ΚΑΡΚΙΝΙΚΟΥ ΠΟΝΟΥ

8.1 Εισαγωγή

Η έρευνα στα πλαίσια αυτής της διατριβής είχε τρία σκέλη. Τα δύο πρώτα είχαν υποστηρικτικό χαρακτήρα για το τρίτο σκέλος, το οποίο αποτελεί και το βασικό αντικείμενο της παρούσας διατριβής. Έτσι, στο πρώτο, υποστηρικτικό μέρος της έρευνάς μας μελετήσαμε ένα ερωτηματολόγιο διαλογής για τη διάγνωση του νευροπαθητικού μη-καρκινικού πόνου (DN4) στον καρκίνο ώστε να δούμε κατά πόσο ένα τέτοιο, εύκολο στη χρήση, εργαλείο μπορεί να μας βοηθήσει να θέσουμε ικανοποιητικά τη διάγνωση του νευροπαθητικού πόνου στον καρκίνο. Η λογική πίσω από αυτή τη μελέτη σχετίζεται με το ότι η διάγνωση του νευροπαθητικού πόνου στον καρκίνο παρουσιάζει ιδιαίτερες δυσκολίες λόγω της φύσης και της πολυπλοκότητας της υποκείμενης νόσου. Αφενός λοιπόν είναι πραγματική ανάγκη να μπορεί να χρησιμοποιηθεί ένα απλό ερωτηματολόγιο σε ασθενείς με καρκινικό πόνο ως εργαλείο διαλογής για την ύπαρξη πιθανού νευροπαθητικού πόνου, αφετέρου καθώς η χρήση του DN4 περιλαμβανόταν στο κύριο (τρίτο) μέρος της έρευνάς μας, θεωρήσαμε ότι θα πρέπει να έχουμε ισχυρά δεδομένα αναφορικά με τη χρήση αυτού του ερωτηματολογίου στον καρκίνο. Η χρήση του εν λόγω ερωτηματολογίου στο κύριο τμήμα του ερευνητικού έργου στα πλαίσια αυτής της διατριβής θα επικουρούσε ώστε η διάγνωση του νευροπαθητικού πόνου στον καρκίνο να είναι όσο το δυνατό πιο ειδική, κάτι που απαιτούσε προαπαιτούμενο για την ορθή διεξαγωγή και την ερμηνεία των αποτελεσμάτων της μελέτης μας.

Το δεύτερο, επίσης υποστηρικτικό σκέλος, της έρευνάς μας αφορούσε την καταγραφή των χαρακτηριστικών του πόνου σε μεγάλο δείγμα ασθενών (> 1000) προκειμένου να εξαχθούν χρήσιμα τοπικά δεδομένα για τη συχνότητα του νευροπαθητικού πόνου σε ασθενείς με καρκίνο στην Ελλάδα. Παράλληλα, σε αυτό το σκέλος της μελέτης διερευνήσαμε κατά πόσο η εφαρμογή της κλίμακας του WHO, με την έγκαιρη προσθήκη φαρμάκων ειδικών για το νευροπαθητικό πόνο, μπορεί να οδηγήσει σε ικανή μείωση αυτού του πόνου σε ασθενείς με καρκίνο στην καθημερινή κλινική πράξη.

Το τρίτο, και βασικό, τμήμα της έρευνάς μας αφορούσε την τυχαιοποιημένη, συγκριτική μελέτη της πρεγκαμπαλίνης έναντι ισχυρού οπιοειδούς για την

αντιμετώπιση του νευροπαθητικού πόνου στον καρκίνο. Αυτό το σκέλος είχε ως στόχο να καλύψει ένα κενό στη βιβλιογραφία που αναφέρεται στη διαφορική αποτελεσματικότητα δύο συχνά χρησιμοποιούμενων θεραπειών, μίας που έχει σαφή θέση στη θεραπεία του καρκινικού πόνου και μίας με σαφή θέση στη θεραπεία του μη καρκινικού νευροπαθητικού πόνου. Ταυτόχρονα, αυτό το σκέλος της μελέτης θα παρήγαγε δεδομένα που θα επέτρεπαν να απαντηθεί ένα σημαντικό ερώτημα στην αντιμετώπιση των ασθενών με νευροπαθητικό καρκινικό πόνο, ήτοι εάν είναι προτιμότερο να μετακινηθούμε από το $2^{ο}$ στο $3^{ο}$ επίπεδο της κλίμακας του WHO ή να παραμείνουμε στο $2^{ο}$ προσθέτοντας έναν επικουρικό φαρμακευτικό παράγοντα ειδικό για το νευροπαθητικό πόνο. Αυτό το ερώτημα είναι ιδιαίτερα φλέγον καθώς σχετική μελέτη έχει δείξει ότι οι περισσότερες ανεπιθύμητες ενέργειες από τη θεραπεία που επηρεάζουν τη ζωή του ασθενούς με καρκινικό πόνο σχετίζονται με το $3^{ο}$ επίπεδο της κλίμακας του WHO.

8.2 Σκοπός και μεθοδολογία της $1^{ης}$ υποστηρικτικής μελέτης

Σκοπός της $1^{ης}$ υποστηρικτικής μελέτης ήταν να εξετάσει την απόδοση του ερωτηματολογίου DN4 για τη διάγνωση του νευροπαθητικού πόνου στον καρκίνο. Η διάγνωση του νευροπαθητικού πόνου στον καρκίνο παραμένει προβληματική, όπως περιγράψαμε στο γενικό μέρος του παρόντος τόμου. Ο δυναμικός χαρακτήρας της νόσου, η συνύπαρξη διαφορετικών τύπων πόνου, συχνά σε παραπάνω από μία περιοχές του σώματος, τα ιδιαίτερα παθοφυσιολογικά χαρακτηριστικά του νευροπαθητικού πόνου, η χρήση φαρμάκων που μπορούν να επηρεάσουν τόσο τους χαρακτήρες όσο και τη συναισθηματική ένδυση του πόνου κ.λπ. είναι μερικοί μόνον από τους λόγους που καθιστούν δυσχερή τη διάγνωση του νευροπαθητικού πόνου στον καρκίνο. Επί του παρόντος, λέξεις-κλειδιά, αντικειμενική εξέταση, απεικονιστικές μέθοδοι και νευροφυσιολογικές μελέτες αποτελούν τις βασικές προσεγγίσεις για τη διάγνωση αυτού του τύπου πόνου. Διάφορα ερωτηματολόγια, όπως το LANSS, το NPQ (και το NPQ-SF), το NPSI και το MPQ χρησιμοποιούνται επικουρικά για λόγους διαλογής ή εκτίμησης των επιμέρους χαρακτηριστικών του πόνου, κυρίως όμως σε ερευνητικό επίπεδο καθώς η διείσδυσή τους στην κλινική πράξη παραμένει ελάχιστη. Για την ευρύτερη χρήση τους απαιτείται περαιτέρω μελέτη τους καθώς και τροποποιήσεις που θα τα καθιστούν ελκυστικά για τον πολυάσχολο ιατρό. Το ερωτηματολόγιο DN4 αποτελεί ένα απλό στη χρήση εργαλείο διαλογής για την πιθανή ύπαρξη νευροπαθητικού πόνου. Η χρήση του στον καρκινικό πόνο δεν έχει μελετηθεί.

Στα πλαίσια της μελέτης μας, χρησιμοποιήσαμε την εγκεκριμένη ελληνική έκδοση του DN4 σε 1183 ασθενείς που προσήλθαν στο Κέντρο Πόνου και Παρηγορητικής Φροντίδας του Αρεταίειου Νοσοκομείου εντός ενός διαστήματος περίπου 3 ετών. Ένας ιατρός εξέταζε τους ασθενείς, ζητούσε τυχόν εργαστηριακό και παρακλινικό έλεγχο και μελετούσε τα αποτελέσματα προηγούμενων εξετάσεων. Με βάση την εκτίμησή του, οι ασθενείς χαρακτηρίζονταν ως έχοντες «βέβαιο», «πιθανό/ενδεχόμενο» ή «απίθανο» νευροπαθητικό πόνο. Για να αποφευχθεί η «κυκλικότητα» της διάγνωσης του νευροπαθητικού πόνου, δηλαδή η χρήση από τον ιατρό λέξεων-κλειδιών για τον εντοπισμό του νευροπαθητικού πόνου που συμπεριλαμβάνονται και στο DN4 έγινε σαφής σύσταση εξ αρχής η διάγνωση να στηρίζεται κατά προτεραιότητα στα λοιπά ευρήματα και τα αποτελέσματα του παρακλινικού ελέγχου. Ωστόσο, έγινε σύντομα φανερό ότι κάτι τέτοιο είναι εξαιρετικά δύσκολο καθώς η λήψη ιστορικού αναπόφευκτα οδηγούσε στη χρήση τέτοιων περιγραφικών όρων από τους ασθενείς, οι οποίοι όροι και θεωρήθηκαν ιδιαίτερα χρήσιμοι από τον ιατρό για την προσέγγιση της διάγνωσης. Ένας δεύτερος ιατρός, ο οποίος δε γνώριζε τη διάγνωση που είχε τεθεί από τον πρώτο ιατρό, συμπλήρωνε μαζί με τον ασθενή το ερωτηματολόγιο DN4. Στα πλαίσια της μελέτης μας, έγινε σύγκριση των αποτελεσμάτων του DN4 με τη διάγνωση του πρώτου ιατρού.

Για τον υπολογισμό της ευαισθησίας και της ειδικότητας του DN4 χρησιμοποιήσαμε ως «χρυσό πρότυπο» τη διάγνωση «βέβαιου» ή «απίθανου» νευροπαθητικού πόνου από τον ιατρό. Αποκλείσαμε τη διάγνωση του «πιθανού/ενδεχόμενου» νευροπαθητικού πόνου ως διάγνωση «γκρίζας ζώνης». Μια διερευνητική ανάλυση της ικανότητας της DN4 να προσανατολίζει προς τη σωστή διάγνωση σε αυτή τη «γκρίζα ζώνη», καθώς και της σωστής cut-off τιμής για τη διάγνωση ή τον αποκλεισμό του νευροπαθητικού πόνου στον καρκίνο βρίσκεται υπό εξέλιξη.

8.3 Αποτελέσματα 1^{ης} υποστηρικτικής μελέτης

Με βάση λοιπόν την κλινική διάγνωση του ιατρού, οι 637 από τους 1183 ασθενείς (53,85%) ήταν «απίθανο» να έχουν νευροπαθητικό πόνο. Επιπλέον, 243 ασθενείς (20,54%) θεωρήθηκε ότι ίσως να είχαν νευροπαθητικό πόνου («πιθανός/ενδεχόμενος» νευροπαθητικός πόνος). Συνολικά 303 ασθενείς (25,61%) θεωρήθηκε ότι έχουν νευροπαθητικό πόνο («βέβαιος» νευροπαθητικός πόνος), μόνο είτε μαζί με αλγαισθητικό (μεικτός πόνος). Αντίστοιχα, η DN4 έθεσε διάγνωση νευροπαθητικού πόνου στο 31,3% των ασθενών (370/1183) και απέκλεισε το

νευροπαθητικό πόνο στο 68,7% των ασθενών (813/1183). Οι ψευδώς αρνητικές διαγνώσεις του DN4 αφορούσαν το 13,86% των ασθενών με «βέβαιο» νευροπαθητικό πόνο (42/303). Δηλαδή, το DN4 απέτυχε να διαγνώσει το νευροπαθητικό πόνο σε περίπου 14% των ασθενών. Από την άλλη, οι ψευδώς θετικές διαγνώσεις του DN4 αφορούσαν το 10,52% (67/637) των ασθενών χωρίς νευροπαθητικό πόνο. Δηλαδή, το DN4 έδινε πιθανή διάγνωση νευροπαθητικού πόνου περίπου στο 11% των ασθενών που δεν είχαν νευροπαθητικό πόνο. Ενδιαφέρον παρουσιάζει το γεγονός ότι στους ασθενείς με «πιθανό/ενδεχόμενο» νευροπαθητικό πόνο το DN4 έδωσε διάγνωση νευροπαθητικού πόνου στο 16,05% (39/243). Με άλλα λόγια, η ευαισθησία του ερωτηματολογίου DN4 για τη διάγνωση του νευροπαθητικού πόνου στον καρκίνο ήταν 86,1% και, αντίστοιχα, η ειδικότητά του ήταν 89,5%. Οι τιμές αυτές βρίσκονται πολύ κοντά στις αντίστοιχες που αφορούν το μη-καρκινικό νευροπαθητικό πόνο (ευαισθησία = 82,9% και ειδικότητα = 89,9%) [Bouhassira D et al, 2005]

Στους ασθενείς με «βέβαιο» νευροπαθητικό πόνο, με βάση τη διάγνωση του ερευνητή, αντιστοιχούσε μέση τιμή του DN4 ίση με 4,6. Αντίστοιχα, στους ασθενείς με «απίθανο» νευροπαθητικό πόνο, η μέση τιμή του DN4 ήταν 1,49 ενώ, στους ασθενείς με «πιθανό/ενδεχόμενο» νευροπαθητικό πόνο η τιμή του DN4 ήταν 2,22. Στους ασθενείς με «απίθανο» νευροπαθητικό πόνο, το 89,5% είχε τιμές από 0-3 στο DN4, ενώ το 10,5% είχε τιμές 4-7. Κανείς δεν είχε τιμή 8-10. Στους ασθενείς με «βέβαιο» νευροπαθητικό πόνο, το 13,9% είχε τιμές 0-3, το 84,8% είχε τιμές 4-7 και το 1,3% είχε τιμές 8-10. Τέλος, στους ασθενείς με «πιθανό/ενδεχόμενο» νευροπαθητικό πόνο, το 82,7% είχε τιμές 0-3, το 17,3% είχε τιμές 4-7 και κανείς δεν είχε τιμές 8-10. Τα δεδομένα αυτά παρουσιάζονται στις εικόνες 2 – 7 καθώς και στην πλήρη ανάλυση των δεδομένων που ακολουθεί. Στην εικόνα 8 φαίνεται η επικυρωμένη ελληνική εκδοχή του ερωτηματολογίου DN4.

Αναφορικά με τη βέλτιση τιμή του cut-off της βαθμολογίας του DN4 για τη διάγνωση του νευροπαθητικού πόνου σε ασθενείς με καρκίνο, αυτή υπολογίστηκε με βάση το υψηλότερο άθροισμα των ποσοστών της ευαισθησίας και της ειδικότητας που αντιστοιχούσαν σε κάθε πιθανή βαθμολογία του DN4. Έτσι, το βέλτιστο άθροισμα προέκυψε για τιμή cut-off = 3, με την τιμή cut-off=4 να ακολουθεί με σχεδόν παρόμοια ικανότητα διάγνωσης του νευροπαθητικού πόνου σε αυτή την ομάδα ασθενών. Με άλλα λόγια, η τιμή 3 και η τιμή 4 στο DN4 φαίνεται να είναι οι τιμές που πρέπει να προτιμούνται στους ασθενείς με καρκίνο και πόνο ώστε να προσανατολιστούμε προς τη διάγνωση του νευροπαθητικού πόνου με το βέλτιστο δυνατό άθροισμα ευαισθησίας και ειδικότητας. Ωστόσο, θα πρέπει να παρατηρήσουμε ότι ιδιαίτερο ενδιαφέρον παρουσιάζει το γεγονός ότι ουδείς ασθενής αντιστοιχίστηκε

σε βαθμολογία DN4 μεγαλύτερη του 8. Με άλλα λόγια, σε κανέναν ασθενή δεν καταγράφηκε βαθμολογία 9 ή 10 στο DN4. Το εύρημα αυτό μπορεί να ερμηνευτεί με διαφορετικούς τρόπους. Μία πιθανή ερμηνεία είναι ότι οι ασθενείς με νευροπαθητικό πόνο στον καρκίνο παρουσιάζουν ιδιαίτερα προφίλ αισθητηριακών εκδηλώσεων και ευρημάτων το οποίο αποτελείται από ορισμένα μόνον από τα επιμέρους σημεία και συμπτώματα που εμπεριέχονται στο ερωτηματολόγιο DN4. Δηλαδή, μιλάμε για ένα ειδικό προφίλ του νευροπαθητικού πόνου στον καρκίνο που ενδεχομένως να διαφέρει από εκείνο άλλων παθήσεων που συνοδεύονται από νευροπαθητικό πόνο. Θα πρέπει βέβαια να σημειώσουμε ότι η ανάπτυξη του DN4 είχε γίνει σε ασθενείς με μάλλον σαφή παρουσία αμιγούς νευροπαθητικού πόνου (π.χ. μεθερπητική νευραλγία), κάτι που ίσως να δυσχεραίνει την εφαρμογή του σε άλλες καταστάσεις με παρουσία και άλλων τύπων πόνου (π.χ. μεικτού πόνου), όπως είναι ο καρκίνος, όπου κάποια από τα σημεία και συμπτώματα που περιλαμβάνονται στο συγκεκριμένο ερωτηματολόγιο να μπορούν να αποδοθούν σε άλλους τύπους πόνου με μηχανισμούς που «εφάπτονται» εκείνων του νερυοπαθητικού πόνου. Μία άλλη ερμηνεία, η οποία δεν είναι αλληλοαποκλειόμενη με την προηγούμενη, είναι εκείνη που θέλει ο καρκίνος να μην παράγει συνήθως πραγματικό νευροπαθητικό πόνο αλλά να ενεργοποιεί κάποιους από τους μηχανισμούς που παρατηρούνται και στο νευροπαθητικό πόνο. Για παράδειγμα, η πίεση που προκαλεί το νεόπλασμα στον αισθητικό νευρώνα (στον αλγοϋποδοχέα), σε συνδυασμό με το τοξικό περιβάλλον που σχετίζεται με το νεόπλασμα εκκινούν μηχανισμούς περιφερικής ευαισθητοποίησης ανάλογων εκείνω που παρατηρούνται, για παράδειγμα, στην οξεία φάση μία φλεγμονώδους διεργασίας. Ο συνεχιζόμενος «νευρικός ερεθισμός» από το νεόπλασμα οδηγεί σε κεντρική ευαισθητοποίηση και συμμετοχή και άλλων, κεντρικών, μηχανισμών που εμπλέκονται και στο νευροπαθητικό πόνο. Ωστόσο, αυτές οι διεργασίες δεν πληρούν τις προϋποθέσεις για να τεθεί ο ορισμός του πραγματικού νευροπαθητικού πόνου καθώς το σωματοαισθητικό σύστημα απλώς απαντά σε ένα συνεχιζόμενο εξωτερικό ερέθισμα χωρίς να έχει οδηγηθεί σε πλήρη «αυτοματοποίηση» του πόνου και βλάβη ή νόσο του ιδίου του σωματοαισθητικού συστήματος. Με άλλα λόγια, αναφερόμαστε σε μία «πρόδρομη» φάση του νευροπαθητικού πόνου η οποία μπορεί ή όχι να εξελιχθεί σε πραγματικό νευροπαθητικό πόνο, αν και φαίνεται ότι στις περισσότερες περιπτώσεις δεν θα εξελιχθεί προς τέτοιο τύπο πόνου αλλά θα παραμείνει σε μια κατάσταση «ευαισθητοποίησης» ή και θα υποχωρήσει εν ευθέτω χρόνω μετά τη θεραπεία της υποκείμενης βλάβης (εν προκειμένω του νεοπλάσματος).

Τα παραπάνω οδηγούν σε κάποιες εύλογες σκέψεις σχετικά με τη χρήση του DN4 για τη διάγνωση/διαλογή των ασθενών με νευροπαθητικό πόνο στον καρκίνο. Η

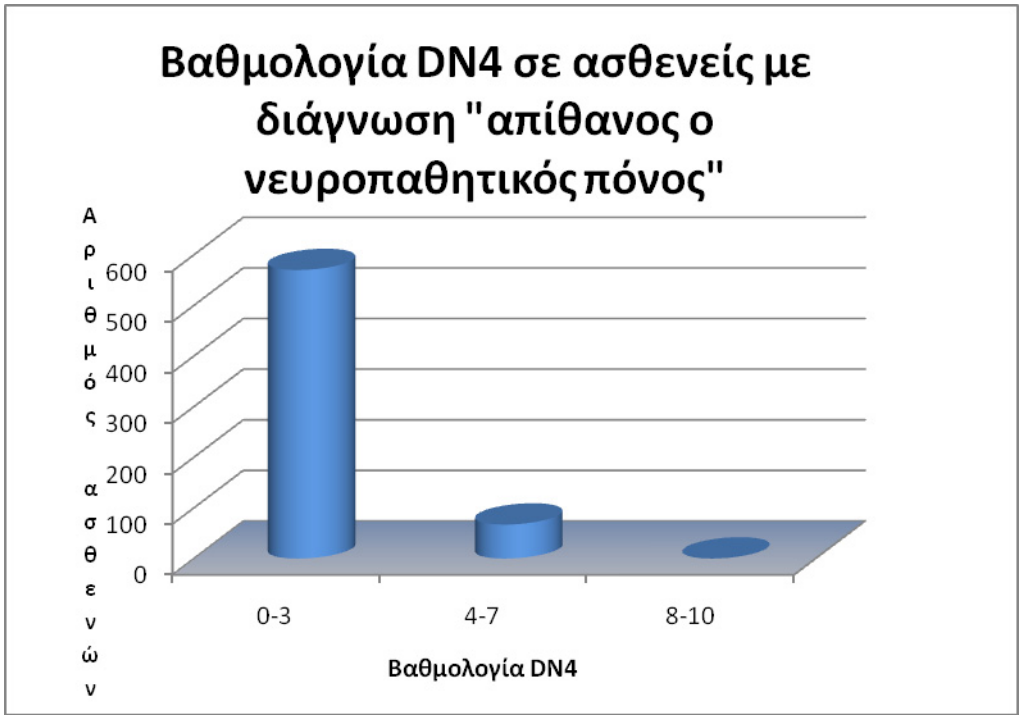
πρώτη σκέψη θα μπορούσε να είναι ότι ίσως η χρήση τέτοιων ερωτηματολογίων (δηλαδή ερωτηματολογίων που έχουν αναπτυχθεί με βάση παθήσεις που χαρακτηρίζονται από σαφή και αμιγή νευροπαθητικό πόνο) να αποτυγχάνει να διαχωρίσει το νευροπαθητικό πόνο από την πρόδρομη φάση αυτού, ήτοι τη φάση της «ευαισθητοποίησης» του σωματοαισθητικού συστήματος. Αυτό ενδέχεται να ισχύει και σε άλλες ανάλογες καταστάσεις, όπως είναι η οσφυοϊσχιαλγία. Ωστόσο, η παραπάνω σκέψη δε συνεπάγεται ότι η χρήση τέτοιων ερωτηματολογίων δεν έχει αξία σε καταστάσεις όπως ο καρκίνος ή η οσφυοϊσχιαλγία, καθώς, όπως αναφέραμε σε άλλο σημείο της παρούσας διατριβής, οι διαθέσιμες θεραπείες για το νευροπαθητικό πόνο κατά κανόνα στοχεύουν σε μηχανισμούς που συμμετέχουν ήδη από τη φάση «ευαισθητοποίησης/ενεργοποίησης» του σωματοαισθητικού συστήματος και, συνεπώς, μπορούν να χρησιμοποιηθούν και για την ανακούφιση τύπων πόνου με τέτοιους μηχανισμούς.

Η δεύτερη σκέψη που θα μπορούσαμε να εκφράσουμε είναι ότι, καθώς το DN4 μπορεί να διακρίνει πρόδρομα στάδια νευροπαθητικού πόνου αλλά αδυνατεί να διαφωτίσει ως προς την ύπαρξη σαφή νευροπαθητικού πόνου, ιδιαίτερα σε καταστάσεις μεικτού πόνου, όπως άλλωστε γίνεται φανερό από την απουσία των ακραίων υψηλότερων βαθμολογιών στο DN4 στη μελέτη μας, θα πρέπει να προτιμήσουμε τιμές cut-off που να αυξάνουν την ειδικότητα σε βάρος της ευαισθησίας του εν λόγω ερωτηματολογίου. Καθώς η ειδικότητα αυξάνεται με την αύξηση του ορίου cut-off, κρίνουμε ότι η χρήση των τιμών 4 ή 5 είναι προτιμητέα της τιμής 3 που αντιστοιχεί στο μεγαλύτερο άθροισμα ευαισθησίας και ειδικότητας. Έτσι, με βάση τα δεδομένα μας μπορούμε να δημιουργήσουμε τον παρακάτω πίνακα:

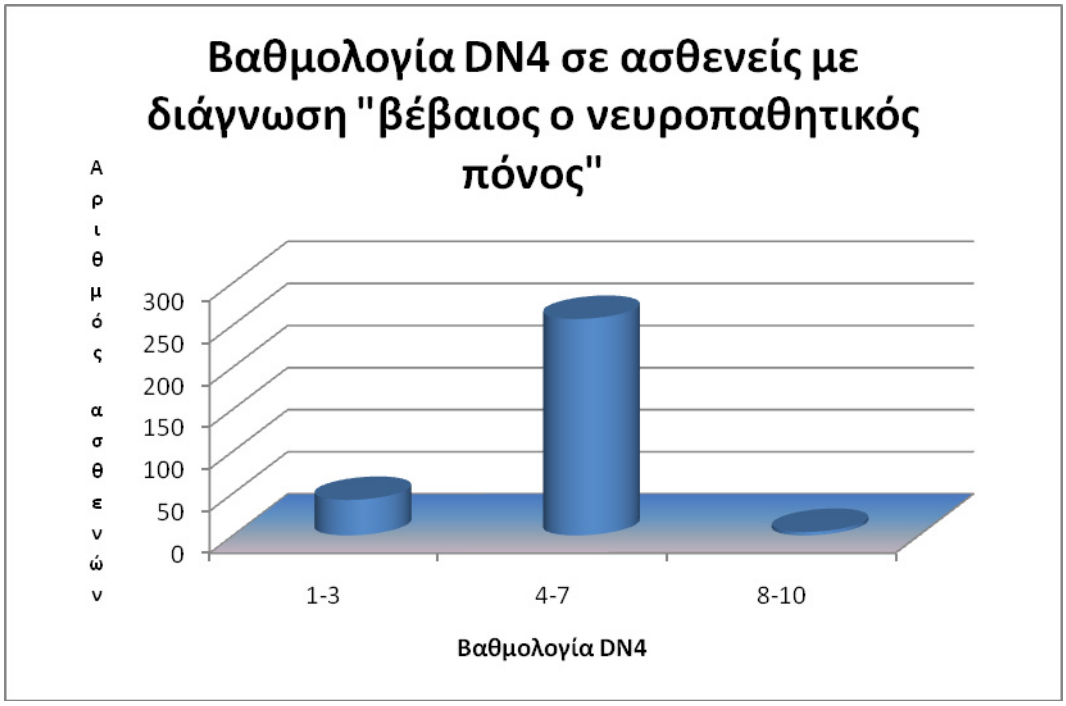
DN4 στην Έναρξη	**Ευαισθησία**	**Ειδικότητα**	**Άθροισμα**
3	0.95710	0.84144	1.79854
4	0.86139	0.89482	1.75621
2	0.99670	0.65620	1.65290
5	0.50825	0.96546	1.47371
6	0.18812	0.99686	1.18498
1	1.00000	0.15542	1.15542
7	0.07591	1.00000	1.07591
8	0.01320	1.00000	1.01320
0	1.00000	0.00000	1.00000

Παρατηρούμε ότι με την τιμή cut-off 3 η ευαισθησία και η ειδικότητα γίνονται 96% και 84% αντίστοιχα. Πρακτικά, αυτό σημαίνει ότι θα τεθούν διαγνώσεις νευροπαθητικού πόνου σε περιστατικά που αυτός δεν υφίσταται (αλλά δε θα χαθούν περιστατικά με πραγματικό νευροπαθητικό πόνο). Αν όμως λάβουμε υπόψη ότι το DN4 θα χαρακτηρίσει ως νευροπαθητικό πόνο και περιπτώσεις με «πρόδρομο» νευροπαθητικό πόνο, αντιλαμβανόμαστε ότι η πραγματική ειδικότητα αυτού του ερωτηματολογίου, δηλαδή η ικανότητά του να διαχωρίζει τους ασθενείς που δεν έχουν νευροπαθητικό πόνο (τους αληθώς αρνητικούς) είναι ακόμα μικρότερη. Για να βελτιωθεί αυτό το ελάττωμα του DN4 σε καταστάσεις μεικτού πόνου, όπως είναι ο καρκίνος, θα είχε νόημα να μετακινηθούμε προς μεγαλύτερα cut-off scores. Για παράδειγμα, με τιμή cut-off=4 η ευαισθησία και η ειδικότητα γίνονται 86% και 89% αντίστοιχα, ενώ με τιμή cut-off=5 οι τιμές αυτές γίνονται 51% και 97% αντίστοιχα. Φαίνεται, λοιπόν, σύμφωνα με όσα αναλύσαμε παραπάνω ότι η τιμή 4 είναι η πλέον κατάλληλη για τη διαλογή ασθενών με νευροπαθητικό πόνο στον καρκίνο αν και, άποψή μας είναι, ότι θα έπρεπε να μετακινηθούμε προς την τιμή 5, ειδικά στα πλαίσια ερευνητικών εργασιών και επιδημιολογικών μελετών, όπου η διάγνωση του νευροπαθητικού πόνου οφείλει να είναι σαφής και ξεκάθαρη. Από την άλλη, στην κλινική πράξη, για τους λόγους που προαναφέραμε, η τιμή cut-off=4 κρίνεται ικανοποιητική.

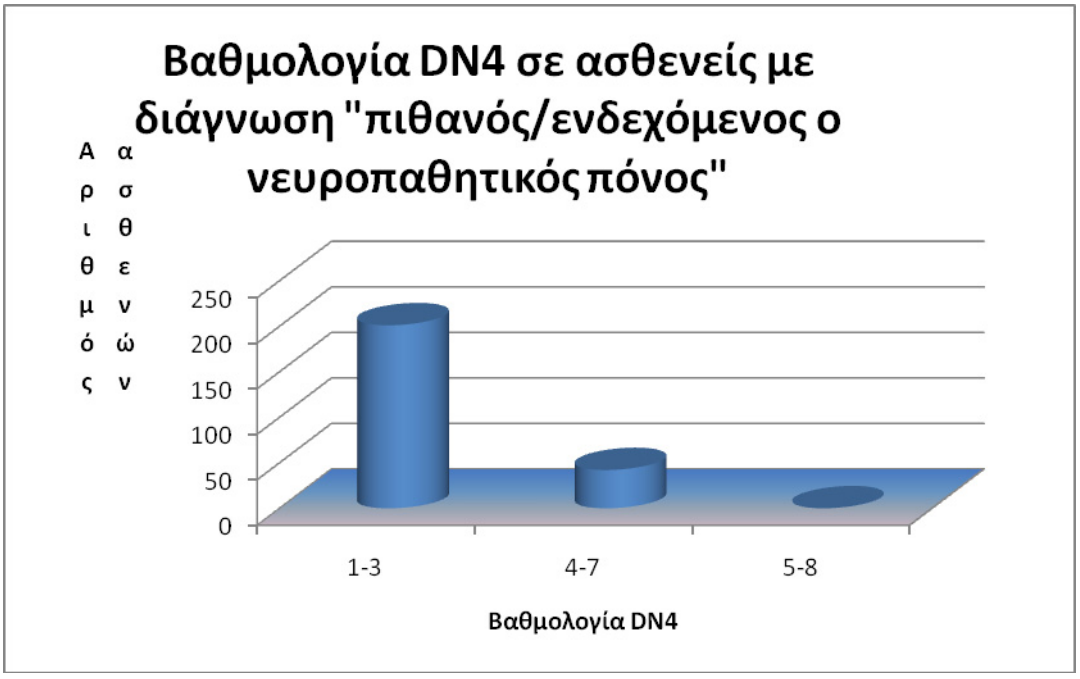
Εικόνα 2



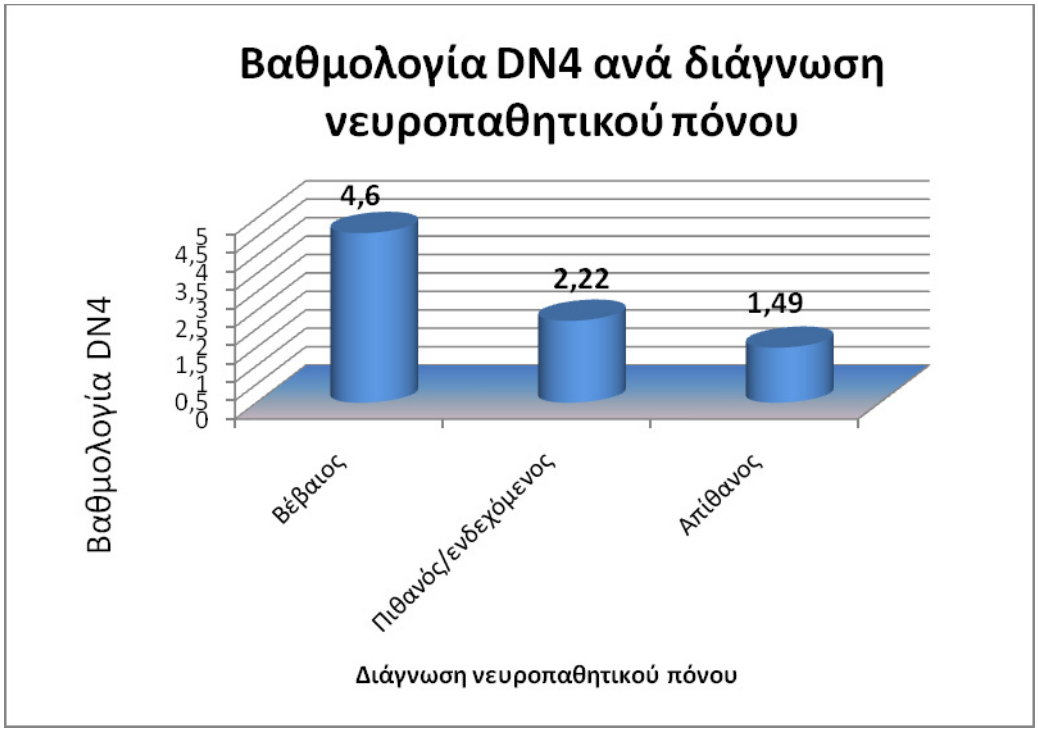
Εικόνα 3



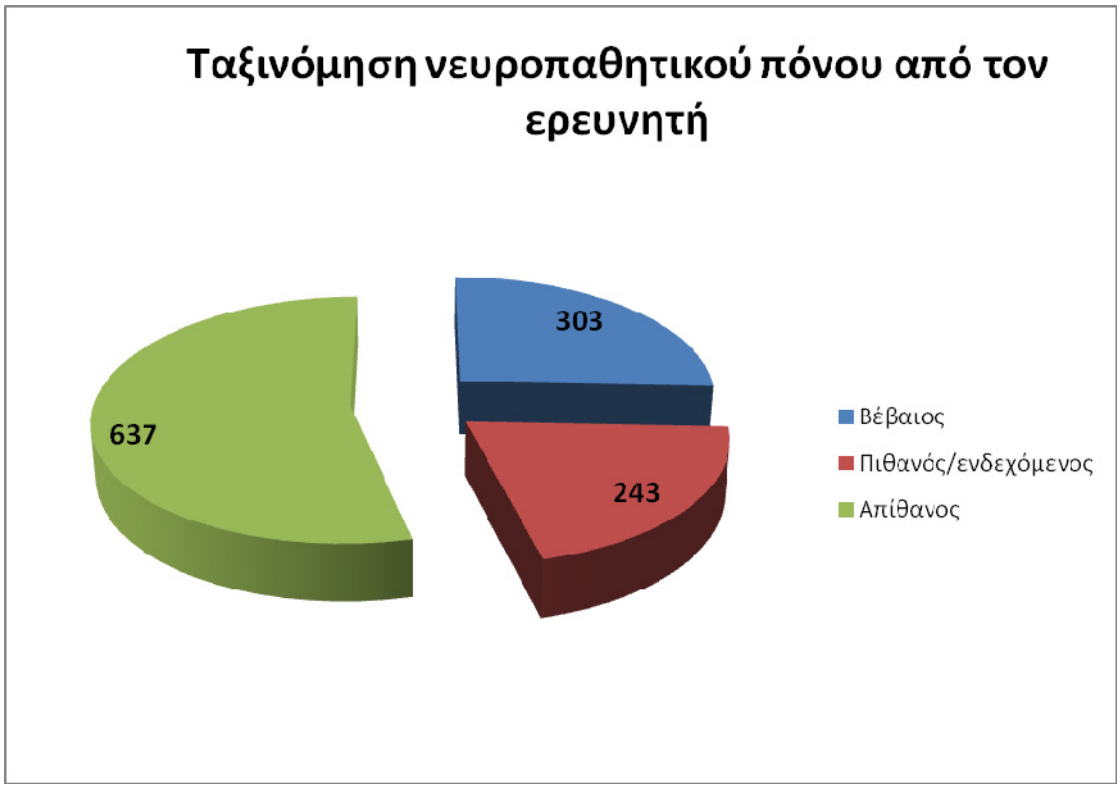
Εικόνα 4



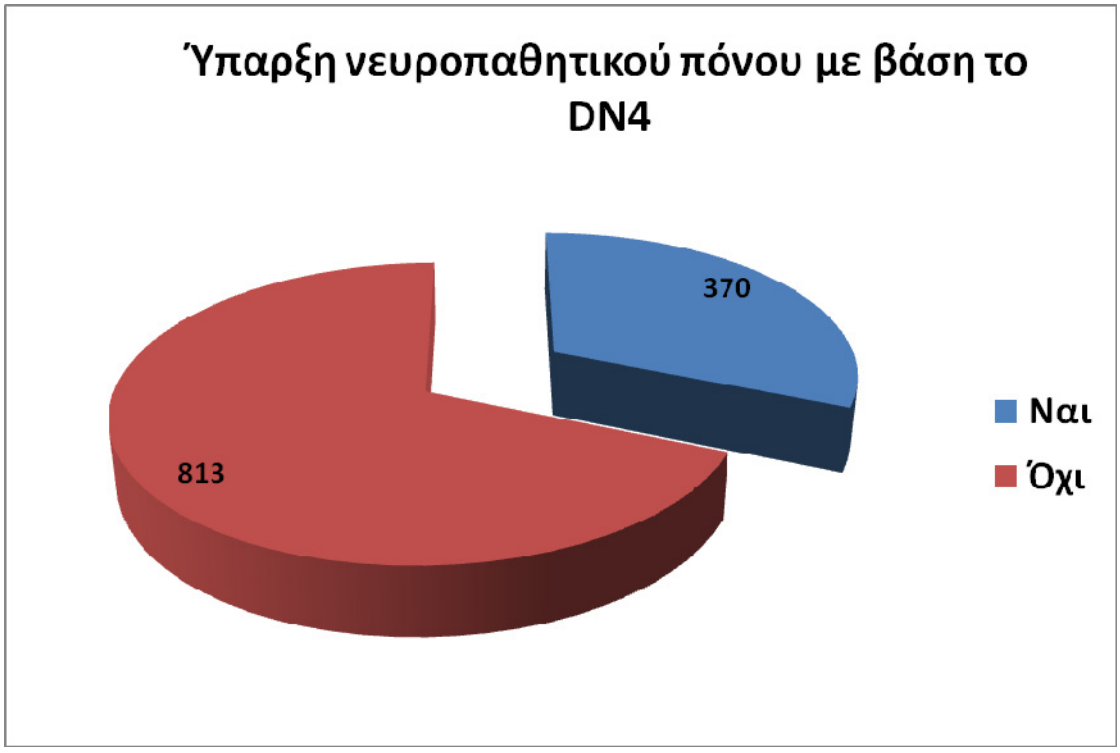
Εικόνα 5

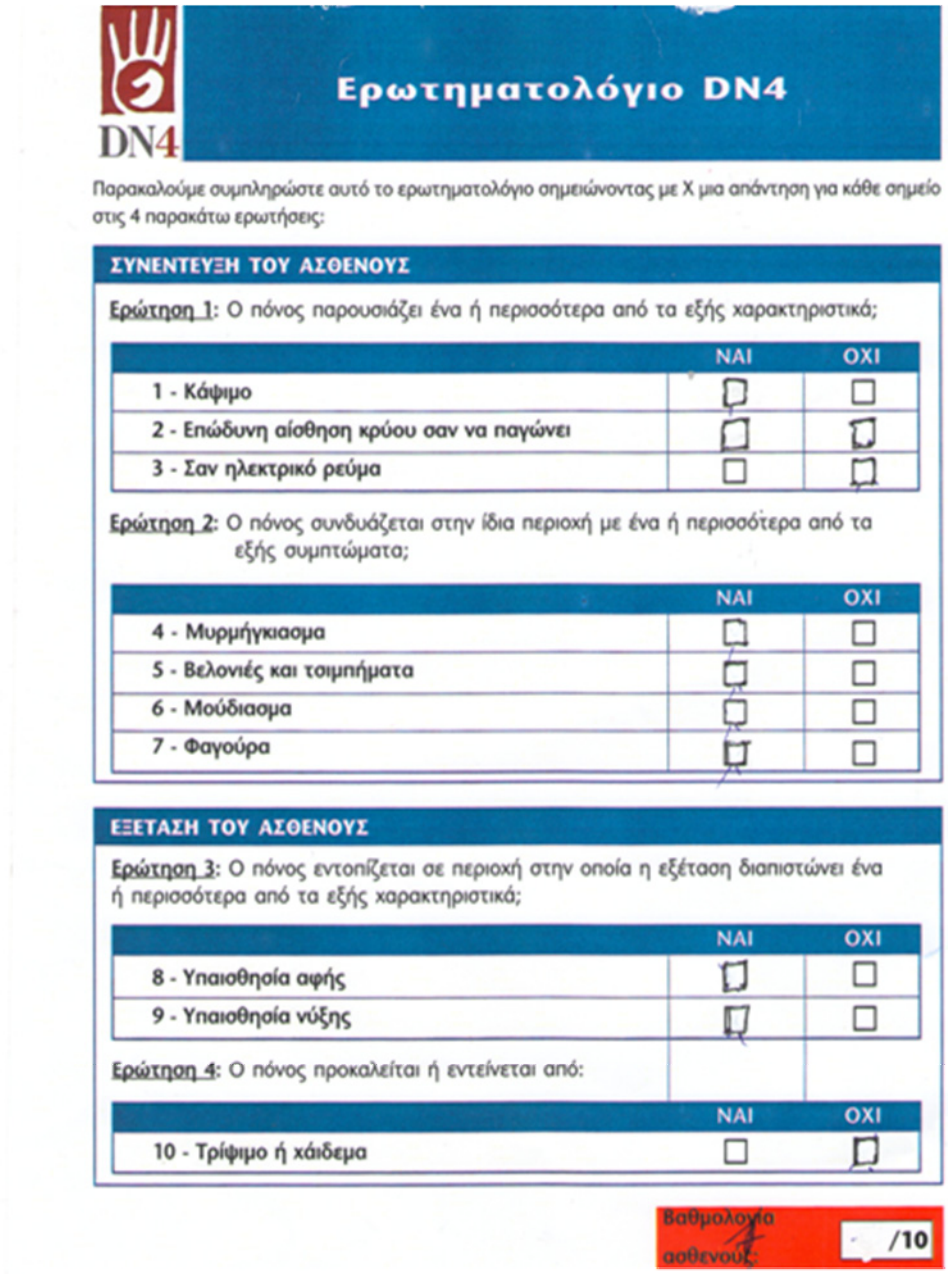


Εικόνα 6



Εικόνα 7





Ερωτηματολόγιο DN4

DN4

Παρακαλούμε συμπληρώστε αυτό το ερωτηματολόγιο σημειώνοντας με Χ μια απάντηση για κάθε σημείο στις 4 παρακάτω ερωτήσεις:

ΣΥΝΕΝΤΕΥΞΗ ΤΟΥ ΑΣΘΕΝΟΥΣ

Ερώτηση 1: Ο πόνος παρουσιάζει ένα ή περισσότερα από τα εξής χαρακτηριστικά;

	ΝΑΙ	ΟΧΙ
1 - Κάψιμο	☐	☐
2 - Επώδυνη αίσθηση κρύου σαν να παγώνει	☐	☐
3 - Σαν ηλεκτρικό ρεύμα	☐	☐

Ερώτηση 2: Ο πόνος συνδυάζεται στην ίδια περιοχή με ένα ή περισσότερα από τα εξής συμπτώματα;

	ΝΑΙ	ΟΧΙ
4 - Μυρμήγκιασμα	☐	☐
5 - Βελονιές και τσιμπήματα	☐	☐
6 - Μούδιασμα	☐	☐
7 - Φαγούρα	☐	☐

ΕΞΕΤΑΣΗ ΤΟΥ ΑΣΘΕΝΟΥΣ

Ερώτηση 3: Ο πόνος εντοπίζεται σε περιοχή στην οποία η εξέταση διαπιστώνει ένα ή περισσότερα από τα εξής χαρακτηριστικά;

	ΝΑΙ	ΟΧΙ
8 - Υπαισθησία αφής	☐	☐
9 - Υπαισθησία νύξης	☐	☐

Ερώτηση 4: Ο πόνος προκαλείται ή εντείνεται από:

	ΝΑΙ	ΟΧΙ
10 - Τρίψιμο ή χάιδεμα	☐	☐

Βαθμολογία ασθενούς: /10

Εικόνα 8 Η ελληνική εκδοχή του ερωτηματολογίου DN4

ΕΥΑΙΣΘΗΣΙΑ

FREQ

DN4 at Baseline (categorized)				
BaselineDN4_rec	Frequency	Percent	Cumulative Frequency	Cumulative Percent
<4	42	13.86	42	13.86
>=4	261	86.14	303	100.00

Binomial Proportion for BaselineDN4_rec = >=4	
Proportion (P)	0.8614
ASE	0.0199
95% Lower Conf Limit	0.8225
95% Upper Conf Limit	0.9003
Exact Conf Limits	
95% Lower Conf Limit	0.8173
95% Upper Conf Limit	0.8982

Test of H0: Proportion = 0.5	
ASE under H0	0.0287
Z	12.5812
One-sided Pr > Z	<.0001
Two-sided Pr > |Z|	<.0001
Exact Test	
One-sided Pr >= P	2.010E-14
Two-sided = 2 * One-sided	4.019E-14

Sample Size = 303

ΕΙΔΙΚΟΤΗΤΑ

FREQ

DN4 at Baseline (categorized)				
BaselineDN4_rec	Frequency	Percent	Cumulative Frequency	Cumulative Percent
<4	570	89.48	570	89.48
>=4	67	10.52	637	100.00

Binomial Proportion for BaselineDN4_rec = <4	
Proportion (P)	0.8948
ASE	0.0122
95% Lower Conf Limit	0.8710
95% Upper Conf Limit	0.9186
Exact Conf Limits	
95% Lower Conf Limit	0.8684
95% Upper Conf Limit	0.9176

Test of H0: Proportion = 0.5	
ASE under H0	0.0198
Z	19.9296
One-sided Pr > Z	<.0001
Two-sided Pr > |Z|	<.0001
Exact Test	
One-sided Pr >= P	0.0000
Two-sided = 2 * One-sided	0.0000

Sample Size = 637

Λογιστική Παλινδρόμηση

Model Information		
Data Set	WORK.ALLDATA_DEFINITEUNLIKELY	
Response Variable	Categorization	Doctor's categorization
Number of Response Levels	2	
Model	binary logit	
Optimization Technique	Fisher's scoring	

Number of Observations Read	940
Number of Observations Used	940

Response Profile

Ordered Value	Categorization	Total Frequency
1	Definite	303
2	Unlikely	637

Probability modeled is Categorization='Definite'.

Model Convergence Status
Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied.

Model Fit Statistics

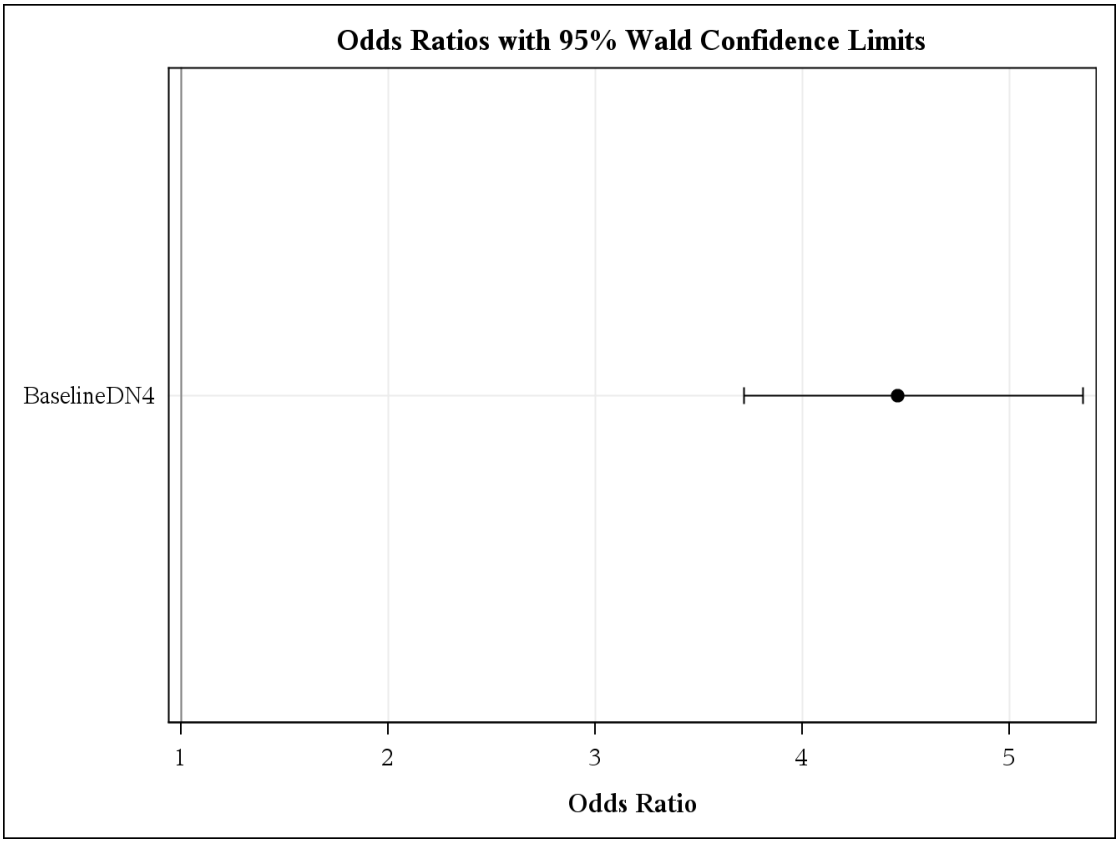
Criterion	Intercept Only	Intercept and Covariates
AIC	1183.808	514.871
SC	1188.653	524.563
-2 Log L	1181.808	510.871

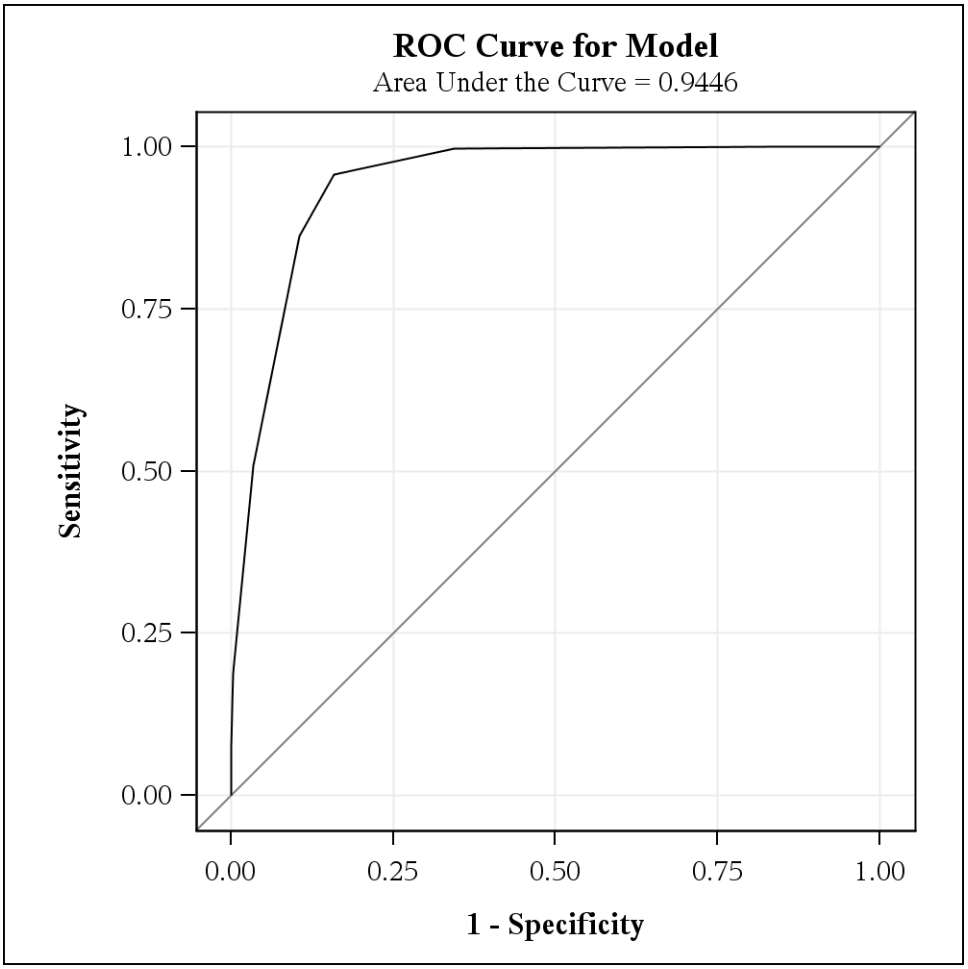
Testing Global Null Hypothesis: BETA=0			
Test	**Chi-Square**	**DF**	**Pr > ChiSq**
Likelihood Ratio	670.9367	1	<.0001
Score	548.2500	1	<.0001
Wald	257.4472	1	<.0001

Analysis of Maximum Likelihood Estimates					
Parameter	**DF**	**Estimate**	**Standard Error**	**Wald Chi-Square**	**Pr > ChiSq**
Intercept	1	-5.2946	0.3385	244.7231	<.0001
BaselineDN4	1	1.4954	0.0932	257.4472	<.0001

Association of Predicted Probabilities and Observed Responses			
Percent Concordant	92.0	**Somers' D**	0.889
Percent Discordant	3.1	**Gamma**	0.935
Percent Tied	4.9	**Tau-a**	0.389
Pairs	193011	**c**	0.945

Odds Ratio Estimates and Wald Confidence Intervals				
Effect	**Unit**	**Estimate**	**95% Confidence Limits**	
BaselineDN4	1.0000	4.461	3.716	5.355





Καμπύλη ROC curve για την ερμηνεία της κατηγοριοποίησης του ερευνητή με τη χρήση της βαθμολογίας του DN4 (ασθενείς με «βέβαιο» ή «απίθανο» ΝΠ)

Βέλτιστο σημείο cut off
(μέγιστο άθροισμα ευαισθησίας και ειδικότητας)

DN4 at Baseline	Sensitivity	Specificity	SUM
3	0.95710	0.84144	1.79854
4	0.86139	0.89482	1.75621
2	0.99670	0.65620	1.65290
5	0.50825	0.96546	1.47371
6	0.18812	0.99686	1.18498
1	1.00000	0.15542	1.15542
7	0.07591	1.00000	1.07591
8	0.01320	1.00000	1.01320
0	1.00000	0.00000	1.00000

Αναλύσεις ανά σημείο cut-off

Βέλτιστο σημείο cut off στο 3 (sens 95.71%, spec 84.14%)
[Ασθενείς με «πιθανό/ενδεχόμενο» ΝΠ]

The FREQ Procedure

DN4 at Baseline (categorized from ROC-3)				
BaselineDN4_rec3	Frequency	Percent	Cumulative Frequency	Cumulative Percent
<3	150	67.26	150	67.26
>=3	73	32.74	223	100.00

Βιβλιογραφικό σημείο cut off στο 4 (sens 86.14%, spec 89.48%) [Ασθενείς με «πιθανό/ενδεχόμενο» ΝΠ]

The FREQ Procedure

DN4 at Baseline (categorized)				
BaselineDN4_rec	Frequency	Percent	Cumulative Frequency	Cumulative Percent
<4	190	85.20	190	85.20
>=4	33	14.80	223	100.00

Διερευνητικό σημείο cut off στο 2 (sens 99.67%, spec 65.62%) [Ασθενείς με «πιθανό/ενδεχόμενο» ΝΠ]

The FREQ Procedure

DN4 at Baseline (categorized from ROC-2)				
BaselineDN4_rec2	Frequency	Percent	Cumulative Frequency	Cumulative Percent
<2	66	29.60	66	29.60
>=2	157	70.40	223	100.00

Συγκριτικά δεδομένα
[Ασθενείς με «πιθανό/ενδεχόμενο» ΝΠ]

The FREQ Procedure

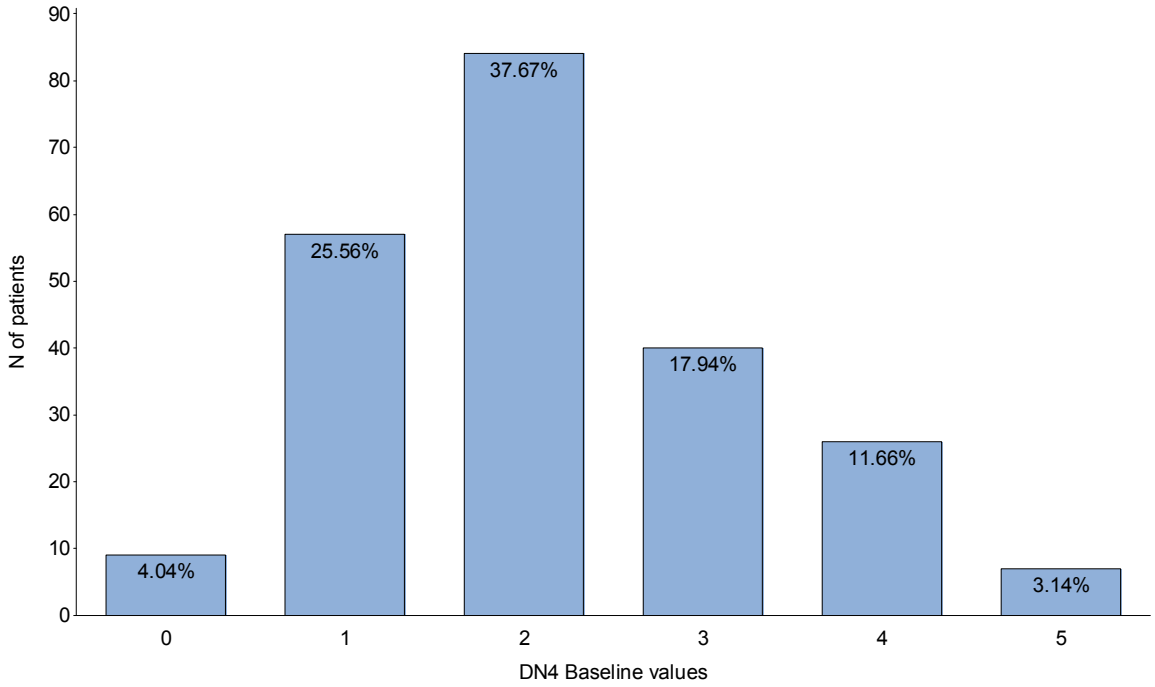
Table of BaselineDN4_rec3 by BaselineDN4_rec

BaselineDN4_rec3(DN4 at Baseline (categorized from ROC-3))	BaselineDN4_rec(DN4 at Baseline (categorized))		
Frequency Percent Row Pct Col Pct	<4	>=4	Total
<3	150 67.26 100.00 78.95	0 0.00 0.00 0.00	150 67.26
>=3	40 17.94 54.79 21.05	33 14.80 45.21 100.00	73 32.74
Total	190 85.20	33 14.80	223 100.00

