

Παρεμβατικές τεχνικές στην αντιμετώπιση του πόνου του καρκινοπαθούς

Πρακτικές συμβουλές για την αντιμετώπιση ενός δύσκολου προβλήματος

Β' μέρος

Α. ΛΟΥΙΖΟΣ

Αναισθησιολόγος, Αν. Δ/ντής

Αναισθ/κό Τμήμα & Ιατρείο Πόνου Ιπποκράτειου Γεν. Νοσ/μείου Αθήνας

Νωτιαία χορήγηση

Ένα μικρό μόνο ποσοστό καρκινοπαθών (3-6%)^{2,3} δοκιμάζει τη νωτιαία αναλγησία για την αντιμετώπιση του πόνου, αφού απλούστερα και οικονομικότερα αναλγητικά σχήματα έχουν αποτύχει. Η κατάλληλη επιλογή των αρρώστων για νωτιαία αναλγησία είναι βασική προϋπόθεση για την επιτυχία της τεχνικής.

Κριτήρια που πρέπει να πληρούνται για την εφαρμογή της νωτιαίας χορήγησης οπιοειδών είναι:

- αποτυχία ελέγχου του πόνου με συντηρητικά θεραπευτικά σχήματα
- επιτυχής δοκιμασία ελέγχου του πόνου με την τοποθέτηση προσωρινού νωτιαίου καθετήρα. Η δοκιμασία θεωρείται επιτυχής όταν ο πόνος υποχωρεί τουλάχιστον κατά 50% σε σχέση με τον προαναφερόμενο
- απουσία αλλεργίας σε φάρμακα και υλικά
- απουσία μόλυνσης ή φλεγμονής στην περιοχή της διαδερμικής προσπέλασης
- απουσία διαταραχών ηπκτικότητας
- απουσία διαταραγμένης προσωπικότητας

Εφόσον τα κριτήρια για νωτιαία αναλγησία πληρούνται, τότε επιλογή του επισκληρίδιου ή υπαραχνοειδούς χώρου και του κατάλληλου συστήματος νωτιαίας χορήγησης αναλγητικών πρέπει να γίνει.

Υπαραχνοειδής ή επισκληρίδια χορήγηση;

Και οι δύο τεχνικές έχουν πλεονεκτήματα και μειονεκτήματα. Πέραν τούτου, ουσιαστική είναι η στενή παρακολούθηση του αρρώστου (βραχυχρόνιο follow-up). Η επιλογή της οδού και του τρόπου χορήγησης πρέπει να εξατομικεύεται ανάλογα με τις ανάγκες του αρρώστου και τις τρέχουσες περυστάσεις.

Επισκληρίδια Χορήγηση

Πλεονεκτήματα:

- 1) Δυνατότητα επιλογής δερμοτομίου/νευροτομίου.
- 2) Λείπει η απώλεια ΕΝΥ και η εμφάνιση πονοκεφάλων.
- 3) Ικανότητα της σκληράς μνίγγας να δρα σαν φραγμός, περιορίζοντας τον κίνδυνο επέκτασης πιθανής μόλυνσης.

- 4) Σε περίπτωση υπερδοσολογίας, το εύρος ασφάλειας είναι μεγαλύτερο.

Μειονεκτήματα:

- 1) Ίνωση αναπτύσσεται στον επισκληρίδιο χώρο γύρω από τον καθετήρα και μπορεί να τον φράξει. Μεγαλύτερος αριθμός καθετήρων δυσλειτουργεί στα επισκληρίδια παρά στα υπαραχνοειδή συστήματα. Η επισκληρίδια ίνωση αναπτύσσεται σε περίπου 2-3 μήνες. Σε μερικούς αρρώστους μια θήκη ινώδους ιστού αναπτύσσεται από την κορυφή του καθετήρα και σε όλη την πορεία του μέχρι την έξοδό του, μέσω του τούνελ. Στη διάρκεια της ινωτικής διεργασίας παρατηρείται μια αυξημένη αντίσταση στην έγχυση των διαλυμάτων. Η σκληρά μνίγγα παχύνεται και οι ινωτικές διεργασίες στον επισκληρίδιο χώρο επηρεάζουν τη φαρμακοκινητική και την αποτελεσματικότητα του εγχεομένου φαρμάκου. Μοιραία αύξηση του δόσολογικού σχήματος ακολουθεί και αποδίδεται σε «ψευδοανοχή».
- 2) «Καυστικός πόνος» αναφέρεται από πολλούς αρρώστους κατά την επισκληρίδια έγχυση. Ενέχονται ίνωση, φλεγμονή και μόλυνση. Ο πόνος αυτός γίνεται ενίοτε τόσο αφόρητος που ο άρρωστος προτιμάει να αφαιρεθεί το σύστημα και να ζει με τον πόνο της βασικής του νόσου.
- 3) Υπάρχει κίνδυνος μετακίνησης του καθετήρα.