Table of BaselineDN4_rec3 by BaselineDN4_rec2

BaselineDN4_rec3(DN4 at Baseline (categorized from ROC-3))	BaselineDN4_rec2(DN4 at Baseline (categorized from ROC-2))		
Frequency Percent Row Pct Col Pct	<2	>=2	Total
<3	66 29.60 44.00 100.00	84 37.67 56.00 53.50	150 67.26
>=3	0 0.00 0.00 0.00	73 32.74 100.00 46.50	73 32.74
Total	66 29.60	157 70.40	223 100.00

Ραβδόγραμμα των τιμών DN4 κατά την Έναρξη για τους ασθενείς με «πιθανό/ενδεχόμενο» ΝΠ



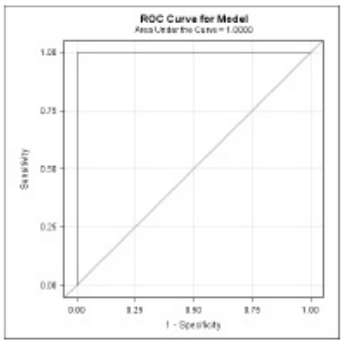
DN4 Έναρξης ανά κατηγοριοποίηση πιθανότητας

Table of BaselineDN4_rec by Categorization

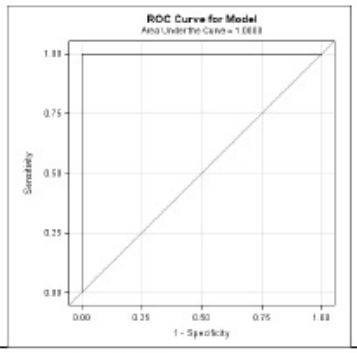
BaselineDN4_rec (DN4 at Baseline (categorized)) Frequency Percent Row Pct Col Pct	Categorization (Doctor's categorization) Unlikely	 Definite	 Total
<4	570 60.64 93.14 89.48	42 4.47 6.86 13.86	612 65.11
>=4	67 7.13 20.43 10.52	261 27.77 79.57 86.14	328 34.89
Total	637 67.77	303 32.23	940 100.00

Καμπύλες ROC που ερμηνεύουν την καρηγοριοποίηση του ερευνητή με τη χρήση της βαθμολογίας του DN4 ανά τύπο καρκίνου (ασθενείς με «βέβαιο» ή «απίθανο» ΝΠ)

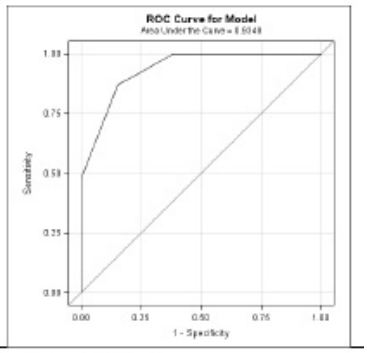
CNS



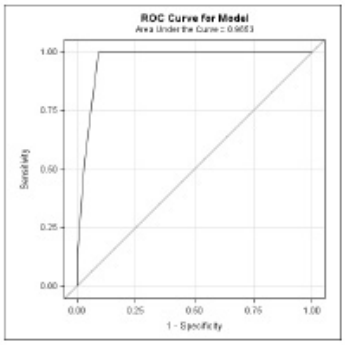
Endocrine



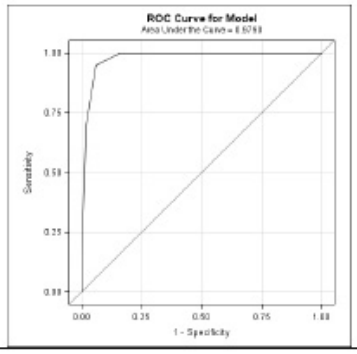
Expanded Genital Area



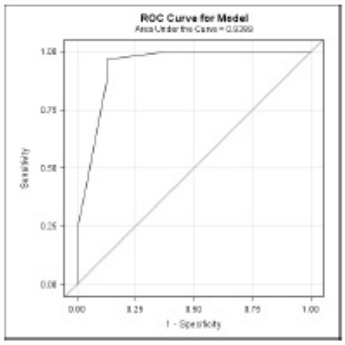
GI



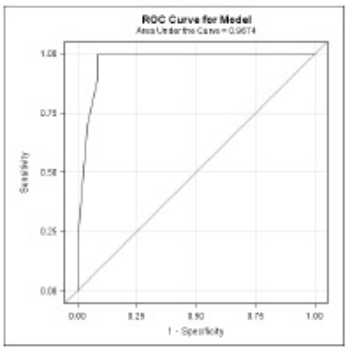
Gynecological



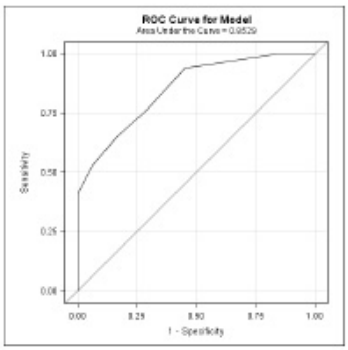
Head and Neck



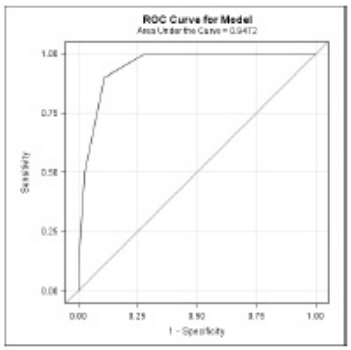
Hematological



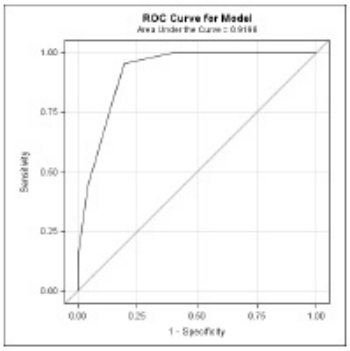
Pancreas



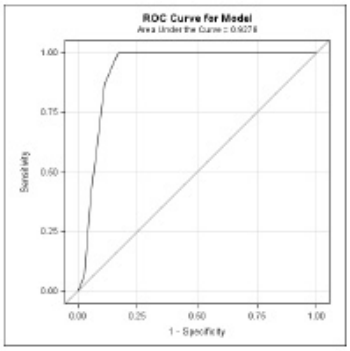
Skin



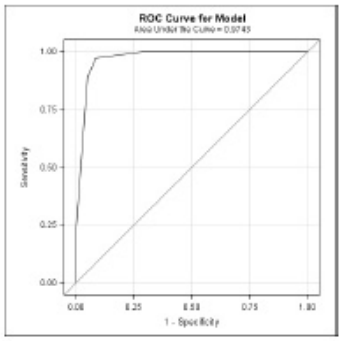
Thoracic



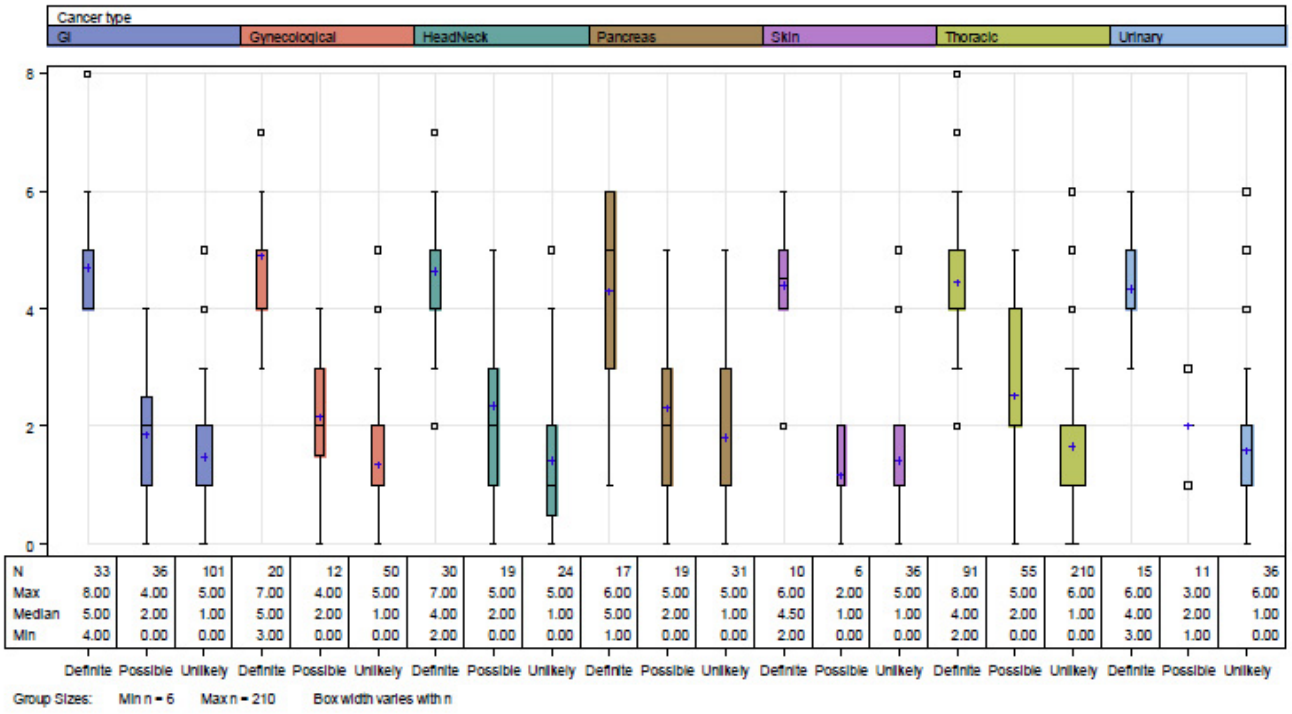
Urinary

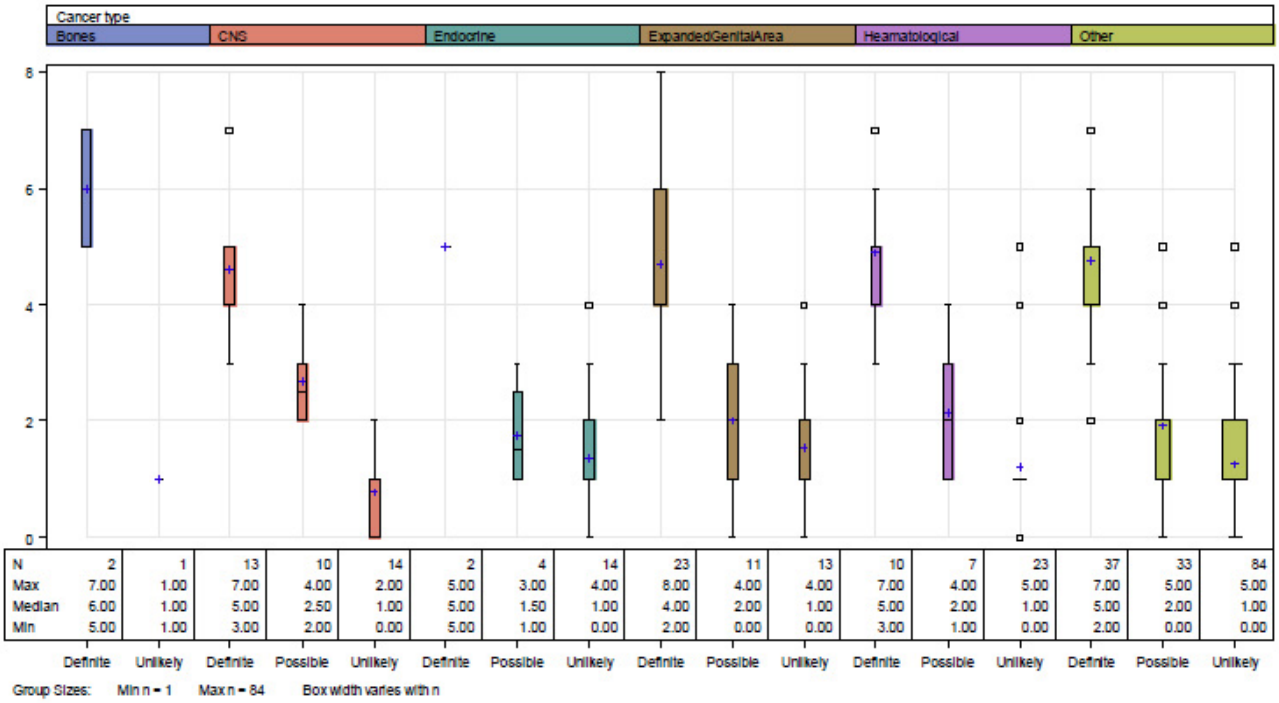


Other

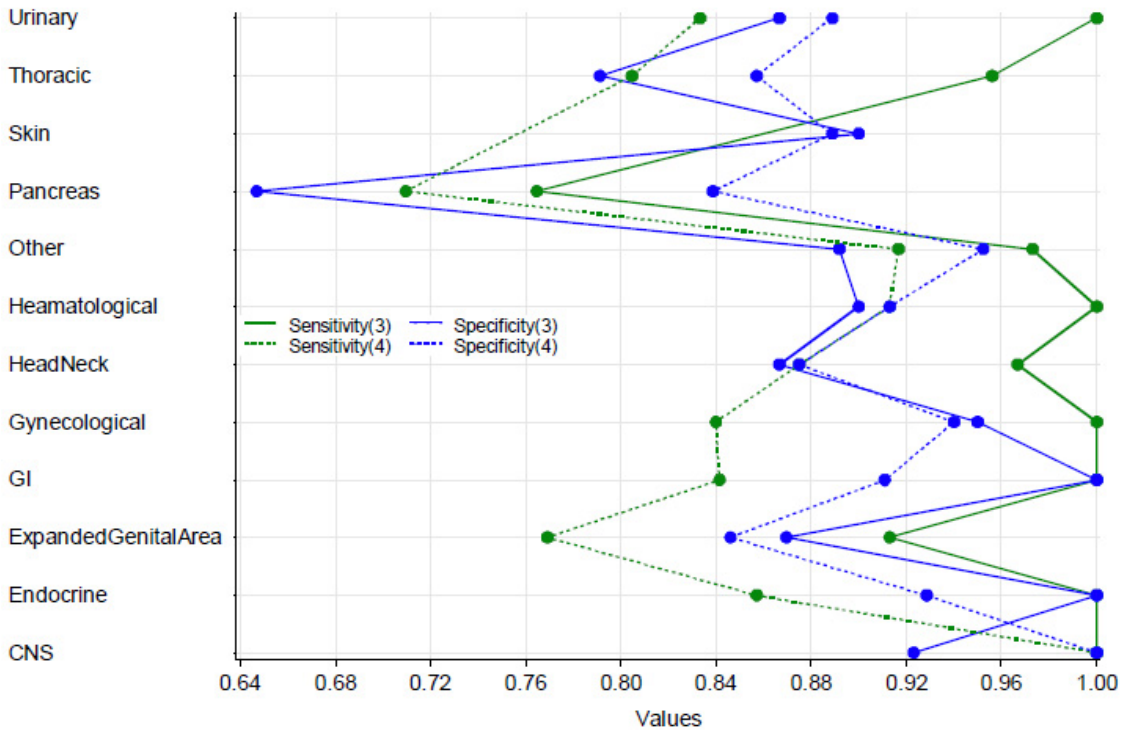


Θηκογράμματα (boxplots) για τις τιμές DN4 κατά την Έναρξη με βάση την κατηγοριοποίηση και τον τύπο του καρκίνου

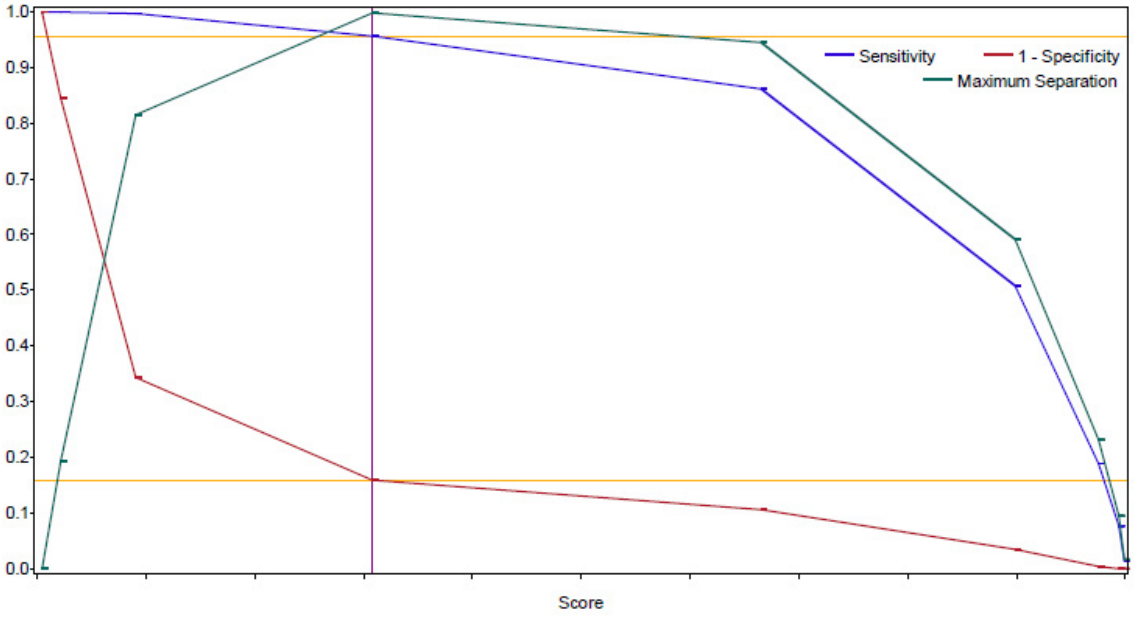




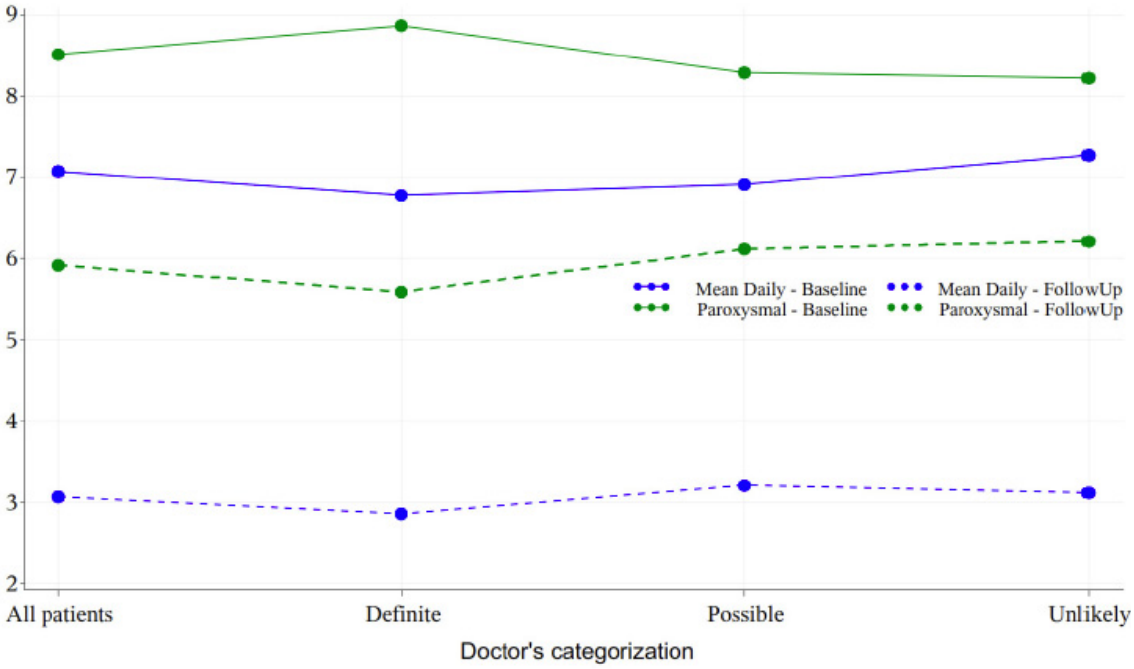
Τιμές ευαισθησίας και ειδικότητας για τιμές cut off 3 και 4 της DN4 κατά την Έναρξη (ασθενείς με «βέβαιο» ή «απίθανο» ΝΠ) ανά τύπο καρκίνου



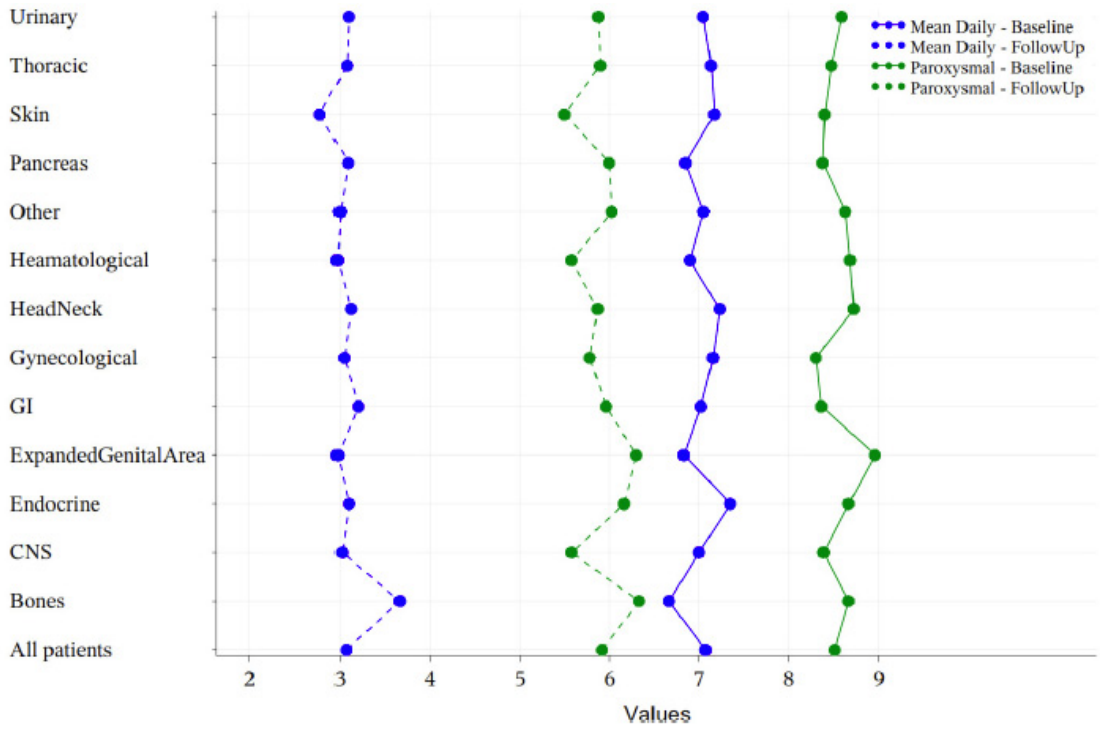
Τιμές ευαισθησίας και 1-ειδικότητας για τη μέγιστη διαφορά (ασθενείς με «βέβαιο» ή «απίθανο» ΝΠ) για τιμή DN4=3



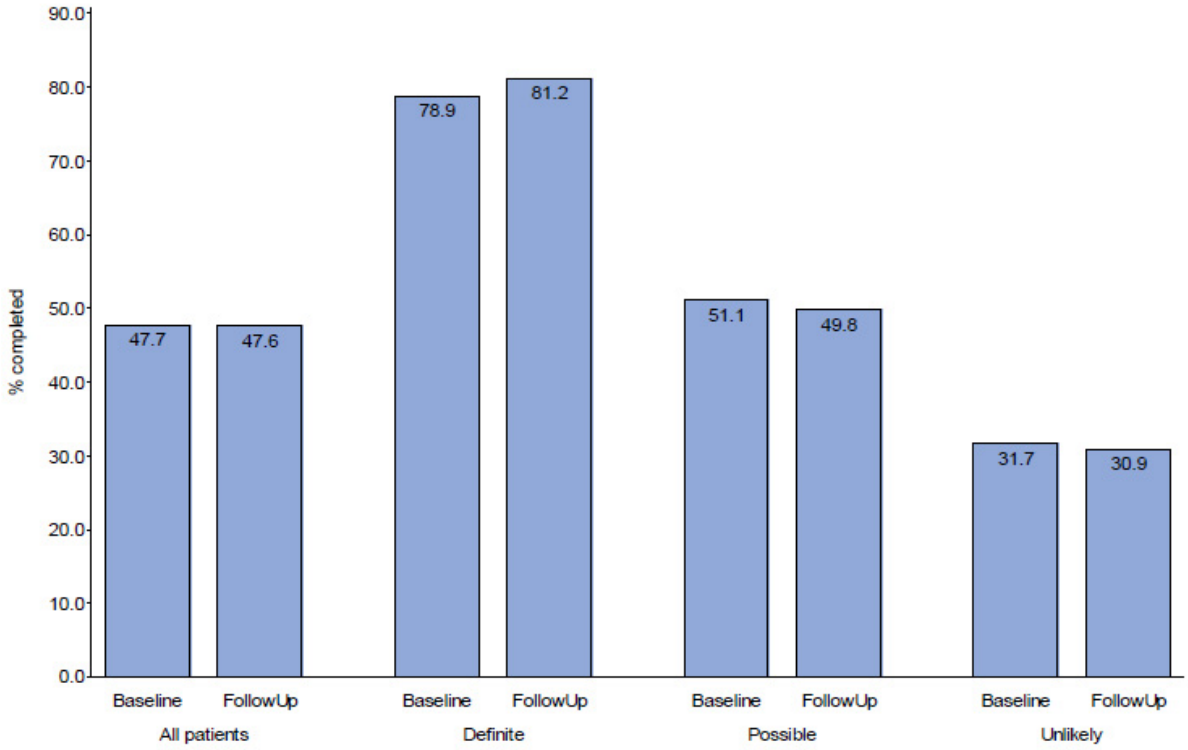
Μειώσεις των τιμών VAS



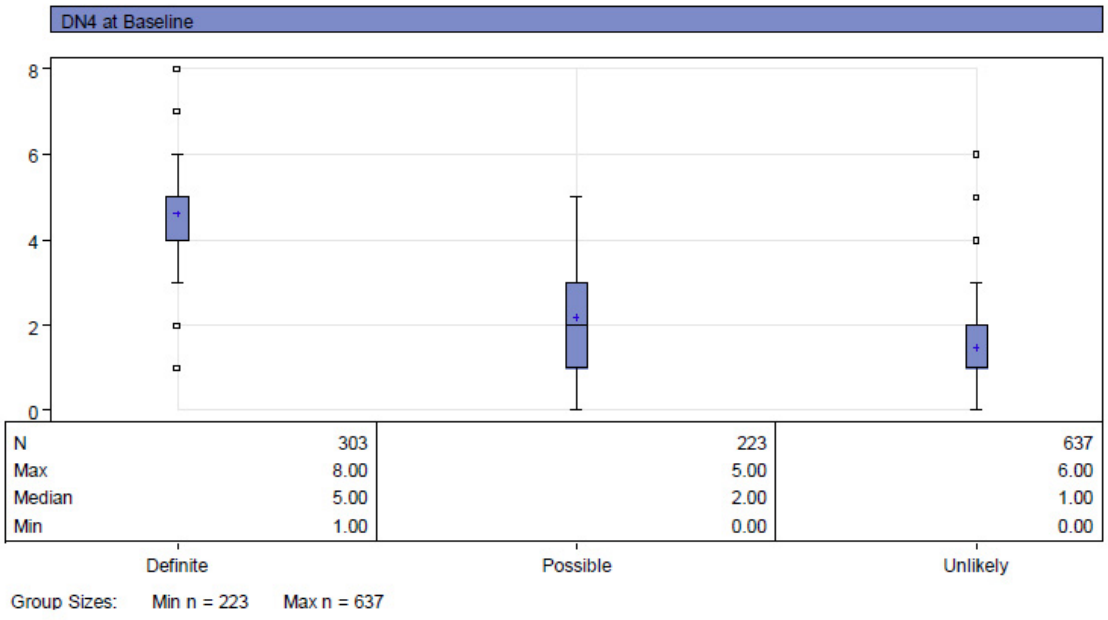
Μειώσεις των τιμών VAS (ανά τύπο καρκίνου)



Παροξυσμικός πόνος (ανά κατηγοριοποίηση πιθανότητας ΝΠ)



Θηκογράμματα (boxplots) για τις τιμές DN4 κατά την Έναρξη στους ασθενείς με «βέβαιο», «πιθανό/ενδεχόμενο» ή «απίθανο» ΝΠ



ΚΕΦΑΛΑΙΟ 9

2Η ΥΠΟΣΤΗΡΙΚΤΙΚΗ ΜΕΛΕΤΗ: ΚΛΙΝΙΚΗ ΕΜΠΕΙΡΙΑ ΑΠΟ ΤΗ ΧΡΗΣΗ ΤΗΣ ΑΝΑΛΓΗΤΙΚΗΣ ΚΛΙΜΑΚΑΣ ΤΟΥ WHO ΣΕ ΑΣΘΕΝΕΙΣ ΜΕ ΚΑΡΚΙΝΙΚΟ ΠΟΝΟ ΣΤΗΝ ΕΛΛΑΔΑ

9.1 Σκοπός και μεθοδολογία της 2ης υποστηρικτικής μελέτης

Στα πλαίσια της 2ης υποστηρικτικής μελέτης, παρακολουθήσαμε προοπτικά το σύνολο των ασθενών με καρκινικό πόνο που προσήλθαν στο Κέντρο Πόνου και Παρηγορητικής Φροντίδας του Αρεταίειου Νοσοκομείου και υπέγραψαν δήλωση συγκατάθεσης κατόπιν ενημέρωσης εντός ενός διαστήματος περίπου 3 ετών. Σκοπός αυτής της καταγραφής ήταν να διαπιστώσουμε κατά πόσον η χρήση της αναλγητικής κλίμακας του WHO μπορεί να οδηγήσει σε ανακούφιση του πόνου ανάλογα με την ταξινόμηση και τη διάγνωση του τύπου του πόνου, εάν δηλαδή ο νευροπαθητικός πόνος μπορεί να αντιμετωπιστεί εξίσου καλά με τον αλγαισθητικό εφόσον χρησιμοποιηθεί μία προσέγγιση κατάλληλης διάγνωσης και θεραπείας του εκάστοτε τύπου πόνου.

Συνολικά καταγράφηκαν 1183 ασθενείς με καρκινικό πόνο. Οι τύποι του καρκίνου που συμπεριλήφθηκαν παρουσιάζονται στην Εικόνα 14. Οι θεραπείες χορηγήθηκαν βάσει της κλίμακας του WHO και των σχετικών guidelines για την αντιμετώπιση του καρκινικού πόνου. Στις θεραπείες που χρησιμοποιήθηκαν περιλαμβάνονται:

- Μορφίνη (με τη μορφή υδατικού διαλύματος 5%). Χρησιμοποιήθηκε κυρίως για τον παροξυσμικό πόνο καθώς και ως οπιοειδές διάσωσης κατά την τιτλοποίηση του διαδερμικού επιθέματος φεντανύλης [Smith H, 2012]. Η χρήση της μορφίνης στην πλειοψηφία των ασθενών έγινε μετά από αποτυχία κάποιου ασθενέστερου οπιοειδούς, ήτοι της κωδεΐνης ή της τραμαδόλης. Η μορφίνη με τη μορφή κάψουλας χρησιμοποιήθηκε σε μικρό αριθμό ασθενών καθώς έπαψε να κυκλοφορεί σύντομα μετά την έναρξη της μελέτης.
- Φεντανύλη. Χρησιμοποιήθηκε με τη μορφή του διαδερμικού επιθέματος σε ασθενείς με πόνο ανθεκτικό σε ασθενές οπιοειδές [Gourlay GH, 2001]. Η

διαβλεννογόνια φεντανύλη (τροχίσκοι με στοματικό εξάρτημα εφαρμογής) χρησιμοποιήθηκαν για τον παροξυσμικό πόνο και ως οπιοειδές διάσωσης σε ασθενείς που βρίσκονταν ήδη σε θεραπεία με διαδερμική φεντανύλη [Mercadante S, 2012b].

- Κωδεΐνη-παρακεταμόλη. Η κωδεΐνη χρησιμοποιήθηκε σε σταθερό συνδυασμό με παρακεταμόλη είτε από του στόματος είτε ως υπόθετο (το τελευταίο έπαψε να είναι διαθέσιμο στο εμπόριο λίγο πριν την ολοκλήρωση της μελέτης).
- ΜΣΑΦ. Χρησιμοποιήθηκαν διάφορα ΜΣΑΦ ανάλογα με το προφίλ του εκάστοτε ασθενούς. Τα δύο συχνότερα χρησιμοποιηθέντα ΜΣΑΦ ήταν η σελεκοξίμπη και η μελοξικάμη.
- Κορτικοστεροειδή. Για την αντιμετώπιση του πόνου, η μεθυλπρεδνιζολόνη και, λιγότερο συχνά, η δεξαμεθαζόνη χρησιμοποιήθηκαν κυρίως σε ασθενείς με νόσο του ΚΝΣ, εικόνα ή υποψία πίεσης, ή οιδήματος, νεύρου καθώς και στις οστικές μεταστάσεις.
- Η τραμαδόλη χρησιμοποιήθηκε κυρίως προς το τέλος της μελέτης αυτής καθώς δεν ήταν διαθέσιμη στο μεγαλύτερο διάστημά της.
- Από φάρμακα για το νευροπαθητικό πόνο, η πρεγκαμπαλίνη και η γκαμπαπεντίνη ήταν τα συχνότερο χορηγούμενα, ακολουθούμενα από τη ντουλοξετίνη και τη βενλαφαξίνη.

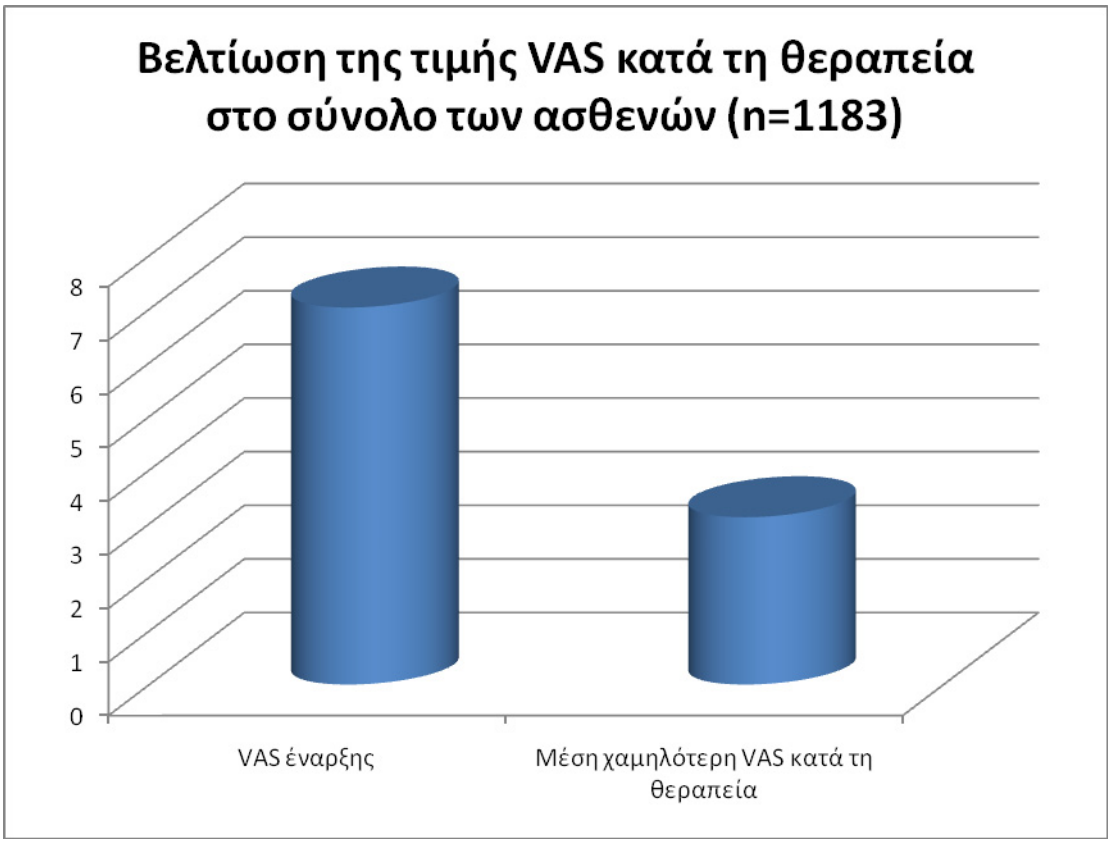
9.2. Αποτελέσματα 2ης υποστηρικτικής μελέτης

Η μέση τιμή της VAS κατά την έναρξη της θεραπείας στο Κέντρο μας ήταν 7,03. Να σημειωθεί ότι ένας αριθμός ασθενών είχε ήδη υποβληθεί σε κάποια θεραπεία για τον πόνο του πριν προσέλθει στο Κέντρο μας, συνήθως χωρίς ικανοποιητικό αποτέλεσμα. Η μέση χαμηλότερη τιμή της VAS που επιτεύχθηκε με την προσέγγισή μας ήταν 3,12. Στο 65,5% των ασθενών επιτεύχθηκε τιμή VAS<4. Στην ομάδα των ασθενών με «απίθανο» νευροπαθητικό πόνο, η μέση τιμή της VAS κατά την έναρξη ήταν 7,27 και η μέση τιμή της μετά από θεραπεία ήταν 3,12 (last observation carried forward). Το 64,36% των ασθενών σε αυτή την ομάδα πέτυχε τιμή VAS <4. Στην ομάδα των ασθενών με «πιθανό/ενδεχόμενο» νευροπαθητικό πόνο, η μέση τιμή VAS κατά την έναρξη ήταν 7,05 και μειώθηκε στο 2,86 στο τέλος της θεραπείας. Στο 53,09% αυτών των ασθενών επιτεύχθηκε VAS < 4. Στην ομάδα των ασθενών με «βέβαιο» νευροπαθητικό πόνο, η VAS έναρξης ήταν 6,78 και η τελική VAS ήταν 2,86.

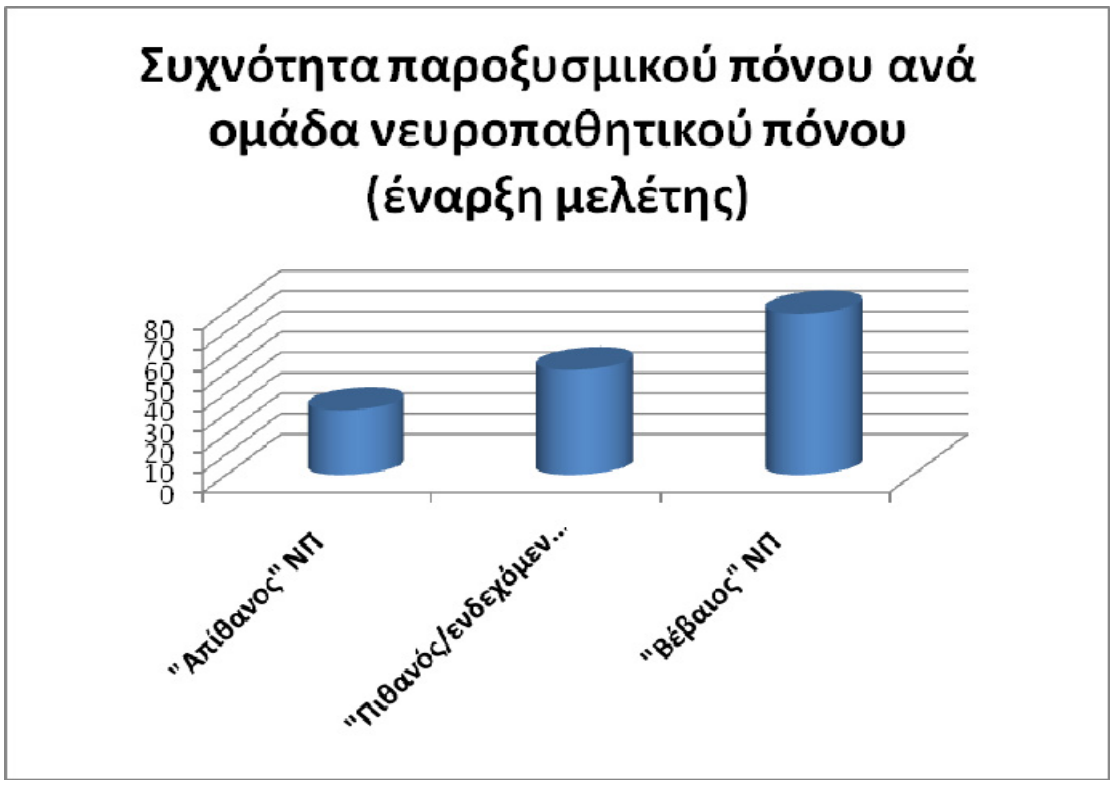
Σε αυτή την ομάδα, VAS < 4 επιτεύχθηκε στο 74,59% των ασθενών. Να σημειωθεί ότι οι παραπάνω τιμές VAS αντιπροσωπεύουν το μέσο ημερήσιο πόνο (το «βασικό» πόνο) του ασθενούς χωρίς τον παροξυσμικό πόνο. Στους ασθενείς ζητήθηκε να βαθμολογήσουν ξεχωριστά τον παροξυσμικό πόνο. Έτσι, το 31,7% των ασθενών χωρίς νευροπαθητικό πόνο είχε παροξυσμικό πόνο κατά την έναρξη της μελέτης, και η μέση ένταση (VAS) του παροξυσμικού πόνου ήταν 8,22. Στους ασθενείς με «πιθανό/ενδεχόμενο» νευροπαθητικό πόνο, το 51,4% είχε παροξυσμικό πόνο κατά την έναρξη της μελέτης, με μέση τιμή VAS για τον παροξυσμικό πόνο 8,38. Η ομάδα με «βέβαιο» νευροπαθητικό πόνο είχε παροξυσμικό πόνο κατά την έναρξη στο 78,9% των ασθενών με μέση ένταση 8,87 (βλ. Εικόνες 9 – 13).

Από τα παραπάνω δεδομένα διαφαίνεται ότι οι ασθενείς με νευροπαθητικό καρκινικό πόνο εμφανίζουν συχνότερα παροξυσμικό πόνο σε σύγκριση με τους ασθενείς με αλγαισθητικό καρκινικό πόνο. Επίσης, γίνεται φανερό ότι όταν η διάγνωση είναι σαφής, η χρήση της κατάλληλης θεραπείας οδηγεί σε ικανοποιητική ανακούφιση του πόνου συχνότερα σε σύγκριση με τις περιπτώσεις κατά τις οποίες η διάγνωση του τύπου του πόνου είναι αμφίβολη (ομάδα «πιθανού/ενδεχόμενου» νευροπαθητικού πόνου).

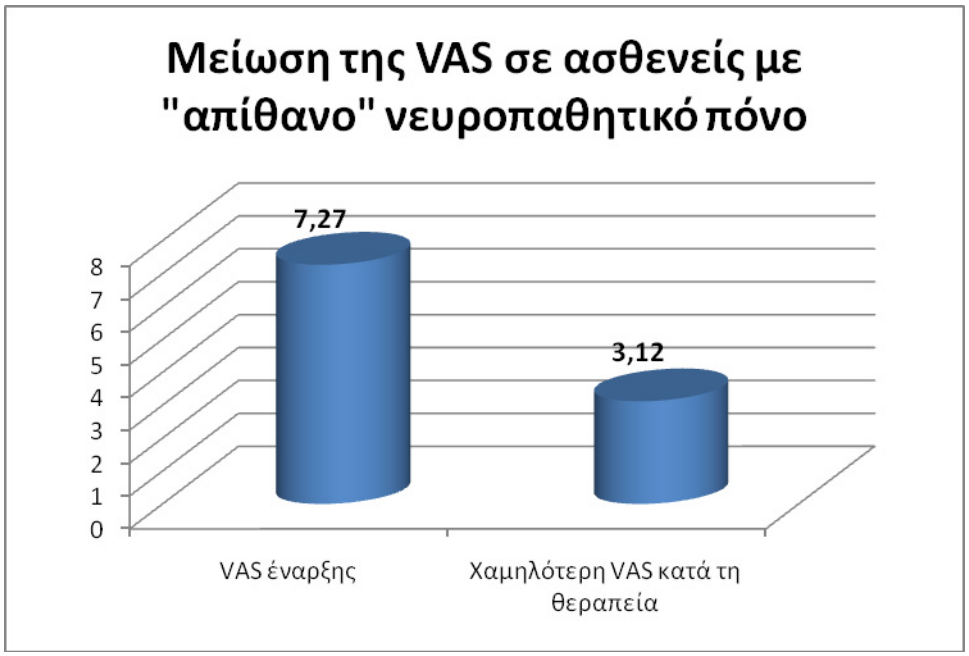
Εικόνα 9



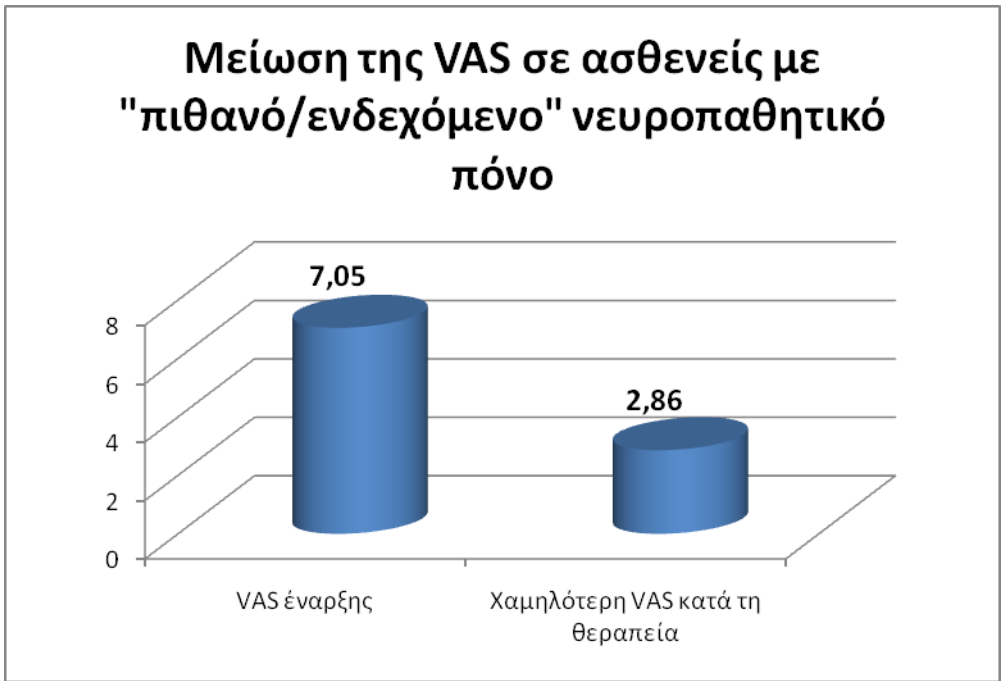
Εικόνα 10



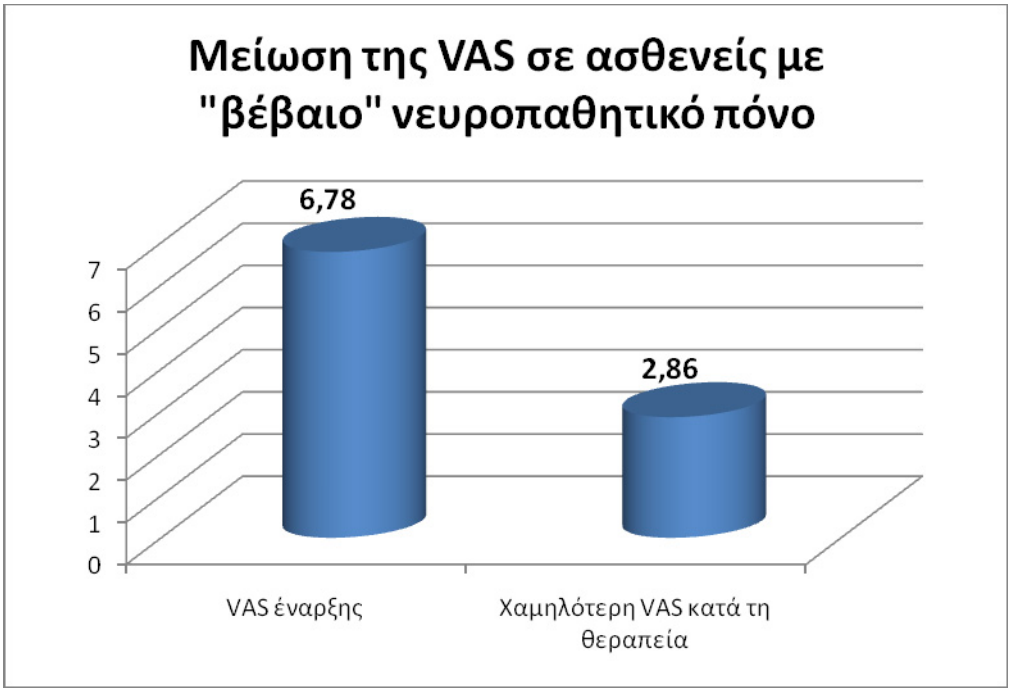
Εικόνα 11

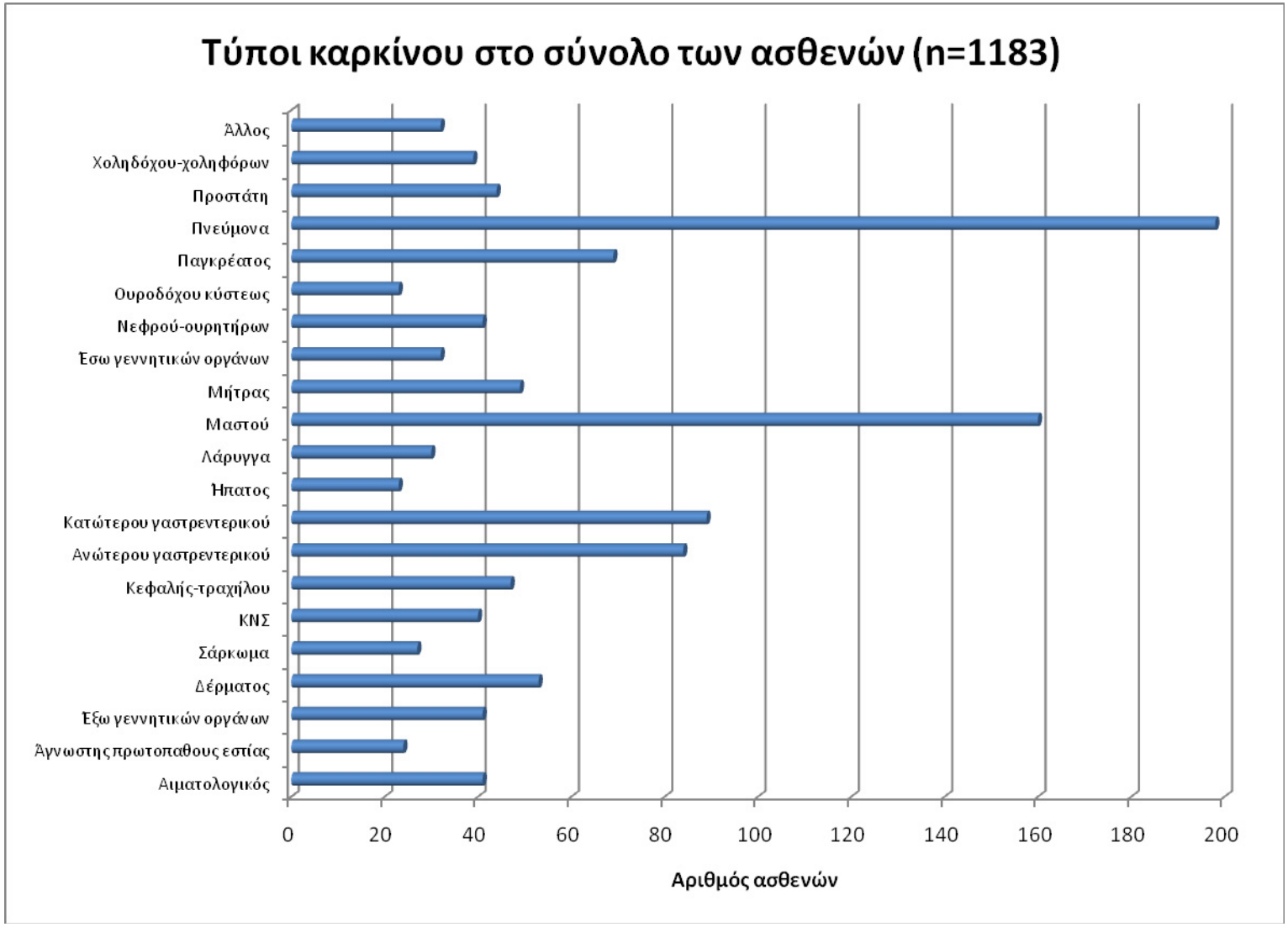


Εικόνα 12



Εικόνα 13


Μείωση της VAS σε ασθενείς με "βέβαιο" νευροπαθητικό πόνο
6,78
2,86
7
6
5
4
3
2
1
0
VAS έναρξης
Χαμηλότερη VAS κατά τη θεραπεία


Τύποι καρκίνου στο σύνολο των ασθενών (n=1183)
Άλλος
Χοληδόχου-χοληφόρων
Προστάτη
Πνεύμονα
Παγκρέατος
Ουροδόχου κύστεως
Νεφρού-ουρητήρων
Έσω γεννητικών οργάνων
Μήτρας
Μαστού
Λάρυγγα
Ήπατος
Κατώτερου γαστρεντερικού
Ανώτερου γαστρεντερικού
Κεφαλής-τραχήλου
ΚΝΣ
Σάρκωμα
Δέρματος
Έξω γεννητικών οργάνων
Άγνωστης πρωτοπαθους εστίας
Αιματολογικός
0
20
40
60
80
100
120
140
160
180
200
Αριθμός ασθενών

Εικόνα 14

Αναλύσεις ανά τύπο καρκίνου

Όλοι οι ασθενείς

The FREQ Procedure

Cancer type (grouped)				
Cancer type	**Frequency**	**Percent**	**Cumulative Frequency**	**Cumulative Percent**
Bones	3	0.26	3	0.26
CNS	37	3.18	40	3.44
Endocrine	20	1.72	60	5.16
ExpandedGenitalArea	47	4.04	107	9.20
GI	170	14.62	277	23.82
Gynecological	82	7.05	359	30.87
HeadNeck	73	6.28	432	37.15
Heamatological	40	3.44	472	40.58
Other	154	13.24	626	53.83
Pancreas	67	5.76	693	59.59
Skin	52	4.47	745	64.06
Thoracic	356	30.61	1101	94.67
Urinary	62	5.33	1163	100.00

Ασθενείς με «βέβαιο» και «απίθανο» ΝΠ

The FREQ Procedure

Cancer type (grouped)				
Cancer type	**Frequency**	**Percent**	**Cumulative Frequency**	**Cumulative Percent**
Bones	3	0.32	3	0.32
CNS	27	2.87	30	3.19
Endocrine	16	1.70	46	4.89
ExpandedGenitalArea	36	3.83	82	8.72
GI	134	14.26	216	22.98
Gynecological	70	7.45	286	30.43
HeadNeck	54	5.74	340	36.17
Heamatological	33	3.51	373	39.68
Other	121	12.87	494	52.55
Pancreas	48	5.11	542	57.66
Skin	46	4.89	588	62.55
Thoracic	301	32.02	889	94.57
Urinary	51	5.43	940	100.00

Περιγραφική ανάλυση

	Doctor's categorization							
	Unlikely				Definite			
	N	Mean	StD	Median	N	Mean	StD	Median
Mean Daily VAS at Baseline	637	7.3	1.3	7.0	303	6.8	1.2	7.0
Paroxysmal VAS at Baseline	202	8.2	1.1	8.0	239	8.9	0.9	9.0
Mean Daily VAS during Follow up	637	3.1	1.2	3.0	303	2.9	1.1	3.0
Paroxysmal VAS during Follow up	197	6.2	1.2	6.0	246	5.6	1.4	6.0

	Doctor's categorization							
	Possible				All pts			
	N	Mean	StD	Median	N	Mean	StD	Median
Mean Daily VAS at Baseline	223	6.9	1.3	7.0	1,163	7.1	1.3	7.0
Paroxysmal VAS at Baseline	114	8.3	0.9	8.0	555	8.5	1.0	9.0
Mean Daily VAS during Follow up	223	3.2	1.0	3.0	1,163	3.1	1.2	3.0
Paroxysmal VAS during Follow up	111	6.1	1.1	6.0	554	5.9	1.3	6.0

Όλοι οι ασθενείς
VAS Έναρξης vs. Παρακολούθησης

The t-TEST Procedure

Difference: Baseline VAS Mean Daily – Min Mean Daily VAS Follow Up

N	Mean	Std Dev	Std Err	Minimum	Maximum
1163	4.0043	1.4647	0.0430	-2.0000	8.0000

Mean	95% CL Mean		Std Dev	95% CL Std Dev	
4.0043	3.9200	4.0886	1.4647	1.4075	1.5268

DF	t Value	Pr > |t|
1162	93.23	<.0001

Όλοι οι ασθενείς
Παροξυσμική VAS Έναρξης vs. Παρακολούθησης

The t-TEST Procedure

Difference: Baseline VAS Paroxysmal – Min Paroxysmal VAS Follow Up

N	Mean	Std Dev	Std Err	Minimum	Maximum
541	2.6617	1.1762	0.0506	-1.0000	6.0000

Mean	95% CL Mean		Std Dev	95% CL Std Dev	
2.6617	2.5624	2.7611	1.1762	1.1101	1.2508

DF	t Value	Pr > |t|
540	52.63	<.0001

Ανά κατηγοριοποίηση

VAS Έναρξης vs. Παρακολούθησης

The t-TEST Procedure

Difference: Baseline VAS Mean Daily – Min Mean Daily VAS Follow Up

Doctor's categorization=Unlikely

N	Mean	Std Dev	Std Err	Minimum	Maximum
637	4.1538	1.4692	0.0582	-2.0000	8.0000

Mean	95% CL Mean		Std Dev	95% CL Std Dev	
4.1538	4.0395	4.2682	1.4692	1.3928	1.5547

DF	t Value	Pr > |t|
636	71.36	<.0001

The t-TEST Procedure

Difference: Baseline VAS Mean Daily – Min Mean Daily VAS Follow Up

Doctor's categorization=Definite

N	Mean	Std Dev	Std Err	Minimum	Maximum
303	3.9142	1.4691	0.0844	0	8.0000

Mean	95% CL Mean		Std Dev	95% CL Std Dev	
3.9142	3.7481	4.0803	1.4691	1.3607	1.5964

DF	t Value	Pr > |t|
302	46.38	<.0001

The t-TEST Procedure

Difference: Baseline VAS Mean Daily – Min Mean Daily VAS Follow Up

Doctor's categorization=Possible

N	Mean	Std Dev	Std Err	Minimum	Maximum
223	3.6996	1.3931	0.0933	0	7.0000

Mean	95% CL Mean		Std Dev	95% CL Std Dev	
3.6996	3.5157	3.8834	1.3931	1.2747	1.5360

DF	t Value	Pr > |t|
222	39.66	<.0001

Ανά κατηγοριοποίηση

Παροξυσμική VAS Έναρξης vs. Παρακολούθησης

The t-TEST Procedure

Difference: Baseline VAS Paroxysmal – Min Paroxysmal VAS Follow Up

Doctor's categorization=Unlikely

N	Mean	Std Dev	Std Err	Minimum	Maximum
193	2.0518	1.0295	0.0741	-1.0000	5.0000

Mean	95% CL Mean		Std Dev	95% CL Std Dev	
2.0518	1.9057	2.1980	1.0295	0.9360	1.1438

DF	t Value	Pr > |t|
192	27.69	<.0001

The t-TEST Procedure

Difference: Baseline VAS Paroxysmal – Min Paroxysmal VAS Follow Up

Doctor's categorization=Definite

N	Mean	Std Dev	Std Err	Minimum	Maximum
239	3.3515	0.9755	0.0631	1.0000	6.0000

Mean	95% CL Mean		Std Dev	95% CL Std Dev	
3.3515	3.2272	3.4758	0.9755	0.8952	1.0718

DF	t Value	Pr > |t|
238	53.11	<.0001

The t-TEST Procedure

Difference: Baseline VAS Paroxysmal – Min Paroxysmal VAS Follow Up

Doctor's categorization=Possible

N	Mean	Std Dev	Std Err	Minimum	Maximum
109	2.2294	1.0150	0.0972	0	5.0000

Mean	95% CL Mean		Std Dev	95% CL Std Dev	
2.2294	2.0367	2.4221	1.0150	0.8958	1.1711

DF	t Value	Pr > |t|
108	22.93	<.0001

Παροξυσμικός πόνος

	Doctor's categorization							
	Unlikely		Definite		Possible		All pts	
	N	%	N	%	N	%	N	%
Παρουσία παροξυσμικού πόνου κατά την Έναρξη								
No	435	68.3	64	21.1	109	48.9	608	52.3
Yes	202	31.7	239	78.9	114	51.1	555	47.7
Παρουσία παροξυσμικού πόνου κατά την Παρακολούθηση								
No	440	69.1	57	18.8	112	50.2	609	52.4
Yes	197	30.9	246	81.2	111	49.8	554	47.6

Δοκιμασία McNemar (παροξυσμικός πόνος, όλοι οι ασθενείς)

The FREQ Procedure

Table of BaselineVASParoxysmal_compl by MinParoxysmalVASFollow_compl

BaselineVASParoxysmal_compl(Completed Paroxysmal VAS at Baseline) Frequency Percent Row Pct Col Pct	MinParoxysmalVASFollow_compl(Completed Paroxysmal VAS during Follow up) No	 Yes
No	595 51.16 97.86 97.70	13 1.12 2.14 2.35
Yes	14 1.20 2.52 2.30	541 46.52 97.48 97.65
Total	609 52.36	554 47.64

Table of BaselineVASParoxysmal_compl by MinParoxysmalVASFollow_compl		
BaselineVASParoxysmal_compl(Completed Paroxysmal VAS at Baseline)	MinParoxysmalVASFollow_compl(Completed Paroxysmal VAS during Follow up)	
Frequency Percent Row Pct Col Pct		Total
No		608 52.28
Yes		555 47.72
Total		1163 100.00

Παροξυσμικός πόνος κατά την Έναρξη έναντι παροξυσμικού πόνου κατά την Παρακολούθηση (n=1163)

Statistic	DF	Value	Prob
Chi-Square	1	1057.2880	<.0001
Likelihood Ratio Chi-Square	1	1353.2811	<.0001
Continuity Adj. Chi-Square	1	1053.4694	<.0001
Mantel-Haenszel Chi-Square	1	1056.3789	<.0001
Phi Coefficient		0.9535	
Contingency Coefficient		0.6901	
Cramer's V		0.9535	

Fisher's Exact Test	
Cell (1,1) Frequency (F)	595
Left-sided Pr <= F	1.0000
Right-sided Pr >= F	7.016E-295
Table Probability (P)	1.075E-291
Two-sided Pr <= P	7.016E-295

Δοκιμασία McNemar για τον παροξυσμικό πόνο- ανά κατηγοριοποίηση

The FREQ Procedure

Doctor's categorization=Unlikely

Table of BaselineVASParoxysmal_compl by MinParoxysmalVASFollow_compl

BaselineVASParoxysmal_compl(Completed Paroxysmal VAS at Baseline) Frequency Percent Row Pct Col Pct	MinParoxysmalVASFollow_compl(Completed Paroxysmal VAS during Follow up) No	 Yes
No	431 67.66 99.08 97.95	4 0.63 0.92 2.03
Yes	9 1.41 4.46 2.05	193 30.30 95.54 97.97
Total	440 69.07	197 30.93

Table of BaselineVASParoxysmal_compl by MinParoxysmalVASFollow_compl

BaselineVASParoxysmal_compl(Completed Paroxysmal VAS at Baseline) Frequency Percent Row Pct Col Pct	MinParoxysmalVASFollow_compl(Completed Paroxysmal VAS during Follow up) Total
No	435 68.29
Yes	202 31.71
Total	637 100.00

Παροξυσμικός πόνος κατά την Έναρξη έναντι παροξυσμικού πόνου κατά την Παρακολούθηση

Statistic	DF	Value	Prob
Chi-Square	1	578.1933	<.0001
Likelihood Ratio Chi-Square	1	668.9133	<.0001
Continuity Adj. Chi-Square	1	573.7722	<.0001
Mantel-Haenszel Chi-Square	1	577.2856	<.0001
Phi Coefficient		0.9527	
Contingency Coefficient		0.6898	
Cramer's V		0.9527	

Fisher's Exact Test	
Cell (1,1) Frequency (F)	431
Left-sided Pr <= F	1.0000
Right-sided Pr >= F	4.327E-146
Table Probability (P)	7.196E-143
Two-sided Pr <= P	4.327E-146

Sample Size = 637

The FREQ Procedure

Doctor's categorization=Definite

Table of BaselineVASParoxysmal_compl by MinParoxysmalVASFollow_compl

BaselineVASParoxysmal_compl(Completed Paroxysmal VAS at Baseline) Frequency Percent Row Pct Col Pct	MinParoxysmalVASFollow_compl(Completed Paroxysmal VAS during Follow up) No	 Yes
No	57 18.81 89.06 100.00	7 2.31 10.94 2.85
Yes	0 0.00 0.00 0.00	239 78.88 100.00 97.15
Total	57 18.81	246 81.19

Table of BaselineVASParoxysmal_compl by MinParoxysmalVASFollow_compl

BaselineVASParoxysmal_compl(Completed Paroxysmal VAS at Baseline) Frequency Percent Row Pct Col Pct	MinParoxysmalVASFollow_compl(Completed Paroxysmal VAS during Follow up) Total
No	64 21.12
Yes	239 78.88
Total	303 100.00

Παροξυσμικός πόνος κατά την Έναρξη έναντι παροξυσμικού πόνου κατά την Παρακολούθηση

Statistic	DF	Value	Prob
Chi-Square	1	262.1804	<.0001
Likelihood Ratio Chi-Square	1	248.8047	<.0001
Continuity Adj. Chi-Square	1	256.3815	<.0001
Mantel-Haenszel Chi-Square	1	261.3152	<.0001
Phi Coefficient		0.9302	
Contingency Coefficient		0.6811	
Cramer's V		0.9302	

Fisher's Exact Test	
Cell (1,1) Frequency (F)	57
Left-sided Pr <= F	1.0000
Right-sided Pr >= F	2.532E-54
Table Probability (P)	4.312E-51
Two-sided Pr <= P	2.532E-54

Sample Size = 303

The FREQ Procedure

Doctor's categorization=Possible

Table of BaselineVASParoxysmal_compl by MinParoxysmalVASFollow_compl

BaselineVASParoxysmal_compl(Completed Paroxysmal VAS at Baseline) Frequency Percent Row Pct Col Pct	MinParoxysmalVASFollow_compl(Completed Paroxysmal VAS during Follow up) No	 Yes
No	107 47.98 98.17 95.54	2 0.90 1.83 1.80
Yes	5 2.24 4.39 4.46	109 48.88 95.61 98.20
Total	112 50.22	111 49.78

Table of BaselineVASParoxysmal_compl by MinParoxysmalVASFollow_compl

BaselineVASParoxysmal_compl(Completed Paroxysmal VAS at Baseline) Frequency Percent Row Pct Col Pct	MinParoxysmalVASFollow_compl(Completed Paroxysmal VAS during Follow up) Total
No	109 48.88
Yes	114 51.12
Total	223 100.00

Παροξυσμικός πόνος κατά την Έναρξη έναντι παροξυσμικού πόνου κατά την Παρακολούθηση

Statistic	DF	Value	Prob
Chi-Square	1	196.0234	<.0001
Likelihood Ratio Chi-Square	1	248.1383	<.0001
Continuity Adj. Chi-Square	1	192.2901	<.0001
Mantel-Haenszel Chi-Square	1	195.1444	<.0001
Phi Coefficient		0.9376	
Contingency Coefficient		0.6840	
Cramer's V		0.9376	

Fisher's Exact Test	
Cell (1,1) Frequency (F)	107
Left-sided Pr <= F	1.0000
Right-sided Pr >= F	1.205E-54
Table Probability (P)	7.800E-52
Two-sided Pr <= P	1.260E-54

Sample Size = 223

Περιγραφικά δεδομένα

		Doctor's categorization											
		Unlikely				Definite				Possible			
		N	Mean	StD	Median	N	Mean	StD	Median	N	Mean	StD	Median
Cancer type (grouped)		101	7.1	1.3	7.0	33	6.6	1.0	7.0	36	7.0	1.4	7.0
GI	**Mean Daily VAS at Baseline**												
	Paroxysmal VAS at Baseline	45	8.1	1.1	8.0	28	8.8	0.8	9.0	15	8.4	1.0	9.0
	Mean Daily VAS during Follow up	101	3.2	1.3	3.0	33	3.2	0.9	3.0	36	3.2	1.0	3.0
	Paroxysmal VAS during Follow up	42	6.3	1.4	6.0	28	5.4	1.3	5.0	14	6.2	1.1	6.0
Gynecological	**Mean Daily VAS at Baseline**	50	7.5	1.0	8.0	20	6.8	1.3	7.0	12	6.3	1.3	6.0
	Paroxysmal VAS at Baseline	10	8.0	1.7	9.0	17	8.7	1.0	9.0	9	7.9	1.1	8.0
	Mean Daily VAS during Follow up	50	3.1	1.0	3.0	20	2.8	1.0	3.0	12	3.3	0.9	3.0
	Paroxysmal VAS during Follow up	11	6.5	1.7	7.0	17	5.4	1.0	5.0	9	5.7	0.7	6.0
Head/Neck	**Mean Daily VAS at Baseline**	24	7.5	1.1	7.5	30	7.1	1.2	7.0	19	7.1	1.3	7.0
	Paroxysmal VAS at Baseline	5	8.2	1.3	9.0	23	9.2	0.9	9.0	12	8.1	0.7	8.0
	Mean Daily VAS during Follow up	24	3.1	1.3	3.0	30	3.2	1.3	3.0	19	3.0	1.1	3.0
	Paroxysmal VAS during Follow up	4	6.5	0.6	6.5	24	5.8	1.4	5.0	11	5.7	0.9	6.0
Thoracic	**Mean Daily VAS at Baseline**	210	7.3	1.2	7.0	91	6.7	1.3	7.0	55	7.0	1.2	7.0
	Paroxysmal VAS at Baseline	63	8.3	1.2	8.0	70	8.7	0.9	9.0	25	8.3	0.9	8.0
	Mean Daily VAS during Follow up	210	3.2	1.2	3.0	91	2.6	1.1	3.0	55	3.2	1.0	3.0
	Paroxysmal VAS during Follow up	64	6.2	1.1	6.0	73	5.5	1.6	6.0	25	6.3	1.3	6.0

		All pts			
		N	Mean	StD	Median
Cancer type (grouped)					
GI	**Mean Daily VAS at Baseline**	170	7.0	1.3	7.0
	Paroxysmal VAS at Baseline	88	8.4	1.0	8.0
	Mean Daily VAS during Follow up	170	3.2	1.2	3.0
	Paroxysmal VAS during Follow up	84	6.0	1.3	6.0
Gynecological	**Mean Daily VAS at Baseline**	82	7.2	1.2	7.0
	Paroxysmal VAS at Baseline	36	8.3	1.3	9.0
	Mean Daily VAS during Follow up	82	3.0	1.0	3.0
	Paroxysmal VAS during Follow up	37	5.8	1.3	6.0
HeadNeck	**Mean Daily VAS at Baseline**	73	7.2	1.2	7.0
	Paroxysmal VAS at Baseline	40	8.7	1.0	9.0
	Mean Daily VAS during Follow up	73	3.1	1.2	3.0
	Paroxysmal VAS during Follow up	39	5.9	1.2	6.0
Thoracic	**Mean Daily VAS at Baseline**	356	7.1	1.3	7.0
	Paroxysmal VAS at Baseline	158	8.5	1.0	9.0
	Mean Daily VAS during Follow up	356	3.1	1.2	3.0
	Paroxysmal VAS during Follow up	162	5.9	1.4	6.0

By Categorization
VAS Baseline vs. Follow up

The TTEST Procedure

Difference: BaselineVASMeanDaily - MinMeanDailyVASFollow

Doctor's categorization=Unlikely Cancer type (grouped)=GI

N	Mean	Std Dev	Std Err	Minimum	Maximum
101	3.9307	1.7103	0.1702	-2.0000	7.0000

Mean	95% CL Mean		Std Dev	95% CL Std Dev	
3.9307	3.5931	4.2683	1.7103	1.5026	1.9852

DF	t Value	Pr > |t|
100	23.10	<.0001

The TTEST Procedure

Difference: BaselineVASMeanDaily - MinMeanDailyVASFollow

Doctor's categorization=Unlikely Cancer type (grouped)=Gynecological

N	Mean	Std Dev	Std Err	Minimum	Maximum
50	4.4400	1.1980	0.1694	1.0000	7.0000

Mean	95% CL Mean		Std Dev	95% CL Std Dev	
4.4400	4.0995	4.7805	1.1980	1.0007	1.4928

DF	t Value	Pr > |t|
49	26.21	<.0001

The TTEST Procedure

Difference: BaselineVASMeanDaily - MinMeanDailyVASFollow

Doctor's categorization=Unlikely Cancer type (grouped)=HeadNeck

N	Mean	Std Dev	Std Err	Minimum	Maximum
24	4.4167	1.5299	0.3123	2.0000	7.0000

Mean	95% CL Mean		Std Dev	95% CL Std Dev	
4.4167	3.7706	5.0627	1.5299	1.1891	2.1461

DF	t Value	Pr > |t|
23	14.14	<.0001

The TTEST Procedure

Difference: BaselineVASMeanDaily - MinMeanDailyVASFollow

Doctor's categorization=Unlikely Cancer type (grouped)=Thoracic

N	Mean	Std Dev	Std Err	Minimum	Maximum
210	4.0905	1.4332	0.0989	-1.0000	8.0000

Mean	95% CL Mean		Std Dev	95% CL Std Dev	
4.0905	3.8955	4.2854	1.4332	1.3080	1.5851

DF	t Value	Pr > |t|
209	41.36	<.0001

The TTEST Procedure

Difference: BaselineVASMeanDaily - MinMeanDailyVASFollow

Doctor's categorization=Definite Cancer type (grouped)=GI

N	Mean	Std Dev	Std Err	Minimum	Maximum
33	3.4848	1.2777	0.2224	0	6.0000

Mean	95% CL Mean		Std Dev	95% CL Std Dev	
3.4848	3.0318	3.9379	1.2777	1.0275	1.6900

DF	t Value	Pr > |t|
32	15.67	<.0001

The TTEST Procedure

Difference: BaselineVASMeanDaily - MinMeanDailyVASFollow

Doctor's categorization=Definite Cancer type (grouped)=Gynecological

N	Mean	Std Dev	Std Err	Minimum	Maximum
20	3.9500	1.7911	0.4005	1.0000	7.0000

Mean	95% CL Mean		Std Dev	95% CL Std Dev	
3.9500	3.1118	4.7882	1.7911	1.3621	2.6160

DF	t Value	Pr > |t|
19	9.86	<.0001

The TTEST Procedure

Difference: BaselineVASMeanDaily - MinMeanDailyVASFollow

Doctor's categorization=Definite Cancer type (grouped)=HeadNeck

N	Mean	Std Dev	Std Err	Minimum	Maximum
30	3.9000	1.6474	0.3008	1.0000	8.0000

Mean	95% CL Mean		Std Dev	95% CL Std Dev	
3.9000	3.2849	4.5151	1.6474	1.3120	2.2146

DF	t Value	Pr > |t|
29	12.97	<.0001

The TTEST Procedure

Difference: BaselineVASMeanDaily - MinMeanDailyVASFollow

Doctor's categorization=Definite Cancer type (grouped)=Thoracic

N	Mean	Std Dev	Std Err	Minimum	Maximum
91	4.1209	1.4517	0.1522	1.0000	8.0000

Mean	95% CL Mean		Std Dev	95% CL Std Dev	
4.1209	3.8185	4.4232	1.4517	1.2671	1.6998

DF	t Value	Pr > |t|
90	27.08	<.0001

The TTEST Procedure

Difference: BaselineVASMeanDaily - MinMeanDailyVASFollow

Doctor's categorization=Possible Cancer type (grouped)=GI

N	Mean	Std Dev	Std Err	Minimum	Maximum
36	3.8056	1.4106	0.2351	1.0000	6.0000

Mean	95% CL Mean		Std Dev	95% CL Std Dev	
3.8056	3.3283	4.2828	1.4106	1.1441	1.8400

DF	t Value	Pr > |t|
35	16.19	<.0001

The TTEST Procedure

Difference: BaselineVASMeanDaily - MinMeanDailyVASFollow

Doctor's categorization=Possible Cancer type (grouped)=Gynecological

N	Mean	Std Dev	Std Err	Minimum	Maximum
12	3.0000	1.3484	0.3892	2.0000	6.0000

Mean	95% CL Mean		Std Dev	95% CL Std Dev	
3.0000	2.1433	3.8567	1.3484	0.9552	2.2894

DF	t Value	Pr > |t|
11	7.71	<.0001

The TTEST Procedure

Difference: BaselineVASMeanDaily - MinMeanDailyVASFollow

Doctor's categorization=Possible Cancer type (grouped)=HeadNeck

N	Mean	Std Dev	Std Err	Minimum	Maximum
19	4.0526	1.2236	0.2807	2.0000	6.0000

Mean	95% CL Mean		Std Dev	95% CL Std Dev	
4.0526	3.4629	4.6424	1.2236	0.9245	1.8094

DF	t Value	Pr > |t|
18	14.44	<.0001

The TTEST Procedure

Difference: BaselineVASMeanDaily - MinMeanDailyVASFollow

Doctor's categorization=Possible Cancer type (grouped)=Thoracic

N	Mean	Std Dev	Std Err	Minimum	Maximum
55	3.8182	1.2336	0.1663	2.0000	7.0000

Mean	95% CL Mean		Std Dev	95% CL Std Dev	
3.8182	3.4847	4.1517	1.2336	1.0386	1.5197

DF	t Value	Pr > |t|
54	22.95	<.0001

By Categorization
VAS Paroxysmal Baseline vs. Follow up

The TTEST Procedure

Difference: BaselineVASParoxysmal - MinParoxysmalVASFollow

Doctor's categorization=Unlikely Cancer type (grouped)=GI

N	Mean	Std Dev	Std Err	Minimum	Maximum
42	1.9048	1.1855	0.1829	-1.0000	4.0000

Mean	95% CL Mean		Std Dev	95% CL Std Dev	
1.9048	1.5353	2.2742	1.1855	0.9754	1.5117

DF	t Value	Pr > |t|
41	10.41	<.0001

The TTEST Procedure

Difference: BaselineVASParoxysmal - MinParoxysmalVASFollow

Doctor's categorization=Unlikely Cancer type (grouped)=Gynecological

N	Mean	Std Dev	Std Err	Minimum	Maximum
10	1.7000	0.4830	0.1528	1.0000	2.0000

Mean	95% CL Mean		Std Dev	95% CL Std Dev	
1.7000	1.3544	2.0456	0.4830	0.3323	0.8819

DF	t Value	Pr > |t|
9	11.13	<.0001

The TTEST Procedure

Difference: BaselineVASParoxysmal - MinParoxysmalVASFollow

Doctor's categorization=Unlikely Cancer type (grouped)=HeadNeck

N	Mean	Std Dev	Std Err	Minimum	Maximum

N	Mean	Std Dev	Std Err	Minimum	Maximum
4	2.2500	0.5000	0.2500	2.0000	3.0000

Mean	95% CL Mean		Std Dev	95% CL Std Dev	
2.2500	1.4544	3.0456	0.5000	0.2832	1.8643

DF	t Value	Pr > |t|
3	9.00	0.0029

The TTEST Procedure

Difference: BaselineVASParoxysmal - MinParoxysmalVASFollow

Doctor's categorization=Unlikely Cancer type (grouped)=Thoracic

N	Mean	Std Dev	Std Err	Minimum	Maximum
62	2.1129	1.1467	0.1456	0	5.0000

Mean	95% CL Mean		Std Dev	95% CL Std Dev	
2.1129	1.8217	2.4041	1.1467	0.9744	1.3935

DF	t Value	Pr > |t|
61	14.51	<.0001

The TTEST Procedure

Difference: BaselineVASParoxysmal - MinParoxysmalVASFollow

Doctor's categorization=Definite Cancer type (grouped)=GI

N	Mean	Std Dev	Std Err	Minimum	Maximum
28	3.3929	0.8751	0.1654	2.0000	5.0000

Mean	95% CL Mean		Std Dev	95% CL Std Dev	
3.3929	3.0535	3.7322	0.8751	0.6919	1.1912

DF	t Value	Pr > |t|
27	20.51	<.0001

The TTEST Procedure

Difference: BaselineVASParoxysmal - MinParoxysmalVASFollow

Doctor's categorization=Definite Cancer type (grouped)=Gynecological

N	Mean	Std Dev	Std Err	Minimum	Maximum
17	3.2941	0.8489	0.2059	2.0000	5.0000

Mean	95% CL Mean		Std Dev	95% CL Std Dev	
3.2941	2.8577	3.7306	0.8489	0.6322	1.2919

DF	t Value	Pr > |t|
16	16.00	<.0001

The TTEST Procedure

Difference: BaselineVASParoxysmal - MinParoxysmalVASFollow

Doctor's categorization=Definite Cancer type (grouped)=HeadNeck

N	Mean	Std Dev	Std Err	Minimum	Maximum
23	3.4348	1.1610	0.2421	1.0000	6.0000

Mean	95% CL Mean		Std Dev	95% CL Std Dev	
3.4348	2.9327	3.9368	1.1610	0.8979	1.6432

DF	t Value	Pr > |t|
22	14.19	<.0001

The TTEST Procedure

Difference: BaselineVASParoxysmal - MinParoxysmalVASFollow

Doctor's categorization=Definite Cancer type (grouped)=Thoracic

N	Mean	Std Dev	Std Err	Minimum	Maximum
70	3.3429	1.1149	0.1333	1.0000	6.0000

Mean	95% CL Mean		Std Dev	95% CL Std Dev	
3.3429	3.0770	3.6087	1.1149	0.9560	1.3378

DF	t Value	Pr > |t|
69	25.09	<.0001

The TTEST Procedure

Difference: BaselineVASParoxysmal - MinParoxysmalVASFollow

Doctor's categorization=Possible Cancer type (grouped)=GI

N	Mean	Std Dev	Std Err	Minimum	Maximum
13	2.3846	0.7679	0.2130	1.0000	4.0000

Mean	95% CL Mean		Std Dev	95% CL Std Dev	
2.3846	1.9205	2.8487	0.7679	0.5507	1.2677

DF	t Value	Pr > |t|
12	11.20	<.0001

The TTEST Procedure

Difference: BaselineVASParoxysmal - MinParoxysmalVASFollow

Doctor's categorization=Possible Cancer type (grouped)=Gynecological

N	Mean	Std Dev	Std Err	Minimum	Maximum
9	2.2222	1.2019	0.4006	1.0000	5.0000

Mean	95% CL Mean		Std Dev	95% CL Std Dev	
2.2222	1.2984	3.1460	1.2019	0.8118	2.3025

DF	t Value	Pr > |t|
8	5.55	0.0005

The TTEST Procedure

Difference: BaselineVASParoxysmal - MinParoxysmalVASFollow

Doctor's categorization=Possible Cancer type (grouped)=HeadNeck

N	Mean	Std Dev	Std Err	Minimum	Maximum
11	2.3636	1.0269	0.3096	0	4.0000

Mean	95% CL Mean		Std Dev	95% CL Std Dev	
2.3636	1.6737	3.0535	1.0269	0.7175	1.8022

DF	t Value	Pr > |t|
10	7.63	<.0001

The TTEST Procedure

Difference: BaselineVASParoxysmal - MinParoxysmalVASFollow

Doctor's categorization=Possible Cancer type (grouped)=Thoracic

N	Mean	Std Dev	Std Err	Minimum	Maximum
24	2.0833	0.9743	0.1989	0	3.0000

Mean	95% CL Mean		Std Dev	95% CL Std Dev	
2.0833	1.6719	2.4947	0.9743	0.7572	1.3667

DF	t Value	Pr > |t|
23	10.48	<.0001

Paroxysmal McNemar Test- All patients

The FREQ Procedure

Cancer type (grouped)=GI

Table of BaselineVASParoxysmal_compl by MinParoxysmalVASFollow_compl

BaselineVASParoxysmal_compl(Completed Paroxysmal VAS at Baseline) Frequency Percent Row Pct Col Pct	MinParoxysmalVASFollow_compl(Completed Paroxysmal VAS during Follow up) No	 Yes	 Total
No	56 55.45 100.00 94.92	0 0.00 0.00 0.00	56 55.45
Yes	3 2.97 6.67 5.08	42 41.58 93.33 100.00	45 44.55
Total	59 58.42	42 41.58	101 100.00

Statistics for Table of BaselineVASParoxysmal_compl by MinParoxysmalVASFollow_compl

Statistic	DF	Value	Prob
Chi-Square	1	89.4734	<.0001
Likelihood Ratio Chi-Square	1	115.0970	<.0001
Continuity Adj. Chi-Square	1	85.6725	<.0001
Mantel-Haenszel Chi-Square	1	88.5876	<.0001
Phi Coefficient		0.9412	
Contingency Coefficient		0.6854	
Cramer's V		0.9412	

Sample Size = 101

Fisher's Exact Test	
Cell (1,1) Frequency (F)	56
Left-sided Pr <= F	1.0000
Right-sided Pr >= F	2.933E-25
Table Probability (P)	1.725E-22
Two-sided Pr <= P	2.933E-25

The FREQ Procedure

Cancer type (grouped)=Gynecological

Table of BaselineVASParoxysmal_compl by MinParoxysmalVASFollow_compl

BaselineVASParoxysmal_compl(Completed Paroxysmal VAS at Baseline)	MinParoxysmalVASFollow_compl(Completed Paroxysmal VAS during Follow up)		
Frequency **Percent** **Row Pct** **Col Pct**	**No**	**Yes**	**Total**
No	39 78.00 97.50 100.00	1 2.00 2.50 9.09	40 80.00
Yes	0 0.00 0.00 0.00	10 20.00 100.00 90.91	10 20.00
Total	39 78.00	11 22.00	50 100.00

Statistics for Table of BaselineVASParoxysmal_compl by MinParoxysmalVASFollow_compl

Statistic	DF	Value	Prob
Chi-Square	1	44.3182	<.0001
Likelihood Ratio Chi-Square	1	43.3382	<.0001
Continuity Adj. Chi-Square	1	38.8185	<.0001
Mantel-Haenszel Chi-Square	1	43.4318	<.0001
Phi Coefficient		0.9415	
Contingency Coefficient		0.6855	
Cramer's V		0.9415	

Sample Size = 50

Fisher's Exact Test	
Cell (1,1) Frequency (F)	39
Left-sided Pr <= F	1.0000
Right-sided Pr >= F	1.071E-09
Table Probability (P)	1.071E-09
Two-sided Pr <= P	1.071E-09

The FREQ Procedure

Cancer type (grouped)=HeadNeck

Table of BaselineVASParoxysmal_compl by MinParoxysmalVASFollow_compl

BaselineVASParoxysmal_compl(Completed Paroxysmal VAS at Baseline)	MinParoxysmalVASFollow_compl(Completed Paroxysmal VAS during Follow up)		
Frequency Percent Row Pct Col Pct	No	Yes	Total
No	19 79.17 100.00 95.00	0 0.00 0.00 0.00	19 79.17
Yes	1 4.17 20.00 5.00	4 16.67 80.00 100.00	5 20.83
Total	20 83.33	4 16.67	24 100.00

Statistics for Table of BaselineVASParoxysmal_compl by MinParoxysmalVASFollow_compl

Statistic	DF	Value	Prob
Chi-Square	1	18.2400	<.0001
Likelihood Ratio Chi-Square	1	16.6229	<.0001
Continuity Adj. Chi-Square	1	12.9347	0.0003
Mantel-Haenszel Chi-Square	1	17.4800	<.0001
Phi Coefficient		0.8718	
Contingency Coefficient		0.6571	
Cramer's V		0.8718	

Sample Size = 24

Fisher's Exact Test	
Cell (1,1) Frequency (F)	19
Left-sided Pr <= F	1.0000
Right-sided Pr >= F	4.705E-04

Fisher's Exact Test	
Table Probability (P)	4.705E-04
Two-sided Pr <= P	4.705E-04

Paroxysmal McNemar Test- by categorization

The FREQ Procedure

Doctor's categorization=Unlikely Cancer type (grouped)=GI

Table of BaselineVASParoxysmal_compl by MinParoxysmalVASFollow_compl

BaselineVASParoxysmal_compl(Completed Paroxysmal VAS at Baseline)	**MinParoxysmalVASFollow_compl(Completed Paroxysmal VAS during Follow up)**		
Frequency **Percent** **Row Pct** **Col Pct**	**No**	**Yes**	**Total**
No	56	0	56
	55.45	0.00	55.45
	100.00	0.00	
	94.92	0.00	
Yes	3	42	45
	2.97	41.58	44.55
	6.67	93.33	
	5.08	100.00	
Total	59	42	101
	58.42	41.58	100.00

Statistics for Table of BaselineVASParoxysmal_compl by MinParoxysmalVASFollow_compl

Statistic	**DF**	**Value**	**Prob**
Chi-Square	1	89.4734	<.0001
Likelihood Ratio Chi-Square	1	115.0970	<.0001
Continuity Adj. Chi-Square	1	85.6725	<.0001

Statistic	DF	Value	Prob
Mantel-Haenszel Chi-Square	1	88.5876	<.0001
Phi Coefficient		0.9412	
Contingency Coefficient		0.6854	
Cramer's V		0.9412	

Fisher's Exact Test	
Cell (1,1) Frequency (F)	56
Left-sided Pr <= F	1.0000
Right-sided Pr >= F	2.933E-25
Table Probability (P)	1.725E-22
Two-sided Pr <= P	2.933E-25

Sample Size = 101

The FREQ Procedure

Doctor's categorization=Unlikely Cancer type (grouped)=Gynecological

Table of BaselineVASParoxysmal_compl by MinParoxysmalVASFollow_compl

BaselineVASParoxysmal_compl(Completed Paroxysmal VAS at Baseline)	MinParoxysmalVASFollow_compl(Completed Paroxysmal VAS during Follow up)		
Frequency Percent Row Pct Col Pct	No	Yes	Total

Table of BaselineVASParoxysmal_compl by MinParoxysmalVASFollow_compl

BaselineVASParoxysmal_compl(Completed Paroxysmal VAS at Baseline)	MinParoxysmalVASFollow_compl(Completed Paroxysmal VAS during Follow up)		
Frequency Percent Row Pct Col Pct	**No**	**Yes**	**Total**
No	39 78.00 97.50 100.00	1 2.00 2.50 9.09	40 80.00
Yes	0 0.00 0.00 0.00	10 20.00 100.00 90.91	10 20.00
Total	39 78.00	11 22.00	50 100.00

Statistics for Table of BaselineVASParoxysmal_compl by MinParoxysmalVASFollow_compl

Statistic	DF	Value	Prob
Chi-Square	1	44.3182	<.0001
Likelihood Ratio Chi-Square	1	43.3382	<.0001
Continuity Adj. Chi-Square	1	38.8185	<.0001
Mantel-Haenszel Chi-Square	1	43.4318	<.0001
Phi Coefficient		0.9415	
Contingency Coefficient		0.6855	
Cramer's V		0.9415	

Fisher's Exact Test	
Cell (1,1) Frequency (F)	39
Left-sided Pr <= F	1.0000
Right-sided Pr >= F	1.071E-09
Table Probability (P)	1.071E-09

Fisher's Exact Test	
Two-sided Pr <= P	1.071E-09

Sample Size = 50

The FREQ Procedure

Doctor's categorization=Unlikely Cancer type (grouped)=HeadNeck

Table of BaselineVASParoxysmal_compl by MinParoxysmalVASFollow_compl

BaselineVASParoxysmal_compl(Completed Paroxysmal VAS at Baseline)	MinParoxysmalVASFollow_compl(Completed Paroxysmal VAS during Follow up)		
Frequency Percent Row Pct Col Pct	No	Yes	Total
No	19	0	19
	79.17	0.00	79.17
	100.00	0.00	
	95.00	0.00	
Yes	1	4	5
	4.17	16.67	20.83
	20.00	80.00	
	5.00	100.00	
Total	20	4	24
	83.33	16.67	100.00

Statistics for Table of BaselineVASParoxysmal_compl by MinParoxysmalVASFollow_compl

Statistic	DF	Value	Prob
Chi-Square	1	18.2400	<.0001
Likelihood Ratio Chi-Square	1	16.6229	<.0001
Continuity Adj. Chi-Square	1	12.9347	0.0003

Statistic	DF	Value	Prob
Mantel-Haenszel Chi-Square	1	17.4800	<.0001
Phi Coefficient		0.8718	
Contingency Coefficient		0.6571	
Cramer's V		0.8718	

Fisher's Exact Test	
Cell (1,1) Frequency (F)	19
Left-sided Pr <= F	1.0000
Right-sided Pr >= F	4.705E-04
Table Probability (P)	4.705E-04
Two-sided Pr <= P	4.705E-04

Sample Size = 24

The FREQ Procedure

Doctor's categorization=Unlikely Cancer type (grouped)=Thoracic

Table of BaselineVASParoxysmal_compl by MinParoxysmalVASFollow_compl

BaselineVASParoxysmal_compl(Completed Paroxysmal VAS at Baseline) Frequency Percent Row Pct Col Pct	MinParoxysmalVASFollow_compl(Completed Paroxysmal VAS during Follow up) No	Yes	Total
No	145 69.05 98.64 99.32	2 0.95 1.36 3.13	147 70.00
Yes	1 0.48 1.59 0.68	62 29.52 98.41 96.88	63 30.00
Total	146 69.52	64 30.48	210 100.00

Statistics for Table of BaselineVASParoxysmal_compl by MinParoxysmalVASFollow_compl

Statistic	DF	Value	Prob
Chi-Square	1	196.0445	<.0001
Likelihood Ratio Chi-Square	1	226.8029	<.0001
Continuity Adj. Chi-Square	1	191.4908	<.0001
Mantel-Haenszel Chi-Square	1	195.1110	<.0001
Phi Coefficient		0.9662	
Contingency Coefficient		0.6948	
Cramer's V		0.9662	

Fisher's Exact Test	
Cell (1,1) Frequency (F)	145
Left-sided Pr <= F	1.0000
Right-sided Pr >= F	9.527E-50
Table Probability (P)	1.427E-46
Two-sided Pr <= P	9.527E-50

Sample Size = 210

The FREQ Procedure

Doctor's categorization=Definite Cancer type (grouped)=GI

Table of BaselineVASParoxysmal_compl by MinParoxysmalVASFollow_compl

BaselineVASParoxysmal_compl(Completed Paroxysmal VAS at Baseline)	MinParoxysmalVASFollow_compl(Completed Paroxysmal VAS during Follow up)

Frequency Percent Row Pct Col Pct	No	Yes	Total
No	5	0	5
	15.15	0.00	15.15
	100.00	0.00	
	100.00	0.00	
Yes	0	28	28
	0.00	84.85	84.85
	0.00	100.00	
	0.00	100.00	
Total	5	28	33
	15.15	84.85	100.00

Statistics for Table of BaselineVASParoxysmal_compl by MinParoxysmalVASFollow_compl

Statistic	DF	Value	Prob
Chi-Square	1	33.0000	<.0001
Likelihood Ratio Chi-Square	1	28.0717	<.0001
Continuity Adj. Chi-Square	1	25.6798	<.0001
Mantel-Haenszel Chi-Square	1	32.0000	<.0001
Phi Coefficient		1.0000	
Contingency Coefficient		0.7071	
Cramer's V		1.0000	

Fisher's Exact Test	
Cell (1,1) Frequency (F)	5
Left-sided Pr <= F	1.0000
Right-sided Pr >= F	4.213E-06
Table Probability (P)	4.213E-06
Two-sided Pr <= P	4.213E-06

Sample Size = 33

The FREQ Procedure

Doctor's categorization=Definite Cancer type (grouped)=Gynecological

Table of BaselineVASParoxysmal_compl by MinParoxysmalVASFollow_compl

BaselineVASParoxysmal_compl(Completed Paroxysmal VAS at Baseline) / MinParoxysmalVASFollow_compl(Completed Paroxysmal VAS during Follow up) Frequency Percent Row Pct Col Pct	No	Yes	Total
No	3 15.00 100.00 100.00	0 0.00 0.00 0.00	3 15.00
Yes	0 0.00 0.00 0.00	17 85.00 100.00 100.00	17 85.00
Total	3 15.00	17 85.00	20 100.00

Statistics for Table of BaselineVASParoxysmal_compl by MinParoxysmalVASFollow_compl

Statistic	DF	Value	Prob
Chi-Square	1	20.0000	<.0001
Likelihood Ratio Chi-Square	1	16.9084	<.0001
Continuity Adj. Chi-Square	1	12.9258	0.0003
Mantel-Haenszel Chi-Square	1	19.0000	<.0001
Phi Coefficient		1.0000	

Statistic	DF	Value	Prob
Contingency Coefficient		0.7071	
Cramer's V		1.0000	

WARNING: 75% of the cells have expected counts less than 5. Chi-Square may not be a valid test.

Fisher's Exact Test	
Cell (1,1) Frequency (F)	3
Left-sided Pr <= F	1.0000
Right-sided Pr >= F	8.772E-04
Table Probability (P)	8.772E-04
Two-sided Pr <= P	8.772E-04

Sample Size = 20

The FREQ Procedure

Doctor's categorization=Definite Cancer type (grouped)=HeadNeck

Table of BaselineVASParoxysmal_compl by MinParoxysmalVASFollow_compl

BaselineVASParoxysmal_compl(Completed Paroxysmal VAS at Baseline)	MinParoxysmalVASFollow_compl(Completed Paroxysmal VAS during Follow up)		
Frequency Percent Row Pct Col Pct	No	Yes	Total
No	6	1	7
	20.00	3.33	23.33
	85.71	14.29	
	100.00	4.17	
Yes	0	23	23
	0.00	76.67	76.67
	0.00	100.00	
	0.00	95.83	

Table of BaselineVASParoxysmal_compl by MinParoxysmalVASFollow_compl

BaselineVASParoxysmal_compl(Completed Paroxysmal VAS at Baseline)	MinParoxysmalVASFollow_compl(Completed Paroxysmal VAS during Follow up)		
Frequency Percent Row Pct Col Pct	No	Yes	Total
Total	6 20.00	24 80.00	30 100.00

Statistics for Table of BaselineVASParoxysmal_compl by MinParoxysmalVASFollow_compl

Statistic	DF	Value	Prob
Chi-Square	1	24.6429	<.0001
Likelihood Ratio Chi-Square	1	24.2825	<.0001
Continuity Adj. Chi-Square	1	19.5769	<.0001
Mantel-Haenszel Chi-Square	1	23.8214	<.0001
Phi Coefficient		0.9063	
Contingency Coefficient		0.6716	
Cramer's V		0.9063	

Fisher's Exact Test	
Cell (1,1) Frequency (F)	6
Left-sided Pr <= F	1.0000
Right-sided Pr >= F	1.179E-05
Table Probability (P)	1.179E-05
Two-sided Pr <= P	1.179E-05

Sample Size = 30

The FREQ Procedure

Doctor's categorization=Definite Cancer type (grouped)=Thoracic

Table of BaselineVASParoxysmal_compl by MinParoxysmalVASFollow_compl

BaselineVASParoxysmal_compl(Completed Paroxysmal VAS at Baseline)	MinParoxysmalVASFollow_compl(Completed Paroxysmal VAS during Follow up)		
Frequency **Percent** **Row Pct** **Col Pct**	**No**	**Yes**	**Total**
No	18	3	21
	19.78	3.30	23.08
	85.71	14.29	
	100.00	4.11	
Yes	0	70	70
	0.00	76.92	76.92
	0.00	100.00	
	0.00	95.89	
Total	18	73	91
	19.78	80.22	100.00

Statistics for Table of BaselineVASParoxysmal_compl by MinParoxysmalVASFollow_compl

Statistic	DF	Value	Prob
Chi-Square	1	74.7945	<.0001
Likelihood Ratio Chi-Square	1	73.2911	<.0001
Continuity Adj. Chi-Square	1	69.4902	<.0001
Mantel-Haenszel Chi-Square	1	73.9726	<.0001
Phi Coefficient		0.9066	
Contingency Coefficient		0.6717	
Cramer's V		0.9066	

Fisher's Exact Test	
Cell (1,1) Frequency (F)	18
Left-sided Pr <= F	1.0000
Right-sided Pr >= F	2.815E-16
Table Probability (P)	2.815E-16
Two-sided Pr <= P	2.815E-16

Sample Size = 91

The FREQ Procedure

Doctor's categorization=Possible Cancer type (grouped)=GI

Table of BaselineVASParoxysmal_compl by MinParoxysmalVASFollow_compl

BaselineVASParoxysmal_compl(Completed Paroxysmal VAS at Baseline) / MinParoxysmalVASFollow_compl(Completed Paroxysmal VAS during Follow up) Frequency Percent Row Pct Col Pct	No	Yes	Total
No	20 55.56 95.24 90.91	1 2.78 4.76 7.14	21 58.33
Yes	2 5.56 13.33 9.09	13 36.11 86.67 92.86	15 41.67
Total	22 61.11	14 38.89	36 100.00

Statistics for Table of BaselineVASParoxysmal_compl by MinParoxysmalVASFollow_compl

Statistic	DF	Value	Prob

Statistic	DF	Value	Prob
Chi-Square	1	24.6991	<.0001
Likelihood Ratio Chi-Square	1	28.2930	<.0001
Continuity Adj. Chi-Square	1	21.3729	<.0001
Mantel-Haenszel Chi-Square	1	24.0130	<.0001
Phi Coefficient		0.8283	
Contingency Coefficient		0.6379	
Cramer's V		0.8283	

Fisher's Exact Test	
Cell (1,1) Frequency (F)	20
Left-sided Pr <= F	1.0000
Right-sided Pr >= F	5.848E-07
Table Probability (P)	5.808E-07
Two-sided Pr <= P	5.848E-07

Sample Size = 36

The FREQ Procedure

Doctor's categorization=Possible Cancer type (grouped)=Gynecological

Table of BaselineVASParoxysmal_compl by MinParoxysmalVASFollow_compl

BaselineVASParoxysmal_compl(Completed Paroxysmal VAS at Baseline)	MinParoxysmalVASFollow_compl(Completed Paroxysmal VAS during Follow up)		
Frequency **Percent** **Row Pct** **Col Pct**	**No**	**Yes**	**Total**

Table of BaselineVASParoxysmal_compl by MinParoxysmalVASFollow_compl

BaselineVASParoxysmal_compl(Completed Paroxysmal VAS at Baseline)	MinParoxysmalVASFollow_compl(Completed Paroxysmal VAS during Follow up)		
Frequency Percent Row Pct Col Pct	No	Yes	Total
No	3	0	3
	25.00	0.00	25.00
	100.00	0.00	
	100.00	0.00	
Yes	0	9	9
	0.00	75.00	75.00
	0.00	100.00	
	0.00	100.00	
Total	3	9	12
	25.00	75.00	100.00

Statistics for Table of BaselineVASParoxysmal_compl by MinParoxysmalVASFollow_compl

Statistic	DF	Value	Prob
Chi-Square	1	12.0000	0.0005
Likelihood Ratio Chi-Square	1	13.4960	0.0002
Continuity Adj. Chi-Square	1	7.2593	0.0071
Mantel-Haenszel Chi-Square	1	11.0000	0.0009
Phi Coefficient		1.0000	
Contingency Coefficient		0.7071	
Cramer's V		1.0000	

WARNING: 75% of the cells have expected counts less than 5. Chi-Square may not be a valid test.

Fisher's Exact Test	
Cell (1,1) Frequency (F)	3
Left-sided Pr <= F	1.0000
Right-sided Pr >= F	0.0045
Table Probability (P)	0.0045
Two-sided Pr <= P	0.0045

Sample Size = 12

The FREQ Procedure

Doctor's categorization=Possible Cancer type (grouped)=HeadNeck

Table of BaselineVASParoxysmal_compl by MinParoxysmalVASFollow_compl

BaselineVASParoxysmal_compl(Completed Paroxysmal VAS at Baseline) / MinParoxysmalVASFollow_compl(Completed Paroxysmal VAS during Follow up) Frequency Percent Row Pct Col Pct	No	Yes	Total
No	7	0	7
	36.84	0.00	36.84
	100.00	0.00	
	87.50	0.00	
Yes	1	11	12
	5.26	57.89	63.16
	8.33	91.67	
	12.50	100.00	
Total	8	11	19
	42.11	57.89	100.00

Statistics for Table of BaselineVASParoxysmal_compl by MinParoxysmalVASFollow_compl

Statistic	DF	Value	Prob
Chi-Square	1	15.2396	<.0001
Likelihood Ratio Chi-Square	1	18.9799	<.0001
Continuity Adj. Chi-Square	1	11.7111	0.0006
Mantel-Haenszel Chi-Square	1	14.4375	0.0001
Phi Coefficient		0.8956	
Contingency Coefficient		0.6671	
Cramer's V		0.8956	

Fisher's Exact Test	
Cell (1,1) Frequency (F)	7
Left-sided Pr <= F	1.0000
Right-sided Pr >= F	1.588E-04
Table Probability (P)	1.588E-04
Two-sided Pr <= P	1.588E-04

Sample Size = 19

The FREQ Procedure

Doctor's categorization=Possible Cancer type (grouped)=Thoracic

Table of BaselineVASParoxysmal_compl by MinParoxysmalVASFollow_compl

BaselineVASParoxysmal_compl(Completed Paroxysmal VAS at Baseline) / MinParoxysmalVASFollow_compl(Completed Paroxysmal VAS during Follow up) Frequency Percent Row Pct Col Pct	No	Yes	Total
No	29	1	30
	52.73	1.82	54.55
	96.67	3.33	
	96.67	4.00	

Table of BaselineVASParoxysmal_compl by MinParoxysmalVASFollow_compl

BaselineVASParoxysmal_compl(Completed Paroxysmal VAS at Baseline)	MinParoxysmalVASFollow_compl(Completed Paroxysmal VAS during Follow up)		
Frequency Percent Row Pct Col Pct	No	Yes	Total
Yes	1	24	25
	1.82	43.64	45.45
	4.00	96.00	
	3.33	96.00	
Total	30	25	55
	54.55	45.45	100.00

Statistics for Table of BaselineVASParoxysmal_compl by MinParoxysmalVASFollow_compl

Statistic	DF	Value	Prob
Chi-Square	1	47.2291	<.0001
Likelihood Ratio Chi-Square	1	58.6251	<.0001
Continuity Adj. Chi-Square	1	43.5655	<.0001
Mantel-Haenszel Chi-Square	1	46.3704	<.0001
Phi Coefficient		0.9267	
Contingency Coefficient		0.6797	
Cramer's V		0.9267	

Fisher's Exact Test	
Cell (1,1) Frequency (F)	29

Fisher's Exact Test	
Left-sided Pr <= F	1.0000
Right-sided Pr >= F	2.434E-13
Table Probability (P)	2.430E-13
Two-sided Pr <= P	2.434E-13

Sample Size = 55

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 10

ΚΥΡΙΑ ΕΡΕΥΝΗΤΙΚΗ ΕΡΓΑΣΙΑ: ΠΡΕΓΚΑΜΠΑΛΙΝΗ ΕΝΑΝΤΙ ΙΣΧΥΡΟΥ ΟΠΙΟΕΙΔΟΥΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΝΤΙΜΕΤΩΠΙΣΗ ΤΟΥ ΝΕΥΡΟΠΑΘΗΤΙΚΟΥ ΚΑΡΚΙΝΙΚΟΥ ΠΟΝΟΥ

10.1 Εισαγωγή και σκοπός της μελέτης

Σκοπός αυτής της προοπτικής, συγκριτικής, τυχαιοποιημένης μελέτης ήταν η σύγκριση της αποτελεσματικότητας και της ασφάλειας των αυξανόμενων δόσεων ισχυρού οπιοειδούς έναντι των αυξανόμενων δόσεων ενός φαρμάκου ειδικού για το νευροπαθητικό πόνο σε ασθενείς με «βέβαιο» νευροπαθητικό καρκινικό πόνο [Raptis E et al, 2013]. Ως το ειδικό για το νευροπαθητικό πόνο φάρμακο επελέγη η πρεγκαμπαλίνη καθώς είναι γνωστό ότι είναι αποτελεσματική στη θεραπεία του νευροπαθητικού πόνου [Vondracek P et al, 2009. Moore RA et al, 2009, Attal N et al, 2010. Finnerup NB et al, 2010. Lyrica SPC, 2013] και φαίνεται να έχει ευνοϊκότερο προφίλ από πλευράς ασφάλειας, σε σχέση με την αμιτριπτυλίνη, ειδικά στους ηλικιωμένους ασθενείς [Brysson and Wilde, 1996], ένας πληθυσμός που αναμενόταν να αντιπροσωπευτεί ισχυρά σε μια μελέτη ασθενών με καρκίνο όπως η δική μας. Ταυτόχρονα, η πρεγκαμπαλίνη (καψάκια) επελέγη έναντι της γκαμπαπεντίνης με βάση το καλύτερο προφίλ φαρμακοκινητικής της [Gajraj NM, 2007]. Από την άλλη, ως ισχυρό οπιοειδές επελέγη η φεντανύλη (TTS) καθώς επιτυγχάνει ικανοποιητική συμμόρφωση (ειδικά σε αυτό τον πληθυσμό ασθενών) και έχει αποδειχθεί ότι είναι εξίσου αποτελεσματική και καλά ανεκτή με την από του στόματος μορφίνη παρατεταμένης αποδέσμευσης καθώς και με την από του στόματος μεθαδόνη στη θεραπεία του καρκινικού πόνου. Συγκεκριμένα, σε μια μελέτη 180 ασθενών με καρκινικό πόνο που δεν απαντούσε σε ασθενή οπιοειδή, οι ασθενείς χωρίστηκαν σε τρεις ομάδες και έλαβαν από του στόματος μορφίνη παρατεταμένης αποδέσμευσης, από του στόματος μεθαδόνη ή διαδερμική φεντανύλη, αντίστοιχα. Μετά από 4 εβδομάδες, δεν παρατηρήθηκε διαφορά στην ένταση του πόνου μεταξύ των τριών ομάδων, ενώ και τα τρία οπιοειδή έγιναν καλά ανεκτά και απαίτησαν παρόμοιες

ποσότητες οπιοειδούς διάσωσης. Η από του στόματος μεθαδόνη σχετίστηκε με μικρότερο δείκτη ανιούσας τιτλοποίησης της δόσης του οπιοειδούς αλλά απαίτησε περισσότερες ρυθμίσεις της δόσης προς τα άνω ή προς τα κάτω [Mercadante S et al, 2008]. Ταυτόχρονα, η μετάβαση από την από του στόματος κωδεΐνη σε διαδερμική φεντανύλη με τιτλοποίηση της τελευταίας για επίτευξη ικανοποιητικής αναλγησίας έχει δειχθεί ότι αποτελεί μια εφικτή, ασφαλή και αποτελεσματική μέθοδο για την ανακούφιση του καρκινικού πόνου [Mystakidou K et al, 2001]. Τα παραπάνω δεδομένα καταστούν σαφές ότι η χρήση της διαδερμικής φεντανύλης είναι μια αξιόλογη επιλογή για τους ασθενείς με καρκινικό πόνο και, συνεπώς, η χρήση της στη μελέτη μας κρίθηκε εφικτή και προτιμητέα, όπως επισημάνθηκε και σε πρόσφατη συστηματική ανασκόπηση της βιβλιογραφίας για τη χρήση των οπιοειδών στον καρκινικό πόνο [Koyyalagunta D et al, 2012].

10.2 Κριτήρια εισαγωγής και πληθυσμός ασθενών

Το πρωτόκολλο της μελέτης έλαβε έγκριση από την Επιστημονική Επιτροπή του Αρεταίειου Νοσοκομείου και διεξήχθη σύμφωνα με τη Διακήρυξη του Ελσίνκι του 1975, ως αυτή αναθεωρήθηκε το 1983, και τους κανόνες καλής κλινικής πρακτικής. Όλοι οι ασθενείς ενημερώθηκαν κατάλληλα για τη συμμετοχή τους στη μελέτη και υπέγραψαν φόρμα συγκατάθεσης.

Για την εισαγωγή στη μελέτη έγινε διαλογή μεταξύ όλων των ασθενών με καρκινικό πόνο που προσέρχονταν διαδοχικά στο Κέντρο Πόνου και Παρηγορητικής Φροντίδας της Α' Αναισθησιολογικής Κλινικής του Πανεπιστημίου Αθηνών, στο Αρεταίειο νοσοκομείο. Η περίοδος διαλογής και εισαγωγής των ασθενών στη μελέτη διήρκησε περίπου 3 έτη. Για να θεωρηθούν κατάλληλοι προς εισαγωγή στη μελέτη, οι ασθενείς αυτοί έπρεπε να πληρούν συγκεκριμένα κριτήρια, η προσέγγιση των οποίων γινόταν με βάση τον παρακάτω αλγόριθμο:

I. Έπρεπε να βρίσκονται στη δεύτερη βαθμίδα της κλίμακας του WHO για την αντιμετώπιση του καρκινικού πόνου [WHO, 1996].
II. Ο πόνος τους έπρεπε να είναι ανθεκτικός στο συνδυασμό κωδεΐνης (σε δόση τουλάχιστο 180 mg/ημέρα) με παρακεταμόλη (τουλάχιστο 2400 mg/ημέρα), ενός μη στεροειδούς αντιφλεγμονώδους φαρμάκου (ΜΣΑΦ), χωρίς συγκεκριμένη προκαθορισμένη δραστική ουσία, σε θεραπευτική δόση και μεθυλπρεδνιζολόνης (τουλάχιστο 8 mg/ημέρα, όταν αυτή θεωρείτο απαραίτητη). Ο συνδυασμός αυτός έπρεπε να χρησιμοποιείται επί τουλάχιστο τρεις

συνεχόμενες ημέρες [McNicol E et al, 2005. Nabal M et al, 2012]. Δεδομένου ότι οι περισσότεροι ασθενείς που παραπέμπονται στο Κέντρο Πόνου έχουν συνήθως προχωρημένο καρκίνο με πόνο που δεν μπορεί να αντιμετωπιστεί από τον θεράποντα Ογκολόγο ή οικογενειακό ιατρό, ήδη βρίσκονται σε κάποιο συνδυασμό κωδεΐνης/παρακεταμόλης (Lonarid N ή Lonalgal) και ενός ΜΣΑΦ. Στο Κέντρο μας γινόταν η προσθήκη μεθυλπρεδνιζολόνης (Medrol) όποτε κρινόταν απαραίτητη η χορήγησή της (βλ. παρακάτω) και αυτή δεν είχε ήδη συνταγογραφηθεί. Επίσης, λάμβανε χώρα τιτλοποίηση στις παραπάνω δόσεις όποτε η δόση προσέλευσης ήταν χαμηλότερη. Οι ασθενείς που ήδη λάμβαναν δόσεις κωδεΐνης υψηλότερες των παραπάνω, καθώς και οι ασθενείς υπό κάποιο ισχυρό οπιοειδές ή τραμαδόλη δεν θεωρούνταν κατάλληλοι για εισαγωγή στη μελέτη.

III. Οι ασθενείς που πληρούσαν τα παραπάνω κριτήρια εξετάζονταν για την ύπαρξη νευροπαθητικού πόνου από ιατρό που δε γνώριζε τυχόν παλαιότερη διάγνωση νευροπαθητικού πόνου. Οι ασθενείς ταξινομούνταν ως έχοντες «βέβαιο», «πιθανό/ενδεχόμενο» ή «απίθανο» νευροπαθητικό πόνου [Mercadante S et al, 2009]. Μόνον οι ασθενείς με διάγνωση «βέβαιου» νευροπαθητικού πόνου θεωρούνταν κατάλληλοι για εισαγωγή στη μελέτη. Για τη διάγνωση του νευροπαθητικού πόνου λαμβανόταν υπόψη το σχετικό ιστορικό, οι λέξεις-κλειδιά (π.χ. «κάψιμο, ηλεκτρικό ρεύμα, κρύο που πονάει, βελονιές, μούδιασμα»), η αντικειμενική εξέταση που υποδείκνυε ανατομική κατανομή του πόνου που συνάδει με διάγνωση νευροπαθητικού πόνου, η νευρολογική εκτίμηση που καταδείκνυε θετικά ή αρνητικά νευρολογικά σημεία στη σχετική ανατομική περιοχή, τα αποτελέσματα του απεικονιστικού ελέγχου (ο ασθενής παραπεμπόταν για απεικονιστικό έλεγχο όταν αυτός δεν ήταν ήδη διαθέσιμος και κρινόταν απαραίτητος), καθώς και άλλες εργαστηριακές εξετάσεις (όταν κρίνονταν απαραίτητες) [Boureau F et al, 1990. Attal and Bouhassira, 2004. Rasmussen PV et al, 2004. Bennett MI et al, 2006. Hansson P, 2007. Treede RD et al, 2008. Cleeland CS et al, 2010. Vruccu G et al, 2010. Bouhassira and Attal, 2011, Haanpaa M et al, 2011]. Επίσης, γινόταν χρήση της επικυρωμένης ελληνικής έκδοσης του ερωτηματολογίου DN4 προκειμένου η διάγνωση του νευροπαθητικού πόνου να είναι όσο το δυνατόν πιο ακριβής [Bouhassira D et al, 2005. Attal N, 2010. Van SR et al, 2010].

IV. Οι ασθενείς έπρεπε να έχουν εκτιμώμενο προσδόκιμο επιβίωσης ≥ 2 μήνες, φυσιολογική νεφρική λειτουργία και VAS > 4 (δηλαδή από μέτριο έως σοβαρό πόνο) [Jensen MP et al, 1986. Serlin RC et al, 1995. Li KK et al, 2007].

V. Στη μελέτη δεν επιτρεπόταν να συμπεριληφθούν οι ασθενείς με διάγνωση νευροπαθητικού πόνου που είχε τεθεί πριν από τη διάγνωση του καρκίνου, καθώς και οι ασθενείς με νευροπαθητικό πόνο που θεωρήθηκε μη σχετιζόμενος με τον καρκίνο. Οι ασθενείς με νευροπαθητικό πόνο που σχετιζόταν με την αντινεοπλασματική θεραπεία μπορούσαν να συμμετέχουν στη μελέτη.

VI. Οι ασθενείς έπρεπε να είναι άνω των 18 ετών, να μην είναι έγκυες ή να θηλάζουν, να μην έχουν κάποια σοβαρή ψυχιατρική νόσο ή γνωστή υπερευαισθησία σε κάποιο από τα χορηγούμενα φάρμακα, να μην έχουν ηπατική δυσλειτουργία (βαθμού C κατά Child-Pugh) και να μη λαμβάνουν κάποιο άλλο φάρμακο για τη θεραπεία του νευροπαθητικού πόνου.