Τα δύο προαναφερθέντα μειονεκτήματα αποτελούν τις κύριες αιτίες που ο θεράπων γιατρός προτιμά την υπαραχνοειδή χορήγηση σε αρρώστους που ο πόνος τους ανταποκρίνεται στα οπιοειδή.

Υπαραχνοειδής χορήγηση

Πλεονεκτήματα:

- 1) Μικρότερος κίνδυνος απόφραξης του καθετήρα.
- 2) Απουσία κινδύνου ίνωσης.
- 3) Απουσία καυστικού πόνου έγχυσης.
- 4) Μεγαλύτερης διάρκειας και καλύτερης ποιότητας αναλγησία.
- 5) Μικρότερες δόσεις οπιοειδών (10% της επισκληρίδιας).
- 6) Λιγότερες επιπλοκές.

► **Μειονεκτήματα:**

- 1) Απώλεια ENY και πονοκέφαλοι είναι συχνά, πιθανώς οφειλόμενοι στα διαφορετικά μεγέθη βελόνων/καθετήρων.
- 2) Αυξημένος κίνδυνος μηνιγγίτιδας.

Συνεχείς ή τμηματικές (εφ' άπαξ) χορηγήσεις:

Η συνεχής νωτιαία χορήγηση προτιμάται της τμηματικής (εφ' άπαξ) χορήγησης διότι έτσι:

- επιτυγχάνονται σταθερότερες συγκεντρώσεις στο ENY
- αποφεύγονται οι πιθανές τοξικές διακυμάνσεις των οπιοειδών
- επιτυγχάνεται ποιοτικότερη αναλγησία
- η τεχνική μπορεί να εφαρμοσθεί σε αρρώστους που αδυνατούν να αυτοεξυπηρετηθούν
- παρέχει μεγαλύτερη ασφάλεια σε περίπτωση μετακίνησης του καθετήρα από τον επισκληρίδιο στον υπαραχνοειδή χώρο.

Συστήματα νωτιαίας χορήγησης

Μετά την επιλογή της επισκληρίδιας ή υπαραχνοειδούς χορήγησης πρέπει να γίνει επιλογή του συστήματος χορήγησης. Τα συστήματα χορήγησης αναλγητικών έχουν ταξινομηθεί σε έξι κατηγορίες¹⁵ με κύρια κριτήρια το προσδόκιμο επιβίωσης του αρρώστου (ημέρες/μήνες/εβδομάδες), την παράμετρο κόστος/όφελος και το περιβάλλον υποστήριξης του αρρώστου.

Τύπος I

Πρόκειται απλά για διαδερμική τοποθέτηση ενός επισκληρίδιου ή υπαραχνοειδούς καθετήρα. Η εύκολη τοποθέτηση και αφαίρεσή του είναι ταυτόχρονα πλεονέκτημα και μειονέκτημα. Έχει τύχει ευρείας αποδοχής για χορηγήσεις μικρής χρονικής διάρκειας οπιοειδών ή τοπικών αναισθητικών νωτιαία, για την ανακούφιση από τον οξύ πόνο, αλλά και από το χρόνιο πόνο και μάλιστα τον καρκινικό.

Τρεις βασικές εφαρμογές του στον καρκινικό πόνο έχουν ταξινομηθεί:

- στην οξεία εγκατάσταση του καρκινικού πόνου, όπου η νωτιαία χορήγηση οπιοειδών ανακουφίζει προσωρινά τον άρρωστο έως ότου κάποια άλλη θεραπεία εφαρμοσθεί.
- στην αντιμετώπιση του πόνου σε αρρώστους που πρόκειται σύντομα να καταλήξουν, προσδόκιμο επιβίωσης <3 εβδομάδων¹⁶.
- για test-προεμφύτευσης ενός μόνιμου συστήματος για νωτιαία χορήγηση οπιοειδών.

Σε αρκετά κέντρα η χρήση του διαδερμικού καθετήρα για επισκληρίδια ή υπαραχνοειδή χορήγηση οπιοειδών είναι περιορισμένη.