10.3 Σχεδιασμός της μελέτης

Συνολικά 120 ασθενείς που πληρούσαν τα παραπάνω κριτήρια τυχαιοποιήθηκαν (1:1, απλή τυχαιοποίηση) σε δύο ομάδες θεραπείας (πρεγκαμπαλίνη έναντι φεντανύλης) χρησιμοποιώντας λογισμικό τυχαιοποίησης ("Research Randomizer", http://www.randomizer.org. Οι παράμετροι που χρησιμοποιήθηκαν ήταν: μία ομάδα 120 μη-μοναδικών αριθμών ανά ομάδα, με εύρος 1-2, χωρίς ταξινόμησή τους).

Στην πρώτη ομάδα προστέθηκε πρεγκαμπαλίνη ξεκινώντας από δόση 75 mg/ημέρα και τιτλοποιούμενη σε κλάσματα των 75 mg κάθε $3^{η}$ ημέρα (ή και αργότερα, ανάλογα με την ανεκτικότητα) έως τη μέγιστη δόση των 600 mg/ημέρα σε δύο διαιρεμένες ημερήσιες δόσεις ή έως την επίτευξη ικανής ανακούφισης του πόνου (βλ. παρακάτω) ή έως την εκδήλωση κακής ανεκτικότητας (όποιο προέκυπτε πρώτο).

Στη δεύτερη ομάδα προστέθηκε επίθεμα διαδερμικής (TTS) φεντανύλης σε δόση 25 μg/ώρα, με ανιούσα τιτλοποίηση της δόσης ανά 25 μg/ώρα κάθε 72 ώρες (ή και αργότερα, ανάλογα με την ανεκτικότητα) έως τη μέγιστη δόση των 150 μg/ώρα ή μέχρι την επίτευξη ικανής ανακούφισης του πόνου (βλ. παρακάτω) ή εκδήλωσης προβληματικής ανεκτικότητας (όποιο προέκυπτε πρώτο). Η αλλαγή του επιθέματος φεντανύλης κάθε 48 ώρες επιτρεπόταν στους ασθενείς με σημεία ταχύτερης απομάκρυνσης του φαρμάκου.

Για την τιτλοποίηση και στις δύο ομάδες χρησιμοποιήσαμε το **Κριτήριο Ικανοποίησης (ΚΙ)**, το οποίο σχεδιάσαμε ειδικά για αυτή τη μελέτη. Το Κριτήριο Ικανοποίησης ορίζει το επίπεδο της ανακούφισης από τον πόνο που θεωρείται ικανοποιητικό για τους ασθενείς μας και ορίζεται ως εξής:

ΚΙ = PS <u>και</u> (VASn ≤ 4) <u>και</u> (VASn ≤ 0,7 X VASb)

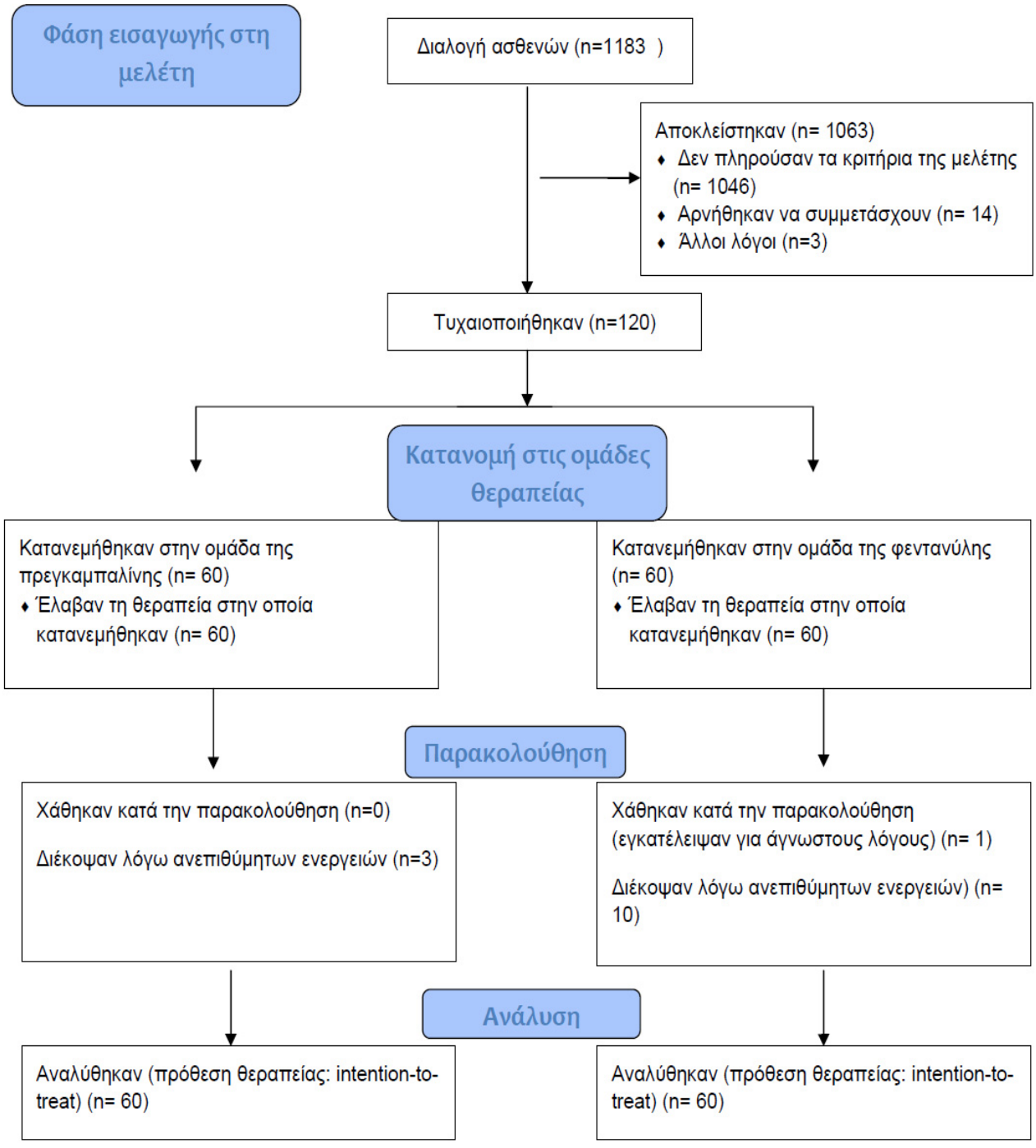
(όπου PS = ο ασθενής να δηλώνει ικανοποιημένος από την ανακούφιση που προσφέρει η θεραπεία, VASn = η τρέχουσα τιμή της VAS, και VASb = η τιμή της VAS κατά την έναρξη της μελέτης).

Σύμφωνα με το Κριτήριο Ικανοποίησης, η τιτλοποίηση συνεχιζόταν μέχρι ο ασθενής να αναφέρει ότι είναι ικανοποιημένος με τη θεραπεία, η τιμή της VAS τη δεδομένη στιγμή να είναι ≤ 4 και να έχει μειωθεί κατά τουλάχιστο 30% σε σύγκριση με την έναρξη της μελέτης. Με τη χρήση αυτού του κριτηρίου διασφαλίσαμε ένα αντικειμενικό κριτήριο τιτλοποίησης και αξιολόγησης του θεραπευτικού αποτελέσματος λαμβάνοντας υπόψη τόσο παραμέτρους σχετικές με την ένταση του πόνου όσο και την ικανοποίηση του ασθενούς με το βαθμό μείωσης του πόνου. Αυτή η ικανοποίηση εμπεριέχει παραμέτρους που σχετίζονται γενικότερα με τον πόνο, όπως ο κακός ύπνος, η κόπωση, η κατάθλιψη, η λειτουργική ικανότητα, η ποιότητα ζωής κ.λπ. [Farrar JT et al, 2000. Farrar JT et al, 2001. O'Brien EM et al, 2010. Knudsen AK et al, 2011. Moore RA, 2013. Moore RA et al, 2013b].

Οι ασθενείς που δεν ανταποκρίθηκαν στη μέγιστη δόση πρεγκαμπαλίνης των 600 mg/ημέρα ή φεντανύλης των 150 μg/ώρα θεωρούνταν αποτυχίες της θεραπείας και εξέρχονταν από τη μελέτη. Και στις δύο ομάδες υπήρχε η δυνατότητα χρήσης μορφίνης διάσωσης (από του στόματος υδατικό διάλυμα, 2%), η δόση της οποίας καταγραφόταν σε όλη τη διάρκεια της μελέτης. Η τιμή της VAS και οι ανεπιθύμητες ενέργειες καταγράφονταν κάθε $3^{η}$ ημέρα. Η τηλεφωνική επικοινωνία επιτρεπόταν για αυτή την καταγραφή, με την προϋπόθεση ότι προσωπικές συναντήσεις λάμβαναν χώρα τουλάχιστο μία φορά την εβδομάδα, καθώς και στην αρχική και τελική επίσκεψη της μελέτης. Το πρωτεύον τελικό σημείο (βλ. παρακάτω) καταγραφόταν στο τέλος των 4 εβδομάδων της μελέτης. Στην Εικόνα 15 παρουσιάζεται η κατανομή των ασθενών σύμφωνα με το πλάνο της μελέτης, όπως αυτό περιγράφηκε παραπάνω.

Εικόνα 15

Διάγραμμα μελέτης (CONSORT 2010 Flow Diagram)



10.4 Πρωτεύον τελικό σημείο και δευτερεύοντα τελικά σημεία

Το πρωτεύον τελικό σημείο της μελέτης ήταν η διαφορά στα ποσοστά των ασθενών που πέτυχαν μείωση κατά ≥ 30% στη βαθμολογία της VAS μεταξύ των δύο ομάδων σε σύγκριση με την έναρξη της μελέτης [Farrar JT et al, 2000. Farrar JT et al, 2001]. Στα δευτερεύοντα τελικά σημεία συγκαταλέγονταν:

- Η διαφορά στα μέση ποσοστιαία μεταβολή της βαθμολογίας VAS μεταξύ των δύο ομάδων ως προς την έναρξη της μελέτης, μετά από 4 εβδομάδες
- Η διαφορά στη μέση τιμή της τελικής βαθμολογίας VAS μεταξύ των δύο ομάδων, μετά από 4 εβδομάδες
- Η διαφορά στα ποσοστά των ασθενών που πέτυχαν το Κριτήριο Ικανοποίησης μεταξύ των δύο ομάδων, μετά από 4 εβδομάδες
- Η διαφορά στα ποσοστά των ασθενών που ανέφεραν ικανοποιημένοι με την ανακούφιση του πόνου μεταξύ των δύο ομάδων, μετά από 4 εβδομάδες
- Η διαφορά στα ποσοστά των ασθενών που πέτυχαν βαθμολογία VAS ≤ 4 (ήπιος πόνος) μεταξύ των δύο ομάδων, μετά από 4 εβδομάδες
- Η διαφορά στα ποσοστά των ασθενών που χρησιμοποίησαν οπιοειδές διάσωσης (η μορφίνη διάσωσης που απαιτήθηκε κατά τη διάρκεια των πρώτων 12 ωρών μετά την πρώτη εφαρμογή του επιθέματος φεντανύλης δεν λήφθηκε υπόψη σε αυτούς τους υπολογισμούς) κατά τη διάρκεια της μελέτης
- Η διαφορά στα ποσοστά των ανεπιθύμητων ενεργειών μεταξύ των δύο ομάδων κατά τη διάρκεια της μελέτης
- Η διαφορά στα ποσοστά διακοπής της θεραπείας εξαιτίας ανεπιθύμητων ενεργειών μεταξύ των δύο εβδομάδων κατά τη διάρκεια της μελέτης.

10.5 Σχέδιο στατιστικής ανάλυσης

Για τις συγκρίσεις των κατηγορικών δεδομένων χρησιμοποιήθηκε η ακριβής δοκιμασία του Fischer και για τις συγκρίσεις των συνεχόμενων μεταβλητών η δοκιμασία Kruskal-Wallis. Για τη διεξαγωγή των διορθωμένων συγκρίσεων των κατηγορικών μεταβλητών χρησιμοποιήθηκαν η δοκιμασία Cochran-Mantel-Haenszel και η δοκιμασία Breslow-Day για την ομοιογένεια του λόγου συμπληρωματικών πιθανοτήτων. Για την αξιολόγηση των γραμμικών σχέσεων χρησιμοποιήθηκε ο συντελεστής συσχέτισης του Pearson και για τη διεξαγωγή της πολυπαραγοντικής

(πολυμεταβλητής) ανάλυσης χρησιμοποιήθηκε μοντέλο γραμμικής και λογιστικής παλινδρόμησης. Ως όριο στατιστικής σημαντικότητας ορίστηκε το 5% και όλες οι δοκιμασίες ήταν αμφίπλευρες. Οι αναλύσεις έγιναν με μοντέλο πρόθεσης θεραπείας (intent-to-treat).

10.6 ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ

10.6.1 Δεδομένα έναρξης, αποτελέσματα θεραπείας και έκβαση

Κατά την έναρξη της μελέτης και οι δύο ομάδες ήταν παρόμοιες ως προς την ηλικία των ασθενών (61,2 ± 9,3 για την ομάδα της πρεγκαμπαλίνης και 63,2 ± 11,8 για την ομάδα της φεντανύλης, p=0,2919), ως προς το φύλο (άνδρες/γυναίκες: 28/32 για την ομάδα της πρεγκαμπαλίνης και 30/30 για την ομάδα της φεντανύλης, p=0,7148). Τα δεδομένα αυτά παρουσιάζονται αναλυτικά στον Πίνακα 3. Στον Πίνακα 4 παρουσιάζονται οι τύποι καρκίνου που συμπεριλήφθηκαν στη μελέτη. Συνολικά, τη μελέτη ολοκλήρωσαν 106 από τους 120 ασθενείς (88,3%), ποσοστό που κρίνεται εξαιρετικά ικανοποιητικό δεδομένου του πληθυσμού των ασθενών. Ειδικότερα, 57 από τους 60 ασθενείς στην ομάδα της πρεγκαμπαλίνης (95,0%) και 49 από τους 60 (81,7%) ασθενείς στην ομάδα της φεντανύλης έφτασαν στο τέλος της μελέτης, με τη μεταξύ τους διαφορά να είναι στατιστικά σημαντική (p=0,0229), βλ. Πίνακα 5. Για τους πιθανούς λόγους αυτής της διαφοράς γίνεται συζήτηση παρακάτω. Όσον αφορά στη γενικότερη έκβαση της μελέτης, οι 66 από τους 120 ασθενείς (55,0%) πέτυχαν το πρωτεύον τελικό σημείο της μείωσης κατά τουλάχιστον 30% στην τιμή της VAS ως προς την έναρξη της μελέτης. Συγκεκριμένα, στην ομάδα της πρεγκαμπαλίνης, το πρωτεύον τελικό σημείο επιτεύχθηκε από τους 44 από τους 60 ασθενείς (73,33%, CI: 60,3%-83,9%) ενώ στην ομάδα της φεντανύλης αυτό επιτεύχθηκε στους 22 από τους 60 ασθενείς (36,67%, CI: 24,5%-50,1%), με τη διαφορά μεταξύ των δύο ομάδων να είναι στατιστικά σημαντική (p < 0,0001, Εικόνα 16). Αντίστοιχα, μείωση κατά 50% στην τιμή της VAS πέτυχε το 50% των ασθενών υπό πρεγκαμπαλίνη έναντι του 17% των ασθενών υπό φεντανύλη, διαφορά που ήταν επίσης στατιστικά σημαντική (p=0,0003, Εικόνα 17).

Πίνακας 3. Χαρακτηριστικά των ασθενών κατά την έναρξη της μελέτης

		Ομάδα		
		Οπιοειδές	**Πρεγκαμπαλίνη**	**P- value**
Ασθενείς	N	60	60	
Ηλικία	Μέση τιμή (SD)	63.2 (11.8)	61.2 (9.3)	0.2919 */ 0.2656**
	Διάμεση τιμή	65.5	60.5	
	Min-Max	40-87	42-81	
Τιμή VAS κατά την έναρξη της μελέτης	Μέση τιμή (SD)	7.3 (1.3)	8.0 (1.4)	0.0084* / 0.0062**
	Διάμεση τιμή	7	8	
	Min-Max	5-10	5-10	
Φύλο	Θήλυ	30 (50%)	32 (53.4%)	0.7148***
	Άρρεν	30 (50%)	28 (46.6%)	

* : P-value από το t-Test.
** : P-value από το K-W test.
*** : P-value από το Chi Square Test (X^2)

Πίνακας 4. Τύπου καρκίνου που συμπεριλήφθηκαν στη μελέτη και μεταστατική εικόνα κατά την έναρξη της μελέτης

Τύπος καρκίνου	**Αριθμός (%)**	**Με οστικές μεταστάσεις**	**Με άλλες μεταστάσεις (όχι οστικές)**[‡]
Μαστού	18 (15)	6	8
Πνεύμονα	16 (13)	6	9
Παχέος/ορθοσιγμοειδούς/πρωκτού	13 (11)	3	6
Προστάτη	4 (3)	4	1
Παγκρέατος	7 (6)	1	4
Γυναικολογικός*	13 (11)	3	4
Ήπατος-Χοληφόρων	5 (4)	1	2
Άλλος[†]	19 (16)	8	8
Κεφαλής και τραχήλου[¶]	14 (12)	5	7
Στοματικής κοιλότητας και γλώσσας	7 (6)	1	3
Ουροποιητικού συστήματος (περιλαμβάνει και νεφρών-ουροδόχου κύστης)	4 (3)	1	2

*περιλαμβάνει: ενδομητρίου (n=3), ωοθηκών (n=4), τραχήλου (n=2), αιδοίου (n=4)

[†]περιλαμβάνει: αγνώστου πρωτοπαθούς εστίας (n=3), δέρματος (n=3), στομάχου (n=2), ΚΝΣ (n=1), επινεφριδίων (n=1), θυροειδούς (n=1), μεσοθηλίωμα (n=3), πέους (n=1), αιματολογικός (n=2), σάρκωμα (n=2)

[¶]Περιλαμβάνει: ρινοφαρυγγικός, φαρυγγικός, λαρυγγικός, παρωτίδας/σιελογόνων αδένων

[‡]περιλαμβάνει ασθενείς με ή χωρίς οστικές μεταστάσεις οι οποίοι εμφάνιζαν τουλάχιστο μία «μη οστική» μετάσταση

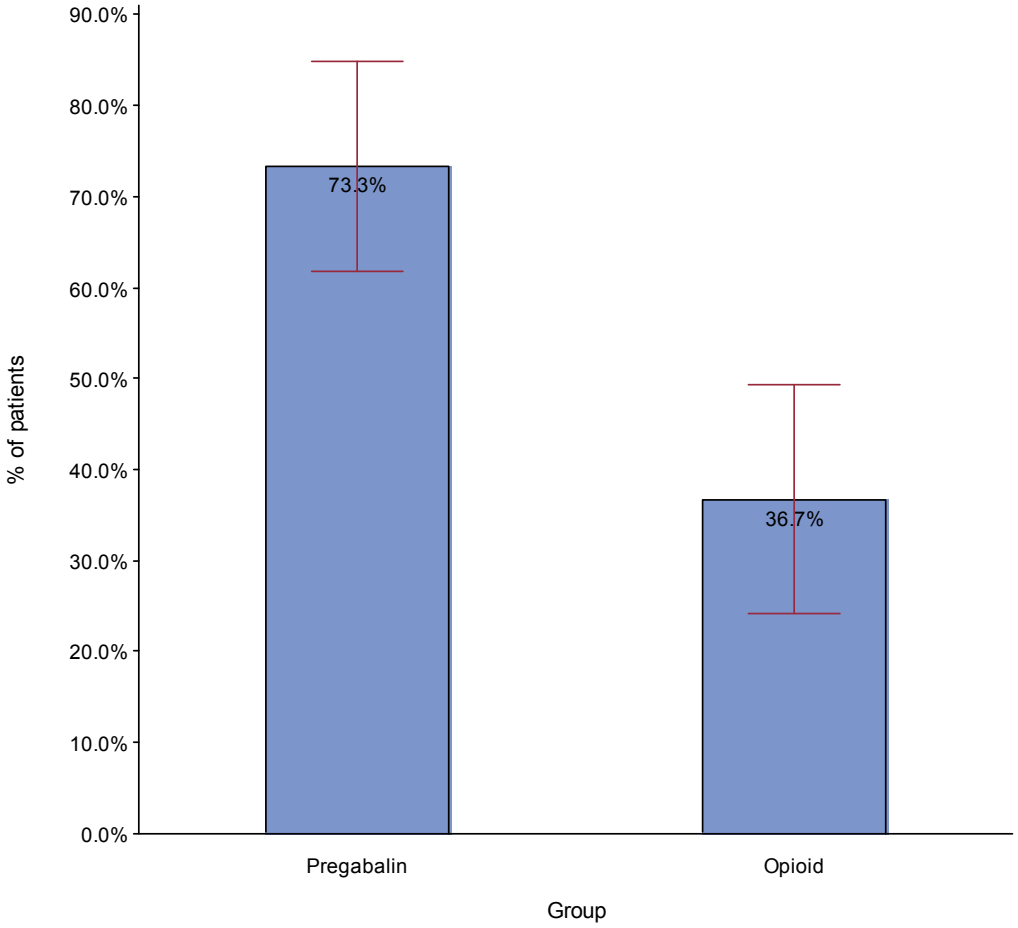
Πίνακας 5. Αποτελέσματα θεραπείας και έκβαση

	Ομάδα					
	Πρεγκαμπαλίνη		**Οπιοειδές**		**Σύνολο**	
	N	**%**	**N**	**%**	**N**	**%**
Ολοκλήρωσαν τη μελέτη (p- value 0.0229)						
Όχι	3	5	11	18.3	14	11.7
Ναι	57	95	49	81.7	106	88.3
Σύνολο	60	100.00	60	100.00	120	100.00
Πέτυχαν το πρωτεύον τελικό σημείο (p- value <0.0001)						
Όχι	16	26.67	38	63.33	54	45
Ναι	44	73.33	22	36.67	66	55
Σύνολο	60	100.00	60	100.00	120	100.00

Πίνακας 6. Τιμές VAS και % μεταβολή

		VAS έναρξης			Τελική VAS				Μεταβολή στη VAS			
		Ομάδα		Σύνολο	Ομάδα		Σύνολο	P- value	Ομάδα		Σύνολο	P- value
		Πρεγκαμπαλίνη	Οπιοειδές		Πρεγκαμπαλίνη	Οπιοειδές			Πρεγκαμπαλίνη	Οπιοειδές		
Πέτυχαν το πρωτεύον τελικό σημείο												
Όχι	**N**	16	38	54	16	38	54	**0.2389**	16	38	54	**0.0678**
	Διάμεση τιμή	**7.5**	**7.0**	**7.0**	**6.0**	**6.3**	**6.0**		**-0.2**	**-0.1**	**-0.1**	
	Min	5.0	5.0	5.0	4.0	4.5	4.0		-0.3	-0.3	-0.3	
	Max	10.0	10.0	10.0	9.0	10.0	10.0		0.4	0.4	0.4	
	Μέση τιμή	**7.2**	**7.2**	**7.2**	**6.1**	**6.6**	**6.5**		**-0.1**	**-0.1**	**-0.1**	
	Τυπική απόκλιση	1.7	1.3	1.4	1.6	1.4	1.5		0.2	0.2	0.2	
Ναι	**N**	44	22	66	44	22	66	**0.4545**	44	22	66	**0.0292**
	Διάμεση τιμή	**8.0**	**7.5**	**8.0**	**3.5**	**4.0**	**4.0**		**-0.6**	**-0.4**	**-0.5**	
	Min	5.0	4.5	4.5	1.0	1.0	1.0		-0.9	-0.9	-0.9	
	Max	10.0	10.0	10.0	6.0	6.5	6.5		-0.3	-0.3	-0.3	
	Μέση τιμή	**8.3**	**7.7**	**8.1**	**3.5**	**3.8**	**3.6**		**-0.6**	**-0.5**	**-0.6**	
	Τυπική απόκλιση	1.1	1.3	1.2	1.4	1.5	1.5		0.2	0.2	0.2	
Σύνολο	**N**	60	60	120	60	60	120	**<0.0001**	60	60	120	**<0.0001**
	Διάμεση τιμή	**8.0**	**7.0**	**8.0**	**4.0**	**6.0**	**5.0**		**-0.5**	**-0.2**	**-0.3**	
	Min	5.0	4.5	4.5	1.0	1.0	1.0		-0.9	-0.9	-0.9	
	Max	10.0	10.0	10.0	9.0	10.0	10.0		0.4	0.4	0.4	
	Μέση τιμή	**8.0**	**7.3**	**7.7**	**4.2**	**5.6**	**4.9**		**-0.5**	**-0.2**	**-0.3**	
	Τυπική απόκλιση	1.4	1.3	1.4	1.9	2.0	2.1		0.3	0.3	0.3	

Εικόνα 16: Ποσοστό (%) των ασθενών με τουλάχιστον 30% μείωση της τιμής της VAS ως προς την έναρξη της μελέτης (με διάστημα αξιοπιστίας 95%) για τις δύο ομάδες (πρωτεύον τελικό σημείο)



Πίνακας 7. Δοκιμασία t- test για τη διαφορά της Τελικής VAS μεταξύ των δύο Ομάδων (μεταβλητή: Τελική VAS)

Group	N	Mean	Std Dev	Std Err	Minimum	Maximum
Pregabalin	60	4.2083	1.8850	0.2434	1.0000	9.0000
Opioid	60	5.6083	1.9938	0.2574	1.0000	10.0000
Diff (1-2)		-1.4000	1.9402	0.3542		

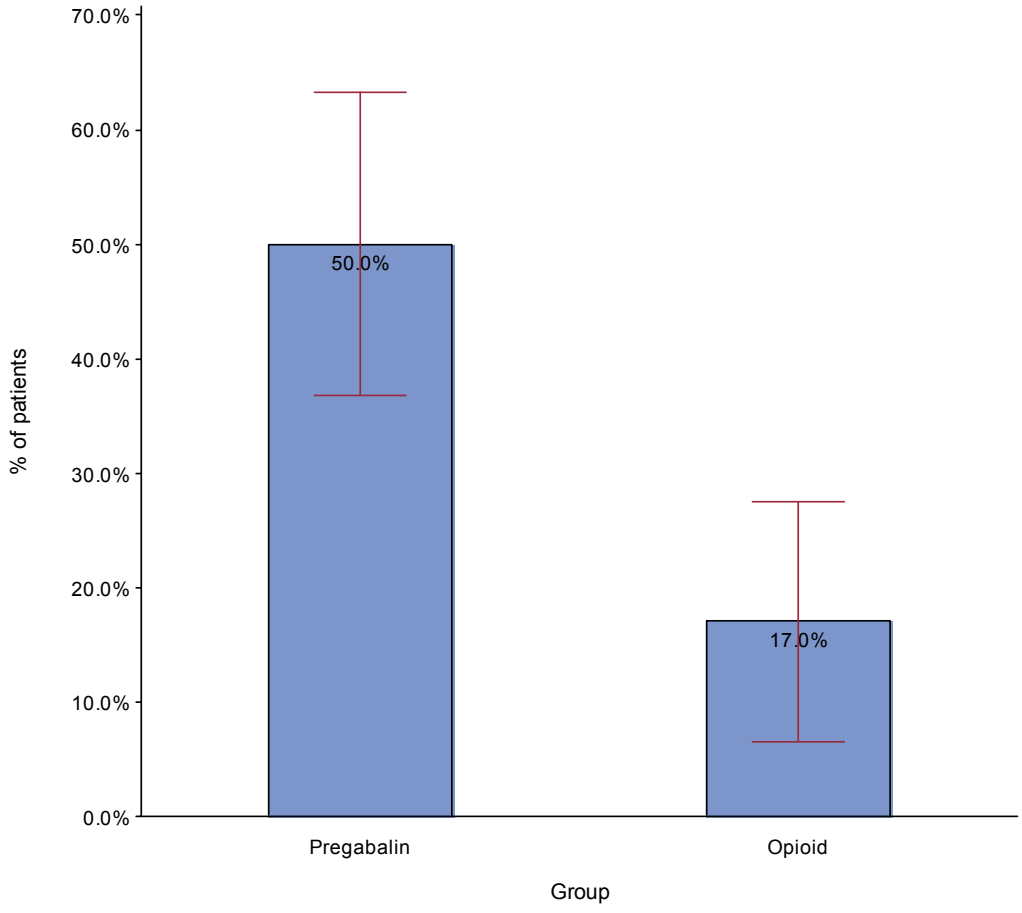
Group	Method	Mean	95% CL Mean		Std Dev	95% CL Std Dev		95% UMPU CL Std Dev	
Pregabalin		4.2083	3.7214	4.6953	1.8850	1.5978	2.2991	1.5893	2.2853
Opioid		5.6083	5.0933	6.1234	1.9938	1.6900	2.4318	1.6810	2.4172
Diff (1-2)	**Pooled**	-1.4000	-2.1015	-0.6985	1.9402	1.7211	2.2237	1.7164	2.2172
Diff (1-2)	**Satterthwaite**	-1.4000	-2.1015	-0.6985					

Method	Variances	DF	t Value	Pr > |t|
Pooled	Equal	118	-3.95	0.0001
Satterthwaite	Unequal	117.63	-3.95	0.0001
Cochran	Unequal	59	-3.95	0.0002

Equality of Variances

Method	Num DF	Den DF	F Value	Pr > F
Folded F	59	59	1.12	0.6679

Εικόνα 17: % των ασθενών με μείωση τουλάχιστον 50% στην τιμή της VAS ως προς την έναρξη της μελέτης (με διάστημα αξιοπιστίας 95%) για τις δύο ομάδες



Πίνακας 8: Περίληψη των τιμών της VAS Έναρξης, της Τελικής VAS και των μεταβολών των τιμών της VAS για τις δύο ομάδες ξεχωριστά και για το σύνολο των ασθενών

		VAS Έναρξης			Τελική VAS				% μεταβολή στη VAS			
Επίτευξη πρωτεύοντος		**Ομάδα**			**Ομάδα**				**Ομάδα**			
τελικού σημείου		**Πρεγκαμπαλίνη**	**Οπιοειδές**	**Σύνολο**	**Πρεγκαμπαλίνη**	**Οπιοειδές**	**Σύνολο**	**P- value**	**Πρεγκαμπαλίνη**	**Οπιοειδές**	**Σύνολο**	**P- value**
Όχι	**N**	16	38	54	16	38	54	**0.2389**	16	38	54	**0.0678**
	Διάμεση τιμή	**7.5**	**7.0**	**7.0**	**6.0**	**6.3**	**6.0**		**-20%**	**-11%**	**-14%**	
	Min	5.0	5.0	5.0	4.0	4.5	4.0		-33%	-31%	-33%	
	Max	10.0	10.0	10.0	9.0	10.0	10.0		40%	40%	40%	
	Μέση τιμή	**7.2**	**7.2**	**7.2**	**6.1**	**6.6**	**6.5**		**-14%**	**-6%**	**-8%**	
	SD	1.7	1.3	1.4	1.6	1.4	1.5		19%	19%	19%	
Ναι	**N**	44	22	66	44	22	66	**0.4545**	44	22	66	**0.0292**
	Διάμεση τιμή	**8.0**	**7.5**	**8.0**	**3.5**	**4.0**	**4.0**		**-57%**	**-43%**	**-54%**	
	Min	5.0	4.5	4.5	1.0	1.0	1.0		-88%	-88%	-88%	
	Max	10.0	10.0	10.0	6.0	6.5	6.5		-29%	-33%	-29%	
	Μέση τιμή	**8.3**	**7.7**	**8.1**	**3.5**	**3.8**	**3.6**		**-58%**	**-50%**	**-55%**	
	SD	1.1	1.3	1.2	1.4	1.5	1.5		16%	17%	16%	
Σύνολο	**N**	60	60	120	60	60	120	**<0.0001**	60	60	120	**<0.0001**
	Διάμεση τιμή	**8.0**	**7.0**	**8.0**	**4.0**	**6.0**	**5.0**		**-46%**	**-21%**	**-34%**	
	Min	5.0	4.5	4.5	1.0	1.0	1.0		-88%	-88%	-88%	
	Max	10.0	10.0	10.0	9.0	10.0	10.0		40%	40%	40%	
	Μέση τιμή	**8.0**	**7.3**	**7.7**	**4.2**	**5.6**	**4.9**		**-46%**	**-22%**	**-34%**	
	SD	1.4	1.3	1.4	1.9	2.0	2.1		26%	28%	29%	

10.6.2 Αποτελέσματα βαθμολογίας VAS

Στους Πίνακες 6 - 8 αποτυπώνονται τα πλήρη ποσοτικά δεδομένα των μετρήσεων της VAS. Από τους ασθενείς που πέτυχαν το πρωτεύον τελικό σημείο (μείωση στην VAS κατά ≥ 30% ως προς την έναρξη της μελέτης), οι τιμές της VAS κατά την έναρξη ήταν 8,3 ± 1,1 και 7,7 ± 1,3 για την ομάδα της πρεγκαμπαλίνης και της φεντανύλης, αντίστοιχα. Από την υποομάδα των ασθενών που δεν πέτυχαν το πρωτεύον τελικό σημείο, η VAS κατά την έναρξη ήταν 7,2 ± 1,7 και 7,2 ± 1,3 για την ομάδα της πρεγκαμπαλίνης και της φεντανύλης, αντίστοιχα. Παρά την τυχαιοποίηση, η ανάλυση των παραπάνω τιμών κατά την έναρξη της μελέτης έδειξε σημαντική διαφορά μεταξύ των δύο συνολικών ομάδων (8,0 ± 1,4 έναντι 7,3 ± 1,3 για την ομάδα της πρεγκαμπαλίνης και της φεντανύλης, αντίστοιχα, με p=0,062). Η ανάλυση αυτής της διαφοράς συζητείται παρακάτω.

Κατά τη σύγκριση των υποομάδων των ασθενών που πέτυχαν το πρωτεύον τελικό σημείο, οι τελικές τιμές της VAS ήταν παρόμοιες στις δύο υποομάδες (3,5 ± 1,4 έναντι 3,8 ± 1,5 για την υποομάδα της πρεγκαμπαλίνης και την υποομάδα της φεντανύλης, αντίστοιχα, με p=0,4545). Ωστόσο, η ποσοστιαία μεταβολή (μείωση) στην τιμή της VAS μεταξύ αυτών των δύο υποομάδων ήταν σημαντικά μεγαλύτερη για την υποομάδα της πρεγκαμπαλίνης έναντι της υποομάδας της φεντανύλης (-58% έναντι -50%, αντίστοιχα με p=0,0292). Στις υποομάδες των ασθενών που δεν πέτυχαν το πρωτεύον τελικό σημείο, οι τελικές τιμές της VAS ήταν επίσης παρόμοιες μεταξύ των δύο υποομάδων (6,1 ± 1,6 έναντι 6,6 ± 1,4 για την ομάδα της πρεγκαμπαλίνης και την ομάδα της φεντανύλης, αντίστοιχα, με p=0,2389). Αντίστοιχα, η ποσοστιαία μεταβολή της VAS ως προς την έναρξη της μελέτης για αυτές τις δύο υποομάδες ήταν οριακά μη σημαντική (-14% έναντι – 6% για την υποομάδα της πρεγκαμπαλίνης και την υποομάδα της φεντανύλης, αντίστοιχα, με p=0,0678). Ιδιαίτερη σημασία έχει το εύρημα ότι, στο συνολικό πληθυσμό ασθενών, ήτοι ανεξάρτητα από την επίτευξη του πρωτεύοντος τελικού σημείου, τόσο η μέση τελική τιμή της VAS όσο και η ποσοστιαία μεταβολή της ως προς την έναρξη στο τέλος της μελέτης ήταν σημαντικά διαφορετικές μεταξύ των δύο ομάδων [4,2 ± 1,9 έναντι 5,6 ± 2,0 και -46% (95% CI -39,5% με -52,8%) έναντι -22% (95% CI -14,9% με -29,5%) για την ομάδα της πρεγκαμπαλίνης έναντι της ομάδας της φεντανύλης (p<0,0001, Εικόνες 18 - 20)].

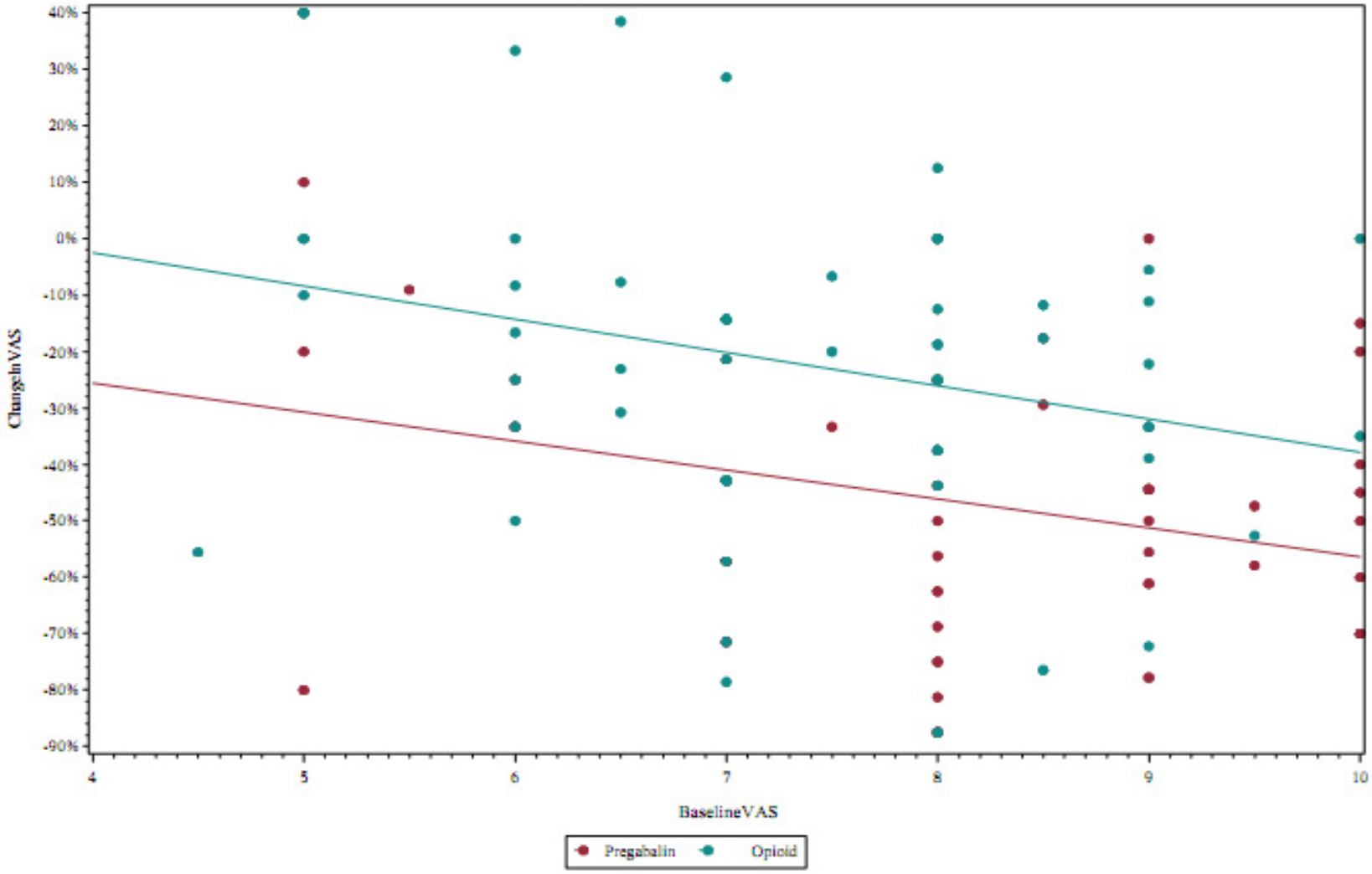
Προκειμένου να εξετάσουμε το κατά πόσον η τιμή της VAS κατά την έναρξη θα μπορούσε να ασκεί συγχυτική επίδραση κατά την εκτίμηση της ποσοστιαίας μεταβολής αυτής της τιμής με τη θεραπεία ως προς την έναρξη της μελέτης, μελετήθηκε επίσης η συσχέτιση μεταξύ θεραπείας και τιμής VAS κατά την έναρξη σε μοντέλο πολυπαραγοντικής ανάλυσης. Έτσι, ενώ κατά τη μονοπαραγοντική ανάλυση η τιμή της

VAS κατά την έναρξη συσχετίστηκε αρνητικά με την ποσοστιαία μεταβολή ως προς την έναρξη και στις δύο ομάδες (r = - 0,27360, p = 0,0330 και r = -0,34061, p = 0,0344 για την ομάδα της πρεγκαμπαλίνης και της φεντανύλης, αντίστοιχα), στην πολυπαραγοντική ανάλυση η επίδραση της τιμής της VAS κατά την έναρξη, προσαρμοσμένη ως προς την ηλικία και το φύλο, συσχετίστηκε σημαντικά με την ποσοστιαία μεταβολή (p = 0,0031) αλλά αποδείχθηκε ότι δε συσχετίζεται με την επίδραση της θεραπείας (δοκιμασία αλληλεπίδρασης: p=0,8401). Παρόμοια ήταν τα αποτελέσματα που εξήχθησαν όταν στην πολυπαραγοντική ανάλυση μελετήθηκε η επίτευξη του πρωτεύοντος τελικού σημείου (σημαντική επίδραση της εναρκτήριας τιμής της VAS στην ποσοστιαία μεταβολή, p=0,0041, αλλά μη σημαντική επίδρασή της στα αποτελέσματα της θεραπείας, με δοκιμασία αλληλεπίδρασης: p=0,3457, Εικόνα 20 και Πίνακες 9 - 11).

Πίνακας 9. Συσχετισμοί της τιμής της VAS Έναρξης ως πιθανοί συγχυτικοί παράγοντες

Ομάδα	Μεταβλητές που συσχετίζονται με την τιμή *VAS Έναρξης*	Pearson's Coefficient	P-value	Αποτέλεσμα
Συνολικό δείγμα ασθενών	Τελική VAS	0.12488	0.1741	Μη σημαντική συσχέτιση
	Μεταβολή στη VAS	- 0.34061	0.0001	Σημαντική συσχέτιση
Ομάδα Πρεγκαμπαλίνης	Τελική VAS	0.19209	0.1415	Μη σημαντική συσχέτιση
	Μεταβολή στη VAS	- 0.27562	0.0330	Σημαντική συσχέτιση
Ομάδα οπιοειδούς	Τελική VAS	0.26203	0.0431	Σημαντική συσχέτιση
	Μεταβολή στη VAS	- 0.27360	0.0344	Σημαντική συσχέτιση

Εικόνα 18. Διάγραμμα διασποράς των δύο ομάδων με ανάλυση της συνολικής γραμμικής παλινδρόμησης (ποσοστιαία μεταβολή ως προς την VAS Έναρξης)



Πίνακας 10. Πολυπαραγοντική ανάλυση της επίτευξης του πρωτεύοντος τελικού σημείου (**λογιστική παλινδρόμηση**)

Παράμετρος	**Πρόβλεψη**	**Τυπική απόκλιση**	**P-value**
Σημείο τομής (Intercept)	-2.8042	1.7845	0.1161
Θήλυ	-0.5258	0.4216	0.2124
Ηλικία	-0.0156	0.0194	0.4192
VAS Έναρξης	0.4708	0.1641	0.0041
Πρεγκαμπαλίνη	1.3931	0.4185	0.0009

Παράμετρος	**Πρόβλεψη**	**Τυπική απόκλιση**	**P-value**
Σημείο τομής (Intercept)	-1.6894	2.1016	0.4215
Θήλυ	-0.5222	0.4225	0.2165
Ηλικία	-0.0157	0.0194	0.4183
VAS Έναρξης για την ομάδα του οπιοειδούς	0.3219	0.2213	0.1458
Επίδραση πρεγκαμπαλίνης για VAS = 0	-0.9473	2.5086	0.7057
VAS Έναρξης*Πρεγκαμπαλίνη	0.3095	0.3282	0.3457

(→ Δεδομένου ότι η αλληλεπίδραση δεν ήταν σημαντική, μπορούμε να συμπεράνουμε ότι η VAS Έναρξης δε μεταβάλει το μέγεθος της επίδρασης της ομάδας θεραπείας)

Πίνακας 11. Πολυπαραγοντική ανάλυση της επίτευξης του πρωτεύοντος τελικού σημείου (**γραμμική παλινδρόμηση**)

Παράμετρος	Πρόβλεψη παραμέτρου	Τυπική απόκλιση	P-value
Σημείο τομής (Intercept)	**0.18779**	**0.20916**	**0.3712**
Θήλυ	**-0.01450**	**0.04823**	**0.7642**
Ηλικία	**-0.00002951**	**0.00230**	**0.9898**
VAS Έναρξης	**-0.05466**	**0.01806**	**0.0031**
Πρεγκαμπαλίνη	**-0.20292**	**0.04952**	**<.0001**

Μεταβλητή	Πρόβλεψη παραμέτρου	Τυπική απόκλιση	P-value
Σημείο τομής (Intercept)	**0.21569**	**0.25130**	**0.3925**
Θήλυ	**-0.01419**	**0.04846**	**0.7702**
Ηλικία	**-0.00002462**	**0.00231**	**0.9915**
VAS Έναρξης για την ομάδα του οπιοειδούς	**-0.05852**	**0.02635**	**0.0283**
Επίδραση πρεγκαμπαλίνης για VAS = 0	**-0.25891**	**0.28135**	**0.3594**
VAS Έναρξης*Πρεγκαμπαλίνη	**0.00732**	**0.03619**	**0.8401**

(→ Δεδομένου ότι η αλληλεπίδραση δεν ήταν σημαντική, μπορούμε να συμπεράνουμε ότι η VAS Έναρξης δε μεταβάλει το μέγεθος της επίδρασης της ομάδας θεραπείας)

10.6.3 Αποτελέσματα δευτερευόντων τελικών σημείων

Το Κριτήριο Ικανοποίησης, όπως αυτό ορίστηκε παραπάνω, επιτεύχθηκε στο 53,3% των ασθενών στην ομάδα της πρεγκαμπαλίνης και στο 21,7% των ασθενών στην ομάδα της φεντανύλης, με τη διαφορά αυτή να είναι στατιστικά σημαντική ($p < 0,0001$). Όσον αφορά στην ικανοποίηση των ασθενών με τη θεραπεία, ικανοποιημένο δήλωσε το 63,3% στην ομάδα της πρεγκαμπαλίνης έναντι του 30,0% στην ομάδα της φεντανύλης. Η διαφορά αυτή ήταν επίσης στατιστικά σημαντική ($p < 0,0001$) ενώ υπήρξε και στατιστικά σημαντική μεγαλύτερη πιθανότητα οι ασθενείς να είναι πιο ικανοποιημένοι με τη χρήση της πρεγκαμπαλίνης ανεξάρτητα από την επίτευξη ή όχι του πρωτεύοντος τελικού σημείου (Πίνακες 12 και 13). Το ποσοστό των ασθενών που πέτυχε τιμές VAS που αντιστοιχούν σε ήπιο πόνο (VAS ≤ 4) ήταν 55,0% στην ομάδα της πρεγκαμπαλίνης και 23,3% στην ομάδα της φεντανύλης (Πίνακας 14).

Μορφίνη διάσωσης χρειάστηκε το 38,3% στην ομάδα της φεντανύλης και το 51,7% στην ομάδα της φεντανύλης, διαφορά που δεν ήταν στατιστικά σημαντική ($p = 0,142$). Η ανάγκη για χρήση θεραπείας διάσωσης σχετίστηκε με την ικανοποίηση των ασθενών από τη θεραπεία ($p < 0,0001$) και η συσχέτιση αυτή δεν διέφερε σημαντικά με βάση την ομάδα θεραπείας ($p = 0,2577$, βλ. Πίνακα 15). Επίσης, η ανάγκη θεραπείας διάσωσης σχετίστηκε και με την επίτευξη του Κριτηρίου Ικανοποίησης, ήτοι του κλινικού κριτηρίου συνολικά ικανοποιητικής απάντησης του ασθενούς στη θεραπεία, ($p < 0,0001$), και η συσχέτιση αυτή δε διέφερε σημαντικά με βάση την ομάδα θεραπείας ($p = 0,1953$, βλ. Πίνακα 16). Τα δεδομένα αυτά υποδεικνύουν ότι, όπως ήταν αναμενόμενο, η μορφίνη διάσωσης ήταν πιο πιθανό να χρησιμοποιηθεί από τους ασθενείς που δεν είχαν επιτύχει ικανοποιητική αναλγησία, ασχέτως της θεραπείας που λάμβαναν (οπιοειδές ή πρεγκαμπαλίνη).

10.6.4 Δεδομένα ασφάλειας

Ανεπιθύμητες ενέργειες αναφέρθηκαν στο 26,7% των ασθενών στην ομάδα της πρεγκαμπαλίνης και στο 56,7% των ασθενών στην ομάδα της φεντανύλης (διαφορά στατιστικά σημαντική, $p = 0,009$). Οι περισσότερες ανεπιθύμητες ενέργειες θεωρήθηκαν ήπιας έως μέτριας σοβαρότητας, ενώ δεν παρατηρήθηκε κάποια μη αναμενόμενη ανεπιθύμητη ενέργεια σύμφωνα με την Περίληψη των Χαρακτηριστικών του Προϊόντος για την πρεγκαμπαλίνη και τη φεντανύλη. Οι συχνότερες ανεπιθύμητες ενέργειες στην ομάδα της πρεγκαμπαλίνης ήταν η ναυτία και η υπνηλία, ενώ στην ομάδα της φεντανύλης οι συχνότερες ανεπιθύμητες ενέργειες που αναφέρθηκαν ήταν η ναυτία, η υπνηλία και η ζάλη. Συνολικά 3 ασθενείς (5%) στην ομάδα της πρεγκαμπαλίνης και 10 ασθενείς (16,7%)

στην ομάδα της φεντανύλης διέκοψαν τη θεραπεία τους λόγω ανεπιθύμητων ενεργειών (Πίνακας 17).

Πίνακας 12. Επίτευξη πρωτεύοντος τελικού σημείου και Ικανοποίηση Ασθενούς διαστρωματοποιημένα ανά ομάδα θεραπείας (δοκιμασία Breslow-Day)

Ομάδα πρεγκαμπαλίνης

Επίτευξη πρωτεύοντος τελικού σημείου	**Ικανοποίηση ασθενούς**		
	Όχι	Ναι	% Ναι
Οχι	13	3	18,8%
Ναι	9	35	79,5%
Σύνολο	22	38	63,3%

Ομάδα οπιοειδούς

Επίτευξη πρωτεύοντος τελικού σημείου	**Ικανοποίηση ασθενούς**		
	Όχι	Ναι	% Ναι
Οχι	38	0	0,0%
Ναι	4	18	81,8%
Σύνολο	42	18	30,0%

Δοκιμασία Breslow-Day για την ομοιογένεια των λόγων συμπληρωματικών πιθανοτήτων: p-value=0.0258

Πίνακας 13. Επίτευξη πρωτεύοντος τελικού σημείου και Ικανοποίηση Ασθενούς διαστρωματοποιημένα ανά ομάδα θεραπείας (λογιστική ανάλυση προσαρμοσμένη ως προς τη θεραπεία)

Ομάδα πρεγκαμπαλίνης

Επίτευξη πρωτεύοντος τελικού σημείου	**VAS Έναρξης**	**Ικανοποίηση ασθενούς**		Σύνολο
		Όχι	Ναι	
Όχι	Διάμεση τιμή	8.0	6.0	7.5
	Μέση τιμή	7.5	5.7	7.2
Ναι	Διάμεση τιμή	8.5	8.0	8.0
	Μέση τιμή	8.6	8.2	8.3
Σύνολο	Διάμεση τιμή	8.0	8.0	8.0
	Μέση τιμή	8.0	8.0	8.0

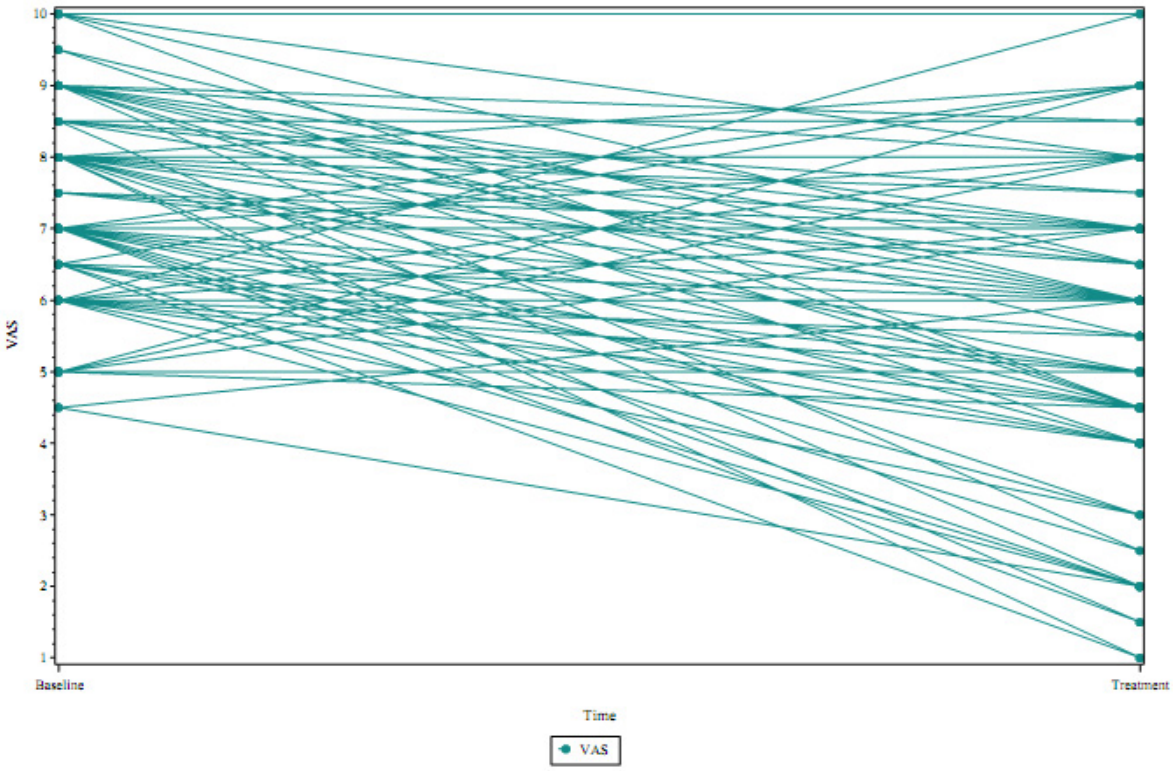
Ομάδα οπιοειδούς

Επίτευξη πρωτεύοντος τελικού σημείου	**VAS Έναρξης**	**Ικανοποίηση ασθενούς**		Σύνολο
		Όχι	Ναι	
Όχι	Διάμεση τιμή	7.0	.	7.0
	Μέση τιμή	7.2	.	7.2
Ναι	Διάμεση τιμή	8.5	7.0	7.5
	Μέση τιμή	8.3	7.5	7.7
Σύνολο	Διάμεση τιμή	7.3	7.0	7.0
	Μέση τιμή	7.3	7.5	7.3

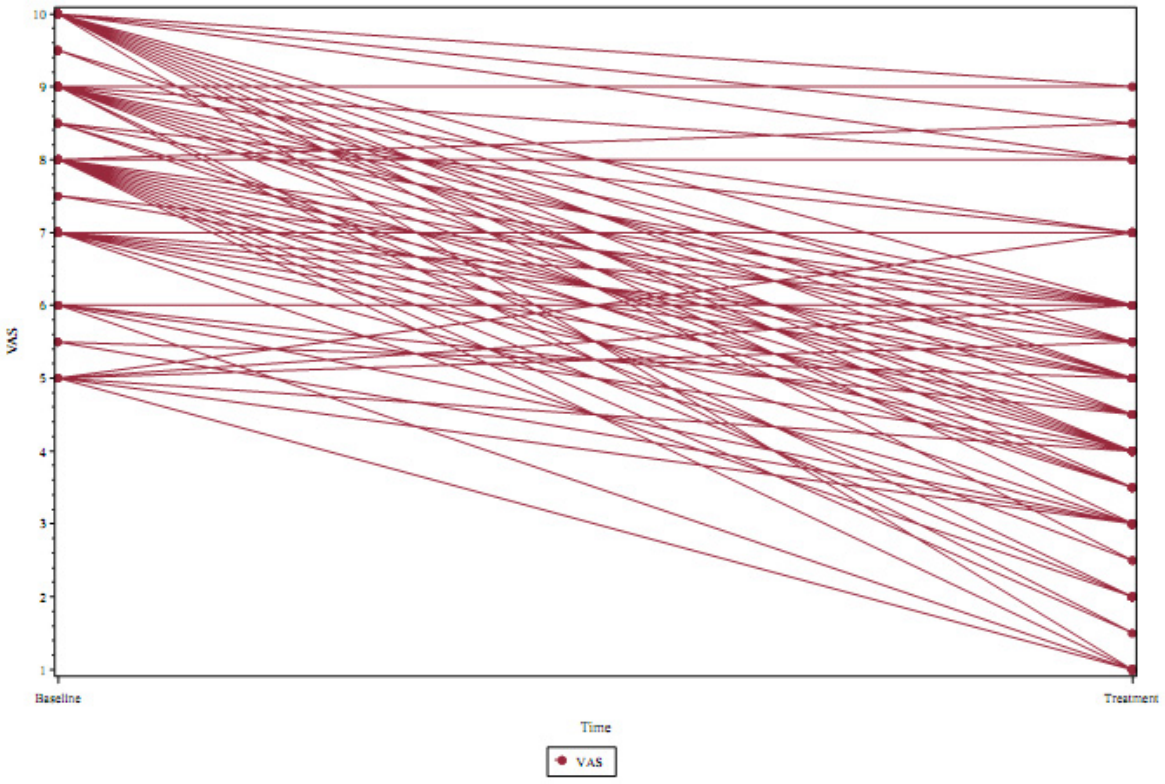
Λογιστική παλινδρόμηση προσαρμοσμένη ως προς τη θεραπεία (p=0.1490): Επίτευξη πρωτεύοντος τελικού σημείου (p-value: <0.0001), VAS Έναρξης (p-value: 0.0210).

Εικόνα 19. Ατομικές μεταβολές στις τιμές της VAS ανά θεραπεία

Οπιοειδές

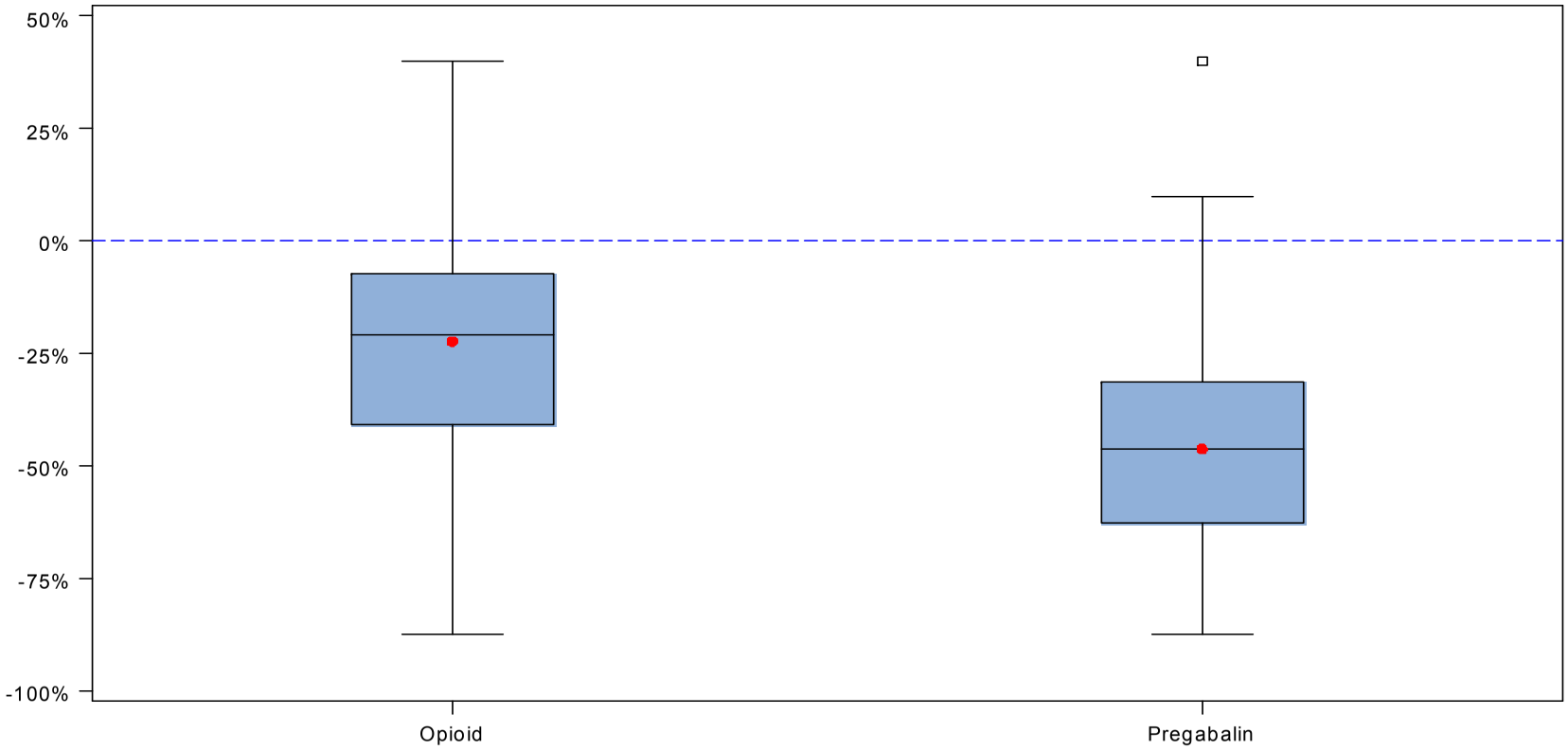


Πρεγκαμπαλίνη



Εικόνα 20. Κατανομή της % μεταβολή στις τιμές της VAS ως προς την έναρξη της μελέτης ανά ομάδα

(το ύψος του πλαισίου είναι η απόσταση μεταξύ του 25ου και του 75ου τεταρτημορίου. Η γραμμή εντός του πλαισίου είναι η μέση τιμή. Η κουκίδα υποδεικνύει τη διάμεση τιμή. Οι δύο γραμμές επισημαίνουν τις ελάχιστες και τις μέγιστες τιμές. Το μικρό τετραγωνό αντιστοιχεί σε μία τιμή που βρισκόταν εκτός του παραπάνω εύρους τιμών)



Πίνακας 14: Χαρακτηριστικά δευτερεύοντα τελικά σημεία και στατιστικές συγκρίσεις για τις δύο ομάδες

		Ομάδα		
		Πρεγκαμπαλίνη	**Οπιοειδές**	**P-value**
		N (%)	**N (%)**	
Κριτήριο Ικανοποίησης	Όχι	28 (46.7)	47 (78.3)	<0.0001
	Ναι	32 (53.3)	13 (21.7)	
Ικανοποίηση ασθενούς	Όχι	22 (36.7)	42 (70.0)	<0.0001
	Ναι	38 (63.3)	18 (30.0)	
Χρήση μορφίνης διάσωσης	Όχι	37 (61.7)	29 (48.3)	0.142
	Ναι	23 (38.3)	31 (51.7)	
Επίτευξη ήπιου πόνου (VAS ≤ 4)	≤4	33 (55.0)	14 (23.3)	<0.0001
	>4	27 (45.0)	46 (76.7)	

Πίνακας 15: Συσχέτιση ανάγκης για χρήση μορφίνης διάσωσης και επίτευξης του Κριτηρίου Ικανοποίησης με προσαρμογή ανά ομάδα θεραπείας[α].

	Ομάδα							
	Πρεγκαμπαλίνη				**Οπιοειδές**			
	Ανάγκη για μορφίνη διάσωσης				**Ανάγκη για μορφίνη διάσωσης**			
	Όχι	Ναι			Όχι	Ναι		
	N	**N**	**N**	**%**	**N**	**N**	**N**	**%**
Κριτήριο Ικανοποίησης:								
Όχι	9	19	28	19/28 = 67.8%	16	31	47	31/47 = 65.9%
Ναι	28	4	32	4/32 = 12.5%	13	0	13	0/13 = 0%
Σύνολο	37	23	60	23/60 = 38.3%	29	31	60	31/60 = 51.6%
Διαφορά μεταξύ «Όχι» και «Ναι»				(67.8-12.5)% = 55.3%				(65.9-0)% = 65.9%

[α]Cochran-Mantel-Haenszel <0.001. Δοκιμασία Breslow-Day για την ομοιογένεια των λόγων συμπληρωματικών πιθανοτήτων ανά ομάδα θεραπείας: p=0.1953.

Πίνακας 16: Συσχέτιση ανάγκης χρήσης μορφίνης διάσωσης και ικανοποίησης των ασθενών με προσαρμογή ανά ομάδα θεραπείας*.

	Ομάδα							
	Πρεγκαμπαλίνη				**Οπιοειδές**			
	Ανάγκη για μορφίνη διάσωσης				**Ανάγκη για μορφίνη διάσωσης**			
	Όχι	Ναι			Όχι	Ναι		
	N	**N**	**N**	**%**	**N**	**N**	**N**	**%**
Ασθενής ικανοποιημένος								
Όχι	5	17	22	17/22 = 77.3	15	27	42	27/42 = 64.3
Ναι	32	6	38	6/38 = 15.8	14	4	18	4/18 = 22.2
Σύνολο	37	23	60	23/60 = 38.3	29	31	60	31/60 = 51.7
Διαφορά μεταξύ «Όχι» και «Ναι»				(77.3-15.8) = 61.5				(64.3-22.2) = 42.1

*Cochran-Mantel-Haenszel <0.001. Δοκιμασία Breslow-Day για την ομοιογένεια των λόγων συμπληρωματικών πιθανοτήτων ανά ομάδα θεραπείαςp=0. 2577.

Πίνακας 17: Επίπτωση των σχετιζόμενων με τη θεραπεία ανεπιθύμητων ενεργειών και της διακοπής της θεραπείας εξαιτίας ανεπιθύμητων ενεργειών για τις δύο ομάδες.

		Ομάδα		
		Πρεγκαμπαλίνη N (%)	**Οπιοειδές N (%)**	**P-value**
Ανεπιθύμητες ενέργειες	Όχι	44 (73.3%)	26 (43.3%)	0.0009
	Ναι	16 (26.7%)	34 (56.7%)	
Διακοπή θεραπείας	Όχι	57 (95%)	50 (83.3%)	0.0398
	Ναι	3 (5%)	10 (16.7%)	

10.7 ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ ΚΑΙ ΣΥΖΗΤΗΣΗ

Χωρίς αμφιβολία, τα οπιοειδή παραμένουν βασική θεραπεία για τον καρκινικό πόνο [Ripamonti CI et al, 2011. Caraceni A et al, 2012. Virizuela JA et al, 2012]. Αν και κάποιες παλαιότερες μελέτες έχουν υποδείξει ότι ο νευροπαθητικός πόνος ενδέχεται να είναι ανθεκτικός στα οπιοειδή, πιο πρόσφατα δεδομένα δείχνουν ότι και αυτός ο τύπος πόνου μπορεί να ανακουφιστεί με οπιοειδή, αν και ενδέχεται να απαιτούνται υψηλότερες δόσεις οπιοειδούς με τίμημα τις αυξημένες ανεπιθύμητες ενέργειες [Martin and Hagen, 1997. Arner and Meyerson, 1998. Eisenberg E et al, 2005. Kohno T et al, 2005. Mercadante S et al, 2009. Mishra S et al, 2010]. Επιπλέον, υπάρχουν δεδομένα που υποστηρίζουν ότι τα οπιοειδή φαίνεται να είναι πιο αποτελεσματικά στην αντιμετώπιση του περιφερικού νευροπαθητικού πόνου σε σύγκριση με τον κεντρικό νευροπαθητικό πόνο, κάτι που πρέπει να λαμβάνεται υπόψη κατά το σχεδιασμός της θεραπευτικής προσέγγισης. Η προσέγγιση αυτή καθίσταται ακόμη πιο δυσχερής αν λάβουμε υπόψη και την πιθανή επαγόμενη από τα οπιοειδή υπεραλγησία που περιπλέκει τη διάγνωση και την αντιμετώπιση του

νευροπαθητικού πόνου στον ασθενή υπό οπιοειδή [Lee M et al, 2011. Smith and Meek, 2011].

Τα τελευταία χρόνια έχει μελετηθεί μεγάλος αριθμός από φαρμακευτικές ουσίες ειδικά για την αντιμετώπιση του νευροπαθητικού πόνου, όπως είναι διάφορα αντικαταθλιπτικά και αντιεπιληπτικά [Attal N et al, 2010. Finnerup NB et al, 2010. Vadalouca A et al, 2012]. Η πρεγκαμπαλίνη είναι ένας τέτοιος αντιεπιληπτικός παράγοντας ο οποίος έχει χρησιμοποιηθεί επιτυχώς για την αντιμετώπιση του νευροπαθητικού πόνου. Ο μηχανισμός δράσης της σχετίζεται με τη σύνδεσή της στην α2-δ πρωτεϊνική υπομονάδα των εξαρτώμενων από τη διαφορά δυναμικού διαύλων ασβεστίου στο νευρικό σύστημα [Gajraj NM, 2007, Anastassiou E et al, 2011]. Η επιλογή της πρεγκαμπαλίνης για αυτή τη μελέτη έγινε καθώς, κατά την περίοδο του σχεδιασμού της μελέτης, το φάρμακο αυτό αποτελούσε μια σχετικά πρόσφατη προσθήκη στο οπλοστάσιό μας για την αντιμετώπιση του νευροπαθητικού πόνου, με καλύτερο προφίλ ασφάλειας ή φαρμακοκινητικής έναντι παλαιότερων παραγόντων [Stacey and Swift, 2006. Tzellos TG et al, 2008. Zin CS et al, 2008. Mishra S et al, 2012]. Επιπλέον, τα δεδομένα από τη χρήση της πρεγκαμπαλίνης στον καρκινικό νευροπαθητικό πόνο σπανίζουν συγκρινόμενα με εκείνα που προέρχονται από μελέτες μη-καρκινικού νευροπαθητικού πόνου [Moore RA et al, 2009. Vondracek P et al, 2009. Attal N et al, 2010. Saif MW et al, 2010. Manas A et al, 2011. Mishra S et al, 2012].

Η συγκεκριμένη μελέτη αποτελεί την πρώτη προοπτική, τυχαιοποιημένη, άμεσα συγκριτική, μελέτη ανοικτής επισήμανσης στη διεθνή βιβλιογραφία η οποία συγκρίνει την πρεγκαμπαλίνη με ένα ισχυρό οπιοειδές σε ασθενείς με νευροπαθητικό καρκινικό πόνο. Τα αποτελέσματα αυτής της μελέτης υποδεικνύουν ότι η πρεγκαμπαλίνη είναι πιο αποτελεσματική από τη φεντανύλη στη θεραπεία του νευροπαθητικού πόνου σε ασθενείς με καρκίνο. Συνολικά, η πρεγκαμπαλίνη πέτυχε μείωση της τιμής της VAS κατά τουλάχιστο 30% στο 73% των ασθενών ενώ η φεντανύλη πέτυχε το παραπάνω αποτέλεσμα σχεδόν στο ένα τρίτο των ασθενών. Επιπρόσθετα, η πρεγκαμπαλίνη έγινε καλύτερα ανεκτή από τη φεντανύλη δεδομένου ότι στατιστικά μεγαλύτερο ποσοστό ασθενών στην ομάδα της πρώτης ολοκλήρωσε τη μελέτη με λιγότερες σχετιζόμενες με τη θεραπεία ανεπιθύμητες ενέργειες σε σχέση με την ομάδα της φεντανύλης.

Η ηλικία και το φύλο των ασθενών δε συσχετίστηκαν με την τιμή της VAS κατά την έναρξη της μελέτης, ούτε με την ποσοστιαία μεταβολή, όπως προέκυψε από

την πολυπαραγοντική ανάλυση με λογιστική και γραμμική παλινδρόμηση. Συνολικά, η γραμμική παλινδρόμηση της τιμής της VAS κατά την έναρξη της μελέτης ως προς την ποσοστιαία μεταβολή της τιμής της στο τέλος της θεραπείας έδειξε σημαντική αρνητική συσχέτιση. Ωστόσο, η αλληλεπίδραση με την ομάδα θεραπείας δεν ήταν σημαντική, επομένως μπορούμε να συμπεράνουμε ότι η τιμή της VAS κατά την έναρξη της μελέτης δεν επηρέασε το μέγεθος της επίδρασης της ομάδας στο πρωτεύον τελικό σημείο.

Ιδιαίτερο ενδιαφέρον παρουσιάζει το γεγονός ότι η ποσοστιαία μείωση στην τιμή της VAS ήταν σημαντικά μεγαλύτερη στην ομάδα της πρεγκαμπαλίνης, και με πιο περιορισμένη κατανομή, σε σύγκριση με την ομάδα της φεντανύλης. Η παρατήρηση αυτή συνάδει με το εύρημα ότι η πρεγκαμπαλίνη ήταν πιο αποτελεσματική από τη φεντανύλη στην ανακούφιση από τον πόνο στους ασθενείς με νευροπαθητικό καρκινικό πόνο στα πλαίσια αυτής της μελέτης. Το συγκεκριμένο αποτέλεσμα υποστηρίζεται από το γεγονός ότι η μείωση στη βαθμολογία της VAS ήταν στατιστικά σημαντική τόσο στην ομάδα των ασθενών που πέτυχαν το πρωτεύον τελικό σημείο όσο και στο συνολικό δείγμα.

Από ποιοτικής πλευράς, η ικανοποίηση των ασθενών ήταν σημαντικά συχνότερη στην ομάδα της πρεγκαμπαλίνης. Επιπλέον, η επίπτωση των σχετιζόμενων με τη θεραπεία ανεπιθύμητων ενεργειών και η διακοπή της θεραπείας ήταν μικρότερες στην ομάδα της πρεγκαμπαλίνης, γεγονός που ενδέχεται να συνέβαλε στη συνολική ικανοποίηση των ασθενών. Βέβαια, δεν μπορεί να αποκλείσει κανείς ότι η δράση των οπιοειδών στη συναισθηματική συνιστώσα του πόνου δεν ήταν τόσο ισχυρή όσο στην ένταση του πόνου καθ' εαυτή [Gracely RH et al, 1979].

Βασικός περιορισμός αυτής της μελέτης ήταν ο ανοικτού τύπου σχεδιασμός της, κατά τον οποίο τόσο ο ερευνητής όσο και οι ασθενείς γνώριζαν τη θεραπεία στην οποία οι τελευταίοι είχαν τυχαιοποιηθεί. Ένας τέτοιος σχεδιασμός μπορεί να εισάγει συγχυτικούς παράγοντες στη μελέτη και τυχόν προϋπάρχουσα άποψη των ερευνητών ή των ασθενών να επηρεάσει την εκτίμηση και ερμηνεία των αποτελεσμάτων. Ιδιαίτερη σημασία, στα πλαίσια της μελέτης μας, έχουν οι διαφορετικές οδοί χορήγησης των φαρμάκων που χορηγήθηκαν στις δύο ομάδες θεραπείας, κάτι που επίσης ενδέχεται να προκαταβάλει τους ασθενείς ως προς τη χορηγηθείσα θεραπεία. Ιδανικά, ένας διπλά τυφλός και διπλά εικονικός σχεδιασμός θα εξάλειφε τέτοια προβλήματα από τη μελέτη. Ωστόσο, αυτός ο σχεδιασμός στην πράξη δεν είναι πάντοτε εφικτός για λόγους ηθικής και πρακτικής εφαρμογής, όπως συνέβη και στην

περίπτωση της μελέτης μας [Caraceni A et al, 2005]. Για παράδειγμα, η χρήση εικονικού φαρμάκου σε ασθενείς με πόνο δεν αποτελεί ορθή πρακτική ενώ, μεταξύ άλλων, έχει αποδειχθεί ότι το εικονικό φάρμακο στη θεραπεία του πόνου, ίσως περισσότερο από οποιαδήποτε άλλη πάθηση, δείχνει εντυπωσιακά ποσοστά αποτελεσματικότητας και, ουσιαστικά, αμφισβητείται ο ρόλος του ως «ελέγχου» [Hrobjartsson and Gotzsche, 2010].

Ένας άλλος περιορισμός θα μπορούσε να είναι η χρήση της διαδερμικής φεντανύλης η οποία συνήθως δε συνιστάται για τη φάση τιτλοποίησης των οπιοειδών σε ασθενείς με μη ελεγχόμενο πόνο, όπως είναι ο πληθυσμός της συγκεκριμένης μελέτης [Gourlay GK, 2001. Hanks GW et al, 2001]. Βέβαια, η νομοθεσία στη χώρα μας που αφορά τη διάθεση και τη χρήση των οπιοειδών, καθώς και η απουσία αντίστοιχων ισχυρών οπιοειδών, είναι τέτοια που καθιστούσε αδύνατη τη χρήση άλλου, ενδεχομένως πιο κατάλληλου ισχυρού οπιοειδούς. Από την άλλη, η χρήση της διαδερμικής φεντανύλης αποτελεί συνήθη πρακτική στη χώρα μας στους ασθενείς με καρκινικό πόνο, ακόμη και κατά τη φάση τιτλοποίησης της δόσης του οπιοειδούς [Mystakidou K et al, 2001]. Ταυτόχρονα, η μελέτη επέτρεπε τη χρήση υδατικού διαλύματος μορφίνης 2% ως οπιοειδές διάσωσης για τον πόνο που δεν ανακουφιζόταν από την εκάστοτε δόση της φεντανύλης (και της πρεγκαμπαλίνης) καθώς και για τον παροξυσμικό πόνο, και η χρήση αυτής καταγραφόταν και λαμβανόταν υπόψη κατά την τιτλοποίηση της δόσης του οπιοειδούς (και της πρεγκαμπαλίνης), όπως περιγράφεται και στις διεθνείς οδηγίες [Davis MP et al, 2004. Davies AN et al, 2009. Dy SM, 2010. Flemming K, 2010; Haugen DF et al, 2010. Ripamonti CI et al, 2011. Zeppetella G, 2011. Caraceni A et al, 2012]. Επιπρόσθετα, η διαδερμική φεντανύλη έχει αποδειχθεί ότι είναι αποτελεσματική στη θεραπεία του μη-καρκινικού νευροπαθητικού πόνου [Dellemijn and Vanneste, 1997. Dellemijn PLI et al, 1998. Agarwal S et al, 2007], ενώ έχει επίσης δειχθεί ότι είναι εξίσου αποτελεσματική, καλά ανεκτή και ότι απαιτεί παρόμοιες ποσότητες φαρμάκου διάσωσης με την από του στόματος μορφίνη παρατεταμένης αποδέσμευσης και την από του στόματος μεθαδόνη [Mercadante S et al, 2008]. Παράλληλα, σε μια μετα-ανάλυση τεσσάρων τυχαιοποιημένων, ελεγχόμενων μελετών η διαδερμική φεντανύλη αποδείχθηκε εξίσου αποτελεσματική με την από του στόματος μορφίνη και τη βουπρενορφίνη, ενώ πλεονεκτούσε των από του στόματος μορφών όσον αφορά τη δυσκοιλιότητα και τις προτιμήσεις των ασθενών [Tassinari D et al, 2008. Tassinari D et al, 2011]. Επίσης, η φεντανύλη, σε αντίθεση με τη μορφίνη, έχει δειχθεί ότι

αποκλείει του εξαρτώμενους από τη διαφορά δυναμικού διαύλους νατρίου, κάτι που ενδέχεται να συμβάλλει στην αποτελεσματικότητά της στο νευροπαθητικό πόνο [Haesler G et al, 2006]. Αξίζει να σημειωθεί ότι και η μορφίνη παρατεταμένης αποδέσμευσης έχει δειχθεί ισοδύναμη με τη μορφίνη άμεσης αποδέσμευσης για την τιτλοποίηση της δόσης της μορφίνης κατά την έναρξη της χορήγησής της σε ασθενείς με καρκινικό πόνο [Klepstad P et al, 2003]. Η μεθαδόνη, ένα άλλο οπιοειδές που ανήκει στην 3^{η} βαθμίδα της κλίμακας του WHO, δε χρησιμοποιείται στην Ελλάδα για την αντιμετώπιση του πόνου αλλά αποκλειστικά στα πλαίσια απεξάρτησης από τα οπιοειδή. Εξάλλου, ο ρόλος της μεθαδόνης στην αντιμετώπιση του καρκινικού πόνου περιπλέκεται από το μεγάλο και απρόβλεπτο χρόνο ημίσειας ζωής της [Gourlay GK et al, 1986]. Επίσης, φαίνεται ότι ως οπιοειδές είναι χρησιμότερο όταν πρέπει να γίνει αλλαγή από άλλο ισχυρό οπιοειδές. Βέβαια, λόγω του τρόπου δράσης της, ίσως η χρήση της να έχει ιδιαίτερο ενδιαφέρον στην περίπτωση του νευροπαθητικού καρκινικού πόνου, στον οποίο έχει μελετηθεί, ενώ έχει προταθεί και συνεργική δράση της με την κεταμίνη για την αντιμετώπιση του πόνου στην πειραματική νευροπάθεια [Davis and Inturrisi, 1999. Gagnon B et al, 2003. Morley JS et al, 2003. Pelissier T et al, 2003. Altier N et al, 2005. Cortes CC et al, 2005. Moulin DE et al, 2005. Lemberg K et al, 2006. Mannino R et al, 2006].

Για τους σκοπούς της μελέτης μας, η μέγιστη επιτρεπόμενη δόση της φεντανύλης ήταν τα 150 μg/ώρα. Αυτή η δόση επιλέχτηκε με βάση τη συνήθη κλινική πρακτική μας. Το πρωτόκολλο που εφαρμόζουμε στο Κέντρο Πόνου του Αρεταίειου Νοσοκομείου για την αντιμετώπιση του καρκινικού πόνου υπαγορεύει ότι, στους ασθενείς με καρκινικό πόνο στους οποίους τα 150 μg/ώρα διαδερμικής φεντανύλης δεν επαρκούν για την ικανοποιητική ανακούφιση του πόνου, λαμβάνουμε υπόψη την τροποποίηση της αγωγής ή τη εφαρμογή παρεμβατικών τεχνικών (χωρίς να αποκλείεται η περαιτέρω τιτλοποίηση της φεντανύλης). Έτσι, σύμφωνα με αυτό το πρωτόκολλο, και για να διατηρηθεί ο νατουραλιστικός χαρακτήρας της μελέτης, οι ασθενείς που δεν πετύχαιναν ικανοποιητική ανακούφιση του πόνου τους στα 150 μg/ώρα φεντανύλης έβγαιναν από τη μελέτη. Δεν μπορεί να αποκλειστεί ότι υψηλότερες δόσεις της φεντανύλης θα είχαν καλύτερα αποτελέσματα στην αντιμετώπιση του καρκινικού νευροπαθητικού πόνου. Βέβαια, δεν μπορεί παράλληλα να αποκλειστεί ότι υψηλότερες δόσεις θα συνδέονταν και με αυξημένη συχνότητα ανεπιθύμητων ενεργειών [Durogesic SmPC, 2013]. Εξάλλου, η περαιτέρω αύξηση της δόσης της φεντανύλης ξέφευγε από τους σκοπούς αυτής της μελέτης καθώς

βασικός στόχος της ήταν να διευκρινιστεί εάν, στην περίπτωση του νευροπαθητικού καρκινικού πόνου, είναι προτιμότερο να μετακινηθούμε στην τρίτη βαθμίδα της κλίμακας του WHO (δηλ. στην ομάδα της φεντανύλης) ή να παραμείνουμε στη δεύτερη βαθμίδα προσθέτοντας ένα φάρμακο ειδικό για το νευροπαθητικό πόνο (ομάδα της πρεγκαμπαλίνης) [WHO, 1996]. Υπό αυτή τη άποψη, η μέγιστη δόση φεντανύλης που χρησιμοποιήθηκε μπορεί να θεωρηθεί επαρκής.

Η βραχεία διάρκεια της μελέτης επιλέχτηκε ώστε να περιοριστεί όσο το δυνατό περισσότερο η πιθανότητα αλλαγής της έντασης και του χαρακτήρα του πόνου εξαιτίας εξέλιξης της υποκείμενης νόσου. Μία άλλη πρόκληση που αντιμετωπίσαμε κατά το σχεδιασμό αυτής της μελέτης ήταν η διάγνωση του νευροπαθητικού πόνου. Σε ασθενείς με καρκίνο, ο οποίος συνιστά μια δυναμική νόσο με ποικίλους μηχανισμούς να δύνανται να συμμετέχουν και με θεραπευτικές αντιμετωπίσεις που ενέχουν ανεπιθύμητες ενέργειες οι οποίες σχετίζονται με τα χαρακτηριστικά του πόνου, η διάγνωση ενός συγκεκριμένου τύπου πόνου αποτελεί ιδιαίτερα δύσκολη δοκιμασία. Για το λόγο αυτό, εφαρμόσαμε μια ολοκληρωμένη προσέγγιση του θέματος χρησιμοποιώντας ειδικές περιγραφικές λέξεις, αντικειμενική και νευρολογική εξέταση, απεικονιστικές και άλλες παρακλινικές μεθόδους, καθώς και το ερωτηματολόγιο DN4. Με τον τρόπο αυτό προσεγγίσαμε τη διάγνωση του «βέβαιου» νευροπαθητικού πόνου με όσο το δυνατό πιο άρτιο και αντικειμενικό τρόπο [Boureau F et al, 1990. Bouhassira D et al, 2005. Treede RD et al, 2008. Cleeland CS et al, 2010. Cruccu G et al, 2010. Bouhassira and Attal, 2011. Haanpaa M et al, 2011]. Έτσι, η προσέγγισή μας ήταν αυστηρή, αποκλείοντας από τη μελέτη ασθενείς με «πιθανό / ενδεχόμενο» ή «απίθανο» νευροπαθητικό πόνο. Βέβαια, πρέπει να σημειωθεί ότι στην καθημερινή πράξη συχνά δοκιμάζουμε και σε ασθενείς με «πιθανό / ενδεχόμενο» νευροπαθητικό πόνο θεραπεία με κάποιον παράγοντα ειδικό για το νευροπαθητικό πόνο στην προσπάθειά μας να ανακουφίσουμε τον πόνο τους ή, τουλάχιστο, να περιορίσουμε τις διαγνωστικές πιθανότητες.

Η VAS επιλέχτηκε καθώς αποτελεί μια σαφή, εύκολη στη χρήση, αναπαραγώγιμη, κοινά κατανοητή σε διαφορετικές πολιτισμικά ομάδες και με κατάλληλες ψυχομετρικές ιδιότητες κλίμακα βαθμολόγησης του πόνου στην κλινική πράξη. Προτιμήθηκε η αριθμητική μορφή της (NRS, 0-10 με υποδιαιρέσεις του 0,5), καθώς έχει αποδειχθεί ότι είναι ισοδύναμη με την κλασική οπτική-αναλογική κλίμακα, ενώ διευκολύνει και τις αναλύσεις στα πλαίσια της μελέτης [Jensen MP et al, 1986. Serlin RC et al, 1995]. Ο διαχωρισμός των ασθενών ως εχόντων «βέβαιο»,

«πιθανό / ενδεχόμενο» ή «απίθανο» νευροπαθητικό πόνο έγινε καθώς αυτού του τύπου η «ιεραρχική» ταξινόμηση είναι πιο ευέλικτη για το χειρισμό των ασθενών με καρκινικό πόνο και ταιριάζει καλύτερα στα χαρακτηριστικά της νόσου τους.

Ως όριο (cut-off) για την αξιολόγηση του πόνου ως «ήπιου» ορίστηκαν οι τιμές της VAS από 4 και κάτω καθώς έχει αποδειχθεί ότι, στον καρκινικό πόνο, αυτό το εύρος τιμών αντιστοιχεί σε ήπιο πόνο. Αντίστοιχα, οι τιμές 5-6 αντιστοιχούν σε πόνο μέτριας έντασης ενώ οι τιμές από 7 και άνω αντιστοιχούν σε σοβαρό πόνο, με συμφωνία των τιμών αυτών σε μετρήσεις σε διαφορετικές εθνότητες [Serlin RC et al, 1995]. Πράγματι, σε άλλη μελέτη οι τιμές από 5 (συμπεριλαμβανομένου) και άνω ορίστηκαν ως «σημαντικός πόνος», γεγονός που συνάδει με την ταξινόμηση που εφαρμόσαμε [Cleeland CS, 1984]. Οι παραπάνω ταξινομήσεις βασίστηκαν στο βαθμό λειτουργικής αναπηρίας που προκαλεί ο πόνος στους ασθενείς με καρκίνο και η σημασία τους έγκειται, μεταξύ άλλων, στο γεγονός ότι η σχέση πόνου-επίδρασης στην καθημερινή ζωή δεν είναι γραμμική [Lasagna L, 1960. Wallenstein SL. 1984]. Επιπρόσθετα, μία τέτοια ταξινόμηση εξυπηρετεί στην κλινική πράξη καθώς θέτει ρεαλιστικούς στόχους για την ανακούφιση του ασθενούς δεδομένου ότι η απόλυτη ανακούφιση του καρκινικού πόνου (VAS = 0) σπανιότατα είναι εφικτή. Έτσι, για παράδειγμα, εάν θεωρήσουμε ότι το όριο μεταξύ του ήπιου και του μέτριου πόνου βρίσκεται μεταξύ τιμών της VAS 4 και 5, τότε η ελάττωση του πόνου από το 5 στο 4 έχει μεγαλύτερη κλινική αξία από μία μείωση, για παράδειγμα, από το 3 στο 2.

Ποιοτικά χαρακτηριστικά του πόνου, και η διαφορική απάντησή τους στις χορηγηθείσες θεραπείες, δε μελετήθηκαν ξεχωριστά σε αυτή τη μελέτη. Τόσο τα οπιοειδή όσο και η πρεγκαμπαλίνη έχει δειχθεί ότι μπορεί να επηρεάζουν συγκεκριμένες συνιστώσες του πόνου. Για παράδειγμα, σε αντίστοιχες πρόσφατες μελέτες, η πρεγκαμπαλίνη είχε μεγαλύτερη αποτελεσματικότητα στον παροξυσμικό και τον εν τω βάθει πόνο σε σχέση με τον επιπολής πόνο [Gammaitoni AR et al, 2012. Jensen MP et al, 2012]. Η ανάλογη διαφορική δράση των οπιοειδών στα ποιοτικά χαρακτηριστικά και τις επιμέρους συνιστώσες του πόνου συζητήθηκε σε άλλο κεφάλαιο του παρόντος τόμου (βλ. Κεφάλαιο για οπιοειδή).

Τα αποτελέσματα αυτής της μελέτης πρέπει να ερμηνευτούν εντός των ορίων που θέτει ο σχεδιασμός της [Moore RA et al, 2013]. Το δείγμα των ασθενών που συμπεριλήφθηκε αποτελείτο αποκλειστικά από ασθενείς με «βέβαιο» νευροπαθητικό καρκινικό πόνο και, συνεπώς, τα αποτελέσματά μας δεν δύνανται να γενικευτούν σε ασθενείς με «πιθανό» ή «ενδεχόμενο» νευροπαθητικό καρκινικό πόνο. Η αποτυχία

ενός βασικού αναλγητικού σχήματος, το οποίο αντιστοιχεί στη δεύτερη βαθμίδα της κλίμακας του WHO [WHO, 1996] ήταν προαπαιτούμενη συνθήκη για την εισαγωγή στη μελέτη προκειμένου να μειωθεί στο μέγιστο δυνατό βαθμό η πιθανότητα εισαγωγής ασθενών με αλγαισθητικού τύπου πόνο στη μελέτη καθιστώντας τη διάγνωση του νευροπαθητικού πόνου πιο ειδική. Επιπλέον, αυτό το βασικό σχήμα συνέβαλε στον καθορισμό του πόνου που είναι ανθεκτικός στα ήπια οπιοειδή και, ουσιαστικά, θέτει τον θεράποντα προ του διλήμματος της χορήγησης ισχυρότερου οπιοειδούς (τρίτη βαθμίδα της κλίμακας του WHO) ή της προσθήκης επικουρικού μη-οπιοειδούς φαρμάκου. Βέβαια, δεν μπορεί να αποκλειστεί το ενδεχόμενο ότι αυτό το βασικό σχήμα ήταν αποτελεσματικό για έναν αριθμό ασθενών με νευροπαθητικό πόνο. Συνεπώς, τα αποτελέσματα αυτής της μελέτης αφορούν έναν πληθυσμό ασθενών με «βέβαιο» νευροπαθητικό καρκινικό πόνο, ανθεκτικό σε ένα σχήμα που αποτελείται από ήπιο οπιοειδές, παρακεταμόλη, ΜΣΑΦ και μεθυλπρδνιζολόνη (όπου αυτή κρίθηκε απαραίτητη).

Κατά τη χρονική περίοδο σχεδιασμού της μελέτης, η τραμαδόλη μόλις γινόταν διαθέσιμη στη χώρα μας και, λόγω περιορισμένης εμπειρίας με τη χρήση της σε αυτό τον πληθυσμό ασθενών, δεν συμπεριλήφθηκε στη μελέτη. Καθώς η τραμαδόλη διαθέτει χαρακτηριστικά αναστολέα επαναπρόσληψης σεροτονίνης και νοραδρεναλίνης, μπορεί να αποτελεί έναν παράγοντα αποτελεσματικό στη θεραπεία του νευροπαθητικού καρκινικού πόνου. Εξάλλου έχει δειχθεί ότι η τραμαδόλη διαθέτει καλύτερο λόγο αποτελεσματικότητας στο νευροπαθητικό προς τον αλγαισθητικό πόνο σε σύγκριση με τη μορφίνη [Grond and Sablotzki, 2004. Arbaiza and Vidal, 2007. Christoph T et al, 2007. Tassinari D et al, 2011]. Αντίστοιχα, ενδιαφέρων παράγοντας για την αντιμετώπιση του νευροπαθητικού πόνου είναι και η ταπενταδόλη (με χαρακτηριστικά αγωνιστή στον τύπου μ υποδοχέα των οπιοειδών και αναστολέα επαναπρόσληψης νοραδρεναλίνης), παράγοντας που δυστυχώς δεν κυκλοφορεί ακόμη στη χώρα μας [Hartrick and Rozek, 2011. Hartrick and Hernandez, 2012. Pierce and Shipstone, 2012]. Το μόνο άλλο διαθέσιμο ήπιο οπιοειδές ήταν η κωδεΐνη, η οποία όμως κυκλοφορεί στη χώρα μας αποκλειστικά ως συνδυασμός με παρακεταμόλη, κάτι που περιορίζει τη δυνατότητα περαιτέρω αύξησης της δόσης της εξαιτίας της ηπατοτοξικότητας των υψηλών δόσεων παρακεταμόλης. Η κωδεΐνη έχει αποδειχθεί αποτελεσματικότερη του εικονικού φαρμάκου για την ανακούφιση του καρκινικού πόνου ήπιας έως μέτριας έντασης στα πλαίσια της 2^{ης} βαθμίδας της κλίμακας του WHO [Tassinari D et al, 2011]. Σε μελέτη

σύγκρισης της θεραπείας με κωδεΐνη 150 mg με το συνδυασμό παρακεταμόλης – κωδεΐνης (600 mg – 60 mg, αντίστοιχα), οι δύο θεραπείες βρέθηκαν παρόμοιες στο αναλγητικό τους αποτέλεσμα όταν η κωδεΐνη χορηγείτο ως μονοθεραπεία τέσσερις φορές ημερησίως και ο συνδυασμός δύο φορές ημερησίως [Cherny S et al, 1994]. Η αποτελεσματικότητα του συνδυασμού κωδεΐνης – παρακεταμόλης έχει συγκριθεί στα πλαίσια τυχαιοποιημένης, ελεγχόμενης μελέτης με την αποτελεσματικότητα της τραμαδόλης. Και οι δύο θεραπείες έδειξαν παρόμοια αποτελεσματικότητα, με την ομάδα της τραμαδόλης να σχετίζεται με περισσότερες ανεπιθύμητες ενέργειες [Rodriguez RF et al, 2007]. Οι μελέτες που υποστηρίζουν την απευθείας χρήση μορφίνης σε ασθενείς με καρκινικό πόνο που δεν έχουν λάβει οπιοειδή παρουσιάζουν μεθοδολογικά σφάλματα, ανεπαρκή στατιστική ισχύ και σφάλματα επιλογής ασθενών και, για το λόγο αυτό, καθώς και για λόγους διαθεσιμότητας, η χρήση μορφίνης για τη 2^{η} βαθμίδα της κλίμακας του WHO δεν αποτελεί ρουτίνα στο Κέντρο μας, ωστόσο χρησιμοποιείται σε εξατομικευμένη βάση [Mercadante S et al, 1998. Marinangeli F et al, 2004. Maltoni M et al, 2005. Klepstad P et al, 2011. Caraceni A et al, 2012].

Η χρήση της μορφίνης άμεσης απελευθέρωσης (υδατικό διάλυμα 2% που παρασκευαζόταν από τον φαρμακοποιό) επιλέχτηκε ως θεραπεία διάσωσης καθώς γνωρίζουμε ότι, βάση φαρμακοκινητικής, επιτυγχάνει τα μέγιστα επίπεδά της σε λιγότερο από 1h από τη χορήγησή της, έχει δε διάρκεια δράσης περί τις 4h [Gourlay GK et al, 1986. Hoskin PJ et al, 1989]. Εναλλακτική θεραπεία διάσωσης θα μπορούσε να είναι η διαβλεννογόνια χορηγούμενη φεντανύλη, ωστόσο η χορήγησή της σε ασθενείς που δε βρίσκονται ήδη σε ισχυρό οπιοειδές (όπως είναι οι ασθενείς της ομάδας της πρεγκαμπαλίνης) θα μπορούσε να συνδεθεί με αυξημένες ανεπιθύμητες ενέργειες όπως η ναυτία, η καταστολή και η ζάλη, κάτι που θα επηρέαζε κάποιες από τις μετρήσεις της μελέτης. Εξάλλου, στις σχετικές μελέτες της διαβλεννογόνιας (από το στοματικό βλεννογόνο) φεντανύλης οι ασθενείς βρίσκονταν ήδη σε οπιοειδή, σε δόση ισοδύναμη με τουλάχιστο 60 mg από του στόματος μορφίνης [Zeppetella GK, 2011]. Η τιτλοποίηση του υδατικού διαλύματος μορφίνης σε αυτούς τους ασθενείς είναι σαφώς πρακτικότερη εξ ου και η επιλογή της ως θεραπεία διάσωσης (εξάλλου, δεν θα είχε νόημα, για λόγους σύγκρισης, η διαφορική χορήγηση μορφίνης διάσωσης στη μία ομάδα και φεντανύλης διάσωσης στην άλλη).

Η μεθυλπρεδνιζολόνη προστέθηκε στην πλειοψηφία των ασθενών καθώς αυτοί προσέρχονταν με μεταστατικό οστικό πόνο, με εικόνα νευρικής συμπίεσης ή οιδήματος, με μεταστάσεις στο ΚΝΣ ή συνδυασμό των ανωτέρω. Η επιλογή του

σχήματος που χρησιμοποιήθηκε στη μελέτη ήταν σε πλήρη συμφωνία με τις κατευθυντήριες οδηγίες του WHO και της EAPC (European Association for Palliative Care) [Caraceni A et al, 2012] καθώς και με τα δεδομένα από άλλες σχετικές πρόσφατες μελέτες [McNicol E et al, 2005; American Geriatrics Panel on Pharmacological Management of Persistent Pain in Older Persons, 2009; Nabal M et al, 2012].

Τέλος, στους ασθενείς της μελέτης μας, η υποστήριξη από κλινικό ψυχολόγο, η οποία προσφέρεται και προτείνεται ως ρουτίνα για τους ασθενείς που την επιθυμούν, προσφέρθηκε μόνον μετά από το τέλος των 4 εβδομάδων της μελέτης. Αυτό έγινε προκειμένου να μειώσουμε τυχόν συγχυτική επίδραση της ψυχολογικής υποστήριξης στα αποτελέσματα της έντασης του πόνου, δεδομένου ότι αφενός η ψυχολογική υποστήριξη είναι γνωστό ότι μπορεί να επηρεάσει την αντίληψη του πόνου και, αφετέρου, δεν είναι όλοι οι ασθενείς δεκτικοί σε αυτού του τύπου την υποστήριξη. Εξάλλου, καθώς ήταν αναμενόμενο ότι, εάν προσφερόταν ψυχολογική υποστήριξη σε όλους τους ασθενείς της μελέτης, ορισμένοι θα την απέρριπταν, γίνεται αντιληπτό ότι η ερμηνεία των αποτελεσμάτων της μελέτης θα καθίστατο αδύνατη [Thomas and Weiss, 2000. Dalton JA et al, 2004. Gauthier LR et al, 2009. Sheinfeld Gorin S et al, 2012].

Συμπερασματικά, τα αποτελέσματα αυτής της μελέτης υποδεικνύουν ότι η νευροπαθητική συνιστώσα στον καρκινικό πόνο ανταποκρίνεται πιο αποτελεσματικά στην πρεγκαμπαλίνη σε σύγκριση με ένα ισχυρό οπιοειδές όπως είναι η διαδερμική φεντανύλη. Το ανώτερο προφίλ που επέδειξε σε αυτή τη μελέτη η πρεγκαμπαλίνη έναντι της φεντανύλης δεν πρέπει να γενικεύεται για όλα τα ισχυρά οπιοειδή αν και κανείς θα μπορούσε να εξάγει κάποια ενδεικτικά συμπεράσματα. Τα οπιοειδή εξακολουθούν να αποτελούν το χρυσό πρότυπο για τη θεραπεία του νευροπαθητικού πόνου. Ωστόσο, όταν υφίσταται νευροπαθητική συνιστώσα, ο θεράπων θα πρέπει εγκαίρως να λαμβάνει υπόψη την προσθήκη ενός επικουρικού, ειδικού για το νευροπαθητικό πόνο φαρμάκου, όπως είναι η πρεγκαμπαλίνη, πριν αυξήσει τη δόση ή την ισχύ του οπιοειδούς. Έτσι, η πρεγκαμπαλίνη μπορεί να μειώσει τη χορηγούμενη δόση των οπιοειδών στους ασθενείς με νευροπαθητικό καρκινικό πόνο και η έγκαιρη προσθήκη της ενδέχεται να μειώνει τον κίνδυνο ανεπιθύμητων ενεργειών που σχετίζονται με τη συγχορήγησή της με υψηλότερες δόσεις οπιοειδών ή με ισχυρότερα οπιοειδή. Μάλιστα, πρόσφατη συστηματική ανασκόπηση της βιβλιογραφίας υπέδειξε ότι όταν προστίθεται ένα φάρμακο για το νευροπαθητικό πόνο (αντιεπιληπτικό ή

αντικαταθλιπτικό) σε ασθενή που λαμβάνει οπιοειδές για τον καρκινικό πόνο του, θα πρέπει είτε να μειώνεται η δόση το οπιοειδούς είτε, τουλάχιστον, ο θεράπων να είναι προετοιμασμένος να μειώσει τη δόση αμέσως μόλις εκδηλωθεί κάποια ανεπιθύμητη ενέργεια. Με άλλα λόγια, η προσθήκη φαρμάκου ειδικού για την αντιμετώπιση του νευροπαθητικού πόνου κρίνεται αναγκαία όταν αυτός υφίσταται στον ασθενή με καρκίνο, αλλά η συγχορήγηση του ειδικού αυτού φαρμάκου με ισχυρό οπιοειδές ενδέχεται να αυξήσει τις ανεπιθύμητες ενέργειες [Bennett MI, 2011]. Με αυτό το δεδομένο, η μελέτη μας υποδεικνύει ότι η προσθήκη του αντιεπιληπτικού μπορεί να γίνει αμέσως μόλις τεθεί η διάγνωση του νευροπαθητικού πόνου, ακόμη κι αν ο ασθενής με καρκίνο δεν βρίσκεται σε ισχυρό οπιοειδές. Δηλαδή, η διαχείριση αυτού του ασθενούς μπορεί να παραμείνει εντός του δευτέρου σκαλοπατιού της αναλγητικής κλίμακας του WHO, περιορίζοντας τυχόν ανεπιθύμητες ενέργειες από το ισχυρό οπιοειδές, για όσο καιρό επιτρέπει, τουλάχιστο, η δυναμική φύση της υποκείμενης νόσου. Βεβαίως, η ιδανική προσέγγιση του νευροπαθητικού καρκινικού πόνου απαιτεί την παραγωγή περαιτέρω δεδομένων, ιδανικά μέσω μεγάλων κλινικών μελετών.

Σύνοψη και επίλογος

Η διάγνωση και αντιμετώπιση του νευροπαθητικού πόνου στον καρκίνο παραμένει προβληματική. Σχεδόν 25 χρόνια μετά τη δημοσίευση της αναλγητικής κλίμακας του WHO, ο ιδανικός τρόπος προσέγγισης αυτού του τύπου πόνου συνεχίζει να καλύπτεται από πέπλο αβεβαιότητας. Οι θεραπείες με ένδειξη στο μη-καρκινικό νευροπαθητικό πόνο δεν έχουν μελετηθεί επαρκώς στον καρκίνο και η χρήση τους αποτελεί προϊόν γενίκευσης του προφίλ αποτελεσματικότητάς τους, όπως αυτή η γενίκευση υπαγορεύεται από την ανάγκη για την ανακούφιση αυτού του τύπου πόνου και από την απουσία σχετικών, αξιόπιστων δεδομένων.

Η έρευνα στα πλαίσια αυτής της διατριβής στόχευε στην κάλυψη ενός σημαντικού κενού που υφίσταται στη θεραπεία του νευροπαθητικού πόνου στον καρκίνο. Σύμφωνα με την αναλγητική κλίμακα του WHO, η χρήση οπιοειδών αποτελεί το σκελετό της θεραπευτικής μας προσέγγισης, με την προσθήκη επικουρικών φαρμάκων όταν αυτά κρίνονται απαραίτητα. Ουδεμία διαφωτιστική διευκρίνιση γίνεται για το πότε αυτά είναι πράγματι απαραίτητα, πότε θα πρέπει να προηγούνται, να έπονται ή να συνοδεύουν τα οπιοειδή, καθώς και είναι ποια η θέση του κάθε τύπου φαρμάκου ειδικά για το νευροπαθητικό πόνο στον καρκίνο. Όλα αυτά ενώ γνωρίζουμε ότι έως και 20% των ασθενών με καρκινικό πόνο δεν ανακουφίζονται ικανοποιητικά με τις υπάρχουσες προσεγγίσεις.

Μελέτες έχουν αποδείξει ότι η χρήση οπιοειδών του σταδίου ΙΙΙ της κλίμακας του WHO σχετίζεται συχνότερα με ανεπιθύμητες ενέργειες και διακοπή της θεραπείας σε σύγκριση με τη χρήση των οπιοειδών του σταδίου ΙΙ. Επιπλέον, έχει προταθεί ότι το δεύτερο στάδιο της κλίμακας αυτής θα μπορούσε να παραληφθεί εντελώς ξεκινώντας νωρίτερα με χαμηλή δόση ισχυρού οπιοειδούς. Θα ήταν ιδιαίτερα ενδιαφέρον εάν, για το νευροπαθητικό πόνο στον καρκίνο, γνωρίζαμε πότε (και εάν θα έπρεπε) να προχωρήσουμε σε αυτή την τρίτη βαθμίδα ή πότε (και εάν θα έπρεπε) να χρησιμοποιήσουμε κάποιον επικουρικό παράγοντα διατηρώντας τον ασθενή στη δεύτερη βαθμίδα.

Για να απαντήσουμε στο παραπάνω ερώτημα, η έρευνα στα πλαίσια της παρούσας διατριβής είχε τρία σκέλη. Το βασικό σκέλος αφορούσε την κατά μέτωπο σύγκριση της πρεγκαμπαλίνης έναντι της φεντανύλης στην αντιμετώπιση του νευροπαθητικού καρκινικού πόνου σε ασθενείς που βρίσκονταν στο στάδιο ΙΙ της

κλίμακας του WHO. Σε αυτό το σκέλος της μελέτης συμμετείχαν συνολικά 120 ασθενείς.

Η μελέτη μας έδειξε ότι η πρεγκαμπαλίνη, ένας αντιεπιληπτικός παράγοντας με έγκριση για την αντιμετώπιση του νευροπαθητικού πόνου, είναι πιο αποτελεσματική από το ισχυρό οπιοειδές, φεντανύλη, όταν χρησιμοποιείται για την ανακούφιση του νευροπαθητικού πόνου σε ασθενείς με καρκίνο που βρίσκονται στο δεύτερο στάδιο της κλίμακας του WHO. Ταυτόχρονα, η πρεγκαμπαλίνη έγινε καλύτερα ανεκτή και μικρότερο ποσοστό ασθενών διέκοψε τη θεραπεία στην ομάδα της σε σύγκριση με την ομάδα της φεντανύλης.

Τα παραπάνω αποτελέσματα υποδεικνύουν ότι η χρήση ενός παράγοντα ειδικού για το νευροπαθητικό πόνο, όπως η πρεγκαμπαλίνη, μπορεί να αποτρέψει ή, έστω, να καθυστερήσει τη μετάβαση στο τρίτο στάδιο της κλίμακας του WHO, μειώνοντας την κατανάλωση ισχυρού οπιοειδούς και τις ανεπιθύμητες ενέργειες που σχετίζονται με τη χρήση του τελευταίου.

Στο δεύτερο σκέλος της μελέτης, μελετήσαμε τη χρήση του ερωτηματολογίου DN4 στο νευροπαθητικό καρκινικό πόνο. Το εν λόγω ερωτηματολόγιο έχει εγκριθεί και προτυποποιηθεί για χρήση στον μη-καρκινικό νευροπαθητικό πόνο αλλά τα δεδομένα από τη χρήση του στον καρκινικό πόνο απουσιάζουν. Στα πλαίσια της μελέτης μας, δείξαμε ότι το ερωτηματολόγιο DN4 μπορεί να χρησιμοποιηθεί ως εργαλείο διαλογής για τη διάγνωση του νευροπαθητικού πόνου στον καρκίνο, όπου τα χαρακτηριστικά χρήσης του είναι παρόμοια με εκείνα στο μη-καρκινικό νευροπαθητικό πόνο.

Στο τρίτο σκέλος της μελέτης μας παρακολουθήσαμε προοπτικά 1183 ασθενείς με καρκινικό πόνο στους οποίους εφαρμόσαμε την αναλγητική κλίμακα του WHO φροντίζοντας να δίνουμε έμφαση στη διάγνωση του τύπου του πόνου και τη χορήγηση θεραπείας κατευθυνόμενης προς τον εκάστοτε τύπο πόνου. Δείξαμε ότι η εφαρμογή του φαρμακευτικού σκέλους της κλίμακας του WHO σε ασθενείς με καρκινικό πόνο, με την έγκαιρη προσθήκη επικουρικών φαρμάκων, όπου αυτή κρίνεται απαραίτητη, μπορεί να ανακουφίσει την πλειοψηφία των ασθενών με καρκινικό πόνο, συμπεριλαμβανομένων και εκείνων με νευροπαθητικό πόνο. Το εύρημα αυτό υποδεικνύει ότι η χρήση αυτής της κλίμακας παραμένει επίκαιρη με την προϋπόθεση της ορθής διάγνωσης του τύπου του πόνου και της ορθολογικής και εξατομικευμένης προσέγγισής του.

Η ιδανική προσέγγιση του καρκινικού πόνου απαιτεί την παραγωγή περαιτέρω δεδομένων προκειμένου να καλυφθούν τα υπάρχοντα κενά που αφορούν τη διάγνωση του τύπου του πόνου και τη θεραπεία της υποκείμενης παθοφυσιολογίας. Τα δεδομένα του παρόντος πονήματος προσθέτουν ένα μικρό λιθαράκι στο σύνολο των δεδομένων που, τελικά, έχουν ένα και μόνο στόχο: την ανακούφιση του καρκινικού ασθενή, ενός ανθρώπου που έχει εναποθέσει την ποιότητα της ζωής του στα χέρια όσων έχουν αφιερώσει τη ζωή τους στην ανακούφιση, την παρηγοριά και την υποστήριξη του συνανθρώπου που υποφέρει. Στο πλαίσιο αυτό, η εκπόνηση της παρούσας διατριβής ήταν τιμή και υποχρέωσή μου.

Summary and conclusion

Diagnosis and treatment of neuropathic pain in cancer remains problematic. Almost 25 years following the publication of the WHO analgesic ladder, the ideal approach for the management of this pain type is still unknown. Medicinal treatments indicated for the relief of non-cancer neuropathic pain have not been adequately studied in cancer, and their use is the product of generalization of their efficacy profile, as this generalization is dictated by the need to provide relief to this type of pain and by the lack of relevant high quality data.

Research conducted in the context of this study aimed at addressing an important gap in the treatment of neuropathic pain in cancer. According to WHO's analgesic ladder, the use of opioids is the backbone of our therapeutic approach, with adjuvant drugs added whenever they are deemed useful. No clarification, however, is provided regarding exactly when these adjuvants should be used or when they should proceed, follow or be co-administered with opioids, or which drug should be used for which pain characteristics. This gap is all the more relevant if we consider that up to 20% of cancer pain is still not adequately relieved.

Studies have shown that the use of step III opioids is related to more adverse events and more treatment discontinuations compared to step II opioids. To this effect, it would be particularly relevant if we could generate data to guide the clinician on when to proceed to the third step of the analgesic ladder or when to administer an adjuvant and remain on step II.

Research conducted in the context of this thesis comprised of three parts. The basic part consisted of the head-to-head comparison of pregabalin versus fentnayl for the treatment of neuropathic pain in cancer. A total of 120 patients participated in this randomized part of the study.

The results of our study showed that pregabalin, an antiepileptic agent approved for the treatment of neuropathic pain, is more efficacious than the potent opioid, fentanyl, when used for the treatment of neuropathic pain in patients with cancer currently on the second step of the WHO analgesic ladder. Furthermore, pregabalin was better tolerated and led to less treatment discontinuations compared to fentanyl.

This data indicates that the use of a neuropathic pain-specific agent, such as pregabalin, may prevent or, at least, delay progress to the third step of the WHO ladder, with opioid sparring effects.

During the second part of our study we evaluated the DN4 questionnaire for the screening of neuropathic pain in cancer patients. Although this questionnaire has been validated and extensively used in the screening for non-cancer neuropathic pain, data from its use in cancer is lacking. The results of our study showed that DN4 may be used as a screening tool for neuropathic pain in cancer as its attributes were similar to those of its use in non-cancer neuropathic pain.

During the third part of our study, we prospectively followed up 1183 patients with cancer pain who were treated based on WHO's analgesic ladder, with special consideration on the careful diagnosis of the specific type of pain and the timely use of drugs targeting the specific pain type. We showed that the use of the WHO ladder, with the timely addition of adjuvants, can provide relief for the majority of patients, including those with neuropathic pain. This finding supports the continuing relevance of this ladder, 25 years following its publication, provided that a careful diagnosis and individualized approach is implemented.

The ideal approach of cancer pain requires the generation of additional data in order to close existing gaps related to the diagnosis of the specific type of pain and the management of the related pathophysiology. Data generated through this thesis contribute to the resolution of the above defined need. The ultimate goal of this thesis is clear: to provide palliation and relief for the cancer patient, a human being who has placed his/her quality of life on the hands of those who have devoted their lives in providing relief, comfort and support for our suffering fellow beings. To this effect, working of this thesis has been my absolute duty and honor.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

Abram SE. Neural blockade for neuropathic pain. *Clin J Pain* 2000;16(2 Suppl):S56-61.

Adenis A, Pion JM, Fumoleau P, et al. Phase II study of a new vinca alkaloid derivative, S12363, in advanced breast cancer. *Cancer Chemother Pharmacol* 1995;35:527-528.

Afsharimani B, Cavot P, Parat MO. Morphine and tumor growth and metastasis. *Cancer Metastasis Rev.* 2011;30(2):225-38.

Agarwal S, Polydefkis M, Block B, et al. Transdermal fentanyl reduces pain and improves functional activity in neuropathic pain states. *Pain Med* 2007;8(7):554-562.

Ahmedzai S. New approaches to pain control in patients with cancer. *Eur J Cancer* 1997;33(Suppl 6):S8-S14.

Al-Hashimi M, Scott SWM, Thompson JP, Lambert DG. Opioids and immune modulation: more questions than answers. *Br J Anaesth* 2013;111(1):80-88.

Aley KO, Messing RO, Mochly-Rosen D, et al. Chronic hypersensitivity for inflammatory nociceptor sensitization mediated by the epsilon isozyme of protein kinase C. *J Neurosci* 2000;20(12):4680-4685.

Allen SC. Neuropathic pain – the case for opioids therapy. *Oncology* 2008;74(Suppl 1):76-82.

Allodi I, Udina E, Navarro X. Specificity of peripheral nerve regeneration: interactions at the axon level. *Prog Neuro*biol 2013;98:16-37.

Almadrones L, McGuire DB, Walczak JR, Florio CM, Tian C. Psychometric evaluation of two scales assessing functional status and peripheral neuropathy associated with chemotherapy for ovarian cancer: a gynaecologic oncology group study. *Oncol Nurs Forum* 2004;31(3):615-623.

Altier N. Dion D, Boulanger A, Choiniere M. Management of chronic neuropathic pain with methadone: a review of 13 cases. *Clin J Pain* 2005;21:364-369.

Amir R, Kocsis JD, Devor M. Multiple interacting sites of ectopic spike electrogenesis in primary sensory neurons. *J Neurosci* 2005;25:2576-2585.

Amir R, Michaelis M, Devor M. Membrane potential oscillations in dorsal root ganglion neurons: a role in normal electrogenesis and neuropathic pain. *J Neurosci* 1999;19:8589-8596.

Amir R, Michaelis M, Devor M. Burst discharge in primary sensory neurons: triggered by subthreshold oscillations, maintained by depolarizing afterpotentials. *J Neurosci* 2002;22:1187-1198.

Amouzegar-Hashemi F, Behrouzi H, Kazemian A, et al. Single versus multiple fractions of palliative radiotherapy for bone metastases: a randomized clinical trial in Iranian patients. *Curr Oncol* 2008;15:151.

Anand P, Bley K. Topical capsaicin for pain management: therapeutic potential and mechanisms of action of the new high-concentration capsaicin 8% patch. *Br J Anaesth* 2011;490-502.

Anand P, Shenoy R, Palmer JE, et al. Clinical trial of the p38 MAP kinase inhibitor dilmapimod in neuropathic pain following nerve injury. *Eur J Pain* 2011;15:1040-1048.

Anand U, Otto WR, Anand P. Sensitization of capsaicin and icilin responses in oxaliplatin treated adult rat DRG neurons. *Mol Pain* 2010;6:82.

Anastassiou E, Iatrou CA, Vlaikidis N, et al. ATLAS investigators. Impact of pregabalin treatment on pain, pain-related sleep interference and general well-being in patients with neuropathic pain: a non-interventional, multicentre, post-marketing study. *Clin Drug Invest* 2011;31(6):417-426.

Angst MS, Clark D. Opioid-induced hyperalgesia: a qualitative systematic review. *Anesthesiology* 2006;104:570-587.

Apkarian AV, Hashmi JA, Baliki MV. Pain and the brain: specificity and plasticity of the brain in clinical chronic pain. *Pain* 2011;152(Suppl 3):S49-S64.