Μειονεκτήματα του συστήματος αποτελούν

- 1) η εύκολη μετακίνηση του καθετήρα και
- 2) ο αυξημένος κίνδυνος μόλυνσης.

Τύπος II

Ο επισκληρίδιος ή υπαραχνοειδής καθετήρας, πριν την

έξοδο του από το δέρμα, πορεύεται υποδόρια μέσω τούνελ (tunneling). Η απόληξη του καθετήρα είναι και πάλι εξωτερική και συνδέεται με φίλτρο.

Ο τύπος του υποδόριου καθετήρα (σπραγγοποίηση) επιλέγεται για ασθενείς με προσδόκιμο επιβίωσης εβδομάδων ή μηνών. Το χαμηλό κόστος, η εύκολη τοποθέτηση και εύκολη φροντίδα του συστήματος και η εύκολη χορήγηση φαρμάκων κάνουν τον τύπο II σύστημα επιλογής σε πολλά κέντρα. Η χορήγηση των αναλγητικών γίνεται είτε τμηματικά με εφ' άπαξ δόσεις ή σε συνεχή έγχυση με τη βοήθεια εξωτερικής φορητής αντλίας, που μπορεί, επιπρόσθετα, να ενεργοποιείται από τον ίδιο τον άρρωστο για τον έλεγχο του πόνου του (αντλία-PCEA). Μπορεί να τοποθετηθεί ή και να αφαιρεθεί σε εξωτερικούς αρρώστους και παρουσιάζει μειωμένη συχνότητα μολύνσεων σε σχέση με το σύστημα τύπου I.

Πλεονέκτημα:

- 1) η εύκολη χορήγηση φαρμάκων από τρίτους.

Μειονεκτήματα:

- 1) η μετακίνηση¹⁷,
- 2) απόφραξη, κάμψη, μόλυνση, ερεθισμός του δέρματος στην έξοδο και
- 3) η δυσκολία στον ευπρεπισμό του αρρώστου.

Τύπος III

Ο νωτιαίος καθετήρας είναι εξ ολοκλήρου εμφυτευμένος στο υποδόριο και το εξωτερικό φίλτρο έχει αντικατασταθεί από έναν κώδωνα (port) που είναι επίσης εμφυτευμένος υποδόρια. Πρόκειται δηλαδή για ένα ολικό εμφυτευμένο σύστημα. Ο κώδωνας φέρει σιλικονούχο θόλο ικανό να αντέχει στα τρυπήματα βελόνης (>1.000 τρυπήματα κατά τον Waldman¹⁸). Για τη χορήγηση του οπιοειδούς, θα πρέπει κάθε φορά να εντοπίζεται ο κώδωνας και ακολουθώντας να τρυπάται το δέρμα του αρρώστου και ο θόλος του κώδωνα με την ατραυματική βελόνη Hubber. Έτσι, το φάρμακο με επανειλημμένες ενέσεις χορηγείται νωτιαία μέσω του κώδωνα. Αντλία-PCEA μπορεί να χρησιμοποιηθεί για συνεχή έγχυση μέσω του κώδωνα.

Το σύστημα αυτό επιλέγεται συχνά για αρρώστους με προσδόκιμο επιβίωσης μηνών ή και ετών και οι οποίοι ανταποκρίνονται πολύ καλά στη νωτιαία χορήγηση οπιοειδών στο test-προεμφύτευσης. Το σύστημα III έχει δυνητικά μικρότερο κίνδυνο επιμόλυνσης από τα συστήματα I και II. Η χορήγηση του οπιοειδούς είναι δυσκολότερη από ό,τι στα I και II συστήματα.

Μειονεκτήματα του συστήματος αποτελούν

- 1) τα επανειλημμένα τρυπήματα που προκαλούν δυσφορία στον άρρωστο, καθώς επίσης και
- 2) η πιθανή απόφραξη ή κάμψη του καθετήρα, οπότε και για την αποκατάσταση του προβλήματος (αφαίρεση και επανοτοποθέτηση του καθετήρα) απαιτείται χειρουργική πράξη.