Arai YC, Matsubara T, Shimo K, et al. Low-dose gabapentin as useful adjuvant to opioids for neuropathic cancer pain when combined with low-dose imipraine. *J Anesth* 2010;24:407-410.

Arbaiza D, Vidal O. Tramadol in the treatment of neuropathic cancer pain: a double-blind, placebo-controlled study. *Clin Drug Invest* 2007;27(1):75-83.

Arm YM, Yousef AA. Evaluation of the efficacy of the administration of venlafaxine or gabapentin on acute and chronic post-mastectomy pain. *Clin J Pain* 2010;26:381-385.

Arner S, Arner B. Differential effect of epidural morphine in the treatment of cancer-related pain. *Acta Anaesthesiol Scand* 1985;29:32-36.

Arner S, Meyerson BA. Lack of analgesic effect of opioids on neuropathic and idiopathic forms of pain. *Pain* 1988;33:11-23.

Arner S, Meyerson BA. Genuine resistance to opioids – fact or fiction? *Pain* 1991;47:116-121.

Arning K, Baron R. Evaluation of symptom heterogeneity in neuropathic pain using assessments of sensory functions. *Neurotherapeutics* 2009;6:738-748.

Arrikath J, Campbell KP. Auxiliary subunits: essential components of the voltage-gated calcium channel complex. *Curr Opin Neurobiol* 2003;13:298-307.

Asai H, Ozaki N, Shinoda M, et al. Heat and mechanical hyperalgesia in mice model of cancer pain. *Pain* 2005;117(1-2):19-29.

Asbury AK, Fields HL. Pain due to peripheral nerve damage: a hypothesis. *Neurology* 1984;34:1587-1590.

Asiedu MN, Tillu DV, Melemedjian OK, et al. Spinal protein kinase M ζ underlies the maintenance mechanism of persistent nociceptive sensitization. *J Neurosci* 2011;31:6646-6653.

Attal N. Screening tools for neuropathic pain: are they adaptable in different languages and cultures? *Pain Med* 2010;11:985-986.

Attal N and NeuPSIG of IASP. Management of neuropathic cancer pain. *Ann Oncol* 2010;21(5):1134-1135.

Attal N, Bouhassira D. Can pain be more or less neuropathic? *Pain* 2004;110:510-511.

Attal N, Chen YL, Kayser V, Guilbaud GL. Behavioural evidence that systemic morphine may modulate a phasic pain-related behaviour in a rat model of peripheral mononeuropathy. *Pain* 1991;47:65-70.

Attal N, Lanteri-Minet M, Laurent B, Fermanian J, Bouhassira D. The specific disease burden of neuropathic pain: results of a French nationwide survey. *Pain* 2011;152:1836-2843.

Attal N, Cruccu G, Baron R, et al. EFNS guidelines on the pharmacological treatment of neuropathic pain: 2010 revision. *Eur J Neurol* 2010;17(9):1113-1123.

Attal N, Perrot S, Fermanian J, Bouhassira D. The neuropathic components of chronic low back pain: a prospective multicenter study using the DN4. *J Pain* 2011;12(10):1080-1087.

Attal N, Rouaud J, Brasseur L, Chauvin M, Bouhassira D. Systemic lidocaine in pain due to peripheral nerve injury and predictors of response. *Neurology* 2004;62:218-225.

Authier N, Balayssac D, Marchand F, et al. Animal models of chemotherapy-evoked painful peripheral neuropathies. *Neurotherapeutics* 2009;6:620-629.

Backonja M, Beydoun A, Edwards KR, et al. Gabapentin for the symptomatic treatment of painful neuropathy in patients with diabetes mellitus: a randomized, controlled trial. *JAMA* 1998;280:1831-1836.

Backonja MM. Defining neuropathic pain. *Anesth Analg* 2003;97:785-790.

Backonja MM, Krause SL. Neuropathic pain questionnaire –short form. *Clin J Pain* 2003;19:315-316.

Bakitas MA. Background noise: The experience of chemotherapy-induced peripheral neuropathy. *Nurs Res* 2007;56(5):323-331.

Baliki MN, Schnitzer TZ, Bauer WR, Apkarian AV. Brain morphological signatures for chronic pain. *PLoS ONE* 2011;6:e26010.

Ballantyne JC, Mao J. Opioid therapy for chronic pain. *N Engl J Med* 2003;348:1943-1953.

Banning A, Sjogren P, Hendriksen H. Pain causes in 200 patients referred to a multidisciplinary cancer pain clinic. *Pain* 1991;45:45-48.

Banning A, Sjogren P, Henriksen H. Treatment outcome in a multidisciplinary cancer pain clinic. *Pain* 1991;47:129-134.

Bannister K, Sikandar S, Bauer CS, Dolphin AC, Porreca F, Dickenson AH. Anesthesiology 2011;115:144-152.

Bar Ad V. Gabapentin for the treatment of cancer-related pain syndromes. *Rev Recent Clin Trials* 2010;5:174-178.

Baron R, Binder A. How neuropathic is sciatica? The mixed pain concept. Orthopade 2004;33:568-575.

Baron R, Tolle TR. Assessment and diagnosis of neuropathic pain. *Curr Opin Support Palliat Care* 2008;2:1-8.

Baron R, Tolle TR, Gockel U, Brosz M, Freynhagen R. A cross-sectional cohort survey in 2100 patients with painful diabetic neuropathy and postherpetic neuralgia: differences in demographic data and sensory symptoms. *Pain* 2009;146:34-40.

Bartley EJ, Fillingim RB. Sex differences in pain: a brief review of clinical and experimental findings. *Br J Anaesth* 2013;111(1):52-58.

Basbaum AI, Jessell TM. The perception of pain. In: Principles of Neural Science, Kandel ER, Schwartz JH, Jessell TM (eds.), 4th edn., McGraw-Hill, p. 472-491.

Bauer CS, Rahman W, Tran-Van-Minh A, Lujan R, Dickenson AH, Dolphin AC. The anti-allodynic alpha(2)delta ligand pregabalin inhibits the trafficking of the calcium channel alpha(2)delta-1 subunit to presynaptic terminals in vivo. *Biochem Soc Trans* 2010;38:525-528.

Bauer CS, Tran-Van-Minh A, Kadurin I, et al. A new look at calcium channel $\alpha_2\delta$ subunits. *Curr Opin Neurobiol* 2010;20(5):563-571.

Beaver WT. Appropriate management of pain in primary care practice: combination analgesics. *Am J Med* 1984;77(Suppl 3A):38-53.

Beggs S, Salter MW. Microglia-neuronal signaling in neuropathic pain hypersensitivity 2.0. *Curr Opin Neurobiol* 2010;20:474-480.

Beggs S, Salter MW. The known knows of microglia-neuronal signaling in neuropathic pain. *Neurosci Lett* 2013 [Epub ahead of print].

Behrman M, Linder R, Assadi AH, Stacey BR, Backonja MM. Classification of patients with pain based on neuropathic pain symptoms: comparison of an artificial neural network against an established scoring system. *Eur J Pain* 2007;11(4):370-376.

Beith ID, Kemp A, Kenyon J, Prout M, Chestnut TJ. Identifying neuropathic and leg pain: a cross-sectional study. *Pain* 2011;152:1511-1516.

Bell R. Efficacy of ibandronate in metastatic bone disease: review of clinical data. *Oncologist* 2005;10:8-13.

Belliotti T, Capiris T, Ekhato I, et al. Structure-activity relationships of pregabalin and analogues that target the α(2)-δ protein. *J Med Chem* 2005;48:2294-307.

Ben-Menachem E. Pregabalin pharmacology and its relevance to clinical practice. *Epilepsia* 2003;45:13-8.

Bendaly EA, Jordan CA, Staehler SS, Rushing DA. Topiramate in the treatment of neuropathic pain in patients with cancer. *Supp Cancer Ther* 2007;4(4):241-246.

Beniczky S, Tajti J, Timea Varga E, Vecsei L. Evidence-based pharmacological treatment of neuropathic pain syndromes. J Neural Transm 2005;112(6):735-749.

Bennett GJ. Neuropathic pain: a crisis of definition? *Anesth Analg* 2003;97:619-620.

Bennett GJ. Pathophysiology and animal model of cancer-related painful peripheral neuropathy. *Oncologist* 2010;15(Suppl 2):9-12.

Bennett GJ, Xie YK. A peripheral mononeuropathy in rat that produces disorders of pain sensation like those in man. *Pain* 1988;33:87-107.

Bennett MI, Smith BH, Torrance N, Lee AJ. Can pain be more or less neuropathic? Comparison of symptom assessment tools with ratings of certainty by clinicians. *Pain* 2006;122(3):289-294.

Bennett MI, The LANSS pain scale: The Leeds assessment of neuropathic symptoms and signs. *Pain* 2001;147-151.

Bennett MI, Smith BH, Torrance N, Potter J. The S-LANSS score for identifying pain of predominantly neuropathic origin: validation for use in clinical and postal research. *J Pain* 2005;6:149-158.

Bennett MI, Attal N, Backonja MM, et al. Using screening tools to identify neuropathic pain. *Pain* 2007;127:199-203.

Bennett MI. Cancer pain terminology: time to develop a taxonomy that promotes good clinical practice and allows research to progress. *Pain* 2010;149:426-7.

Bennett MI. Effectiveness of antiepileptic or antidepressant drugs when added to opioids for cancer pain: systematic review. *Palliat Med* 2011;25:553-9.

Bennett MI, Bouhassira D. Epidemiology of neuropathic pain: can we use the screening tools? *Pain* 2007;132:12-13.

Bennett MI, Laird B, van Litsenburg C, Nimour M. Pregabalin for the management of neuropathic pain in adult patients with cancer: a systematic review of the literature. *Pain Med* 2013 [Epub ahead of print].

Bennett MI, Rayment C, Hjermstad M, Aass N, Caraceni A. Prevalence and aetiology of neuropathic pain in cancer patients: A systematic review. *Pain* 2012;153:359-365.

Benzon HT. The neuropathic pain scales. *Reg Anesth Pain Med* 2005;30:417-421.

Berger A, Mercadante S, Oster G. Use of antiepileptics and tricyclic antidepressants in cancer patients with neuropathic pain. *Eur J Cancer Care* 2006;15:138-145.

Besse D, Lombard MC, Zakac JM, Roques BP, Besson JM. Pre- and postsynaptic distribution of mu, delta and kappa opioid receptors in the superficial layers of the cervical dorsal horn of the rat spinal cord. *Brain Res* 1990;521:15-22.

Besson JM. The neurobiology of pain. *Lancet* 1999;353(9164):1610-5.

Beyak MJ, Ramji N, Krol KM, et al. Two TTX-resistant Na+ currents in mouse colonic dorsal root ganglia neurons and their role in colitis-induced hyperexcitability. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 2004;287(4):G845-G855.

Beydoun A, Backogna MM. Mechanistic stratification of antineuralgic agents. *J Pain Sympto Manage* 2003;25:S18-S30.

Bhaskar AK. Interventional management of cancer pain. *Curr Opin Support Palliat Care* 2012;6(1):1-9

Bhatnagar S, Mishra S, Roshni S, Gogia V, Khanna S. Neuropathic pain in cnancer patients – Prevalence and management in a tertiary care Anesthesia-run referral clinic based in urban India. *J Palliat Med* 2010;13(7):819-824.

Bialer M. Why are antiepileptic drugs used for nonepileptic conditions? *Epilepsia*. 2012;53(Suppl 7):26-33.

Bialer M, Johannessen SI, Kupferberg HJ, Levy RH, Loiseau P, Perucca E. Progress report on new antiepileptic drugs: a summary of the fourth Eilat conference (EILAT IV). *Epilepsy Res* 1999;34:1-41.

Bian D, Nichols ML, Ossipov MH, Lai J, Porrece F. Characterization of the antiallodynic efficacy of morphine in a model of neuropathic pain in rats. *Neuroreport* 1995;6:1981-1984.

Bian F, Li Z, Offord J, Davis M, McCormick J, Taylor C. Calcium channel α(2)-δ type 1 subunit is the major binding protein for pregabalin in neocortex, hippocampus, amygdale and spinal cord: an ex vivo autoradiographic study in α(2)-δ protein. *Brain Res* 2006;1:1-6.

Biel M, Wahl-Schott C, Michalakis S, Zong X. Hyperpolarization-activated cation channels: from gene to function. *Physiol Rev* 2009;89:847-885.

Bielefeldt K, Ozaki N, Gebgart GF. Experimental ulcers alter voltage-sensitive sodium currents in rat gastric sensory neurons. *Gastroenterology* 2002;122(2):394-405.

Binder A, Stengel M, Maag E, et al. Pain in oxaliplatin-induced neuropathy – sensitization in the peripheral and central nociceptive system. *Eur J Ca*ncer 2007;43:2658-2663.

Binshtok AM, Wang H, Zimmermann K, et al. Nociceptors are interleukin-1beta sensors. J Neurosci 2008;28:14062-14073.

Blum JL. The role of capecitabine, an oral, enzymatically activated fluoropyrimidine, in the treatment of metastatic breast cancer. *Oncologist* 2001;6:56-64.

Blumenthal DT. Assessment of neuropathic pain in cancer patients. *Curr Pain Headache Rep* 2009;13:282-287.

Bockbrader H. Hunt T, Strand J, Posvar E, Sedman A. Pregabalin pharmacokinetics and safety in healthy volunteers: results from two phase 1 studies. *Neurology* 2000;54:A421.

Bockbrader HN, Radulovic LL, Posvar EL, et al. Clinical pharmacokinetics of pregabalin in healthy volunteers. *J Clin Pharmacol* 2010;50(8):941-950.

Bockbrader HN, Radulovic LL, Strand JC, et al. Regional differences in the colonic absorption of pregabalin [abstract no. CI-1008]. *Pharma Sci* 2000b;2:8080.

Bockbrader HN, Wesche D, Miller R, Chappel S, Janiczek N, Burger P. A comparison of the pharmacokinetics and phrmacodynamics of pregabalin and gabapentin. *Clin Pharmacokinet* 2010b;19(10):661-669.

Boehmerle W, Zhang K, Sivyla M, Heidrich FM, Lee Y, Jordt SE, Ehrlich BE. Chronic exposure to paclitaxel diminishes phosphoinositide signaling by calpain-mediated neuronal calcium sensor-1 degradation. *Proc Natl Acad Sci U.S.A.* 2007;104:11103-11108.

Bostrom B, Sandh M, Lundberg D, Fridlund B. A comparison of pain and health-related quality of life between two groups of cancer patients with deffering average levels of pain. J Clin Nurs 2003;12(5):726-35.

Bostrom E, Hammarlund-Udenaes M, Simonsson US. Blood-brain barrier transport helps to explain discrepancies in in vivo potency between oxycodone and morphine. *Anesthesiolog* 2008;108:495-505.

Bostrom E, Simonsson USH, Hammarlund-Udenaes M. In vivo blood-brain barrier transport of oxycodone in the rat: indications for active influx and implications for pharmacokinetics/pharmacodynamics. *Drugs Metab Dispos* 2006;34:1624-1631.

Bouckoms AJ, Masand P, Murray GB, Cassem EH, Tesar GE. Chronic non-malignant pain treated with long-term oral narcotic analgesics. *Ann Clin Psychiatry* 1992;4:185-192.

Bouhassira D, Attal N. Diagnosis and assessment of neuropathic pain: the saga of clinical tools. *Pain* 2011;3(Suppl):S74-S83.

Bouhassira D, Attal N, Fermanian J, et al. Development and validation of the Neuropathic Pain Symptom Inventory. *Pain* 2004;108(3):248-257.

Bouhassira D, Attal N, Alchaar H, 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.

Bouhassira D, Lanteri-Minet M, Attal N, et al. Prevalence of chronic pain with neuropathic characteristics in the general population. *Pain* 2008;136:380-387.

Boureau F, Doubrere JF, Luu M. Study of verbal description in neuropathic pain. *Pain* 1990;42(2):145-152.

Boureau F, Legallicier P, Kabir Ahmadi M. Tramadol in post-herpetic neuralgia: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Pain* 2003;104:323-331.

Breivik H, Cherny N, Collett B, et al. Cancer-related pain: a pan-European survey of prevalence, treatment and patient attitudes. *Ann Oncol* 2009;20:1437-49.

Brodie MJ, Wilson EA, Wesche DL, et al. Pregabalin drug interaction studies: lack of effect on the pharmacokinetics of carbamazepine, phenytoin, lamotrigine, and valproate in patients with partial epilepsy. *Epilepsia* 2005;46:1407-83.

Brooks DJ, Gamble W, Ahmedzai S. A regional survey of opioid use by patients receiving specialist palliative care. *Palliat Med* 1995;9(3):229-238.

Brose WG, Cousins MJ. Subcutaneous lidocaine for treatment of neuropathic cancer pain. *Pain* 1991;45:145-148.

Brown JT, Randall A. Gabapentin fails to alter P/Q-type Ca2+ channel-mediated synaptic transmission in the hippocampus in vitro. *Synapse* 2005;55:262-269.

Broyl A, Corthals SL, Jongen JL, et al. Mechanisms of peripheral neuropathy associated with bortezomib abd vincristine in patients with newly diagnosed multiple myeloma: a prospective analysis of data from the HOZVZON-65/GMMG-HD4 trial. *Lancet Oncol* 2010;11:1057-1065.

Bruera E, MacMillan J, MacDonald RN. The Edmonton staging system for cancer pain: preliminary report. *Pain* 1989;37:203-209.

Bruera E, Schoeller T, Wenk R, et al. A prospective multicenter assessment ofr the Edmonton staging system for cancer pain. *J Pain Symptom Manag* 1995;10:348-355.

Brush DE. Complications of long-term opioid therapy for management of chronic pain: the paradox of opioid-induced hyperlagesia. J *Med Toxicol* 2012;8:387-392.

Brysson HM, Wilde MI. Amitriptyline. A review of its pharmacological properties and therapeutic ise in chronic pain states. *Drugs Aging* 1996;8:459-476.

Buchanan MM, Hutchinson M, Watkins MR, Yin H. Toll-like receptor 4 in CNS pathologies. *J Neurochem* 2010;114:13-27.

Buga S, Sarria JE. The management of pain in metastatic bone disease. *Cancer Control* 2012;19(2):154-166.

Burton AW, Fanciullo GJ, Beasley RD, et al. Chronic pain in the cancer survivor: a new frontier. *Pain Med* 2007;8(2):189-198.

Burton AW, Hamid B. Current challenges in cancer pain management: does the WHO ladder approach still have relevance? *Expert Rev Anticancer Ther* 2007;7(11):1501-1502.

Busch J, Strand J, Posvar E, Bockbrader H, Radulovic L. Pregabalin (CI-1008) multiple-dose pharmacokinetics and safety/tolerance in healthy volunteers. *Pharma Sci* 1999;1:2033.

Cabrera J, Emir B, Dills D, Murphy TK, Whalen E, Clair A. Characterizing and understanding body weight patterns in patients treated with pregabalin. *Curr Med Res Opin* 2012;28:1027-1037.

Cain DM, Wacnik PW, Turner M, et al. Functional interactions between tumor and peripheral nerve: changes in excitability and morphology of primary afferent fibers in a murine model of cancer pain. *J Neurosci* 2001;21:9367-9376.

Cain DM, Wacnik PW, Eikmeier L, et al. Functional interactions between tumor and nerve in a model of cancer pain in the mouse. *Pain Med* 2001;2(1):15-23.

Cairns BE, Hu JW, Arendt-Nielsen L, et al. Sex-related differences in human pain and rat afferent discharge evoked by injection of glutamate into the masseter muscle. *J Neurophysiol* 2001;86(2):782-791.

Calhoun EA, Chang CH, Welshmann EE, et al. Evaluating the total costs of chemotherapy-induced toxicity: Results from a pilot study with ovarian cancer patients. *The Oncologist* 2001;6:441-445.

Calhoun EA, Welshman EE, Chang CH, et al. Psychometric evaluation of the Functional Assessment of Cancer Therapy/Gynecologic Oncology Group-Neurotoxicity (Fact/GOG-Ntx) questionnaire for patients receiving systemic chemotherapy. *Int J Gynecol Cancer* 2003;13(6):741-748.

Calvo M, Bennett DL. The mechanisms of microgliosis and pain following peripheral nerve injury. *Exp Neurol* 2012;234:271-282.

Calvo M, Dawes JM, Bennett DL. The role of the immune system in the generation of neuropathic pain. *Lancet Neurol* 2012;11:629-642.

Calvo M, Zhu N, Grist J, Ma Z, Loeb JA, Bennett DL. Following nerve injury neuregulin-1 drives microglial proliferation and neuropathic pain via the MEK/ERK pathway. *Glia* 2011;59:554-568.

Calvo M, Zhu N, Tsantoulas C, et al. Neuregulin-ErbB signaling promotes microglial proliferation and chemotaxis contributing to microgliosis and pain after peripheral nerve injury. *J Neurosci* 2010;30:5437-5450.

Campbell CM, Edwards RR, Carmona C, et al. Polymorphisms in the GTP cyclohydrolase gene (GCH1) are associated with ratings of capsaicin pain. *Pain* 2009;141:114-118.

Canavero S, Bonicalzi V. Chronic neuropathic pain. *N Engl J Med* 2003;348:2688-2689.

Canti C, Nieto-Rostro M, Foucault I, et al. The metal-ion-dependent adhesion site in the Von Willebrand factor-A domain of α2δ subunits is key to trafficking voltage-gated Ca^{2+} channels. *Proc Natl Acad Sci USA* 2005;102:11230-11235.

Caraceni A. Evaluation and assessment of cancer pain and cancer pain treatment. *Acta Anaesthesiol Scand* 2001;45:1067-1075.

Caraceni A, Brunelli C, Martini C, Zecca E, De Conno F. Cancer pain assessment in clinical trials. A review of the literature (1999-2002). *J Pain Symptom Manage* 2005;29:507-519.

Caraceni A, Hanks G, Kaasa S, et al. European Palliative Care Research Collaborative (EPCRC); European Association for Palliative Care (EAPC). Use of opioid analgesics in the treatment of cancer pain: evidence-based recommendations from the EAPC. *Lancet Oncol* 2012;13:e58-e68.

Caraceni A, Pigni A, Brunelli C. Is oral morphine still the first choice opioid for moderate to severe cancer pain? A systematic review within the European Palliative Care Research Collaborative guidelines project. *Palliat Med* 2011;24:402-409.

Caraceni A, Portenoy RK, a working group of the IASP Task Force on Cancer Pain. An international survey of cancer pain characteristics and syndromes. *Pain* 1999;82:263-274.

Caraceni A, Zecca E, Bonezzi C, et al. Gabapentin for neuropathic cancer pain: a randomized controlled trial from the Gabapentin Cancer Pain Study Group. *J Clin Oncol* 2004;22:2909-2917.

Caraceni A, Zecca E, Martini C, De Conno F. Gabapentin as an adjuvant to opioid analgesia for neuropathic cancer pain. *J Pain Symptom Manage* 1999;17(6):441-445.

Cassileth BR, Keefe FJ. Integrative and behavioral approaches to the treatment of cancer-related neuropathic pain. *Oncologist* 2010;15 Suppl 2:19-23.

Cata JP, Weng HR, Lee BN, Reuben JM, Dougherty PM. Clinical and experimental findings in humans and animals with chemotherapy-induced peripheral neuropathy. *Minerva Anestesiol* 2006;72(3):151-69.

Catterall WA. Structure and regulation of voltage-gated Ca^{2+} channels. *Annu Rev Cell Dev Biol* 2000;16:521-55.

Catterall WA, Few AP. Calcium channel regulation and presynaptic plasticity. *Neuron* 2008;59:882-901.

Cavaletti G, Bogliun G, Marzorati L, et al. Peripheral neurotoxicity of taxol in patients previously treated with cisplatin. *Cancer* 1995;75(5):1141-50.

Cavaletti G, Bogliun G, Marzorati L, et al. Early predictors of peripheral neurotoxicity in cisplatin and paclitaxel combination chemotherapy. *Ann Oncol* 2004;15(9):1439-42.

Cavaletti G, Cavaletti E, Montaguti P, Oggioni N, De Negri O, Tredici G. Effect on th peripheral nervous system of the short-term intravenous administration of paclitaxel in the rat. *Neurotoxicity* 1997;18(1):137-45.

Cavaletti G, Cavaletti E, Oggioni N, et al. Distribution of paclitaxel within the nervous system of the rat after repeated intravenous administration. *Neurotoxicity* 2000;21(3):389-93.

Cepeda MS, Africano JM, Polo R, Alcala R, Carr DB. What decline in pain intensity is meaningful to patients with acute pain? *Pain* 2003;105:151-157.

Cervero F, Merskey H. What is a noxious stimulus? *Pain Forum* 1996;5:157-161.

Cervero F. Pain Theories. In: Science of Pain. Basbaum AI and Bushnell CM (eds), Elsevier Publishing, 2009, pp 5-10.

Chaparro LE, Wiffen PJ, Moore RA, Gilron I. Combination pharmacotherapy for the treatment of neuropathic pain in adults. *Cochrane Database Syst Rev* 2012;7:CD008943.

Chapman GA, Moores K, Harrison D, Campbell CA, Stewart BR, Strijbos PJ. Fractalkine cleavage from neuronal membranes represents an acute event in the inflammatory response to excitotoxic brain damage. *J Neurosci* 2000;20:RC87.

Chen L, Mao J. Update on neuropathic pain treatment: ion channel blockers and gabapentinoids. *Curr Pain Headache Rep* 2013;13:359.

Chen SR, Pan HL. Antinocicpetive effect of morphine, but not mu opioid receptor number, is attenuated in the spinal cord of diabetic rats. *Anesthesiology* 2003;99:1409-1414.

Chen SR, Swigart KL, Lakoski JM, Pan HL. Functional mu opioid receptors are reduced in the spinal cord dorsal horn of diabetic rats. *Anesthesiology* 2002;97:1602-1608.

Chen S, Xu Z, Pan H. Stereospecific effect of pregabalin on ectopic afferent discharges and neuropathic pain induced by sciatic nerve ligation in rats. *Anesthesiology* 2001;95:1473-9.

Cheng LZ, Lu, Zhang YQ, Zhao ZQ. Ryanodine receptors contribute to the induction of nociceptive input-evoked long-term potentiation in the rat spinal cord slice. *Mol Pain* 2010;6:1.

Cherny NI, Baselga J, De Conno F, Radbruch L. Formulary availability and regulatory barriers to accessibility of opioids for cancer pain in Europe: a report from the ESMO/EAPC Opioid Policy Initiative. *Ann Oncol* 2010;21:615-626.

Cherny NI, Thaler HT, Friedlander-Klar H, et al. Opioid responsiveness of cancer pain syndromes caused by neuropathic or nociceptive mechanisms: a combined analysis of controlled, single-dose studies. *Neurology* 1994;44;857-861.

Cherny S, Goughnour BR, Moulin DE, Thorpe WR, Harsanyi Z, Darke AC. The dose-response relationship of controlled-release codeine (Codeine Contin) in chronic cancer pain. *J Pain Symptom Manage* 1994;9:363-371.

Chesler EJ, Ritchie J, Kokayeff A, Lariviere WR, Wilson SG, Mogil JS. Genotype-dependence of gabapentin and pregabalin sensitivity: the pharmacogenetic mediation of analgesia is specific to the type of pain being inhibited. *Pain* 2003;106:325-35.

Cheville AL, Sloan JA, Northfelt DW, et al. Use of a lidocaine patch in the management of postsurgical neuropathic pain in patients with cancer: a phase III double-blind crossover study (N01CB). *Support Care Cancer* 2009;17:451-460.

Chizh BA, Gohring M, Troster A, Quartey GK, Schmelz M, Koppert W. Effects of oral pregabalin and aprepitant on pain and central sensitization in the electrical hyperalgesia model in human volunteers. *Br J Anaesth* 2007;98:246-54.

Chong MS, Bajwa ZH. Diagnosis and treatment of neuropathic pain. *J Pain Symptom Manage* 2003;25:S4-S11.

Chou R, Atlas SJ, Rosenquist RW, Stanos SP. Guideline warfare over interventional therapies for low back pain: can we raise the level of discourse? *J Pain* 2011;12:833-839.

Christo PJ, Mazloomdoost D. Cancer pain and analgesia. *Ann N Y Acad Sci* 2008;1138:278-298.

Christo PJ, Mazloomdoost D. Interventional pain treatments for cancer pain. *Ann N Y Acad Sci* 2008b;1138:299-328.

Christoph T, Grunweller A, Mika J, et al. Silencing of vanilloid receptor TRPV1 by RNAi reduces neuropathic and visceral pain in vivo. *Biochem Biophys Res Commun* 2006;350:238-243.

Christoph T, Kogel B, Strassburger W, Schug SA. Tramadol has a better potency ratio relative to morphine in neuropathic than in nociceptive pain models. *Drugs RD* 2007;8:51-57.

Chu LF, Angst MS, Clark D. Opioid-induced hyperalgesia in humans: molecular mechanisms and clinical considerations. *Clin J Pain* 2008;24:479-496.

Chua KSG, Reddy SK, Lee MC, Patt RB. Pain and loss of function in head and neck cancer survivors. *J Pain Symptom Manage* 1998;18:193-202.

Cleeland CS, Farrar JT, Hausheer FH. Assessment of cancer-related neuropathy and neuropathic pain. *Oncologist* 2010;15(suppl 2):13-18.

Cleeland CS, Gonin R, Hatfield AK, et al. Pain and its treatment in outpatients with metastatic cancer. N Eng J Med 1994;330:592-596.

Cleeland CS, Ladinsky JL, Serlin RC, Nugyen CT. Multidimensional measurement of cancer pain: comparisons of US and Vietnamese patients. *J Pain Symptom Manag* 1988;3:23-27.

Cleeland CS. The impact of pain on the patient with cancer. *Cancer* 1984;54:2635-2641.

Cleeland CS, Bennett GJ, Dantzer R, et al. Are the symptoms of cancer and cancer treatment due to a shared biologic mechanism? A cytokine-immunologic model of cancer symptoms. *Cancer* 2003;97(11):2919-25.

Cleeland CS, Rotondi A, Brechner T, et al. A model for the treatment of cancer pain. *J Pain Symptom Manage* 1986;1:209-215.

Cliffer KD, Siuciak JA, Carson SR, et al. Physiological characterization of Taxol-induced large-fiber sensory neuropathy in the rat. *Ann Neurol* 1998;43(1):46-55.

Clouston P, De Angelis L, Posner JB. The spectrum of neurologic disease in patients with systemic cancer. *Ann Neurol* 1992;31:268-273.

Colvin L, Forbes K, Fallon M. Difficult pain. *BMJ* 2006;332:1081-1083.

Connelly E, Markman M, Kennedy A, et al. Paclitaxel delivered as a 3-hr infusion with cisplatin in patients with gynaecological cancers: unexpected incidence of neurotoxicity. *Gynecol Oncol* 1996;62:1060-1065.

Cortes CC, Posada RS, Hernando FV. Methadone for pain syndromes with predominant neuropathic features in cancer patients. *J of Cancer Pain & Symptom Palliation* 2005;1:7-10.

Costigan M, Moss A, Latremoliere A, et al. T-cell infiltration and signaling in the adult dorsal spinal cord is a major contributor to neuropathic pain-like hypersensitivity. *J Neurosci* 2009;14415-14422.

Coull JA, Beggs S, Boudreau D, et al. BDNF from microglia causes the shift in neuronal anion gradient underlying neuropathic pain. *Nature* 2005;438:1017-1021.

Crain SM, Shen KF. Opioids can evoke direct receptor-mediated excitatory effects on sensory neurons. *Trends Pharmacol Sci* 1990;11:77-81.

Crain SM, Shen KF. Antagonists of excitatory opioid receptor functions enhance morphine's analgesic potency and attenuate opioid tolerance/dependence liability. *Pain* 2000;84:121-131.

Cristopherson KS, Ullian EM, Stokes CC, et al. Thrombospondins are astrocyte-secreted proteins that promote CNS synaptogenesis. *Cell* 2005;120(3):421-433.

Cruccu G, Sommer C, Anand P, et al. EFNS guidelines on neuropathic pain assessment: revised 2009. *Eur J Neurol* 2010;17:1010-1018.

Cruccu G, Truini A. Tools for assessing neuropathic pain. *PLoS Med* 2009;6(4):e1000045.

Crosby V, Wilcock A, Corcoran R. The safety and efficacy of a single dose (500 mg or 1 g) of intravenous magnesium sulfate in neuropathic pain poorly responsive to strong opioid analgesics in patients with cancer. *J Pain Symptom Manage* 2000;19:35-39.

Cunningham MO, Woodhall GL, Thompsonm SE, Dooley DJ, Jones RS. Dual effects of gabapentin and pregabalin on glutamate release at rat entorhinal synapse in vitro. *Eur J Neurosci* 2004;20:1566-1576.

Cymbalta® (duloxatine). Summary of Product Characteristics. Downloaded from the European Commission's Community Register of Medicinal Products for Human Use (http://ec.europa.eu/health/documents/community-register/html/alfregister.htm), (last accessed on May 2013).

D'Mello R, Marchand F, Pezet S, McMahon SB, Dickenson AH. Perturbing PSD-95 interactions with NR2B-subtype receptors attenuates spinal nociceptive plasticity and neuropathic pain. *Mol Ther* 2011;19:1780-1792.

Dalton JA, Keefe FJ, Carlson J, Youngblood R. Tailoring cognitive-behavioral treatment for cancer pain. *Pain Manag Nurs* 2004;5:3-18.

Dang K, Lamb K, Cohen M, et al. Cyclophosphamide-induced bladder inflammation sensitizes and enhances P2X receptor function in rat bladder sensory neurons. *J Neurophysiol* 2008;99(1):49-59.

Daughaday WH, Deuel TF. Tumor secretion of growth factors. *Endocrinol Metab Clin N Am* 1991;20:539-563.

Daut RL, Cleeland CS. The prevalence and severity of pain in cancer. *Cancer* 1982;50:1913-1918.

Davar G. Endothelin-1 and metastatic cancer pain. *Pain Med* 2001;2:24-27.

Davies AN, Dickman A, Reid C, Stevens AM, Zeppetella G, Science Committee of the Association for Palliative Medicine of Great Britain and Ireland. The management of cancer-related breakthrough pain: recommendations of a task group of the Scince Committee of the Association for Palliative Medicine of Great Britain and Ireland. *Eur J Pain* 2009;13:331-338.

Davies A, Douglas L, Hendrich J, et al. The calcium channel α2δ-2 subunit partitions with CaV2.1 into lipid rafts in cerebellum: implications for localization and function. *J Neurosci* 2006;26:8748-8757.

Davies A, Hendrich J, Van Minh AT, et al. Functional biology of the α2δ subunits of voltage-gated calcium channels. *Trends Pharmacol Sci* 2007;28(5):220-228.

Davies A, Kadurin I, Alvarez-Laviada A, et al. The α2δ subunits of voltage-gated calcium channels form GPI-anchored proteins, a posttranslational modification essential for function. *Proc Natl Acad Sci USA* 2010;137:1654-1659.

Davis M, Goforth HW, Gamier P. Oxycodone combined with opioid receptor antagonists: efficacy and safety. *Expert Opin Drug Saf* 2013;12(3):389-402.

Davis AM, Inturrisi CE. D-Methadone blocks morphine tolerance and N-methyl-D-aspartate-induced hyperalgesia. *J Pharmacol Exp Ther* 1999;289:1048-1053.

Davis MP. What is new in neuropathic pain? *Support Carer Cancer* 2007;15:363-372.

Davis MP, Weissman DF, Arnold RM. Opioid dose titration for severe cancer pain: a systematic evidence-based review. *J Palliat Med* 2004;7:462-468.

Day M. Sympathetic blocks: the evidence. *Pain Pract* 2008;8(2):98-109.

De Conno F, Ripamonti C, Sbanotto A, et al. A clinical study on the use of codeine, oxycodone, dextropropoxyphene, buprenorphine, and pentazocine in cancer pain. *J Pain Symptom Manage* 1991;6(7):423-427.

De Felice M, Sanoja R, Wang R, et al. Engagement of descending inhibition from the rostral ventromedial medulla protects against chronic neuropathic pain. *Pain* 2011;152:2701-2709.

De Leo JA, Tawfik VL, LaCroix-Fralish ML. The tetrapartite synapse: path to CNS sensitization and chronic pain. *Pain* 2006;122:17-21.

Deandrea S, Montanari M, Moja L, Apolone G. Prevalence of undertreatment in cancer pain. A review of published literature. *Ann Oncol* 2008;19:1985-91.

deGroot JF, COggeshall RE, Carlton SM. The reorganization of mu opioid receptors in the rat dorsal horn following peripheral axotomy. *Neurosci Lett* 1997;233:113-116.

Delaney A, Fleetwood-Walker SM, Colvin LA, Fallon M. Translational medicine: cancer pain mechanisms and management. *Br J Anaesth* 2008;101:87-94.

DeLeo JA, Coombs DW, Willenbring S, et al. Characterization of a neuropathic pain model: sciatic neurolysis in the rat. *Pain* 1994;56:9-16.

DeLeo JA, Yezierski RP. The role of neuroinflammation and neuroimmune activation in persistent pain. Pain 2001;90:1-6.

Dellemijn P. Are opioids effective in relieving neuropathic pain? *Pain* 1999;80(3):453-462.

Dellemijn PLI, Fields HL. Do benzodiazepines have a role in chronic pain management? *Pain* 1994;57:137-152.

Dellemijn PLI, Vecht CJ. Towards better pain treatment in cancer. *Anti-Cancer Drugs* 1996;7:3-26.

Dellemijn PLI, Verbiest HBC, van Vliet JJ, Roos PJ, Vecht CJ. Medical therapy of malignant nerve pain. A double-blind explanatory trial with naproxen and slow-release morphine. *Eur J Cancer* 1994;30:1244-1250.

Dellemijn PLI, van Duijn H, Vanneste JAL. Prolonged transdermal fentanyl in neuropathic pain. *J Pain Symptom Manage* 1998;16:220-229.

Dellemijn PLI, Vanneste JAL. Randomizsed double-blind active-placebo-controlled cross-over trial of intravenous fentanyl in neuropathic pain. *Lancet* 1997;349:753-758.

Derry S, Moore RA. Topical capsaicin (low concentration) for chronic neuropathic pain in adults. *Cochrane Database Syst Rev* 2012;9:CD010111. doi: 10.1002/14651858.CD010111.

Derry S, Sven-Rice A, Cole P, Tan T, Moore RA. Topical capsaicin (high concentration) for chronic neuropathic pain in adults. *Cochrane Database Syst Rev* 2013;2:CD007393. doi: 10.1002/14651858.CD007393.pub3.

Descoeur J, Pereira V, Pizzoccaro A, et al. Oxaliplatin-induced cold hypersensitivity is due to remodeling of ion channel expression in nociceptors. *EMBO Mol Med* 2011;3:266-278.

Desmeules JA, Kayser V, Guilbaud G. Selective opioid receptor agonists modulate mechanical allodynia in an animal model of neuropathic pain. *Pain* 1993;53:277-285.

Devigili G, Tugnoli V, Penza P, et al. The diagnostic criteria for small fibre neuropathy: from symptoms to neuropathology. *Brain* 2008;131:1912-1925.

Devin LA. Heterodimerization of G-protein-coupled receptors: pharmacology, signaling and trafficking. *Trends Pharmacol Sci* 2001;22:532-537.

Devor M. Neuropathic pain: what do we do with all these theories? *Acta Anaesthesiol Scand* 2001;45:1121-1127.

Devor M. Sodium channels and mechanisms of neuropathic pain. *J Pain* 2006;7:S3-S12.

Devulder J, Lambert J, Naeyaert JM. Gabapentin for pain control in cancer patients' wound dressing care. *J Pain Symptom Manage* 2001;22:622-626.

Di Guilmi MN, Urbano FJ, Inchauspe CG, Uchitel OD. Pregabalin modulation of neurotransmitter release is mediated by changes in intrinsic activation/inactivation properties of Cav2.1 calcium channels. *J Pharmacol Exp Ther* 2011;336(3):973-982.

Dib-Hajj SD, Cummins TR, Black JA, Waxman SG. Sodium channels in normal and pathological pain. *Annu Rev Neurosci* 2010;33:325-347.

Dickenson AH. Spinal cord pharmacology of pain. *Br J Anaesth* 1995;75:193-200.

Dickenson AH, Chapman V, Green GM. The pharmacology of excitatory and inhibitory amino acid-mediated events in the transmission and modulation of pain in the spinal cord. *Gen Pharmacol* 1997;28(5):633-8.

Dickenson AH, Suzuki R. Opioids in neuropathic pain:clues from animal studies. *Eur J Pain* 2005;9(2):113-6.

Dimitrov EL, Kuo J, Kohno K, Usdin TB. Neuropathic and inflammatory pain are modulated by tuberoinfundibular peptide of 39 residues. *PNAS* 2013 [Epub ahead of print].

Djouhri L, Koutsikou S, Fang X, McMullan S, Lawson SN. Spontaneous pain, both neuropathic and inflammatory, is related to frequency of spontaneous firing in intact C-fiber nociceptors. *J Neurosci* 2006;26:1281-1292.

Dobratz MC. Word choices of advanced cancer patients: frequency of nocicpetive and neuropathic pain. *Am J Hosp Palliat Med* 2009;25(6):469-475.

Dogrul A, Gul H, Yesilyurt O, Ulas UH, Yildiz O. Systemic and spinal administration of etanercept, a tumor necrosis factor alpha inhibitor, blocks tactile allodynia in diabetic mice. *Acta Diabetol* 2011;48:135-142.

Dolphin AC. Calcium channel diversity: multiple roles of calcium channel subunits. *Curr Opin Neurobiol* 2009;19:237-244.

Dolphin AC. Calcium channel auxiliary alpha2delta and beta subunits: trafficking and one step beyond. *Nat Rev Neurosci* 2012;13:542-555.

Donelli S, Walsh D, Rybicki L. The symptoms of advanced cancer: identification of clinical and research priorities by assessment of prevalence and severity. *J Palliat* Care 1995;11:27-32.

Donovan –Rodriguez T, Dickenson AH, Urch CE. Gabapentin normalizes spinal neuronal responses that correlate with behavior in a rat model of cancer-induced bone pain. *Anesthesiology* 2005;102(1):132-40.

Dooley D, Donovan C, Pugsley T. Stimulus-dependent modulation of [3H]norepinephrine release from rat neocortical slices by gabapentin and pregabalin. *J Pharmacol Exp Ther* 2000;295:1086-93.

Doth AH, Hansson PT, Jensen MP, Taylor RS. The burden of neuropathic pain: a systematic review and meta-analysis of helath utilities. *Pain* 2010;149:338-344.

Ducourneau VRR, Dolique T, Hachem-Delaunay S, et al. Cancer pain is not necessarily correlated with spinal overexpression of reactive glia markers. *Pain* 2013 [Epub ahead of print].

Doverty M, White JM, Somogyi AA, Bochner F, Ali R, Ling W. Hyperalgesic responses in methadone maintenance patients. *Pain* 2001;90:91-96.

Droney J, Riley J. Recent advances in the use of opioids for cancer pain. *J Pain Res* 2009;2:135-155.

Dubner R. A call for more science, not more rhetoric, regarding opioids and neuropathic pain. *Pain* 1991;47:1-2.

Dubuisson D, Melzack R. Classification of clinical pain descriptions by multiple group discriminant analysis. *Exp Neurol* 1976;51(2):480-487.

Durand JP, Goldwasser F. Dramatic recovery of paclitaxel-disabling neurosensory toxicity following treatment with venlafaxine. *Drugs* 2002;13:777-780.

Durogesic®, Summary of Product Characteristics. Downloaded from http://www.sfee.gr/spc-farmako/Durogesic (last access 16/March/2013)

Dworkin RH, Backonja J, Rowbotham MC, Allen RR, Hewitt DJ, Loeser JD. Advances in neuropathic pain: diagnosis, mechanisms and treatment recommendations. *Arch Neurol* 2003;60:1524-1535.

Dworkin RH, Corbin AE, Young JD, et al. Pregabalin for the treatment of postherpetic neuralgia: a randomized placebo-controlled trial. *Neurology* 2003;60:1274-1283.

Dworkin RH, O'Connor AB, Audette J, et al. Recommendations for the pharmacological management of neuropathic pain: an overview and literature update. *Mayo Clin Proc* 2010;85:S3-S14.

Dworkin RH, O'Connor AB, Backonja M, et al. Pharmacologic management of neuropathic pain. *Pain* 2007;132:237-251.

Dworkin RH, O'Connor AB, Kent J, et al. Interventional management of neuropathic pain: NeuPSIG recommendations. *Pain* 2013 [Epub ahead of print].

Dworkin RH, Turk DC, Farrar JT, et al. Core outcome measures for chronic pain clinical trials: IMMPACT recommendations. *Pain* 2005;113(1-2):9-19.

Dy SM. Evidence-based approaches to pain in advanced cancer. *Cancer J* 2010;16(5):500-506.

Editorial staff. Gabapentin and pregabalin: abuse and addiction. *Rev Prescrire* 2012;32(340):116-118.

Edlund MJ, Martin BC, Fan MY, et al. Risks for opioid abuse and dependence among recipients of chronic opioid therapy: results from the TROUP study. *Drug Alcohol Depend* 2010;112:90-98.

Edwards RR, Haythornthwaite JA, Tella P, Max MB, Raja S. Basal heat pain thresholds predict opioid analgesia in patients with postherpetic neuralgia. *Anesthesiology* 2006;104:1243-1248.

Eid SR, Crown ED, Moore EL, et al. HC-030031, a TRPA1 selective antagonist, attenuates inflammatory- and neuropathy-induced mechanical hypersensitivity. *Mol Pain* 2008;4:48.

Eide PK, Jorum E, Stubhaug A, Bremnes J, Breivik H. Relief of post-herpetic neuralgia with the N-methylo-D-aspartic acid receptor antagonist ketamine: a double-blind cross-over comparison with morphine, and placebo. *Pain* 1994;58:347-354.

Eisenach JC, DuPen S, Dubois M, et al. Epidural clonidine analgesia for intractable cancer pain. The Epidural Clonidine Study Group. *Pain* 1995;61(3):391-399.

Eisenbreg E, Berjey CS, Carr DB, et al. Efficacy ans safety of nonsteroidal anti-inflammatory drugs for cancer pain: a meta-analysis. *J Clin Oncol* 1994;12(12):2756-2765.

Eisenberg E, McNicol ED, Carr DB. Efficacy and safety of opioid agonists in the treatment of neuropathic pain of non-malignant origin: systematic review and Meta-analysis of randomized controlled trials. *JAMA* 2005;293(24):3043-3052.

Eisenberg E, McNicol ED, Carr DB. Efficacy of mu-opioid agonists in the treatment of evoked neuropathic pain: systematic review of randomized controlled trials. *Eur J Pain* 2006;10:667-676.

Eisenberg E, River Y, Shifrin A, et al. Antiepileptic drugs in the treatment of neuropathic pain. *Drugs* 2007;67(9):1265-1289.

Eleore L, Vassias I, Vidal PP, de Waele C. Modulation of the glutamatergic receptors (AMOA and NMDA) and of glutamate vesicular transporter 2 in the rat facial nucleus after axotomy. *Neuroscience* 2005;136:147-160.

Eliav E, Tal M, Benoliel R. Experimental malignancy in the rat induces early hypersensitivity indicative of neuritis. *Pain* 2004;110(3):727-37.

Elliott K, Foley KM. Neurologic pain syndromes in patients with cancer. *Crit Care Clin* 1990;6(2):393-420.

Ellis A, Bennett DLH. Neuroinflammation and the generation of neuropathic pain. *Br J Anaesth* 2013;111(1):26-37.

Ellison N, Loprinzi CL, Kugler J, et al. Phase III placebo-controlled trial of capsaicin cream in the management of surgical neuropathic pain in cancer patients. *J Clin Oncol* 1997;15(8):2974-80.

Emery EC, Young GT, Berrocoso EM, Chen, McNaughton PA. HCN2 ion channels play a central role in inflammatory and neuropathic pain. *Science* 2011.333:1462-1466.

Eroglu C, Allen NJ, Susman MW, et al. Gabapentin receptor a2d-1 is a neuronal thrombospondin receptor responsible for excitatory CNS synaptogenesis. *Cell* 2009;139:380-392.

Errante L, Petroff OAC. Acute effects of gabapentin and pregabalin on rat forebrain cellular GABA, glutamate, and glutamine concentrations. *Seizure* 2003;12:300-6.

Ertel EA, Campbell KP, Harpold MM, et al. Nomenclature of voltage-gated calcium channels. *Neuron* 2000;25:533-5.

Ettinger AB, Argoff CE. Use of antiepileptic drugs for nonepileptic conditions: psychiatric disorders and chronic pain. *Neurotherapeutics*. 2007 Jan;4(1):75-83.

Fainsinger RL, Nekolaichuk C, Lawlor PG, et al. A multicenter study of the revised Edmonton staging system for classifying cancer pain in advanced cancer patients. *J Pain Symptom Manage* 2005;29:224-237.

Fainsinger RL, Nekolaichuk C, Lawlor PG, et al. An international multicenter validation study of a pain classification system for cancer patients. *Eur J Cancer* 2010;46:2896-2904.

Falah M, Madsen C, Holbech JV, Sindrup SH. A randomized, placebo-controlled trial of levetiracetam in central pain in multiple sclerosis. *Eur J Pain*. 2012 Jul;16(6):860-9.

Falk S, Uldall M, Heegaard AM. The role of purinergic receptors in cancer-induced bone pain. *J Osteoporosis* 2012; Article ID 758181, pp 1-12.

Fallon MT. Neuropathic pain in cancer. *Br J Anaesth* 2013;111(1):105-111.

Fallon MT, Laird BJA. A systematic review of combination step III opioid therapy in cancer pain: an EPCRC opioid guideline project. *Palliat Med* 2011;25(5):597-603.

Farquhar-Smith P. Chemotherapy-induced neuropathic pain. *Curr Opin Support Palliat Care* 2001;5:1-7.

Farrar JT, Portenoy RK, Berlin JA, et al. Defining the clinically important difference in pain outcome measures. *Pain* 2000;88(3):287-294.

Farrar JT, Young JP Jr, LaMoreaux L, et al. Clinical importance of changes in chronic pain intensity measured on an 11-point numerical pain rating scale. *Pain* 2001;94(2):149-158.

Ferrini RL. Parenteral lidocaine for severe intractable pain in 6 hospice patients continued at home. *J Palliat Med* 2001;3:193-201.

Feng M, Turluck D, Burleigh J, et al. Brain microdialysis and PK/PD correlation of pregabalin in rats. *Eur J Drug Metab Pharmacol* 2001;26:123-8.

Ferrer-Brechner T. Treating cancer pain as a disease. In: Benedetti C, Chapman CR, Moricca G, Bonica JJ (Eds.), Advances in Pain Research and Therapy, Vol 7, Raven Press, New York, 1984, pp. 575-591.

Ferrini F, Trang T, Mattioli TA, et al. Morphine hyperalgesia gated through microglia-mediated disruption of neuronal Cl(-) homeostasis. *Nat Neurosci* 2013;16:183-192.

Field M, Oles Rm Lewis A, McCleary S, Hughes J, Singh L. Gabapentin (neurontin) and S-(+)-3-isobutylgaba represent a novel class of selective antihyperalgesic agents. *Br J Pharmacol* 1997;121:56:3-12.

Field MJ, Cox PJ, Stott E, et al. Identification of the α-2δ-1 subunit of voltage-dependent calcium channels as a molecular target for pain mediating the analgesic actions of pregabalin. *PNAS* 2006;103:17537-42.

Fields HL. Can opiates relieve neuropathic pain? *Pain* 1988;35:365-367.

Fields HL. Depression and pain: a neurobiological model. *Neuropsychiatr Neuropsychol Behav Neurol* 1991;4:83-92.

Finco G, Pintor M, Sanna D, et al. Is targeted opioid therapy within sight? *Minerva Anestesiol* 2012;78:462-472.

Fink K, Dooley DJ, Meder WP, et al. Inhibition of neuronal Ca^{2+} influx by gabapentin and pregabalin in the human neocortex. *Neuropharmacology* 2002;42:229-36.

Finnerup NB, Jensen TS. Mechanisms of disease: mechanism-based classification of neuropathic pain – a critical analysis. *Nat Clin Pract Neurol* 2006;2:107-115.

Finnerup NB, Otto M, McQuay HJ, Jensen TS, Sindrup SH. Algorithm for neuropathic pain treatment: an evidence-based proposal. *Pain* 2005;118:289-305.

Finnerup NB, Sindrup SH, Jensen TS. The evidence for pharmacological treatment of neuropathic pain. *Pain* 2010;150:573-581.

Fishbain DA, Cole B, Lewis JE, Gao J, Rosomoff RS. Do opioids induce hyperalgesia in humans? An evidence-based structured review. *Pain Med* 2009;10(5):829-839.

Fitzgerald EM, Okuse K, Wood JN, et al. cAMP-dpendent phosphorylation of the tetrodotoxin-resistant voltage-dependent sodium channel Sns. *J Physiol (Lond)* 1999;516(Pt 2):433-446.

Flake NM, Gold MS. Inflammation alters sodium currents and excitability of temporomandibular joint afferents. *Neurosci Lett* 2005;384(3):294-299.

Flake NM, Hermanstyne TO, Gold MS. Testosterone and estrogen have opposing actions on inflammation-induced plasma extravasation in the rat temporomandibular joint. *Am J Physiol Regul Integr Comp Pysiol* 2006;291(2):R343-R348.

Flatters SJ, Bennett GJ. Ethosuximide reverses paclitaxel- and vincristine-induced painful peripheral neuropathy. *Pain* 2004;109(1-2):160-61.

Flatters SJ, Bennett GJ. Studies of peripheral sensory nerves in paclitaxel-induced painful peripheral neuropathy: evidence for mitochondrial dysfunction. Pain 2006;122(3):245-57.

Fleming JA, O'Connor BD. Use of lidocaine patches for neuropathic pain in a comprehensive cancer center. *Pain Res Manage* 2009;14(5):381-388.

Flemming K. The use of morphine to treat cancer-related pain: a synthesis of quantitative and qualitative research. *J Pain Symptom Manage* 2010;39:139-154.

Foley KM. Pain syndromes in patients with cancer. In: Bonica JJ and Ventafridda V (Eds.), *Advances in Pain Research and Therapy*, Vol. 2, Raven Press, New York, 1979, pp. 59-75.

Foley KM. The treatment of cancer pain. *N Engl J Med* 1985;313:84-95.

Foley KM. Opioids and chronic neuropathic pain. *N Engl J Med* 2003;348:1279-1281.

Forman AD. Peripheral neuropathy and cancer. *Curr Oncol Rep* 2004;6(1):20-5.

Foro Anralot P, Fontanals AV, Galceran JC, et al. Randomized clinical trial with two palliative radiotherapy regimens in painful bone metastases: 30 Gy in 10 fractions compared with 8 Gy in single fraction. *Radiother Oncol* 2008;89:150-155.

France RD, Urban BJ, Keefe FJ. Long-term use of narcotic analgesics in chronic pain. *Soc Sci Med* 1984;19:1379-1382.

Freeman R. Not all neuropathy in diabetes is of diabetic etiology: differential diagnosis of diabetic neuropathy. *Curr Diab Rep* 2009;9:423-431.

Freeman R, Raskin P, Hewitt DJ, et al. Randomized study of tramadol/acetaminophen versus placebo in painful diabetic peripheral neuropathy. *Curr Med Res Opin* 2007;23:147-161.

Freynhagen R, Baron R, Gockel U, Tolle TR. PainDETECT: a new screening questionnaire to identify neuropathic components in patients with back pain. *Curr Med Res Opin* 2006;22:1911-1920.

Friebel U, Eickhoff SB, Lotze M. Coordinate-based meta-analysis of experimentally induced and chronic persistent neuropathic pain. *Neuroimage* 2011;58:1070-1080.

Fromm GH. Trigeminal neuralgia and related disorders. *Neurol Clin* 1989;7(2):305-319.

Gagnon B, Almahrezi A, Schreier G. Methadone in the treatment of neuropathic pain. *Pain Res Manag* 2003;8:149-154.

Gahr M, Franke B, Freudenmann RW, Kolle MA, Schonfeldt-Lecuona C. Concerns about pregabalin: further experience with its potential of causing addictive behaviors. *J Addict Med* 2013;7(2):142-149.

Gajraj NM. Pregabalin: its pharmacology and use in pain management. *Anesth Analg* 2007;105:1805-15.

Galandrin S, Oligny-Longpre G, Bouvier M. The evasive nature of drug efficacy: implications for drug discovery. *Trends Pharmacol Sci* 2007;28:423-430.

Galer BS, Coyle N, Pasternak GW, Portenoy RK. Individual variability in the responses to different opioids: report of five cases. *Pain* 1992;49:87-91.

Galer B, Jensen MP. Development and preliminary validation of a pain measure specific to neuropathic pain: the neuropathic pain scale. *Neurology* 1997;48:332-338.

Galvez R, Marsal C, Vidal J, Ruiz M, Rejas J. Cross-sectional evaluation of patient functioning and health-related quality of life in patients with neuropathic pain under standard care conditions. *Eur J Pain* 2007;11(3):244-255.

Gamelin L, Boisdron-Celle M, Delva R, et al. Prevention of oxaliplatin-related neurotocixity by calcium magnesium infusions: a retrospective study of 161 patients receiving oxaliplatin combined with 5-fluorouracil and leucovorin for advanced colorectal cancer. *Clin Cancer Res* 2004;10:4055-4061.

Gammaitoni AR, Smugar SS, Jensen MP, et al. Predicting response to pregabalin from pretreatment pain quality: clinical applications of the pain quality assessment scale. *Pain Med* 2012 [Epub ahead of print].

Garassino MC, Piva S, La Verde N, et al. Randomised Phase II Trial (NCT00637975) Evaluating Activity and Toxicity of Two Different Escalating Strategies for Pregabalin and Oxycodone Combination Therapy for Neuropathic Pain in Cancer Patients. *PLoS One* 2013;8(4):e59981.

Garcia de Paredes ML, del Moral Gonzalez M, Martinez del Prado P, et al. First evidence of oncologic neuropathic pain prevalence after screening 8615 cancer patients. Results of the On study. *Ann Oncol* 2011;22;924-30.

Garcia-Borreguero, Larrosa O, Williams Am, et al. Treatment of restless legs syndrome with pregabalin: a double-blind, placebo-controlled study. *Neurology* 2010;74:1897-1904.

Gaudet AD, Popovich PG, Ramer MS. Wallerian degeneration: gaining perspective on inflammatory events after peripheral nerve injury. *J Neuroinflammation* 2011;8:110.

Gauthier LR, Rodin G, Zimmermann C, et al. Acceptance of pain: a study in patients with advanced cancer. *Pain* 2009;143:147-154.

Gebel C, MAgerl W, Fondel R, et al. Numbness in clinical and experimental pain – a cross-sectional sudy exploring the mechanisms of reduced tactile function. *Pain* 2008;139:73-81.

Gebhart GF. Descending modulation of pain. *Neurosci Biobehav Rev* 2004;27:729-37.

Geranton SM. Targeting epigenetic mechanisms for pain relief. *Curr Opin Pharmacol* 2012;12:35-41.

Gilron I, Bailey JM, Tu D, Holden RR, Jackson AC, Houlden RL. Nortriptyline and gabapentin, alone and in combination for neuropathic pain: a double-blind, randomized controlled crossover trial. *Lancet* 2009;374:1252-1261.

Gilron I, Bailey JM, Tu D, Holden RR, Weaver DF. Morphine, gabapentin or their combination for neuropathic pain. *N Engl J Med* 2005;352:1324-1334.

Gilson AM, Joranson DE. Controlled substances and pain management: changes in knowledge and attitudes of state medical regulators. *J Pain Symptom Manage* 2001;21:227-237.

Gimbel JS, Richards P, Portenoy RK. Controlled-release oxycodone for pain in diabetic neuropathy: a randomized controlled trial. *Neurology* 2003;60:927-934.

Ginhoux F, Greter M, Leboeuf M, et al. Fate mapping analysis reveals that adult microglia derive from primitive macrophages. *Science* 2010;330:841-845.

Golan-Vered Y, Pud D. Chemotherapy-induced neuropathic pain and its relation to cluster symptoms in breast cancer patients treated with paclitaxel. *Pain Pract* 2013;13:46-52.

Gold MS, Gebhart GF. Peripheral pain mechanisms and nociceptor sensitization. In Fishman SC, Ballantyne JC, Rathmell JP (eds): Bonica's Management of Pain, 4th Edition, pp 24-34, Lippincot Williams & Wilkins.

Gold MS, Reichling DB, Shister MJ, et al. Hyperalgesic agents increase a tetrodotoxin-resistant Na+ current in nociceptors. *Proc Natl Acad Sci USA* 1996;93(3):1108-1112.

Gold MS, Weinreich D, Kim CS, et al. Redistribution of Na(V)1.8 in uninjured axons enables neuropathic pain. J Neurosci 2003;2(1):158-166.

Goldspiel BR. Clinical overview of the taxanes. *Pharmacotherapy* 1997;17:110S-125S.

Gong HC, Hang J, Kohler W, et al. Tissue-specific expression and gabapentin-binding properties of calcium channel $\alpha_2\delta$ subunit subtypes. *J Membr Biol* 2001;184(1):35-43.

Gore M, Brandenburg NA, Hoffman DL, Tai KS, Stacey B. Burden of illness in painful diabetic peripheral neuropathy: the patients' perspectives. *J Pain* 2006;7(12):892-900.

Goudas LC, Bloch R, Gialeli-Goudas M, et al. The epidemiology of cancer pain. *Cancer Invest* 2005;23:182-190.

Gourlay GK. Treatment of cancer pain with transdermal fentanyl. *Lancet Oncol* 2001;2:165-172.

Gourlay GK, Cherry DA, Cousins MJ. A comparative study of the efficacy and pharmacokinetics of oral methadone and morphine in the treatment of severe pain in patients with cancer. *Pain* 1986;25:297-312.

Gowing L, Ali R, White JM. Opioid antagonists with minimal sedation for opioid withdrawal. Cochrane Database Syst Rev 2009;(4):CD002021. doi: 10.1002/14651858.CD002021.pub3.

Gracely RH, Dubner R, McGrath P. Narcotic analgesia: fentanyl reduces the intensity but not the unpleasantness of painful tooth pulp sensations. *Science* 21979;203:1261-1263.

Graeber MB, Streit WJ. Microglia: biology and pathology. *Acta Neur*opathol 2010;119:89-105/

Graham C, Bond SS, Gerkovich MM, Cook MR. Use of the McGill pain questionnaire in the assessment of cancer pain: replicability and consistency. *Pain* 1980;8(3):377-387.

Gralow J, Tripathy D. Managing metastatic bone pain: the role of bisphosphonates. *J Pain Symptom Manage* 2007;33:462-472.

Griffiths JR. Are cancer cells acidic? *Br J Cancer* 1991;64:425-427.

Grond S, Radbruch L, Meuser T, Sabatowski R, Loick G, Lehmann KA. Assessment and treatment of neuropathic cancer pain following WHO guidelines. *Pain* 1999;79:15-20.

Grond S, Sablotzki A. Clinical pharmacology of tramadol. *Clin Pharmacokinet* 2004;43(13):879-923.

Grond S, Zech D, Diefenbach C, Bischoff A. prevalence and pattern of symptoms in patients with cancer pain – a prospective evaluation of 1635 cancer patients referred to a pain clinic. *J Pain Symptom Manage* 1994;9:372-382.

Grond S, Zech D, Diefenbach C, Radbruch L, Lehmann KA. Assessment of cancer pain: a prospective evaluation in 2266 cancer patients referred to a pain service. *Pain* 1996;64:107-14.

Groninger H, Schisler RE. Topical capsaicin for neuropathic pain #255. *J Palliat Med* 2012;15(8):946-7.

Grotenhermen F, Muller-Vahl K The therapeutic potential of cannabis and cannabinoids. *Dtsch Arztebl Int* 2012;109(29-30):495-501.

Guo A, Vulchanova L, Wang J, Li X, Elde R. Immunocytochemical localization of the vanilloid receptor 1 (VR1): relationship to neuropeptides, the P2X3 purinoreceptor and IB4 binding sites. *Eur J Neurosci* 1999;946-958.

Gwilym SE, Filippini N, Douaud G, Carr AJ, Tracey I. Thalamic atrophy associated with painful osteoarthritis of the hip is reversible after arthroplasty: a longitudinal voxel-based morphometric study. *Arthritis Rheum* 2010;62:2930-2940.

Gwilym SE, Keltner JR, Warnaby CE, et al. Psychophysical and functional imaging evidence supporting the presence of central sensitization in a cohort of osteoerhritis patients. *Arhtritis Rheum* 2009;61:1226-1234.

Haanpaa M, Attal N, Backonja M, et al. NeuPSIG guidelines on neuropathic pain assessment. *Pain* 2011;152:14-27.

Haanpaa ML, Backonja MM, Bennett MI, et al. Assessment of neuropathic pain in primary care. *Am J Med* 2009;122(10 suppl):S13-S21.

Haesler G, Foadi N, Ahrens J, Dengler R, Hecker H, Leuwer M. Tramadol, fentanyl and sufentanil but not morphine block voltage-operated sodium channels. *Pain* 2006;126:234-244.

Hahm ET, Kim Y, Lee JJ, Cho YW. GABAergic synaptic response and its opioidergic modulation in periaqueductal gray neurons of rats with neuropathic pain. *BMC Neurosci* 2011;12:41.

Hald A. Spinal astrogliosis in pain models: cause and effects. *Cell Mol Neurobiol* 2009;29:609-619.

Hammack JE, Michalak JC. Loprinzi CL, et al. Phase III evaluation of nortryptiline for alleviation of symptoms of cisplatin-induced peripheral neuropathy. *Pain* 2002;98:195-203.

Hang LH, Yang JP, Shao DH, Chen Z, Wang H. Involvement of spinal PKA/CREB signaling pathway in the development of bone cancer pain. *Pharmacol Rep* 2013;65:710-716.

Hanks GW, De Conno F, Cherny N, et al. Morphine and alternative opioids in cancer pain: the EAPC recommendations. *Br J Cancer* 2001;84:587-593.

Hanks GW, Justins DM. Cancer pain management. *Lancet* 1992;339:1031-1036.

Hansson P. Difficulties in stratifying neuropathic pain by mechanisms. *Eur J Pain* 2003;7(4):353-357.

Hansson P. Diagnostic work-up of neuropathic pain: computing, using questionnaires or examining the patient? *Eur J Pain* 2007;11:367-369.

Hansson PT, Dickenson AH. Pharmacological treatment of peripheral neuropathic pain conditions based on shared commonalities despite multiple etiologies. *Pain* 2005;113:251-254.

Harati Y, Gooch C, Swenson M, et al. Double-blind randomized trial of tramadol for the treatment of the pain of diabetic neuropathy. *Neurology* 1998;50:1842-1846.

Hardy J, Quinn S, Fazekas B, Agar M, Currow D. Can the LANSS scale be used to classify pain in chronic cancer pain trials? *Supp Care Cancer* 2013 [Epub ahead of print].

Hardy JR, Rees EAJ, Gwilliam B, Ling J, Broadley K, A'Hern R. A phase II study to establish the efficacy and toxicity of sodium valproate in patients with cancer-related neuropathic pain. *J Pain Symptom Manage* 2001;21(3):204-209.

Harriott AM, Dessem D, Gold MS. Inflammation increases the excitability of masseter muscle afferents. *Neuroscience* 2006;14(1):433-442.

Harrison JK, Jiang Y, Chen S, et al. Role of neuronally derived fractalkine in mediating interactions between neurons anc CX3CR1-expressing microglia. *Proc Natl Acad Sci USA* 1998;96:10896-10901.

Hartrick CT, Hernandez JRR. Tapentadol for pain: a treatment evaluation. *Expert Opin. Pharmacother* 2012;13(2):283-286.

Hartrick CT, Rozek RJ. Tapentadol in pain management: a μ-receptor opioid receptor agonist and noradrenaline reuptake inhibitor. *CNS Drugs* 2011;25(5):359-370.

Hasbi A, Nguyen T, Fan T, et al. Trafficking of preassembled opioid μ-δ heterooligomer-Gz signaling complexes to the plasma membrane: coregulation by agonists. *Biochemistry* 2007;46:12997-13009.

Hathway GJ, Vega-Avelaira D, Moss A, Ingram R, Fitzgerald M. Brief, low frequency stimulation of rat peripheral C-fibres evokes prolonged microglial-induced central sensitization in adults but not in neonates. *Pain* 2009;144:110-118.

Haugen DF, Hjermstad MJ, Hagen N, Caraceni A, Kaasa S, European Plliative Care Research Collaborative (EPCRC). Assessment and classification of cancer breakthrough pain: a systematic literature review. *Pain* 2010;149:476-482.

Hausheer FS, Schilsky RL, Bain S, et al. Diagnosis, management, and evaluation of chemotherapy-induced peripheral neuropathy. *Semin Oncol* 2006;33:15-49.

He XH, Zang Y, Chen X, et al. TNF-α contributes to up-regulation of Nav1.3 and Nav1.8 in DRG neurons following motor fiber injury. *Pain* 2010;151:266-279.

Henry DH, Viswanathan HN, Elkin EP, Traina S, Wade S, Cella D. Symptoms and treatment burden associated with cancer treatment: results from a cross-sectional national survey in the U.S. *Support Care Cancer* 2008;16(7):791-801.

Herndon 2nd JE, Fleishman S, Kornblith AB, et al. Is quality of life predictive of the survival of patients with advanced nonsmall cell lung carcinoma? *Cancer* 1999;85(2):333-340.

Hill D, Suman-Chauhan N, Woodruff G. Localization of [3H]gabapentin to a novel site in rat brain: autoradiographic studies. *Eur J Pharmacol* 1993;244:303-9.

Hindmarch I, Trick L, Ridout F. A double-blind, placebo- and positive-internal-controlled (alprazolam) investigation of the cognitive and psychomotor profile of pregabalin in healthy volunteers.

Hoffmann T, Sauer SK, Horch RE, Reech PW. Sensory transduction in peripheral nerve axons elicits ectopic action potentials. *J Neurosci* 2008;28:6281-6284.

Hojo M, Sudo Y, Ando Y, et al. μ-Opioid receptor forms a functional heterodimer with cannabinoid CB1 receptor: electrophysiological and FRET assay analysis. *J Pharmacol Sci* 2008;103:308-319.

Holbech JV, Otto M, Bach FW, Jensen TS, Sindrup SH. The anticonvulsant levetiracetam for the treatment of pain in polyneuropathy: a randomized, placebo-controlled, cross-over trial. *Eur J Pain* 2011 Jul;15(6):608-14.

Holden JE, Jeong Y, Forrest JM. The endogenous opioid system and clinical pain management. *AACN Clin Issues* 2005;16(3):291-301.

Hollingshead J, Duhmke RM, Cornblath DR. Tramadol for neuropathic pain. *Cochrane Database Syst Rev* 2006;3:CD003726.

Holtan A, Kongsgaard UE. The use of pain descriptors in cancer patients. *J Pain Symptom Manage* 2009;38(2):208-215.

Hong S, Wiley JW. Early painful diabetic neuropathy is associated with differential changes in the expression and function of vanilloid receptor 1. *J Biol Chem* 2005;280:618-627.

Honore P, Luger NM, Sabino MAC, et al. Osteoprotegerin blocks bone cancer-induced skeletal destruction, skeletal pain and pain-related neurochemical reorganization of the spinal cord. *Nature Med* 2000;6:521-528.

Honore P, Rogers SD, Schwe MJ, et al. Murine models of inflammatory, neuropathic and cancer pain each generates a unique set of neurochemical changes in the spinal cord and sensory neurons. *Neuroscience* 2000b.98:585-598.

Honore P, Schwei J, Rogers SD, et al. Cellular and neurochemical remodeling of the spinal cord in bone cancer pain. *Prog Brain Res* 2000;129:389-97.

Hoot MR, Sim-Selley LJ, Selley DE, Scoggins KL, Dewey WL. Chronic neuropathic pain in mice reduces μ-opioid receptor-mediated G-protein activity in the thalamus. *Brain Res* 2011;1406:1-7.

Hoppa MB, Lana B, Margas W, Dolphin AC, Ryan TA. a2δ expression sets presynaptic calcium channel abundance and release probability. *Nature* 2012;486:122-126.

Horvath P, Szilvassy J, Nemeth J, Peitl B, Szilasi M, Szilvassy Z. Decreased sensory neuropeptide release in isolated bronchi of rats with cisplatin-induced neuropathy. *Eur J Pharmacol* 2005;507:247-252.

Hoskin PJ, Hanks GW, Aherne GW, Chapman D, Littleton P, Filshie J. The bioavailability and pharmacokinetics of morphine after intravenous, oral and buccal administration in healthy volunteers. *Br J Pharmacol* 1989;27:499-505.

Hrobjartsson A, Gotzsche PC. Placebo interventions for all clinical conditions. *Cochrane Database Syst Rev* 2010;1:CD003974.

Hu HJ, Gereau RW , 4th. Metabotropic glutamate receptor 5 regulates excitability and Kv4.2-containing K^+ channels primarily in excitatory neurons of the spinal dorsal horn. *J Neurophysiol* 2011;105:638-645.

Hudson AJ. Pain perception and response: central nervous system mechanisms. *Can J Neurol Sci* 2000;27(1):2-16.

Hudson LJ, Bevan S, Wotherspoon G, Gentry C, Fox A, Winter J. VR1 protein expression increases in undamaged DRG neurons after partial nerve injury. *Eur J Neurosci* 2001;13:2105-2114.

Huse E, Labrig W, Flor H, Birbaumer N. he effect of opioids on phantom limb pain and cortical reorganization. *Pain* 2001;90:47-55.

Hutchinson MR, Shavit Y, Grace PM, Rice KC, Maier SF, Watkins LR. Exploring the neuroimmunopharmacology of opioids: an integrative review of mechanisms of central immune signaling and their implications for opioid analgesia. *Pharmacol Rev* 2011;63:772-810.

Hwang SS, Chang VT, Kasimis B. Cancer breakthrough pain characteristics and responses to treatment at a VA medical center. *Pain* 2003;101(1-2):55-64.

Hykden JLK, Thomas DA, Iadorola MJ, Nahin MJ, Dubner R. Spinal opioid analgesic effects are enhanced in a model of unilateral inflammation/hyperalgesia: possible role of noraderenergic mechanisms. *Eur J Pharmacol* 1991;194:135-143.

IASP. Part III: pain terms, a current list with definitions and notes on usage. Merskey H, Bogduk N (eds): Classification of Chronic Pain, 2nd edition. Seattle, WA: IASP Press 1994;209-213.

Indelicato RA, Portenoy RK. Opioid rotation in the management of refractory cancer pain. *J Clin Oncol* 2002;20:348-352.

Jacob E. Neuropathic pain in children with cancer. *J Ped Oncol Nurs* 2004;21(6):350-357.

Jadad AR, Browman GP. The WHO analgesic ladder for cancer pain management: stepping up the quality of its evaluation. *JAMA* 1995;274(23):1870-1873.

Jadad JR, Carroll D, Glynn CJ, Moore RA, McQuay HJ. Morphine responsiveness of chronic pain: double blind randomized crossover study with patient controlled analgesia. *Lancet* 1992;339:1367-1371.

Jaggi SA, Singh N. Mechanisms in cancer-chemotherapeutic drugs-induced peripheral neuropathy. *Toxicology* 2012;291:1-9.

Jarvis SE, Zamponi GW. Interactions between presynaptic Ca^{2+} channels, cytoplasmic messengers and proteins of the synaptic vesicle release complex. *Trends Pharmacol Sci* 2001;22:519-25.

Javery KB, Ussery TW, Steger HG, et al. Comparison of morphine and morphine with ketamine for postoperative analgesia. *Can J Anaesth* 1996;43:212-215.

Jemal A, Bray F, Center MM, Ferlay J, Ward E, Forman D. Global cancer statistics. *CA Cancer J Clin* 2011;61:69-90.

Jensen MP, Chodroff MJ, Dworkin RH. The impact of neuropathic pain on health-related quality of life: review and implications. *Neurology* 2007;68(15):1178-1182.

Jensen MP, Gammaitoni AR, Bolognese JA, et al. The pain quality response profile of pregabalin in the treatment of neuropathic pain. *Clin J Pain* 2012;28:683-686.

Jensen MP, Karoly P, Braver S. The measurement of clinical pain intensity: a comparison of six methods. *Pain* 1986;27:117-126.

Jensen TS, Gottrup H, Sindrup SH, Baxh FW. The clinical picture of neuropathic pain. *Eur J Pharmacol* 2001;429(1-3):1-11.

Jensen TS, Baron R. Translation of symptoms and signs into mechanisms in neuropathic pain. *Pain* 2003;102:1-8.

Jensen TS, Baron R, Haanpaa M, et al. A new definition of neuropathic pain. *Pain* 2011;152:2204-2205.

Ji RR, Xu ZZ, Strichartz G, Serhan CN. Emerging roles of resolvins in the resolution of inflammation and pain. *Trends Neurosci* 2011;34:599-609.

Jones D, Sorkin L. Systemic gabapentin and S(+)-3-isobutyl-γ-aminobutyric acid block secondary hyperalgesia. *Brain Res* 1998;810:93-9.

Jongen JLM, Hans G, Benzon HT, Huygen F, Hartrick CT. Neuropathic pain and pharmacological treatment. *Pain Practice* 2013 [Epub ahead of print].

Jongen JLM, Huijsman ML, Jessurun J, et al. The evidence for pharmacologic treatment of neuropathic cancer pain: beneficial and adverse effects. *J Pain Symptom Manage* 2013b [Epub ahead of print].

Jordan MA, Kamath K. How do microtubule-targeted drugs work? An overview. *Curr Cancer Drug Targets* 2007;7(8):730-42.

Joseph EK, Chen X, Bogen O, Levine JD. Oxaliplatin acts on IB4-positive nociceptors to induce an oxidative stress-dependent acute painful peripheral neuropathy. *J Pain* 2008;9:463-472.

Joseph EK, Levinve JD. Caspace signaling in neuropathic and inflammatory pain in the rat. *Eur J Neurosci* 2004;20:2896-2902.

Jost L, Roila F. Management of cancer pain: ESMO clinical recommendations. *Ann Oncol* 2009;20(Suppl. 4):iv170-173.

Jungehulsing GJ, Israel H, Safar N, et al. Levetiracetam in patients with central neuropathic post-stroke pain--a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Eur J Neurol* 2013;20(2):331-337.

Kaasa S, Loge JH, Borchgrevink PC, et al. Symptom assessment in palliative care: a need for international collaboration. *J Clin Oncol* 2008;26:3867-73.

Kaiko RF, Wallenstein SL, Rogers AG, Houde RW. Sources of variation in analgesic responses in cancer patients with chronic pain receiving morphine. *Pain* 1983;15:191-200.

Kajander KC, Shara Y, Ladarola MJ, Bennett GJ. Dynorphin increase in the dorsal spinal cord in rats with a painful peripheral neuropathy. *Peptides* 1990;11:719-728.

Kajdasz DK, Iyengar S, Desaiah D, et al. Duloxetine for the management of diabetic peripheral neuropathic pain: evidence-based findings from post hoc analysis of three multicentre, randomized, double-blind, placebo-controlled, parallel-group studies. *Clin Ther* 2007;29(Suppl):2536-2546.

Kaley TJ, Deangelis LM. Therapy of chemotherapy-induced peripheral neuropathy. *Br J Haematol* 2009;145:3-14.

Kalso E. How different is oxycodone from morphine? *Pain* 2007;132:227-228.

Kalso E, Edwards JE, Moore RA, McQuay HJ. Opioids in chronic non-cancer pain: systematic review of efficacy and safety. *Pain* 2004;112:372-380.

Kalso E, Vainio A. Morphine and oxycodone hydrochloride in the management of cancer pain. *Clin Pharmacol Ther* 1990;47:639-646.

Kamei J, Tamura N, Saitoh A. Possible involvement of the spinal nitric oxide/cGMP pathway in vincristine-induced painful neuropathy in mice. *Pain* 2005;117:112-120.

Kang D, Kim D. TREK-2 (K2P10.1) and TRESK (K2P18.1) are major background K+ channels in dorsal root ganglion neurons. *Am J Physiol Cell Physiol* 2006;291:C138-C146.

Katano T, Nakazawa T, Nakatsuka T, Watanabe M, Yamamoto T, Ito S. Involvement of spinal phosphorylation cascade of Tyr1472-NR2B, Thr286-CaMKII, and Ser831-GluR1 in neuropathic pain. *Neuropharmacology* 2011;60:609-616.

Katz J, Finnerup NB, Dworkin RH. Clinical trial outcome in neuropathic pain: relationship to study characteristics. *Neurology* 2008;70(4):263-272.

Kautio AL, Haanpaa M, Kautiainen H, Kalso E, Saarto T. Burden of chemotherapy-induced neuropathy – a cross-sectional study. *Support Care Cancer* 2011;19(12):1991-1996.

Kautio AL, Haanpaa M, Leminen A, Kalso E, Kautiainen H, Saarto T. Amitriptyline in the prevention of chemotherapy-induced neuropathic symptoms. *Anticancer Res* 2009;29(7):2601-2606.

Kawasaki Y, Xu ZZ, Wang X, et al. Distinct roles of matrix metalloproteases in the early- and late-phase development of neuropathic pain. *Nat Med* 2008;14:331-336.

Kerba M, Wu JSY, Duan Q, Hagen NA, Bennett MI. Neuropathic pain features in patients with bone metastases referred for palliative radiotherapy. *J Clin Oncol* 2010;18:4892-4897.

Keskinbora K, Pekel AF, Aydinli I. Gabapentin and an opioid combination versus opioid alone for the management of neuropathic cancer pain: a randomized open trial. *J Pain Symptom Manage* 2007;34(2):183-189.

Khan AA, Sandor GK, Dore E, et al. Canadian consensus practice guidelines for bisphosphonate associated osteonecrosis of the jaw. *J Rheumatol* 2008;35:1391-1397.

Khan MIA, Walsh D, Brito-Dellan N. Opioid and adjuvant analgesics: compared and contrasted. *Am J Hosp Palliat Med* 2011;28(5):378-383.

Khattak MA. Calcium and magnesium prophylaxis for oxaliplatin-related neurotoxicity: is it a trade-off between drug efficacy and toxicity? *Oncologist* 2011;16(12):1780-3.

Khosravi Shavi P, Del Castillo Rueda A, Perez Manga G. Management of cancer pain. *An Med Interna* 2007;24:553-556.

Kim DS, Li KW, Boroujerdi A, et al. Thrombospondin-4 contributes to spinal sensitization and neuropathic pain states. *J Neurosci* 2012;32:8977-8987.

Kim HY, Lee KY, Lu Y, et al. Mitochondrial Ca(2+) uptake is essential for synaptic plasticity in pain. *J Neurosci* 2011;31:12982-12991.

Kim HY, Park CK, Cho IH, Jung SJ, Kim JS, Oh SB. Differential changes in TRPV1 expression after trigeminal sensory nerve injury. *J Pain* 2008;9:280-288.

Kim SH, Chung JM. An experimental model for peripheral neuropathy produced by spinal nerve ligation in the rat. *Pain* 1992;50:355-363.

Kingery WS. A critical review of controlled trials for peripheral neuropathic pain and complex regional pain syndromes. *Pain* 1997;73:123-139.

Kissin I. Long-term opioid treatment of chronic nonmalignant pain: unproven efficacy and neglected safety? *J Pain Res* 2013;6:513-529.

Klepstad P, Kaasa S, Borchgrevink PC. Starting step III opioids for moderate to severe pain in cancer patients: dose titration: a systematic review. *Palliat Med* 2011;25:424-430.

Klepstad P, Kaasa S, Jystad A, Hval B, Borchgrevink PC. Immediate- or sustained-release morphine for dose finding during start of morphine to cancer patients: a randomized, double-blind trial. *Pain* 2003;101:193-198.

Knudsen AK, Aass N, Fainsinger R, et al. Classification of pain in cancer patients-a systematic literature review. *Palliat Med* 2009;23:295-308.

Knudsen AK, Brunelli C, Kaasa S, et al. Which variables are associated with pain intensity and treatment response in advanced cancer patients? – Implications for a future classification system. *Eur J Pain* 2011;25:320-327.

Koike H, Tanaka F, Sobue G. Paraneoplastic neuropathy: wide-range clinicopathological manifestations. *Curr Opin Neurol* 2011;24:504-510.

Kohno T, Ji RR, Ito N, et al. Peripheral axonal injury results in reduced mu opioid receptor pre- and post-synaptic action in the spinal cord. *Pain* 2005;117:77-87.

Koltzenburg M. The changing sensitivity in the life of the nociceptor. *Pain* 1999;(Suppl. 6):S93-S102.

Kothare SV, Kaleyias J. Zonisamide: review of pharmacology, clinical efficacy, tolerability, and safety. *Expert Opin Drug Metab Toxicol*. 2008;4(4):493-506.

Kovalsky Y, Amir R, Devor M. Simulation in sensory neurons reveals a key role for delayed Na^+ current in subthreshold oscillations and ectopic discharge: implications for neuropathic pain. *J Neurophysiol* 2009;102:1430-1442.

Koyyalagunta D, Bruera E, Solanski D, et al. A systematic review of randomized trials on the effectiveness of opioid for cancer pain. *Pain Physician* 2012;15:ES39-ES58.

Krause SJ, Backonja MM. Development of a neuropathic pain questionnaire. *Clin J Pain* 2003;19:306-334.

Kruger L. Morphological features of thin sensory afferent fibers: a new interpretation of 'nociceptor' function. *Progr Brain Res* 1988;74:253-257.

Krusz JC. Treatment of chronic pain with zonisamide. *Pain Pract.* 2003;3(4):317-20.

Kudel I, Edwards RR, Kozachik S, et al. Predictors and consequences of multiple persistent postmastectomy pains. *J Pain Symptom Manage* 2007;34(6):619-27.

Kumar N, Laferriere A, Yu JSC, Leavitt A, Coderre TJ. Evidence that pregabalin reduces neuropathic pain by inhibiting the spinal release of glutamate. *J Neurochem* 2010;113:552-561.

Kundu N, Yang QY, Dorsey R, Fulton AM. Increased cyclooxygenase-2 (Cox-2) expression and activity in a murine model of metastatic breast cancer. *Intern J Cancer* 2001;93:681-686.

Kupers RC, Gybels J. The consumption in increased in rats with nociceptive pain but not with neuropathic pain. *Pain* 1995;60:137-141.

Kupers RC, Konings H, Adriaensen H, Cybels JM. Morphine differentially affects the sensory and affective pain ratings in neurogenic and idiopathic forms of pain. *Pain* 1991;47:5-12.

Kurita GP, Ulrich A, Jensen TS, Werner MU, Sjogren P. How is neuropathic cancer pain assessed in randomised controlled trials? *Pain* 2012;153:13-17.

Laird B, Colvin L, Fallon M. Management of cancer pain: basic principles and neuropathic cancer pain. *Eur J Cancer* 2008;44:1078-1082.

Lampert A, O'Reilly AO, Reeh P, Leffler A. Sodium channelopathies and pain. *Pflugers Arch* 2010;460:249-263.

Lane NE, Schnitzer TJ, Birbara CA, et al. Tanezumab for the treatment of pain from osteoarthritis of the knee. *N Engl J Med* 2010;363:1521-1531.

Lanneau C, Green A, Hirst W, et al. Gabapentin is not a $GABA_B$ receptor agonist. *Neuropharmacology* 2001;41:965-75.

Lasagna L. The clinical measurement of pain. *Ann NY Acad Sci* 1960;86:28-37.

Latremoliere A, Woolf CJ. Central sensitization: a generator of pain hypersensitivity by central neural plasticity. *J Pain* 2009;10:895-926.

Lauria-Horner B, Pohl R. Pregabalin: a new anxiolytic. *Exp Opin Investig Drugs* 2003;12:663-72.

Lee BH, Seong J, Kim UJ, Won R, Kim J. Behavioral characteristics of a mouse model of cancer pain. Yonsei Med J 2005;46(2):252-9.

Lee M, Silverman S, Hansen H, et al. A comprehensive review of opioid-induced hyperalgesia. *Pain Physician* 2011;14:145-161.

Lee YW, Chaplan SR, Yaksh TL. Systemic and supraspinal, but not spinal, opiates suppress allodynia in a rat neuropathic pain model. *Neurosci Lett* 1995;199:111-114.

Leffler A, Frank G, Kistner K, et al. Local anesthetic-like inhibition of voltage-gated Na^+ channels by the partial μ-opioid receptor agonist buprenorphine. *Anesthesiology* 2012;116:1335-1346.

Lema MJ, Foley KM, Hausheer FH. Types and epidemiology of cancer-related neuropathic pain: the intersection of cancer pain and neuropathic pain. *The Oncologist* 2010;15(suppl 2):3-8.

Lemberg K, Kontinen VK, Viljakka K, Kylanlahti I, Yli-Kauhaluoma J, Kalso E. Morphine, oxycodone, methadone and its enantiomers in different models of nociception in the rat. *Anesth Analg* 2006;102:1768-1774.

Leonard GDm Wright MA, Quinn MG, et al. Survey of ocaliplatin-associated neurotoxicity using an interview-based questionnaire in patients with metastatic colorectal cancer. *BMC Cancer* 2005;5:116.

Leong ML, Gu M, Speltz-Paiz R, et al. Neuronal loss in the rostral ventromedial medulla in a rat model of neuropathic pain. *J Neurosci* 2011;31:17028-17039.

Leppert W. Tramadol as an analgesic for mild to moderate cancer pain. *Pharmacol Rep* 2009;61:978-992.

Leppert W. Pain Management in patients with cancer: focus on opioid analgesics. *Curr Pain Headache Rep* 2011;15:271-279.

Leung L, Cahill CM. TNF-alpha and neuropathic pain – a review. *J Neuroinflammation* 2010;7:27.

Li CY, Zhang XL, Matthews EA, et al. Calcium channel $\alpha_2\delta_1$ subunit mediates spinal hyperexcitability in pain modulation. *Pain* 2006;125(1-2):20-34.

Li H, Graber KD, Jin S, McDonald W, Barres BA, Prince DA. Gabapentin decreases epileptiform discharges in a chronic modell of neocortical trauma. *Neurobiol Dis* 2012;48:429-438.

Li KK, Harris K, Hadi S, et al. What should be the optimal cut points for mild, moderate, and severe pain? *J Palliat Med* 2007;10(6):1338-1346.

Li XY, Ko HG, Chen T, et al. Alleviating neuropathic pain hypersensitivity by inhibiting PKMzeta in the anterior cingulate cortex. *Science* 2010;330:1400-1404.

Li Z, Taylor CP, Weber M, et al. Pregabalin is a potent and selective ligand for α2δ-1 and α2δ-2 calcium channel subunits. *Eur J Pharmacol* 2011;667(1-3):80-90.

Liang DY, Liao G, Wang J, et al. A genetic analysis of opioid-induced hyperlagesia in mice. *Anesthesiology* 2006;104:1054-1062.

Ling B, Authier N, Balayssac D, Eshalier A, Coudore F. Behavioral and pharmacological description of oxaliplatin-induced painful neuropathy in rat. *Pain* 2007;128:225-234.

Lipton RB, Apfel SC, Dutcher JP, et al. Taxol produces a predominantly sensory neuropathy. Neurology 1989;39(3):368-73.

Liu XY, Liu ZC, Sun YG, et al. Unidirectional cross-activation of GPRP by MOR_1D uncouples itch and analgesia induced by opioids. *Cell* 2011;147:447-458.

Lossignol DA, Plehiers B, Body JJ. Gabapentin (Neurontin) and cancer pain: a pilot study. *Rev Med Brux* 2004;25:429-435.

Lotarski SM, Donevan S, El-Kattan A, et al. Anxiolytic-like activity of pregabalin in the Vogel conflict test in α2δ-1 (R217A) and α2δ-2 (R279A) mouse mutants. *J Pharmacol Exp Ther* 2011;338:615-621.

Low Y, Clarke CF, Huh BK. Opioid-induced hyperalgesia: a review of epidemiology, mechanisms and management. *Singapore Med J* 2012;53(5):357-360.

Luger NM, Honore P, Sabino MA, et al. Osteoprotegerin diminishes advanced bone cancer pain. *Cancer Res* 2001;61:4038-4047.

Lunn MP, Hughes RA, Wiffen PJ. Duloxetine for treating painful neuropathy or chronic pain. *Cochrane Datab Syst Rev* 2009 Issue 4. Art No.: CD007115. DOI: 10.1002/14651858.CD007115.pub2.

Luo ZD, Chaplan SR, Higuera ES, et al. Upregulation of dorsal root ganglion (alpha)2(delta) calcium channel subunit and its correlation with allodynia in spinal nerve-injured rats. *J Neurosci* 2001;21:1868-75.

Luo ZD, Calcutt NA, Higuera ES, et al. Injury type-specific calcium channel alpha 2 delta-1 subunit up-regulation in rat neuropathic pain models correlates with antiallodynic effects of gabapentin. *J Pharmacol Exp Ther* 2002;303(3):1199-205.

Lynch 3rd JJ, Wade CL, Zhong CM, Mikusa JP, Honore P. Attenuation of mechanical allodynia by clinically utilizad drugs in a rat chemotherapy-induced neuropathic pain model. *Pain* 2004;110(1-2):56-63.

Lynch ME, Campbell F. Cannabinoids for treatment of chronic non-cancer pain; a systematic review of randomized trials. *Br J Clin Pharmacol* 2011;72(5):735-44.

Lyrica® (pregabalin). Summary of Product Characteristics. Downloaded from the European Commission's Community Register of Medicinal Products for Human Use (http://ec.europa.eu/health/documents/community-register/html/alfregister.htm), (last accessed on January 2013).

Machado M, Cruz LS, Tannus G, et al. Efficacy of clodronate, pamidronate, and zoledronate in reducing morbidity and mortality in cancer patients with bone metastasis: a meta-analysis of randomized clinical trials. *Clin Ther* 2009;31:962-979.

Mahn F, Hullemann P, Gockel U, et al. Sensory symptom profiles and co-morbidities in painful radiculopathy. *PLoS ONE* 2011;6:e18018.

Mailis A, Taenzer P. Evidence-based guideline for neuropathic pain interventional treatments: spinal cord stimulation, intravenous infusions, epidural injections and nerve blocks. *Pain Res Manag* 2012;17(3):150-8.

Malmberg AB, Yaksh TL. Antinociceptive actions of spinal non-steroidal anti-inflammatory agents on the formalin test in the rat. *J Pharmacol Exp Ther* 1992;263(1):136-146.

Malmberg AB, Yaksh TL. Hyperalgesia mediated by spinal glutamate or substance P receptor blocked by spinal cyclooxygenase inhibition. *Science* 1992b;257:1276-1279.

Maltoni M, Scarpi E, Modonedi C, et al. A validation study of the WHO analgesic ladder: a two-step vs three-step strategy. *Support Care Cancer* 2005;13:888-894.

Manas A, Ciria JP, Fernandez MC, et al. Post hoc analysis of pregabalin vs. non-pregabalin treatment in patients with cancer-related neuropathic pain: better pain relief, sleep and physical health. *Clin Transl Oncol* 2011;13(9):656-663.

Manas A, Monroy JL, Ramos AA, et al. Prevalence of neuropathic pain in radiotherapy oncology units. *Int J Radiation Oncology Biol Phys* 2011b;81(2):511-520.

Maneuf YP, Hughes J, McKnight AT. Gabapentin inhibits the substance P-facilitated K^+-evoked release of [3H]glutamate from rat caudal trigeminal nucleus slices. *Pain* 2001;93:191-6.

Manfredi PL, Borsook D, Chandler SW, Payne R. Intravenous methadone for cancer pain unrelieved by morphine and hydromorphone: clinical observations. *Pain* 1997;70:99-101.

Manfredi PL, Gonzales GR, Sady R, Chandler S, Payne R. Neuropathic pain in patients with cancer. *J Palliat Care* 2003;19(2):115-8.

Mangiacavalli S, Corso A, De Amici M, et al. Emergent T-helper 2 profile with high interleukin-6 levels correlates with the appearance of bortezomib-induced neuropathic pain. *Br J Haematol* 2010;149:916-918.

Mannino R, Coyne P, Swainey C, Hansen LA, Lyckholm L. Methadone for cancer-related neuropathic pain: a review of th eliterature. *J Opioid Manag* 2006;2:269-276.

Mantyh P. Bone cancer pain: causes, consequences and therapeutic opportunities. *Pain* 2013 [Epub ahead of print].

Mantyh PW, Clohisy DR, Koltzenburg M, Hunt SP. Molecular mechanisms of cancer pain. *Nat Rev Cancer* 2002;2(3):201-9.

Mantyh PW, Koltzenburg M, Mendell LM, Tive L, Shelton DL. Antagonism of nerve-growth factor-TrkA signaling and the relief of pain. *Anesthesiology* 2011;115:189-204.

Mao J. Translational pain research: bridging the gap between basic and clinical research. *Pain* 2002;97:183-187.

Mao J. Opioid-induced abnormal pain sensitivity: implications in clinical opioid therapy. *Pain* 2002b;100:213-217.

Mao J, Price DD, Phillips LL, Lu J, Mayer DJ. Increases in protein kinase C gamma immunoreactivity in the spinal cord dorsal horn of rats with painful mononeuropathy. *Neurosci Lett* 1995;198:75-78.

Mao J, Price D, Mayer D. Mechanisms of hyperalgesia and morphine tolerance: a current review of their possible interactions. *Pain* 1995b;62:258-274.

Mao J, Price DD, Mayer DJ. Experimental mononeuropathy reduces the anti-nociceptive effects of morphine: implications for common intracellular mechanisms involved in morphine tolerance and neuropathic pain. *Pain* 1995b;61:353-364.

Marais E, Klugbauer N, Hofmann F. Calcium channel $\alpha_2\delta$ subunits: structure and gabapentin binding. *Mol Pharmacol* 2001;59(5):1243-1248.

Marchand F, Alloui A, Pelissier T, et al. Evidence for an antihyperalgesic effect of venlafaxine in vincristine-induced neuropathy in rat. *Brain Res* 2003;980(1):117-20.

Marchand F, Perretti M, McMahon SB. Role of the immune system in chronic pain. *Nat Rev Neurosci* 2005;6:521-532.

Marchettini P. The burning case of neuropathic pain wording. *Pain* 2005;114:313-314.

Marchettini P. More on pain semantics. *Eur J Pain* 2008;12:251.

Marencak J, Cossons NH, Darekar A, Mills IW.Investigation of the clinical efficacy and safety of pregabalin alone or combined with tolterodine in female subjects with overactive bladder. *Neurourol Urodyn* 2011;30:75-82.

Marinangeli F, Ciccozzi A, Leonardis M, et al. Use of strong opioids in advanced cancer pain: a randomized trial. *J Pain Symptom Manage* 2004;27:409-416.

Markus H, Pomeranz B, Krushelnycky D. Spread of saphenous somatotopic projection map in spinal cord and hypersensitivity of the foot after chronic denervation in adult rat. *Brain Res* 1984;296:27-39.

Martin LE, Hagen NA. Neuropathic pain in cancer patients: mechanisms, syndromes, and clinical controversies. *J Pain Symptom Manage* 1997;14(2):99-117.

Martin TJ, Eisenach JC. Pharmacology of opioid and nonopioid analgesics in chronic pain states. *J Pharmacol Exp Ther* 2001;299(3):811-817.

Martinez-Lavin M, Lopez S, Medina M, Nava A. Use of the leeds assessment of neyropathic symptoms and signs questionnaire in patients hith fibromyalgia. *Semin Arthritis Rheum* 2003;32:407-411.

Martinez-Zapata MJ, Roque M, Alonso-Coello P, Catala E. Calcitonin for metastatic bone pain. Cochrane Database Syst Rev 2006;(3):CD003223.

Massin EA, Hunt L, Gem JM, Boulton AJ. A novel approach to the diagnosis and assessment of symptomatic diabetic neuropathy. *Pain* 1989;38(1):25-28.

Matsumoto M, Inoue M, Hald A, Xie W, Ueda H. Inhibition of paclitaxel-induced A-fiber hypersensitization by gabapentin. *J Pharmacol Exp Ther* 2006;318(2):735-40.

Matsumura S, Kunori S, Mabuchi T, et al. Impairment of CaMKII activation and attenuation of neuropathic pain in mice lacking NR2B phosphorylated at Tyr1472. *Eur J Neurosci* 2010;32:798-810.

Matsuoka H, Makimura C, Loyama A, et al. Pilot study of duloxetine for cancer patients with neuropathic pain non-responsive to pregabalin. *Anticancer Res* 2012;32(5):1805-1809.

Matthews EA, Dickenson AH. Effects of spinally delivered N- and P-type voltage-dependent calcium channel antagonists on dorsal horn neuronal responses in a rat model of neuropathy. *Pain* 2001;92:235-46.

Mattia C, Coluzzi F. Tramadol: focus on musculoskeletal and neuropathic pain. *Minerva Anaesthesiol* 2005;71:565-584.

Max MB. Thirteen consecutive well designed randomized trials show that antidepressants reduce pain in diabetic neuropathy and post-herpetic neuralgia. P*ain Forum* 1995;4:248-253.

Max MB. Clarifying the definition of neuropathic pain. *Pain* 2002;96:406-407.

Max MB, Schafer SC, Culnane M, Dubner R, Gracely RH. Association of pain relief with drug side-effects in postherpetic neuralgia: a single dose study of clonidine, codeine, ibuprofen and placebo. *Clin Pharmacol Ther* 1988;43:363-371.

McClelland D, Evans R, Barkworth L, Martin D, Scott R. A study comparing the actions of gabapentin and pregabalin on the electrophysiological properties of cultures DRG neurons from neonatal rats. *BMC Pharmacology* 2004;4:14.

McGuire DB. Assessment of pain in cancer inpatients using the McGill Pain Questionnaire. *Oncol Nurs Forum* 1984;11(6):32-37.

McInnes C. Cancer ward. *New Society* 1976;36:232-234.

McMahon SB, Malcangio M. Current challenges in glia-pain biology. *Neuron* 2009;64:46-54.

McNicol E, Strassels SA, Goudas L, Lau J, Carr DB. NSAIDs or paracetamol, alone or combined with opioids, for cancer pain. *Cochrane Database Syst Rev* 2005;1:CD005180.

McQuay HJ. Opioid use in chronic pain. *Acta Anaesthesiol Scand* 1997;41:175-183.

McQuay HJ. Jadad AR, Carroll D, et al. *Anaesthesia* 1992;47:757-767.

McQuay HJ. Tramer M, Nye BA, et al. A systematic review of antidepressants in neuropathic pain. *Pain* 1996;68:217-227.

Melzack R, Terrence C, Fromm G, Amsel R. Trigeminal neuralgia and atypical facial pain: use of the McGill Pain Questionnaire for discrimination and diagnosis. *Pain* 1986;27(3):297-302.

Melzack R. The short-form McGill Pain Questionnaire. *Pain* 1987;30:191-197.

Mendis V. Role of tapentadol in pain management. *Br J Hosp Med (Lond)* 2012;73(3):143-7.

Mense S. Anatomy of nociceptors. In: Science of Pain. Basbaum AI and Bushnell CM (eds), Elsevier Publishing, 2009, pp 11-41.

Mercadante S. Malignant bone pain: pathophysiology and treatment. *Pain* 1997;69:1-18.

Mercadante S. Pain treatment and outcomes for patients with advanced cancer who receive follow-up care at home. *Cancer* 1999;85:1849-1858.

Mercadante S. Pharmacotherapy for breakthrough cancer pain. *Drugs* 2012;72(2):181-190.

Mercadante S. Oral transmucosal fentanyl citrate for breakthrough pain treatment in cancer patients. *Exp Opin Pharmacother* 2012b;13(6):873-878.

Mercadante S, Arcuri E, Tirelli W, et al. Amitryptiline in neuropathic cancer patients on morphine therapy: a randomized, placebo-controlled, double-blind, crossover study. *Tumori* 2002;88:239-242.

Mercadante S, Arcuri E, TirelliW, Casuccio A. Analgesic effect of intravenous ketamine in cancer patients on morphine therapy: a randomized, controlled, double-blind, cross-over, double-dose study. *J Pain Symptom Manage* 2000;20:246-252.

Mercadante S, Armata M, Salvaggio L. Pain characteristics of advanced lung cancer patients referred to a palliative care service. *Pain* 1994;59:141-145.

Mercadante SL, Berchovich M, Casuccio A, Fulfaro F, Mangione S. A prospective randomized study of corticosteroids as adjuvant drugs to opioids in advanced cancer patients. *Am J Hosp Palliat Care* 2007;24:13-19.

Mercadante S, Bruera E. Opioid switching. A systematic and critical review. *Cancer Treat Rev* 2006;32:304-315.

Mercadante S, Caraceni A. Conversion ratios for opioid switching in the treatment of cancer pain: a systematic review. *Palliat Med* 2011;25(5):504-515.

Mercadante S, Fulfaro F. Management of painful bone metastases. *Curr Opin Oncol* 2007;19(4):308-14.

Mercadante S, Fulfaro F, Casuccio A, Barresi L. Investigation of an opioid response categorization in advanced cancer patients. *J Pain Symptom Manage* 1999.18:347-352.

Mercadante S, Maddaloni S, Roccella S, Salvaggio L. Predictive factors in advanced cancer pain treated only by analgesics. *Pain* 1992;50:151-155.

Mercadante S, Portenoy RK. Opioid poorly-responsive cancer pain. Part 1: clinical considerations. *J Pain Symptom Manage* 2001;21:144-150.

Mercadante S, Portenoy RK. Opioid poorly-responsive cancer pain. Part 2: basic mechanisms that could shift dose response for analgesia. *J Pain Symptom Manage* 2001;21(3):255-64.

Mercadante S, Porzio G, Aielli F, et al. The effects of low doses of pregabalin on morphine analgesia in advanced cancer patients. *Clin J Pain* 2013;29(1):15-9.

Mercadante S, Porzio G, Ferrera P, et al. Sustained-release oral morphine versus transdermal fentanyl and oral methadone in cancer pain management. *Eur J Pain* 2008;12(8):1040-1046.

Mercadante S, Gebbia V, David F, et al. Tools for identifying cancer pain of predominantly neuropathic origin and opioid responsiveness in cancer patients. *J Pain* 2009;10:594-600.

Mercadante S, Salvaggio L, Dardanoni G, Agnello A, Garofalo S. Dextropropoxyphene versus morphine in opioid naive cancer patients with pain. *J Pain Symptom Manage* 1998;15:76-81.

Mercadante S, Villari P, Fulfaro F. Gabapentin for opioid-related muoclonus in cnancer patients. *Support Care Cancer* 2001;9:185-187.

Merskey H, Albe-Fessard D, Bonica JJ, et al. Pain terms: a list with definitions and notes on usage. Recommended by the IASP subcommittee on taxonomy. Pain 1979;6:249-252.

Meuser T, Pietruck C, Radbruch L, Stute P, Lehmann KA, Grond S. Symptoms during cancer treatment following WHO-guidelines: a longitudinal follow-up study of symptom prevalence, severity and etiology. *Pain* 2001;93:247-257.

Meyer-Rosenberg K, Kvarnstrom A, Kinnman E, Gordh T, Nordfors LO, Kristofferson A. Peripheral neuropathic pain – a multidimensional burden for patients. *Eur J Pain* 2001;5:379-389.

Mhaskar R, Redzepovic J, Wheatley K, et al. Bisphosphonates in multiple myeloma. *Cochrane Database Syst Rev* 2010;3:CD003188.

Micheva KD, Taylor CP, Smith SJ. Pregabalin reduces the release of synaptic vesicles from cultured hippocampal neurons. *Mol Pharmacol* 2006;70:467-76.

Mick G, Correa-Illanes G. Topical pain management with the 5% lidocaine medicated plaster--a review. *Curr Med Res Opin.* 2012;28(6):937-51.

Mico JA, Prieto R. Elucidating the mechanism of action of pregabalin. *CNS Drugs* 2012;26(8):637-648.

Middlemiss T, Laird BJA, Fallon MT. Mechanisms of cancer-induced pain. *Clin Oncol* 2011;387-392.

Miguel R. Interventional treatment of cancer pain: the fourth step in the World Health Organization analgesic ladder? *Cancer Control* 2000;7(2):149-156.

Mika J, Obara I, Przewlocka B. The role of nociception and dynorphin in chronic pain: implications of neuro-glial interaction. *Neuropeptides* 2011;45:247-261.

Miletic G, Sullivan KM, Dodson, AM, Lippitt JA, Schneider JA, Miletic V. Changes in calcineurin message, enzyme activity and protein content in the spinal dorsal horn are associated with chronic constriction injury of the rat sciatic nerve. *Neuroscience* 2011;188:142-147.

Miljanich G, Rauck R, Saulino M. Spinal mechanisms of pain and analgesia. *Pain Pract* 2013;13:114-130.

Miller JL, Hagemann TM. Use of pure opioid antagonists for management of opioid-induced pruritus. *Am J Health Syst Pharm* 2011;68(15):1419-25.

Mintra R, Jones S. Adjuvant analgesics in cancer pain: a review. *Am J Hosp Palliat Care* 2010;29(1):70-79.

Miser AW, Dothage JA, Wesley RA, Miser JS. The prevalence of pain I a pediatric and young adult cancer population. *Pain* 1987;29:7-83.

Mishra S, Bhatnagar S, Goyal GN, et al. A comparative efficacy of amitriptylline, gabapentin, and pregabalin in neuropathic cancer pain: a prospective randomized double-blind, placebo-controlled study. *Am J Hosp Palliat Care* 2012;29(3):177-1832.

Mishra SH, Bhatnagar S, Gupta D, et al. Management of neuropathic cancer pain following WHO analgesic ladder: a prospective study. *Am J Hosp Palliat Care* 2009;25(6):447-451.

Mitchell AC, Fallon MT. A single infusion of intravenous ketamine improves pain relief in patients with critical limb ischaemia: results of a double-blind, randomized, controlled trial. *Pain* 2002;97:275-281.

Molina MA, Sitja-Arnau M, Lemoine MG, Frazier ML, Sinicrope FA. Increased cyclooxygenase-2 expression in human pancreatic carcinomas and cell lines: growth inhibition by nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *Cancer Res* 1999;59:4356-4362.

Moore BA, Stewart TM, Hill C, et al. TNBS ileitis evokes hyperexcitability and changes in ionic membrane properties of nociceptive DRG neurons. *Ann J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 2002;282(6):G1045-G1051.

Moore RA. What Works for whom? Determining the efficacy and harm of treatments for pain. Pain 2013 [Epub ahead of print]

Moore RA, Derry S, Wiffen PJ. Challenges in design and interpretation of chronic pain trials. *Br J Anaesth* 2013;111(1):38-45.

Moore RA, Straube S, Aldington D. Pain measures and cut-offs – no worse than mild pain as a simple, universal outcome. *Anaesthesia* 2013;68:400-412.

Moore RA, Straube S, Eccleston C, et al. Estimate at your peril: imputation methods for patient withdrawal can bias efficacy outcomes in chronic pain trials using responder analyses. *Pain* 2012;153:265-268.

Moore RA, Straube S, Wiffen PJ, et al. Pregabalin for acute and chronic pain in adults. *Cochrane Database Syst Rev* 2009;8(3):CD007076.

Moore RA, Wiffen PJ, Derry S, McQuay HJ. Gabapentin for chronic neuropathic pain and fibromyalgia in adults. *Cochrane Database Syst Rev* 2011;(3):CD007938. doi: 10.1002/14651858.CD007938.pub2.

Morgan D, Cook CD, Smith MA, Picker MJ. An examination of the interactions between the antinociceptive effects of morphine and various mu-opioids: the role of intrinsic efficacy and stimulus intensity. *Anesth Analg* 1999;88:407-413.

Morita T, Tsunoda J, Inoue S, Chiara S. Contributing factors to physical symptoms in terminally-ill cancer patients. *J Pain Symptom Manage* 1999;18:338-346.

Morley JS, Bridson J, Nash TP, Miles JB, White S, Makin MK. Low-dose methadone has an analgesic effect in neuropathic pain: a double-blind randomized controlled crossover trial. *Palliat Med* 2003;17:576-587

Morley JS, Watt JWG, Wells JC, Miles JB, Finnegan MJ, Leng J. Methadone in pain uncontrolled by morphine. *Lancet* 1993;342:1243.

Moulin D. Use of methadone for neuropathic pain. Pain Res Manage 2003;8:131-132.

Moulin DE, Clark AJ, Gilron I, et al. Pharmacological management of chronic neuropathic pain: consensus statement and guidelines from the Canadian Pain Society. *Pain Res Manage* 2007;12:13-21.

Moulin DE, Iezzy A, Amireh R, Sharpe WKJ, Boyd D, Merskey H. Randomised trial of oral morphine for chronic non-cancer pain. *Lancet* 1996;347:143-147.

Moulin DE, Palma D, Watling C, Schulz V. Methadone in the management of intractable neuropathic noncancer pain. *Can J Neurol Sci* 2005;32:340-43.

Moulin DE, Richarz U, Wallace M, Jacobs A, Thipphawong J. Efficacy of the sustained-release hydromorphone in neuropathic pain management: pooled analysis of thre open-label studies. *J Pain Palliat Care Pharmacother* 2010;24:200-212.

Moulton EA, Elman I, Pendse G, Schmahmann J, Becerra L, Borsook D. Aversion-related circuitry in the cerebellum: responses to noxious heat and unpleasant images. *J Neurosci* 2011;31:3795-3804.

Mystakidou K, Befon S, Kouskouni E, et al. From codeine to transdermal fentanyl for cancer pain control: a safety and efficacy clinical trial. *Anticancer Res* 2001;21:2225-2230.

Mystakidou K, Parpa E, Tsilika E, Pathiaki M, Galanos A, Vlahos L. Comparison of pain quality descriptors in cancer patients with nociceptive and neuropathic pain. *In Vivo* 2007;21(1):93-7.

Nabal M, Librada S, Redondo M, Pigni A, Brunelli C, Caraceni A. 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(4):305-312.

Nadler RB, Koch AE, Calhoun EA, et al. IL-β and TNF-α in prostatic secretions are indicators in the evaluation of men with chronic prostatitis. *J Urol* 2000;164:214-218.

Nakamura H, Hasegawa M, Minami K, et al. Differential activation of the μ-opioid receptor by oxycodone and morphine in pain-related brain regions in a bone cancer pain model. *Br J Pharmacol* 2013;168:375-388.

Naleschinscki D, Baron R, Miaskowski C. Identification and treatment of neuropathic pain in patients with cancer. *Pain* 2012;2:1-4.

Narita M, Oe K, Kato H, et al. Implication of spinal protein kinase C in the suppression of morphine-induced rewarding effect under a neuropathic pain-like state in mice. *Neuroscience* 2004;125:545-551.

National Comprehensive Cancer Network. Adult Cancer Pain. Version 1.2013. Available at: www.nccn.org.

National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE). Neuropathic pain – pharmacological management. Clinical Guideline 96. London: NICE 2010.

Nauta HJ, Soukup VM, Fabian RH, et al. Punctate midline myelotomy for the relief of visceral cancer pain. *J Neurosurg* 2000;92:125-130.

Nicholson B. Differential diagnosis: nociceptive and neuropathic pain. *Am J Manage Care* 2006;12:S256-S262.

Nicholson BD. Evaluation and treatment of central pain syndromes. *Neurology* 2004;62(suppl 2):S30-S36.

Nielsen CK, Ross FB, Lotfipour S, Saini KS, Edwards SR, Smith MT. Oxycodone and morphine have distinctly different pharmacological profiles: radioligand binding and behavioural studies in two rat models of neuropathic pain. *Pain* 2007;132:289-300.

Nielsen OS, Munro AJ, Tannock IF. Bone metastases: pathophysiology and management policy. *J Clin Oncol* 1991;9:509-524.

Niikura K, Narita M, Butelman ER, Kreek MJ, Suzuki T. Neuropathic and chronic pain stimuli downregulate central mu-opioid and dopaminergic transmission. *Trends Pharmacol Sci* 2010;31:299-305.

Nikcevich DA, Grothey A, Sloan JA, et al. Effect of intravenous calcium and magnesium (IV Ca, Mg) on oxaliplatin-induced sensory neurotoxicity in adjuvant colon cancer: results of the phase III, placebo-controlled, double-blind NCCTG trial N04C7. *J Clin Oncol* 2008;26(Suppl 15):p4009. [abstract].

Nitzan-Luques A, Devor M, Tal M. Genotype-selective phenotypic switch in primary afferent neurons contributes to neuropathic pain. *Pain* 2011;152:2412-2426.

Nishihara M, Arai YCP, Yamamoto Y, et al. Combinations of Low-Dose Antidepressants and Low-Dose Pregabalin as Useful Adjuvants to Opioids for Intractable, Painful Bone Metastases. *Pain Physician* 2013;16:E547-E552.

Norcini M, Vivoli E, Galeotti N, Bianchi E, Bartolini A, Ghelardini C. Supraspinal role of protein kinase C in oxaliplatin-induced neuropathy in rat. *Pain* 2009;146:141-147.

Nozaki C, Vergnano AM, Filliol D, et al. Zinc alleviates pain through high-affinity binding to the NMDA receptor NR2A subunit. *Nat Neurosci* 2011;14:1017-1022.

Nozaki-Taguchi N, Chaplan SR, Higuera ES, Ajakwe RC, Yaksh TL. Vincristine-induced allodynia in the rat. *Pain* 2001;93(1):69-75.

Nunez Olarte JM. Oxycodone and the challenge of neuropathic cancer pain: a review. *Oncology* 2008;74:83-90.

Nurgalieva Z, Xia R, Liu CC, et al. Risk of chemotherapy-induced peripheral neuropathy in large population-based cohorts of elderly patients with breast, ovarian, and lung cancer. *Am J Ther* 2009;115:4807-4818.

O'Brien EM, Staud RM, Hassinger AD, et al. Patient-centered perspective on treatment outcomes in chronic pain. *Pain Med* 2010;11:6-15.

O'Connor AB. Neuropathic pain: a review of the quality of life impact, costs and cost-effectiveness of therapy. *Pharmacoeconomics* 2009;27(2):95-112.

O'Connor AB, Dworkin RH. Treatment of neuropathic pain: an overview of recent guidelines. *Am J Med* 2009;122(10A):S22-S32.

Ogawa S, Satoh J, Arakawa A, Yoshiyama T, Suzuki M. Pregabalin treatment for neuropathic pain: a review of safety data from randomized controlled trials conducted in Japan and in the West. *Drug Saf* 2012;35(10):793-806.

Ohnami S, Tanabe M, Shinohara S, Takasu K, Kato A, Ono H. Role of voltage-dependent calcium Chanel subtypes In spinal long-term potentiation of C-fiber-evoked field potentials. *Pain* 2011;152:623-631.

Okon T. Ketamine: an introduction for the pain and palliative medicine physician. *Pain Physician* 2007;10:493-500.

Oldenmenger WH, SillevisSmitt PA, van Dooren S, Stoter G, van der Rijt CC. A systematic review on barriers hindering adequate cancer pain management and interventions to reduce them: a critical appraisal. *Eur J Cancer* 2009;45:1370-80.

Olson TH, Riedl MS, Vulchanova L, Ortiz-Gonzalez XR, Elde R. An acid sensing ion channel (ASIC) localizes to small primary afferent neurons in rats. *Neuroreport* 1998;9:1109-1113.

Ong EC. Controlled-release oxycodone in the treatment of neuropathic pain of nonmalignant and malignant causes. *Oncology* 2008;74:72-75.

Pabbidi RM, Yu SQ, Peng S, Khardori R, Pauza ME, Premkumar LS. Influence of TRPV1 on diabetes-induced alterations in thermal pain sensitivity. *Mol Pain* 2008;4:9.