Τύπος IV

Πρόκειται για ένα νωτιαίο καθετήρα εξ ολοκλήρου εμφυτευμένο στο υποδόριο που η απόληξή του συνδέεται με μια επίσης εμφυτευμένη αντλία, που λειτουργεί μηχανικά και ενεργοποιείται από τον άρρωστο. Η αντλία είναι καθαρά μηχανική, λείπουν τα ηλεκτρικά στοιχεία και φέρει διακόπτη μέσω του οποίου ενεργοποιείται από τον άρρωστο για τη χορήγηση εφ' άπαξ δόσεως οπιοειδούς. Ως εκ τούτου, μπορεί να χρησιμοποιηθεί μόνο για τη χορήγηση τμηματικών (επαναλαμβανόμενων) δόσεων και όχι για συνεχή χορήγηση. Η ενεργοποίηση της αντλίας από τον άρρωστο είναι εύκολη. Έχει λάβει την έγκριση της FDA από το 1998.

Τύπος V

Ο εμφυτευμένος υποδόρια νωτιαίος καθετήρας συνδέεται με επίσης εμφυτευμένη αντλία σταθερού ρυθμού χορήγησης. Χρησιμοποιείται σε ασθενείς με προσδόκιμο επιβίωσης από μήνες έως έτη, αφού η δοκιμασία προεμφύτευσης ήταν αποτελεσματική στην αντιμετώπιση του πόνου. Δοθέντος ότι πρόκειται για αντλία συνεχούς έγχυσης, το σύστημα γίνεται ιδανικό για ασθενείς που στερούνται περιβάλλοντος ή που το περιβάλλον αδυνατεί να συνεργαστεί.

Συνήθως, το σύστημα επιλέγεται με ένα βοηθητικό port, δίνοντας το πλεονέκτημα της ενδεχόμενης χορήγησης ενός επιπρόσθετου φαρμάκου (π.χ. τοπικό αναισθητικό). Η αντλία ενεργοποιείται μέσω διακόπτη. Μια αδιαπέρατη μεμβράνη χωρίζει το διαθέσιμο χώρο της αντλίας στα δύο. Ο ένας χώρος πληρούται με φρέον που αποτελεί και την κινητήρια δύναμή της και ο άλλος χώρος πληρούται με το διάλυμα του αναλγητικού.

Ο μέγιστος όγκος αναλγητικού που μπορεί να υποδεχθεί η αντλία είναι ικανοποιητικός ιδιαίτερα για υπαραχνοειδή έγχυση. Ο ρυθμός έγχυσης είναι συγκεκριμένος και έχει προρυθμισθεί από το εργοστάσιο. Για οποιαδήποτε αλλαγή του δοσολογικού σχήματος θα πρέπει να τροποποιηθεί είτε η πυκνότητα του αναλγητικού διαλύματος ή ο ρυθμός έγχυσης, πράγμα που απαιτεί νέα εργοστασιακή ρύθμιση.

Πλεονεκτήματα του τύπου V συστήματος είναι:

- α) η σχετικά μεγάλη διάρκεια έγχυσης, όταν συνηθισμένοι ρυθμοί έγχυσης χρησιμοποιούνται. Νέα πλήρωση της αντλίας γίνεται συνήθως κάθε 7-20 ημέρες.
- β) ο ελάχιστος κίνδυνος μόλυνσης (αραιά τρυπήματα).

Μειονεκτήματα του συστήματος είναι:

- α) το υψηλό κόστος της αντλίας και
- β) η δυσκολία τιτλοποίησης του δοσολογικού σχήματος.

Εφ' άπαξ δόσεις δεν είναι εφικτές. Μηχανικά προβλήματα επιβάλλουν χειρουργική αφαίρεση της αντλίας για έλεγχο.

Τύπος VI

Ο εμφυτευμένος επισκληρίδιος καθετήρας (τύπος II) συνδέεται με επίσης εμφυτευμένη αντλία προγραμματι-

ζόμενης έγχυσης οπιοειδών. Έχει ευρύ φάσμα ρυθμού έγχυσης και τρόπων λειτουργίας (modes), συμπεριλαμβανομένης και της δυνατότητας εφ' άπαξ (bolus) χορηγήσεων. Η αντλία είναι ηλεκτρονική. Το μεγάλο πλεονέκτημα αυτής αντλίας είναι η δυνατότητα αλλαγής του δοσολογικού σχήματος χωρίς να χρειάζεται να αφαιρεθεί μετά την εμφύτευσή της, αντίθετα με τον προηγούμενο τύπο. Τούτο επιτυγχάνεται με τη βοήθεια φορητού ηλεκτρονικού υπολογιστή (laptop) και πομπού που εφαρμόζεται εκάστοτε στο υπερκείμενο της αντλίας δέρμα για τη μεταφορά των δεδομένων αλλαγής του δοσολογικού σχήματος. Έχει υψηλό κόστος, αλλά είναι εγκεκριμένη από την FDA για την υπαραχνοειδή χορήγηση οπιοειδών.

Κάθε ένα από αυτά τα συστήματα χορήγησης φαρμάκων έχει το δικό του προφίλ πλεονεκτημάτων και μειονεκτημάτων. Οι ενασχολούμενοι με αυτά θα πρέπει να είναι γνώστες των ιδιαιτεροτήτων αυτών, ώστε να μπορούν να επιλέγουν το πλέον κατάλληλο.

Στις μέρες μας, που η παράμετρος κόστος/όφελος όλο και περισσότερο παίρνει θέση στην ιατρική κλινική πράξη, το κοστολόγιο ενός τέτοιου συστήματος, των φαρμάκων που πρόκειται να χορηγηθούν αλλά και του συστήματος υποστήριξης (περιβάλλον αρρώστου, ιατρονοσηλευτικό προσωπικό που ασχολείται με τον άρρωστο - care givers) θα πρέπει να λαμβάνεται σοβαρά υπόψη στην τελική επιλογή. Έτσι, ακόμη και ένα τέλει λειτουργικά σύστημα παραμένει χωρίς αξία εάν ο άρρωστος αδυνατεί να καλύψει τις οικονομικές απαιτήσεις λειτουργίας και υποστήριξης του συστήματος.

Για τούτο είναι επιβεβλημένο πριν τη χρήση του οποιουδήποτε εμφυτεύματος να γίνεται προηγούμενη εκτίμηση των δεδομένων και να βρίσκεται λύση ικανοποιητική για το πρόβλημα του αρρώστου και οικονομικά αποδεκτή.

Γενικές οδηγίες επιλογής της πλέον κατάλληλης οδού για τη χορήγηση αναλγητικών

- 1) Καρκινοπαθής με μικρό προσδόκιμο επιβίωσης: προτιμάται η επισκληρίδια οδός και οι τυποί I-III (οικονομική λύση - ίνωση και απόφραξη μετά το 3μηνιο σε πολλούς αρρώστους).
- 2) Για χρήση φαρμάκων άλλων πλην των οπιοειδών προτιμάται η επισκληρίδια οδός. Για πόνο ανθεκτικό στα οπιοειδή, συνδυασμοί άλλων φαρμάκων μπορούν να χορηγηθούν επισκληρίδια.
- 3) Εάν χρήση εμφυτεύσιμης αντλίας αποφασισθεί, η επισκληρίδια οδός δεν ενδείκνυται μια και ο χορηγούμενος όγκος δεν υπερβαίνει το 1-1,5ml.
- 4) Για μακροχρόνια χορήγηση προτιμάται η υπαραχνοειδής οδός.
- 5) Με την υπαραχνοειδή οδό, μικρές δόσεις οπιοειδών μπορούν να χορηγηθούν με εξίσου καλή ή και καλύτερη αναλγησία.
- 6) Στο μη καρκινικό πόνο, η υπαραχνοειδής χορήγηση οπιοειδών θα πρέπει να συνεχισθεί για χρόνια με τη χρήση αντλίας.

► Νευρικοί αποκλεισμοί

Περιορισμένη είναι η εφαρμογή των νευρικών αποκλεισμών στην αντιμετώπιση του πόνου του καρκινοπαθούς¹⁹⁻²¹, δοθέντος ότι η αναλγησία που προσφέρουν είναι μικρής χρονικής διάρκειας.

Στον καρκινοπαθή άρρωστο ενδείκνυνται για:

- διαφοροδιάγνωση (διαγνωστικοί ν. αποκλεισμοί)
- πρόγνωση (προγνωστικοί ν. αποκλεισμοί)
- αντιμετώπιση οξέος καρκινικού πόνου (πρωτοεμφανιζόμενος ή πόνος κρίσεως)
- δευτερογενή μυοσκελετικό πόνο
- πόνο συμπαθητικής αιτιολογίας (Pancoast syndrome)
- επώδυνα σύνδρομα σχετιζόμενα με τη βασική θεραπεία του καρκίνου (πόνος μετά μαστεκτομή)
- έρπητα ζωστήρα/μεθερπητική νευραλγία.

Νευρολυτικοί αποκλεισμοί

Έχουν θέση στην αντιμετώπιση του δύσκολου καρκινικού πόνου που επιμένει, παρά τις προηγηθείσες θεραπευτικές προσεγγίσεις. Χρησιμοποιούνται διαλύματα αλκοόλης ή φαινόλης.