Page GG, Ben-Eliyahu S. The immune-suppressive nature of pain. *Semin Oncol Nurs* 1997;13(1):10-15.

Paice JA. Mechanisms and management of neuropathic pain in cancer. *J Support Oncol* 2003;1:107-120.

Pan YX, Xu J, Moskowitz HS, Xu M, Pasternak GW. Identification of four novel exon 5 splice variants of the mouse μ-opioid receptor gene: functional consequences of C-terminal splicing. *Mol Pharmacol* 2005;68:866-875.

Parks EL, Geha PY, Baliki MN, Katz J, Scnitzer TJ, Apkarian AV. Brain activity for chronic knee osteoarthritis: dissociating evoked from spontaneous pain. *Eur J Pain* 2011; 15:843:e1-e14.

Pascual D, Goicoechea C, Burgos E, Martin MI. Antinociceptive effects of three common analgesic drugs on peripheral neuropathy induced by paclitaxel in rats. *Pharmacol Biochem Behav* 2010;95:331-337.

Pasternak GW. Molecular insights into mu opioid pharmacology: from the clinic to the bench. *Clin J Pain* 2010;26(suppl 10):S3-S9.

Pasternak GW. Preclinical pharmacology and opioid combinations. *Pain Med* 2012;13:S4-S11.

Patt RB, Ellison NM. Breakthrough pain in cancer patients: characteristics, prevalence, and treatment. *Oncology* 1998;12(7):1035-46; discussion 1049-52.

Pavlakis N, Schmidt RL, Stockler MR. Bisphosphonates for advanced prostate cancer. *Cochrane Database Syst Rev* 2005;3:CD003474.

Payne R. Anatomy, physiology, and neuropharmacology of cancer pain. *Med Clin North Am* 1987;71(2):153-167.

PelhamA, Lee MA, Regnard CB. Gabapentin for coeliac plexus pain. *Palliat Med* 2002;16:355-356.

Pelissier T, Laurido C, Kramer V, Hernandez A, Paeile C. Antinociceptive interactions of ketamine with morphine or methadone in mononeuropathic rats. *Eur J Pharmacol* 2003;477:23-28.

Peng P, Xi Q, Xia S, et al. Pregabalin attenuates docetaxel-induced neuropathy in rats. *J Huazhong Univ Sci Technol* [Med Sci] 2012;32(4):586-590.

Perry VH, Hume DA, Gordon S. Immunohistochemical localization of macrophages and microglia in the adult and developing mouse brain. *Neuroscience* 1985;15:313-326.

Perucca E. Clinically relevant drug interactions with antiepileptic drugs. *Br J Clin Pharmacol* 2006;61(3):246-255.

Peters CM, Ghilardi JR, Keyser CP, et al. Tumor-induced injury of primary afferent sensory nerve fibers in bone cancer pain. *Exp Neurol* 2005;193:85-100.

Petrenko AB, Yakamura T, Baba H, Shimoji K. The role of N-methyl-D-aspartate (NMDA) receptors in pain: a review. *Anesth Analg* 2003;97:1108-1116.

Petzke F, Radbruch L, Zech D, Loick G, Grond S. Temporal presentation of chronic cancer pain: transitory pains on admission to a multidisciplinary pain clinic. *J Pain Symptom Manage* 1999;17:391-401.

Pezet S, McMahon SB. Neurotrophins: mediators and modulators of pain. *Annu Rev Neurosci* 2006;29:507-538.

Pfau DB, Klein T, Putzer D, Pogatzki-Zahn EM, Treede RD, Magerl W. Analysis of hyperalgesia time courses in humans after painful electrical high-frequency stimulation identifies a possible transition from early to late LTP-like pain plasticity. *Pain* 2011;152:1532-1539.

Piano V, Schalkwijk A, Burgers J, et al. Guidelines for neuropathic pain management in patients with cancer: a European survey and comparison. *Pain Practice* 2013;13(5)349-357.

Piano V, Verhagen S, Schalkwijk A, et al. Diagnosing neuropathic pain in patients with cancer: comparative analysis of recommendations in national guidelines from European countries. *Pain Practice* 2013a [Epub ahead of print].

Piano V, Verhagen S, Schalkwijk A, et al. Treatment for neuropathic pain in patients with cancer: comparative analysis of recommendations in national clinical practice guidelines from European countries. Pain Practice 2013b [Epub ahead of print]

Piaton G, Gould RM, Lubetzki C. Axon-oligodendrocyte interactions during developmental myelination, demyelination and repair. *J Neurochem* 2010;1243-1260.

Pierce DM, Shipstone E. Pharmacology update: tapentadol for neuropathic pain. *Am J Hosp Palliat Care* 2012;29(8):663-6.

Pittler MH, Ernst E. Complementary therapies for neuropathic and neuralgic pain: systematic review. *Clin J Pain* 2008;24(8):731-3.

Piyapolrungroj N, Li C, Bockbrader H, et al. Mucosal uptake of gabapentin (Neurontin) vs pregabalin in the small intestine. *Pharm Res* 2001;18(8):1126-1130.

Plante GE, VanItallie TB. Opioids for cancer pain: the challenge of optimizing treatment. *Metabol Clin Exp* 2010;59(Supp 1):S47-S52.

Ploner M, Lee MC, Wiech K, Bingel U, Tracey I. Flexible cerebral connectivity patterns subserve contextual modulations of pain. *Cereb Cortex* 2011;21:719-726.

Polomano RC, Bennett GJ. Chemotherapy-evoked painful peripheral neuropathy. *Pain Med* 2001;2(1):8-14.

Polomano RC, Farrar T. Pain and neuropathy in cancer survivors. *Am J Nurs* 2006;106(Suppl 2):39-47.

Poon RT, Fan ST, Wong J. Clinical implications of circulating angiogenic factors in cancer patients. *J Clin Oncol* 2001;19:1207-1225.

Porreca F, Tang QB, Bian D, Riedl M, Elde R, Lai J. Spinal opioid mu receptor expression in lumbar spinal cord of rats following nerve injury. *Brain Res* 1998;795:197-203.

Portenoy RK. Cancer pain: pathophysiology and syndromes. *Lancet* 1992;339:1026-1031.

Portenoy RK, Foley KM. Chronic use of opioid analgesics in non-malignant pain: report of 38 cases. *Pain* 1986;25:171-186.

Portenoy RK, Foley KM, Inturrisi CE. The nature of opioid responsiveness and its implications for neuropathic pain: new hypotheses derived from studies of opioid infusions. *Pain* 1990;43:273-286.

Portenoy RK, Miransky J, Thaler HT, et al. Pain in ambulatory patients with lung or colon cancer. Prevalence, characteristics, and effect. *Cancer* 1992;70:1616-1624.

Portenoy RK, Payne D, Jacobsen P. Breakthrough pain: characteristics and impact in patients with cancer pain. *Pain* 1999;81(1-2):129-134.

Porter J, Jick H. Addiction rare in patient treated with narcotics. *N Engl J Med* 1980;302:123.

Potter J, Higginson IJ. Pain experienced by lung cancer patients: a review of prevalence, causes and pahtophysiology. *Lung Cancer* 2004;43:247-257.

Potter J, Higginson IJ, Scadding JW, Quigley C. Identifying neuropathic pain in patients with head and neck cancer: Use of the Leeds Assessment of Neuropathic Symptoms and Signs Scale. *J R Soc Med* 2003;96:379-383.

Povedano M, Gascon J, Galvez R, Ruiz M, Rejas J. Cognitive function impairment in patients with neuropathic pain under standard conditions of care. *J Pain Symptom Manage* 2007;33(1):78-89.

Pragnell M, De Waard M, Mori Y, Tanabe T, Snutch TP, Campbell KP. Calcium channel β-subunit binds to a conserved motif in the I-II cytoplasmix linker of the α1-subunit. *Nature* 1994;368:67-70.

Prescott SA, Sejnowski TJ, De Koninck Y. Reduction of anion reversal potential subverts the inhibitory control of firing rate in spinal lamina I neurons: towards a biophysical basis for neuropathic pain. *Mol Pain* 2006;2:32.

Price DD, Harkins SW, Rafi A, Price C. A simultaneous comparison of fentanyl's analgesic effects on experimental and clinical pain. *Pain* 1986;24:177-203.

Prommer EE. Ketamine for pain: an update of uses in palliative care. *J Palliat Med* 2012;15(4):474-83.

Pud D, Eisenberg E, Spitzer A, et al. The NMDA receptor antagonist amantadine reduces surgical neuropathic pain in cancer patients: a double-blind, randomized, placebo-controlled trial. *Pain* 1998;75:349-354.

Puke MJ, Wiesenfeld-Hallin Z. The differential effects of morphine and the alpha 2-adrenoreceptor agonists clonidine and dexmedetomidine on the prevention and treatment of experimental neuropathic pain. *Anesth Analg* 1993;77:104-109.

Pusztai L, Mendoza TR, Reuben JM, et al. Changes in plasma levels of inflammatory cytokines in response to paclitaxel chemotherapy. *Cytokine* 2004;25(3):94-102.

Radinsky R. Growth factors and their receptors in metastasis. *Sem Cancer Biol* 1991;2:169-177.

Raja SN, Haythornthwaite JA, Pappagalo M, et al. Opioids versus antidepressants in postherpetic neuralgia: a randomized, placebo-controlled trial. *Neurology* 2002;59:1015-1021.

Raja SN, Meyer RA, Ringkamp M, Cambell JN. Peripheral neural mechanisms of nociception. In: Textbook of pain. Wall PD and Melzack R (eds.), 4th edn, Churchill Livingstone, pp 11-57.

Ramesh G, MacLean AG, Philipp MT. Cytokines and chemokines at the crossroads of neuroinflammation, neurodegeneration, and neuropathic pain. *Mediators Inflamm* 2013;2013:480739. doi: 10.1155/2013/480739.

Ramirez EL. Treatment of acute and chronic focal neuropathic pain in cancer patients with lidocaine 5 % patches. A radiation and oncology department experience. *Supp Care Cancer* 2012 [Epub ahead of print].

Ramos KM, Jiang Y, Svensson CI, Calcutt NA. Pathogenesis of spinally mediated hyperalgesia in diabetes. *Diabetes* 2007;56:1659-1657.

Randinitis EJ, Posvar EL, Alvey CW, Sedman AJ, Cook JA, Bockbrader HN. Pharmacokinetics of pregabalin in subjects with various degrees of renal function. *J Clin Pharmacol* 2003;43:277-83.

Raptis E, Vadalouca A, Stavropoulou E, Argyra E, Melemeni A, Siafaka I. Pregabalin vs. opioids for the treatment of neuropathic cancer pain: a prospective, head-to-head, randomized, open-label study. *Pain Pract* 2013 [Epub ahead of print], DOI 10.1111/papr 12045.

Rassmusen PV, Sindrup SH, Jensen TS, Bach FW. Symptoms and signs in patients with suspected neuropathic pain. *Pain* 2004;110(1-2):461-469.

Rassmusen PV, Sindrup SH, Jensen TS, Bach FW. Therapeutic outcome in neuropathic pain: relationship to evidence of nervous system lesion. *Eur J Neurology* 2004;11:545-553.

Rayment C, Hjermstad MJ, Aass N, et al. Neuropathic cancer pain: prevalence, severity, analgesics and impact from the European Palliative Care Research Collaborative-computerised symptom assessment study. *Palliative Med* 2013;27(8):714-721.

Reeh PW, Steen KH. Tissue acidosis in nociception and pain. *Prog Brain Res* 1996;129:21-38.

Ren K, Dubner R. Interactions between the immune and nervous systems in pain. *Nature Med* 2010;16(11):1267-1276.

Ren W, Palazzo E, Maione S, Neugebauer V. Differential effects of mGluR7 and mGluR8 activation on pain-related synaptic activity in the amygdala. *Neuropharmacology* 2011;61:1334-1344.

Reuben DB, Mor V, Hiris J. Clinical symptoms and length of survival in patients with terminal cancer. *Arch Intern Med* 1988;148:1586-1591.

Reyes-Gibby CC, Khang Morrow P, Buzdar A, Shete S. Chemotherapy-induced peripheral neuropathy as a predictor of neuropathic pain in breast cancer patients previously treated with paclitaxel. *J Pain* 2009;10(11):1146-1150.

Richardson PM, Miao T, Wu D, Zhang Y, Yeh J, Bo X. Responses of the nerve cell body to axotomy. *Neurosurgery* 2009;65:A74-79.

Rigas JR. Taxane-platinum combinations in advanced non-small cell lung cancer: a review. *Oncologist* 2004;9(Suppl 2):16-23.

Ripamonti CI, Bandieri E, Roila F. Management of cancer pain: ESMO clinical practice guidelines. *Ann Oncol* 2011;22(suppl 6):vi69-vi77.

Roberts RE, McLean WG. Protein kinase C isozyme expression in sciatic nerves and spinal cords of experimentally diabetic rats. *Brain Res* 1997;754:147-156.

Rodin BE, Kruger L. Deafferentation in animals as a model for the study of chronic pain: an alternative hypothesis. *Brain Res Rev* 1984;7:213-228.

Rodriguez-Munoz M, Sanchez-Blazquez P, Vicente-Sanchez A, Berrocoso E, Garzon J. The mu-opioids receptor and the NMDA receptor associate in PAG neurons: implications in pain control. *Neuropsychopharmacology* 2012;37(2):338-349.

Rodriguez CZ, Lyras L, Gayoso LO, et al. Cancer-related neuropathic pain in out-patient oncology clinics: a European survey. *BMC Palliative Care* 2013;12(41) doi:10.1186/1472-684X-12-41

Rodriguez RF, Bravo LE, Castro F, et al. Incidence of weak opioids adverse events in the management of cancer pain: a double-blind comparative trial. *J Palliat Med* 2007;10:56-60.

Rolke R, Baron R, Maier C, et al. Quantitative sensory testing in the German Network on Neuropathic Pain (DFNS): standardized protocol and reference values. *Pain* 2006;123:231-243.

Roman C, Saha D, Beauchamp R. TGF-β and colorectal carcinogenesis. *Microsc Res Tech* 2001;52:450-457.

Ronnback L, Hansson E. Are astroglial cells involved in morphine tolerance? *Neurochem Res* 1988;13:87-103.

Rose K, Ooi L, Dalle C, Robertson B, Wood IC, Gamper N. Transcriptional repression of the M channel subunit Kv7.2 in chronic nerve injury. *Pain* 2011;52:742-754.

Rosen LS, Gordon D, Tchekmedyian S, et al. Zoledronic acid versus placebo in the treatment of skeletal metastases in patients with lung cancer and other solid tumors: a phase III, double-blind, randomized trial – the Zoledronic Acid Lung Cancer and Other Solid Tumors Study Group. *J Clin Oncol* 2003;21:3150-3157.

Rosenstock J, Tuchman M, La Moreuax L, Sharma U. Pregabalin for the treatment of painful, diabetic, peripheral neuropathy: a double-blind, placebo-controlled trial. *Pain* 2004;110:628-638.

Ross JR, Goller K. Hardy J, et al. Gabapentin is effective in the treatment of cancer-related neuropathic pain: a prospective, open-label study. J Palliat Med 2005;8:1118-1126.

Ross JR, Waight C, Riley J, Broadley K. Gabapentin: resistant neuropathic pain and malignancy. *Palliat Med* 2001;15:348-349.

Roth T, van Seventer R, Murphy TK. The effect of pregabalin on pain-related sleep interference in diabetic peripheral neuropathy or postherpetic neuralgia: a review of nine clinical trials. *Curr Med Res Opin* 2010;26:2411-2419.

Rowbotham MC, Goli V, Kunz NR, et al. Venlafaxine-extended release in the treatment of painful diabetic neuropathy: a double-blind, placebo-controlled study. *Pain* 2004;110:697-706.

Rowbotham MC, Reisner-Keller LA, Fields HL. Both intravenous lidocaine and morphine reduce the pain of postherpetic neuralgia. *Neurology* 1991;41:1024-1028.

Rowbotham MC, Twilling L, Davies PS, et al. Oral opioid therapy for chronic peripheral and central neuropathic pain. *N Engl J Med* 2003;348(13):1223-1232.

Rowinsky EK. The development and clinical utility of the taxane class of antimicrotubule chemotherapy agents. *Annu Rev Med* 1997;48:353-74.

Rowinsky EK, Eisenhauer EA, Chaudhry V, Arbuck SG, Donehower RC. Clinical toxicities encountered with paclitaxel (TAXOLw). *Semin Oncol* 1993;20(Suppl. 3):1-15.

Ruda MA, Ling QD, Hohmann AG, et al. Altered nociceptive neuronal circuits after neonatal peripheral inflammation. *Science* 2000;289(5479):628-631.

Running A, Turnbeaugh E. Oncology pain and complementary therapy. *Clin J Oncol Nurs* 2011;15(4):374-9.

Ruscheweyh R, Wilder-Smith O, Drdia R, Liu XG, Sandkuhler J. Long-term potentiation in spinal nociceptive pathways as a novel target for pain therapy. *Mol Pain* 2011;7:20.

Saarto T, Wiffen PJ. Antidepressants for neuropathic pain. *Cochrane Database Syst Rev* 2007;4:CD005454.

Sabino MA, Mantyh PW. Pathophysiology of bone cancer pain. *J Support Oncol* 2005;3(1):15-24

Sahenk Z, Barohn R, New P, Mendell JR. Taxol neuropathy. Electrodiagnostic and sural nerve biopsy findings. *Arch Neurol* 1994;51(7):726-9.

Saif MW, Hashmi S. Succesful melioration of oxaliplatin-induced hyperexcitability syndrome with the antiepileptic pregabalin in a patient with pancreatic cancer. *Cancer Chemother Pharmacol* 2008;61:349-354.

Saif MW, Syrigos K, Kaley K, Isufi I. Role of pregabalin in treatment of oxaliplatin-induced sensory neuropathy. *Anticancer Res* 2010;30(7):2927-2933.

Salinsky M, Storzbach D, Munoz S. Cognitive effects of pregabalin in healthy volunteers: a double-blind, placebo-controlled trial. *Neurology* 2010;74:755-761.

Samuelson H, Hedner T. Pain characterization in cancer patients and the analgesic response to epidural morphine. *Pain* 1991;46:3-8.

Sanchez C, Hyttel J. Comparison of the effects of antidepressants and their metabolites on the reuptake of biogenic amines and on receptor binding. *Cell Mol Neurobiol* 1999;19:467-489.

Sanchez-Blazquez P, Gomez-Serranillos P, Garzon J. Agonists determine the pattern of G-protein activation in mu-opiois receptor-mediated supraspinal analgesia. *Brain Res Bull* 2001;54:229-235.

Sandkuhler J. Learning and memory in pain pathways. Pain 2000;88:113-118.

Sandkuhler J. Understanding LTP in pain pathways. *Mol Pain* 2007;3:9.

Sarantopoulos CD. Advances in the therapy of cancer pain: from novel experimental models to evidence-based treatments. *Signa Vitae* 2007;2(Suppl 1):S23-S41.

Sarzi-Puttini P, Vellucci R, Zuccaro SM, Cherubino P, Lablanca R, Fornasari D. The appropriate treatment of chronic pain. *Clin Drug Investig* 2012;32(suppl 1):21-33.

Scassing JW. Clinical examination. Chapter 26. *Hanb Clin Neurol* 2006;81:385-395.

Schmidt R, Schmelz M, Forster C, Ringkamp M, Torebjork E, Handwerker H. Novel classes of responsive and unresponsive C nociceptors in human skin. *J Neurosci* 1995;15:333-341.

Schneggenburger R, Sakaba T, Neher E. Vesicle pools and short-term synaptic depression: lessons from a large synapse. *Trends Neurosci* 2002;25:206-212.

Scholz J, Broom DC, Youn DH, et al. Blocking caspase activity prevents transsynaptic neuronal apoptosis and the loss of inhibition in lamina II of the dorsal horn after peripheral nerve injury. *J Neurosci* 2005;25:7317-7323.

Scholz J, Mannion RJ, Hord DE, et al. A novel tool for the assessment of pain: validation in low back pain. *PLoS Med* 2009;6(4):e1000047.

Scholz J, Woolf CJ. The neuropathic pain triad: neurons, immune cells and glia. *Nat Neurosci* 2007;10:1361-1368.

Schwei MJ, Honore P, Rogers SD, et al. Neurochemical and cellular reorganization of the spinal cord in a murine model of bone cancer pain. *J Neurosci* 1999;19(24):10886-10897.

Schweinhardt P, Glynn C, Brooks J, et al. An fMRI study of cerebral processing of brush-evoked allodynia in neuropathic pain patients. *Neuroimage* 2006;32:256-265.

Scuteri A, Galimberti A, Ravasi M, et al. NGF protects dorsal root ganglion neurons from oxaliplatin by modulating JNK/Sapk and ERK1/2. *Neurosci Lett* 2010;486:141-145.

Seal RP, Wang X, Guan Y, et al. Injury-induced mechanical hypersensitivity requires C-low threshold mechanoreceptors. *Nature* 2009;462:651-655.

Searle RD, Bennett MI, Tennant A. Can neuropathic screening tools be used as outcome measures? *Pain Med* 2011;12:276-281.

Seifer P, Spitznas M. Tumours may be innervated. *Virchows Archiv* 2001;438:228-231.

Seltzer Z, Dubner R, Shir Y. A novel behavioral model of neuropathic pain disorders produced in rats by partial sciatic nerve injury. *Pain* 1990;43:205-218.

Semenchuk MR, Sherman S, Davis B. Double-blind, randomized, controlled trial of bupropion SR for the treatment of neuropathic pain. *Neurology* 2001;57:1583-1588.

Serhan CN, Savill J. Resolution of inflammation: the beginning programs the end. *Nat Immunol* 2005;6:1191-1197.

Serlin RC, Mendoza TR, Nakamura Y, Edwards KR, Cleeland CS. When is cancer pain mild moderate or severe? Grading pain severity by its interference with function. *Pain* 1995;61:277-284.

Shah TH, Moradimehr A. Bupropion for the treatment of neuropathic pain. *Am J Hosp Palliat Care* 2010;27(5):333-6.

Shaiova L. Difficult pain syndromes: bone pain, visceral pain, and neuropathic pain. *Cancer Journal* 2006;12(5):330-340.

Sharma U, Griesing T, Emir B, Young JP Jr. Time to onset of neuropathic pain reduction: a retrospective analysis of data from nine controlled trials of pregabalin for painful diabetic peripheral neuropathy and posteherpetic neuralgia. *Am J Ther* 2010;17:577-585.

Sheinfeld Gorin S, Krebs P, Badr H, et al. Meta-analysis of psychosocial interventions to reduce pain in patients with cancer. *J Clin Oncol* 2012;30(5):539-47.

Shiau C, Xiao W, Bennett GJ. Paclitaxel- and vincristin-evoked painful peripheral neuropathies: loss of epidermal innervation and activation of Langerhans cells. *Exp Neurol* 2006;201:507-514.

Shimoyama M, Tanaka K, Hasue F, Shimoyama N. A mouse model of neuropathic cancer pain. *Pain* 2002;99(1-2):167-74.

Shimoyama M, Tatsuoka H, Ohtori S, Tanaka K, Shimoyama N. Change of dorsal horn neurochemistry in a mouse model of neuropathic cancer pain. *Pain* 2005;114(1-2):221-30.

Shinoda M, Kawashima K, Ozaki N, Asai H, Nagamine K, Sugiura Y. P2X3 receptor mediates heat hyperalgesia in a rat model of trigeminal neuropathic pain. *J Pain* 2007;8:588-597.

Siasu C, Bennett GJ. Dysregulation of neuronal calcium homeostasis in chemotherapy-evoked painful peripheral neuropathy. *Anesth Analg* 2006;102:1485-1490.

SIGN. Control of pain in adults with cancer. Edinburgh: *Scottish Intercollegiate Guidelines Network* publication; 2008.

Sills GJ. The mechanisms of action of gabapentin and pregabalin. *Curr Opin Pharmacol* 2006;6:108-113.

Silver BJ. Platelet-derived growth factor in human malignancy. *Biofactors* 1992;3:217-227.

Silverman S. Opioid induced hyperalgesia: clinical implications for the pain practitioner. *Pain Physician* 2009;12:679-684.

Sindrup SH, Andersen G, Madsen C, Smith T, Brosen K, Jensen TS. Tramadol relieves pain and allodynia in polyneuropathy: a randomized, double-blind, controlled trial. *Pain* 1999;83:85-90.

Sindrup SH, Bach FW, Madsen C, Gram LF, Jensen TS. Venlafaxine versus imipramine in painful polyneuropathy: a randomized, controlled trial. *Neurology* 2003;60:1284-1289.

Sindrup SH, Jensen TS. Efficacy of pharmacological treatments of neuropathic pain: an update and effect related to mechanism of drug action. *Pain* 1999;83:389-400.

Siniscalchi A, Gallelli L, De Sarro G. Effects of topiramate on dysaesthetic pain in a patient with multiple sclerosis. *Clin Drug Invest* 2013;33:151-154.

Sinnott C. Problems recruiting cancer patients to a comparative clinical trial of drug treatments for neuropathic pain in palliative care. *J Pain Symptom Manage* 2002;23:270-272.

Skaper SD, Facci L, Giusti P. Mast cells, glia and neuroinflammation: partners in crime? *Immunology* 2013;Sep 11. doi: 10.1111/imm.12170 [Epub ahead of print].

Skljarevski V, Desaiah D, Zhang Q, et al. Duloxetine for painful diabetic neuropathy and fibromyalgia pain: systematic review of randomized controlled trials. *BMC Neurol* 2008;8:29. doi: 10.1186/1471-2377-8-29.

Smith BH, Lee J, Price C, Baranowski AP. Neuropathic pain: a pathway for care developed by the British Pain Society. *Br J Anaesth* 2013;111(1):73-79.

Smith BH, Torrance N, Bennett MI, Lee AJ. Health and quality of life associated with chronic pain of predominantly neuropathic origin in the community. *Clin J Pain* 2007;23(2):143-149.

Smith EL, Pang H, Cirrincione C, et al. Effect of duloxetine on pain, function and quality of life among patients with chemotherapy-induced painful peripheral neuropathy. *JAMA* 2013;309(13):1359-1367.

Smith EL, Whedon MB, Bookbinder M. Quality improvement of painful peripheral neuropathy. *Semin Oncol Nurs* 2002;18(1):36-43.

Smith H. A comprehensive review of rapid-onset opioids for breakthrough pain. *CNS Drugs* 2012;26(6):509-535.

Smith HS. Opioids and neuropathic pain. *Pain Physician* 2012;15:ES93-ES110.

Smith HS, Meek PD. Pain responsiveness to opioids: central versus peripheral neuropathic pain. *J Opioid Manag* 2011;7(5):391-400.

Sobrero A. Medical Oncology: IROX as second-line therapy for metastatic colorectal cancer. *Nat Rev Clin Oncol* 2009;6:248-250.

Song P, Zhao ZQ. The involvement of glial cells in the development of morphine tolerance. *Neurosci Res* 2001;39:281-286.

Sowa NA, Taylor-Blake B, Zylka MJ. Ecto-5'-nucleotidase (CD73) inhibits nociception by hydrolyzing AMP to adenosine in nociceptive circuits. *J Neurosci* 2010;30:2235-2244.

Springer TA. Complement and the multifaceted functions of VWA and integrin I domains. *Structure* 2006;14:1611-1616.

Stacey BR. Management of peripheral neuropathic pain. *Am J Phys Med Rehabil* 2005;84:S4-S16.

Stacey BR, Swift JN. Pregabalin for neuropathic pain based on recent clinical trials. *Curr Opin Headache Rep* 2006;10:179-184.

Stahl SM, Porreca F, Taylor CP, Cheung R, Thorpe AJ, Clair A. The diverse therapeutic actions of pregabalin: is a single mechanism responsible for several pharmacological activities? *Trends Pharmacol Sci* 2013;34(6):332-339.

Stamboulian S, Choi JS, Ahn HS, et al. ERK1/2 mitogen-activated protein kinase phosphorylates sodium channel Na(v)1.7 and alters its gating properties. *J Neurosci* 2010;30:1637-1647.

Stanfa LC, Sullivan AF, Dickenson AH. Alterations in neuronal excitability and potency of spinal mu, delta and kappa opioids after carrageenan-induced inflammation. *Pain* 1992;50:345-354.

Stannard CF. Opioids for chronic pain: promise and pitfalls. *Curr Opin Support Palliat Care* 2011;5:150-157.

Starr TD, Rojak LJ, Passik SD. Substance abuse in cancer pain. *Curr Pain Headache Rep* 2010;14(4):268-275.

Stewart BH, Kugler AR, Thompson PR, et al. A saturable transport mechanism in the intestinal absorption of gabapentin is the underlying cause of the lack of proportionality between increasing dose and drug levels in plasma. *Pharma Res* 1993;10(2):276-281.

Stoscheck CM, King LE. Role of epidermal growth factor in carcinogenesis. *Cancer Res* 1986;46:1030-1037.

Stute P, Soukup J, Menzel M, et al. Analysis and treatment of different types of neuropathic cancer pain. *J Pain Symptom Manage* 2003;26:1123-1131.

Suter MR, Berta T, Gao YJ, Decosterd I, Ji RR. Large A-fiber activity is required for microglial proliferation and p38 MAPK activation in the spinal cord: different effects of resiniferatoxin and bupivacaine on spinal microglia changes after spared nerve injury. *Mol Pain* 2009;5:53.

Suzuki R, Rahman W, Hunt SP, Dickenson AH. Descending facilitatory control of mechanically evoked responses is enhanced in deep dorsal horn neurons following peripheral nerve injury. *Brain Res* 2004;1019:68-76.

Swanson DM, Dubin AE, Shah C, et al. Identification and biological evaluation of 4-(3-trifluoromethylpyridin-2-yl)piperazine-1-carboxylic acid (5-trifluoromethylpyridin-2-yl)amide, a high affinity TRPV1 (VR1) vanilloid receptor antagonist. *J Med Chem* 2005;48:1857-1872.

Szallasi A, Cortright DN, Blum CA, Eid SR. The vanilloid receptor TRPV1: 10 years from channel cloning to antagonist proof-of-concept. *Nat Rev Drug Discov* 2007;6:357-372.

Ta LE, Bieber AJ, Carlton SM, Loprinzi CL, Low PA, Windebank AJ. Transient Receptor Potential Vanilloid 1 is essential for cisplatin-induced heat hyperalgesia in mice. *Mol Pain* 2010;6:15.

Takenaka M, Iida H, Matsumoto S, Yamaguchi S, Yoshimura N, Miyamoto M. Successful Treatment by Adding Duloxetine to Pregabalin for Peripheral Neuropathy Induced by Paclitaxel. *Am J Hosp Palliat Care* 2012 [Epub ahead of print], DOI: 10.1177/20499091 12463416.

Takeuchi Y, Takasu K, Ono H, Tanabe M. Pregabalin, S-(+)-3-isobutylgaba, activates the descending noradrenergic system to alleviate neuropathic pain in the mouse partial sciatic nerve ligation model. *Neuropharmacology* 2007;53:842-853.

Tan AM, Chang YW, Zhao P, Hains BC, Waxman SG. Rac1-regulated dendritic spine remodeling contributes to neuropathic pain after peripheral nerve injury. *Exp Neurol* 2011;232:222-233.

Tanner KD, Reichling DB, Levine JD. Nociceptor hyper-responsiveness during vincristine-induced painful peripheral neuropathy in the rat. *J Neurosci* 1998;18(16):6480-91.

Tanner KD, Reichling DB, Gear RW, Paul SM, Levine JD. Altered temporal pattern of evoked afferent activity in a rat model of vincristine-induced painful peripheral neuropathy. *Neuroscience* 2003;118(3):809-17.

Tasker RR. The problem of deafferentation pain in the management of the patient with cancer. *J Palliat Care* 1987;2:8-12.

Tasker RR, Tsuda T, Hawrylyshyn P. Clinical neurophysiological investigation of de-afferentiation pain. *Adv Pain Res Ther* 1983;5:713-718.

Tasmuth T, Hartel B, Kalso E. Venlafaxine in neuropathic pain following treatment of breast cancer. *Eur J Pain* 2002;6:17-24.

Tassinari D, Drudi F, Rosati M, et al. The second step of the analgesic ladder and oral tramadol in the treatment of mild to moderate cancer pain: a systematic review. *Palliat Med* 2011;25(5):410-423.

Tassinari D, Drudi F, Rosati M, Maltoni M. Transdermal opioids as front line treatment of moderate to severe cancer pain: a systematic review. *Palliat Med* 2011;25:478-487.

Tassinari D, Sartori S, Tamburini E, et al. Adverse effects of transdermal opiates treating moderate-severe cancer pain in comparison to long-acting morphine: a meta-analysis and systematic review of the literature. *J Palliat Med* 2008;11:492-501.

Taves S, Berta T, Chen G, Ji RR. Microglia and spinal cord synaptic plasticity in persistent pain. *Neural Plast* 2013;2013:753656.

Taylor C. The biology and pharmacology of calcium channel α2-δ proteins. *CNS Drug Rev* 2004;10:183-8.

Taylor CP, Angelotti T, Fauman E. Pharmacology and mechanism of action of pregabalin: the calcium channel α_2-δ (alpha$_2$-delta) subunit as a target for antiepileptic drug discovery. *Epilepsy Res* 2007;73(2):137-150.

Taylor CP, Garrido R. Immunostaining of rat brain, spinal cord, sensory neurons and skeletal muscle for calcium channel alpha2-delta (alpha2-delta) type 1 protein. *Neuroscience* 2008;155:510-521.

Taylor RS. Epidemiology of refractory neuropathic pain. *Pain Pract* 2006;6:22-26.

Tegeder I, Adolph J, Schmidt H, Woolf CJ, Geisslinger G, Loetch J. Reduced hyperalgesia in homozygous carriers of a GTP cyclohydrolase 1 haplotype. *Eur J Pain* 2008;1069-1077.

Tegeder I, Adolph J, Schmidt H, et al. GTP cyclohydrolase and tetrahydrobiopterin regulate pain sensitivity and persistence. *Nat Med* 2006;12:1269-1277.

Tesch GH, Allen TJ. Rodent models of streptozoxin-induced diabetic neuropathy. *Nephrology* (Carlton) 2007;12(3):261-6.

Teunissen SCCM, Wesker W, Kruitwagen C, de Haes HCJM, Voest EE, de Graeff A. Symptom prevalence in patients with incurable cancer: a systematic review. *J Pain Symptom Manage* 2007;34:94-104.

Thibault K, Van Steenwinckel J, Brisorgueil MJ, et al. Serotonin 5-HT2A receptor involvement and Fos expression art the spinal level in vincristine-induced neuropathy in the rat. *Pain* 2008;140:304-322.

Thomas EM, Weiss SM. Nonpharmacological interventions with chronic cancer pain in adults. *Cancer Control* 2000;7:157-164.

Tofthagen CS, McMillan SC. Pain, neuropathic symptoms, and physical and mental well-being in persons with cancer. *Cancer Nurs* 2010;33(6):436-444.

Tominaga M, Caterina MJ, Malmberg AB, et al. The cloned capsaicin receptor integrates multiple pain-producing stimuli. *Neuron* 1997;21:531-543.

Tompkins DA, Campbell CM. Opioid-induced hyperalgesia: clinically relevant or extraneous research phenomenon? *Curr Pain Headache Rep* 2011;15:129-136.

Torrance N, Smith BH, Bennett MI, et al. The epidemiology of chronic pain of predominantly neuropathic origin. Results from a population survey, *J Pain* 2006;7:281-289.

Touska F, Marsakova L, Teisinger J, Vlachova V. A ”cute” desensitization of TRPV1. *Curr Pharm Biotechnol* 2011;12:122-129.

Tracey I. Can neuroimaging studies identify pain endophenotypes in humans? *Nat Rev Neurol* 2011;7:173-181.

Tran-Van-Minh A, Dolphin AC. The α2δ ligand gabapentin inhibits the Rab11-dependent recycling of the calcium channel subunit α2δ-2. *J Neurosci* 2010;30:12856-12867.

Treede RD, Meyer RA, Raja SN, Campbell JN. Peripheral and central mechanisms of cutaneous hyperalgesia. *Prog Neurobiol* 1992;38:397-421.

Treede RD, Jensen TS, Campbell JN, et al. Neuropathic pain: redefinition and a grading system for clinical and research purposes. *Neurology* 2008;70-1630-5.

Treede RD. The adequate stimulus. In: Basbaum AI, Bushnell C (Eds.), Science of Pain, First Edition, Elsevier Inc., 2009, pp. 1-3.

Triggle D. Calcium-channel antagonists: mechanisms of action, vascular selectivities, and clinical relevance. *Cleve Clin J Med* 1992;59:617-27.

Tsavaris N, Kopterides P, Kosmas C, et al. Gabapentin monotherapy for the treatment of chemotherapy-induced neuropathic pain. *Pain Med* 2008;9(8):1209-1216.

Tsuda M, Masuda T, Kitano J, Shimoyama H, Tozaki-Saitoh H, Inoue K. IFN-gamma receptor signaling mediates spinal microglia activation driving neuropathic pain. *Proc Natl Acad Sci USA* 2009;106:8032-8037.

Tsuda M, Shigemoto-Mogami Y, Koizumi S, et al. P2X4 receptors induced in spinal microglia gate tactile allodynia after nerve injury. *Nature* 2003;424:778-783.

Tuchman M, Barrett JA, Donevan S, Hedberg TG, Taylor CP. Central sensitization and Ca(V)$\alpha_2\delta$ ligands in chronic pain syndromes: pathologic processes and pharmacologic effects. *J Pain* 2010;11:1241-1249.

Tulleuda A, Cokic B, Callejo G, Saiani B, Serra J, Gasukk X, TRESK channel contribution to nociceptive sensory neurons excitability: modulation by nerve injury. *Mol Pain* 2011;7:30.

Twycross R. Cancer pain classification. *Acta Anaesthesiol Scand* 1997;41:141-145.

Twycross RG. Morphine and diamorphine in the terminally ill patient. *Acta Anaesthesiol Scand* 1982;(Suppl 74):357-363.

Twycross RG. Opioid analgesics in cancer pain: current practice and controversies. *Cancer Surv* 1988;7:29-53.

Twycross RG, Fairfield S. Pain in far advanced cancer. *Pain* 1982;14:303-310.

Twycross R, Harcourt J, Berg S. A survey of pain in patients with advanced cancer. J Pain Symptom Manage 1996;12(5):273-282.

Tzellos TG, Papazisis G, Amaniti E, Kouvelas D. Efficacy of pregabalin and gabapentin for neuropathic pain in spinal-cord injury: an evidence-based evaluation of the literature. *Eur J Clin Pharmacol* 2008;64:851-858.

Uceyler N, Sommer C. Status of immune mediators in painful neuropathies. *Curr Pain Headache Rep* 2008;12:159-164.

Urban BJ, France RD, Steinberger DL, Scott DL, Maltbie AA. Long-term use of narcotic / antidepressant medication in the management of phantom limb pain. *Pain* 1986;24:191-197.

Urch CE, Dickenson AH. Neuropathic pain in cancer. *Eur J Cancer* 2008;44:1091-1096.

Urch CE, Donovan-Rodriguez T, Dickenson AH. Alterations in dorsal horn neurones in a rat model of cancer-induced bone pain. *Pain* 2003;106(3):347-56.

Vadalouca A, Moka E, Argyra E, Sykioti P, Siafaka I. Opioid rotation in patients with cancer: a review of the current literature. *J Opioid Manage* 2008;4:213-250.

Vadalouca A, Raptis E, Moka E, et al. Pharmacological treatment of neuropathic cancer pain: a comprehensive review of the current literature. *Pain Pract* 2012;12(3):219-251.

Vadalouca A, Siafaka I, Argyra E, Vrachnou E, Moka E. Therapeutic management of chronic neuropathic pain. An examination of pharmacological treatment. *Ann NY Acad Sci* 2006;1088:164-186.

Vadalouca A, Vrachnou E, Siafaka I. Ελληνική Εταιρεία Θεραπείας Πόνου και Παρηγορικής Φροντίδας: Κατευθυντήριες Οδηγίες για τη Φαρμακευτική Αντιμετώπιση του Χρόνιου Νευροπαθητικού Πόνου. Σεπτέμβριος 2013, Έκδοση 1.0.

Vainio A, Auvinen A. prevalence of symptoms among patients with advanced cancer: an international collaborative study. *J Pain Symptom Manage* 1996;12:3-10.

Vainio A, Tigerstedt I. Opioid treatment for radiating cancer pain: oral administration vs, epidural techniques. Acta Anaesthesiol Scand 1988;32:179-185.

Valente MM, Bortolotto V, Cuccurazzu B, et al. Alpha2delta ligands act as positive modulators of adult hippocampal neurogenesis and prevent depression-like behavior induced by chronic restraint stress. *Mol Pharmacol* 2012;82:271-280.

Vallejo R, Tilley DM, Vogel L, Benyamin R. The role of glia and the immune system in the development and maintenance of neuropathic pain. *Pain Pract* 2010;10:167-184.

Van den Beuken-van Everdingen MH, de Rijke JM, Kessels AG, Schouten HC, van Kleef M, Patijn J. (2007). Prevalence of pain in patients with cancer: a systematic review of the past 40 years. *Ann Oncol* 18:1437-49.

Van SR, Vis C, Meerding W, et al. Linguistic validation of the DN4 for use in international studies. *Eur J Pain* 2010;14(1):58-63.

Vanderah TW, Gardell LR, Burgess SE, et al. Dynorphin promotes abnormal pain and spinal antinociceptive tolerance. *J Neurosci* 2000;20:7074-7079.

Vargas-Espinosa ML, Sanmarti-Garcia G, Vazquez-Delgado E, Gay-Escoda C. Antiepileptic drugs for the treatment of neuropathic pain: a review. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal* 2012;17(5):e786-e793.

Vassias I, Lecolle S, Vidal PP, de Waele C. Modulation of GABA receptor subunits in rat facial motoneurones after axotomy. *Brain Res Mol Brain Res* 2005;135;260-275.

Vecht CJ. Nociceptive nerve pain and neuropathic pain. *Pain* 1989;39:243-244.

Vecht CH, Hoff AM, Kansen PJ, DeBoer MF, Bosch DA. Types and causes of pain in cancer of the head and neck. *Cancer* 1992;70:178-184.

Vellucci R. Heterogeneity of chronic pain. *Clin Drug Invest* 2012;32(Suppl 1):3-10.

Ventafridda V, Tamburini M, Caraceni A, et al. A validation study of the WHO method for cancer pain relief. *Cancer* 1987;59:850-856.

Vielhaber A, Portenoy RK. Advances in cancer pain management. *Hematol Oncol Clin North Am* 2002;16:527-541.

Vigano A, Fan D, Bruera E. Individualized use of methadone and opioid rotation in the comprehensive management of cancer pain associated with poor prognostic indicators. *Pain* 1996;67:115-119.

Virizuela JA, Escobar Y, Cassinello J, et al. Treatment of cancer pain: Spanish Society of Medical Oncology (SEOM) recommendations for clinical practice. *Clin Transl Oncol* 2012;14:499-504.

Viscomi MT, Florenzano F, Conversi D, Bernardi G, Molinari M. Axotomy dependent purinergic and nitrergic co-expression. *Neuroscience* 2004;123:393-404.

Von Hehn CA, Baron R, Woolf CJ. Deconstructing the neuropathic pain phenotype to reveal neural mechanisms. *Neuron* 2012;73:638-652.

Vondracek P, Oslejskova H, Kepak T, et al. Efficacy of pregabalin in neuropathic pain in paediatric oncological patients. *Eur J Paediatr Neurol* 2009;13:322-226.

Votrubec M, Thong I. Neuropathic pain – a management update. *Aust Fam Physician* 2013;42(3):92-97.

Vranken JH. Elucidation of pathophysiology and treatment of neuropathic pain. *Centr Nerv Syst Agents Med Chem* 2012;12:304-314.

Wacnik PW, Eikmeier LJ, Ruggles TR, et al. Functional interactions between tumor and peripheral nerve: morphology, algogen identification and behavioral characterization of a new murine model of cancer pain. *J Neurosci* 2001;21:9355-9366.

Wall PD. Neuropathic pain. *Pain* 1990;43:267-8.

Wallace MS, Dyck JB, Rossi SS, et al. Computer-controlled lidocaine infusion for the evaluation of neuropathic pain after peripheral nerve injury. *Pain* 1996;66(1):69-77.

Wallenstein SL. Measurement of pain and analgesia in cancer patients. *Cancer* 1984;53:2260-2266.

Wang H, Xu H, Wu LJ, et al. Identification of an adenylyl cyclase inhibitor for treating neuropathic and inflammatory pain. *Sci Transl Med* 2011;3:65ra3.

Wang HT, Liu ZG, Yang W, et al. Study on mechanism of bortezomib inducing peripheral neuropathy and the reversing effect of reduced glutathione. *Zhonghua Xue Ye Xue Za Zhi* 2011;32:107-111.

Wang LX, Wang ZJ. Animal and cellular models of chronic pain. Ad*v Drug Deliv Rev* 2003;55(8):949-65.

Wang QP, Bai M. Topiramate versus carbamazepine for the treatment of classical trigeminal neuralgia: a meta-analysis. *CNS Drugs* 2011;25(10):847-857.

Wang S, Davis BM, Zwick M, et al. Reduced thermal sensitivity and Nav1.8 and TRPV1 channel expression in sensory neurons of aged mice. *Neurobiol Aging* 2006;27(6) :895-903.

Watabiki T, Kiso T, Kuramochi T, et al. Amelioration of neuropathic pain by novel transient receptor potential vanilloid 1 antagonist AS1928370 in rats without hyperthermic effect. *J Pharmacol Exp Ther* 2011;336:743-750.

Watkins LR, Milligan ED, Maier SF. Glial activation : a driving force for pathological pain. *Trends Neurosci* 2001;24 :450-455.

Watkins LR, Hutchinson MR, Rice KC, Maier SF. The “toll” of opioid-induced glial activation: improving the clinical efficacy of opioids by targeting glia. *Trends Pharmacol Sci* 2009;30:581-591.

Watkins LR, Maier SF, Goehler LE. Immune activation : the role of pro-inflammatory cytokines in inflammation, illness responses and pathological pain states. *Pain* 1995;63:289-302.

Watkins LR, Maier SF. Implications of immune-to-brain communication for sickness and pain. *Proc Natl Acad Sci USA*. 1999;96:7710-7713.

Watson CPN, Babul N. Efficacy of oxycodone in neuropathic pain: a randomized trial in postherpetic neuralgia. *Neurology* 1998;50:1837-1841.

Watson CP, Gilron I, Sawynok J, Lynch ME. Nontricyclic antidepressant analgesics and pain: are serotonin norepinephrine reuptake inhibitors (SNRIs) any better? *Pain* 2011;152:2206-2210.

Watson CP, Moulin D, Watt-Watson J, Gordon A, Eisenhoffer J. Controlled-release oxycodone relieves neuropathic pain: a randomized controlled trial in painful diabetic neuropathy. *Pain* 2003;105:71-78.

Waxman SG, Cummins TR, Dib-Hajj SD, Black JA. Voltage-gated sodium channels and the molecular pathogenesis of pain: a review. *J Rehabil Res Dev* 2000;37(5):517-528.

Weller K, Reech PW, Sauer SK. TRPV1, TRPA1, and CB1 in the isolated vagus nerve-axonal chemosensitivity and control of neuropeptide release. *Neuropeptides* 2011;45:391-400.

Welty D, Wang Y, Busch J, Taylor C, Vartanian M, Radulovic L. Phramacokinetics and pharmacodynamics of CI-1008 (pregabalin) and gabapentin in rats with maximal electroshock [abstract]. *Epilepsia* 1997;388(suppl):Abstract 1.110.

Wen YR, Tan PH, Cheng JK, Liu YC, Ji RR. Role of microglia in neuropathic pain, postoperative pain and morphine tolerance. *J Formos Med Assoc* 2011;110(8):487-494.

Weng HR, Cordella JV, Dougherty PM. Changes in sensory processing in the spinal dorsal horn accompany vincristine-induced hyperalgesia and allodynia. *Pain* 2003;103(1-2):131-8.

Wernicke JF, Pritchett YL, D; Souza DN, et al. Duloxetine at doses of 60 mgr QD and 60 mgr BID is effective in treatment of diabetic neuropathic pain (DNP) [abstract]. Neurology 2004;62(Suppl 5):A192.

Wesche D, Bockbrader HN. A Pharmacokinetic comparison of pregabalin and gabapentin [abstract]. *J Pain* 2005;6(Suppl. 3):S29.

Whittaker CA, Hynes RO. Distribution and evolution of von Willebrand / integrin A domains: widely dispersed domains with roles in cell adhesion and elsewhere. *Mol Biol Cell* 2002;13:3369-3387.

Wiffen PJ, Derry S, Moore RA, McQuay HJ. Carbamazepine for acute and chronic pain in adults. *Cochrane Database Syst Rev* 2011;1:CD005451. doi: 10.1002/14651858. CD005451.pub2

Wiffen PJ, Derry S, Moore RA. Lamotrigine for acute and chronic pain. *Cochrane Database Syst Rev* 2011;2:CD006044. doi: 10.1002/14651858. CD006044.pub3.

Wiffen PJ, Derry S, Moore RA, et al. Antiepileptic drugs for neuropathic pain and fibromyalgia – an overview of Cochrane reviews. *Cochrane Database Syst Rev* 2013, Issue 11. Art. No.: CD010567. DOI: 10.1002/14651858.CD010567.pub2.

Wild D. Studies revive debate on opioid-induced hyperalgesia. *Pain Med News* July 2010;8:1,47.

Wilkie DJ, Huang HY, Reilly N, Cain KC. Nociceptive and neuropathic pain in patents with lung cancer: a comparison of pain quality descriptors. *J Pain Symptom Manage* 2001;22(5):899-910.

Wilkie DJ, Savedra MC, Holzemer WL, Tesler MD, Paul SM. Use of the McGill Pain Questionnaire to measure pain: a meta-analysis. *Nurs Res* 1990;39(1):36-41.

Williams LS, Jones WJ, Shen J, Robinson RL, Weinberger M, Kroenke K. Prevalence and impact of depression and pain in neurology outpatients. J *Neurol Neurosurg Psychiatry* 2003;74(11):1589-99.

Willis WD, Al-Chaer ED, Quast MJ, Westlund KN. A visceral pain pathway in the dorsal column of the spinal cord. *Proc Natl Acad Sci USA* 1999;96:7675-7679.

Willoch F, Schindler F, Wester HJ, et al. Central post-stroke pain and reduced opioid receptor binding within pain processing circuitries: a [11C]diprenorphine PET study. *Pain* 2004;108(3):213-220.

Winkelmuller M, Winkelmuller W. Long-term effects of continuous intrathecal opioid treatment in chronic pain of non-malignant etiology. *J Neurosurg* 1996;85:458-467.

Wolf S, Barton D, Kottschade L, Grothey A, Loprinzi C. Chemotherapy-induced peripheral neuropathy: prevention and treatment strategies. *Eur J Cancer* 2008. 44:1507-1515.

Wolff RF, Bala MM, Westwood M, Kessels AG, Kleijnen J. 5% lidocaine-medicated plaster vs other relevant interventions and placebo for post-herpetic neuralgia (PHN): a systematic review. *Acta Neurol Scand* 2011;123(5):295-309.

Woo SB, Hellstein JW, Kalmar JR. Narrative review: bisphosphonates and osteonecrosis of the jaw. *Ann Intern Med* 2006;144:753-761.

Wood JN, Boorman JP, Okuse K, Baker MD. Voltage-gated sodium channels in pain pathways. *J Neurobiol* 2004;61(1):55-71.

Woolf CJ. Evidence for a central component of post-injury pain hypersensitivity. *Nature* 1983;306;686-688.

Woolf CJ. Pain: moving from symptom control towards mechanism-specific pharmacologic management. *Ann Intern Med* 2004;140(6):441-451.

Woolf CJ. Central sensitization: implications for the diagnosis and treatment of pain. *Pain* 2011;152(Suppl 3):S2-S15.

Woolf CJ, Bennett GJ, Doherty M, et al. Towards a mechanism-based classification of pain. *Pain* 1998;77:227-229.

Woolf CJ and Ma Q. Nociceptors-noxious stimulus detectors. *Neuron* 2007;55:353-364.

Woolf CJ, Max MB. Mechanism-based pain diagnosis: issues for analgesic drug development. *Anesthesiology* 2001;95:241-249.

Woolf CJ, Walters ET. Common patterns of plasticity contributing to nociceptive sensitization in mammals and aplysia. *Trends Neurosci* 1991;14:74-78.

World Health Organization. WHO draft interim guidelines handbook on relief of cancer pain. Report of a WHO Consultation, Milan, 14-16 October, 1982. WHO CAN/84.2.

World Health Organization. Cancer pain relief. Geneva: Office of Publications, 1986.

World Health Organization. Cancer pain relief, 2nd edition, with a guide to opioid availability. Geneva: WHO, 1996.

Wu G, Ringkamp M, Murinson BB, et al. Degeneration of myelinated efferent fibers induces spontaneous activity in uninjured C-fiber afferents. *J Neurosci* 2002;22:7746-7753.

Wu Z, Ouyand J, He Z, Zhang S. Infusion of calcium and magnesium for oxaliplatin-induced sensory neurotoxicity in colorectal cancer: a systematic review and meta-analysis. *Eur J Cancer* 2012 Aug;48(12):1791-8.

Xiao W, Boroujerdi A, Bennett GJ, Luo ZD. Chemotherapy-evoked painful peripheral neuropathy: analgesic effects of gabapentin and effects on expression of the alpha-2-delta type-1 calcium channel subunit. *Neuroscience* 2007;144:714-720.

Xiao WH, Zheng H, Zheng FY, Nuydens R, Meert TF, Bennett GJ. Mitochondrial abnormality in sensory, but not motor, axons in paclitaxel-evoked peripheral neuropathy in the rat. *Neuroscience* 2011;199:461-469.

Xu Gy, Li G, Liu N, Huang LY. Mechanisms underlying purinergic P2X3 receptor-mediated mechanical allodynia induced in diabetic rats. *Mol Pain* 2011;7:60.

Xu XJ, Hao XJ, Aldskogius H, Seiger A, Wiesenfeld-Hallin Z. Chronic pain-related syndrome in rats after ischemic spinal cord lesion: a possible animal model for pain in patients with spinal cord injury. *Pain* 1992;48:279-290.

Xu XJ, Puke MJC, Verge VMK, Wiesenfeld-Hallin Z, Hughes J, Hokfelt T. Upregulation of cholecystokinin in primary sensory neurons is associated with morphineinsensitivity in experimental pain in the rat. *Neurosci Lett* 1993;152:129-132.

Xu XJ, Wiesenfeld-Hallin Z. The threshold for the depressive effect of intrathecal morphine on the spinal nociceptive flexor reflex is increased during autotomy after sciatic nerve section in rats. *Pain* 1991;46:223-229.

Yajima Y, Narita M, Shimamura M, Narita M, Kubota C, Suzuki T. Differential involvement pf spinal protein kinase C and protein kinase A in neuropathic and inflammatory pain in mice. *Brain Res* 2003;992:288-293.

Yaksh TL. Behavioural and autonomic correlates of tactile evoked allodynia produced by spinal glycine inhibition: effect of modulatory receptor systems and excitatory amino acid antagonists. *Pain* 1989;37:111-123.

Yaksh TL, Dirig DM, Malmberg AB. Mechanism of action of nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *Cancer Invest* 1998;16:232-235.

Yaksh TL, Malmberg AB. Spinal actions of NSAIDs in blocking spinally mediated hyperalgesia: the role of cyclooxygenase products. *Agents Actions Suppl* 1993;41:89-100.

Yamamoto T, Mizuguchi T. Time-dependent effects of oral morphine on autotomy following brachial nerve section in the rat. *Neurosci Lett* 1992;142:166-168.

Yanow J, Pappagallo M, Pillai L. Complex regional pain syndrome (CRPS/RSD) and neuropathic pain: role of intravenous bisphosphonates as analgesics. *ScientificWorldJournal* 2008;8:229-36.

Yoshimura N, de Groat WC. Increased excitability of afferent neurons innervating rat urinary bladder after chronic bladder inflammation. *J Neurosci* 1999;19(11):4644-4653.

Yarnitsky D, Eisenberg E. Neuropathic pain: between positive and negative ends. *Pain Forum* 1998;7:241-242.

Yezierski RP. Spinal cord injury pain: spinal and supraspinal mechanisms. *J Rehabil Res Dev* 2009;46(1):95-107.

Yowtak J, Lee KY, Kim HY, et al. Reactive oxygen species contribute to neuropathic pain by reducing spinal GABA release. *Pain* 2011;152:844-852.

Yu W, Hao JX, Xu XJ, Wiesenfeld-Hallin Z. Comparison of the anti-allodynic and antinociceptive effects of systemic, intrathecal, and intracerebroventricular morphine in a rat model of central neuropathic pain. *Eur J Pain* 1997;1:17-29.

Yuen KK, Shelley M, Sze WM, et al. Bisphosphonates for advanced prostate cancer. *Cochrane Database Syst Rev* 2006;4:CD006250.

Zaccara G, Gangemi P, Perucca P, Specchio L. The adverse event profile of pregabalin: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Epilepsia* 2011;52:826-836.

Zech DFJ, Grond S, Lynch J, Hertel D, Lehmann KA. Validation of World Health Organization Guidelines for cancer pain relief: a 10-year prospective study. *Pain* 1995;63:65-76.

Zenz M, Strumpf M, Tryba M. Long-term opioid therapy in patients with chronic non-malignant pain. *J Pain Symptom Manage* 1992;7:69-72.

Zeppetella G. Opioids for the management of breakthrough cancer pain in adults: a systematic review undertaken as part of an EPCRC opioid guidelines project. *Palliat Med 2*011;25:516-524.

Zhang H, Nei H, Doughert PM. A p38 mitogen-activated protein kinase-dependent mechanism of disinhibition in spinal synaptic transmission induced by tumor necrosis factor-alpha. *J Neurosci* 2010;30:12844-12855.

Zhang YH, Kays J, Hodgdon KE, Sacktor TC, Nicol GD. Nerve growth factor enhances the excitability of rat sensory neurons through activation of the atypical protein kinase C isoform, PKMζ. *J Neurophysiol* 2012;107:315-335.

Zhang YK, Huang ZJ, Liu S, Song AA, Song XJ. WNT signaling underlies the pathogenesis of neuropathic pain in rodents. *J Clin Invest* 2013;123(5):2268-2286.

Zhao J, O'Leary ME, Chahine M. Regulation of Na(v)1.6 and Na(v)1.8 peripheral nerve Na(+) channels by auxiliary β-subunits. *J Neurophysiol* 2011.106:608-619.

Zheng FY, Xiao WH, Bennett GJ. The response of spinal microglia to chemotherapy-evoked painful peripheral neuropathies is distinct from that evoked by traumatic nerve injuries. *Neuroscience* 2011;176:447-454.

Zhou HY, Chen SR, Pan HL. Targeting N-methyl-D-aspartate receptors for treatment of neuropathic pain. *Expert Rev Clin Pharmacol* 2011 May;4(3):379-88.

Zhou M, Chen N, He L, Yang M, Zhu C, Wu F. Oxcarbazepine for neuropathic pain. *Cochrane Database Syst Rev* 2013;3: CD007963. doi: 10.1002/14651858. CD007963.pub2.

Zhu X, Vincler MA, Parker R, Eisenbach JC. Spinal cord dynorphin expression increases, but does not drive microglial prostaglandin production or mechanical hypersensitivity after incisional surgery n rats. *Pain* 2006;125:43-52.

Zin CS, Nissek LM, Smith MT, et al. An update of the pharmacological management of post-herpetic neuralgia and painful diabetic neuropathy. *CNS Drugs* 2008;22(5):417-442.

Zurek JR, Nadeson R, Goodchild CS. Spinal and supraspinal components of opioid antinociception in streptozotocin induced diabetic neuropathy in rats. *Pain* 2001;90:57-63.