Ενδείξεις νευρολυτικού αποκλεισμού:

- πόνος που ανθίσταται και επιμένει παρά τη λήψη αναλγητικών και την εφαρμογή άλλων λιγότερο παρεμβατικών τεχνικών
- σωματικός ή σπλαγχνικός πόνος καλά οριοθετημένος
- πόνος καλά περιγραφόμενος
- μη πολυεστιακός πόνος
- άρρωστοι με περιορισμένο προσδόκιμο επιβίωσης.

Κίνδυνοι νευρόλυσης

Δοθέντος ότι η χημική νευρόλυση προσβάλλει αδιακρίτως οποιεσδήποτε δομές του νευρικού ιστού, θα πρέπει να λαμβάνονται υπόψη οι κίνδυνοι πρόκλησης κινητικής δυσλειτουργίας ή δυσλειτουργίας του αυτόνομου νευρικού συστήματος.

Για τούτο, επιβάλλεται πάντοτε προηγούμενη δοκιμασία ελέγχου με τοπικά αναισθητικά (ν. αποκλεισμός).

Έτσι, κατά την εφαρμογή νευρόλυσης μπορεί να προκληθούν:

- κινητικές διαταραχές.
- αυτόνομες διαταραχές.
- δυσαισθητικός πόνος. Μπορεί να εκδηλωθεί μετά από συμπαθητικό ή κεντρικό νευρολυτικό αποκλεισμό ή ακόμη και μετά από περιφερική νευρόλυση σε ποσοστά 2-28% των αρρώστων²⁰.
- νευρίτιδα έχει παρατηρηθεί μετά από περιφερικό νευρολυτικό αποκλεισμό, ιδιαίτερα όταν χρησιμοποιείται διάλυμα αλκοόλης.

Ο νευρολυτικός αποκλεισμός^{22,23} δε δίδει εκ προοιμίου μόνιμη αναλγησία. Νέος πόνος εμφανίζεται 6-12 μήνες μετά τη νευρόλυση. Έχουν παρατηρηθεί αξονική αναγέννηση, πλαστικότητα του ΚΝΣ και ανάπτυξη νευροπαθητικού πόνου.

Για τους λόγους αυτούς το προσδόκιμο επιβίωσης είναι βασικός παράγοντας επιλογής των αρρώστων για νευρόλυση.

Συμπεράσματα

Σήμερα υπάρχει μια ποικιλία διαθέσιμων παρεμβατικών τεχνικών στην προσπάθεια αντιμετώπισης του πόνου του καρκινοπαθούς, όταν οι προτιμώμενες απλούστερες τεχνικές χορήγησης οπιοειδών (δια του στόματος, του ορθού, διαδερμικά, κ.λπ.) αδυνατούν πλέον να εφαρμοσθούν ή να ελέγξουν τον πόνο του αρρώστου.

Η πρόοδος των τελευταίων ετών στον τομέα των παρεμβατικών τεχνικών έχει προσφέρει πολλά στην αντιμετώπιση του καρκινικού πόνου με αποτελεσματικότητα και ασφάλεια.

Περαιτέρω έρευνα για συστήματα χορήγησης αναλγητικών αναίμακτα, πολυχρηστικά και φθηνά, αποτελεί μια συνεχή πρόκληση για όσους ασχολούνται με τον τομέα αυτό.

Βιβλιογραφία

1. Goisis A, Gorini M, Ratti R, Luliri P. Application of a WHO protocol on medical therapy for oncologic pain in an internal medicine hospital. *Tumori* 1989; 75:470-2.
2. Hiraga K, Mizuguchi T, Takeda F. The incidence of cancer pain and improvement of pain management in Japan. *Postgrad Med* 1991; 67(suppl):S14-25.
3. Ventafridda V, Caraceni A, Gamba A. Field-testing of the WHO Guidelines for Cancer Pain Relief: summary report of demonstration projects. In: Foley KM, Bonica JJ, Ventafridda V, editors. *Proceedings of the Second International Congress on Pain*. Vol. 16. Advances in pain research and therapy. New York: Raven Press, Ltd.; 1990. p. 451-64.
4. Schug SA, Zech D, Dorr U. Cancer pain management according to WHO analgesic guidelines. *J Pain Symptom Manage* 1990; 5:27-32.
5. Bruera E, Brenneis C and Macmillan K et al: The use of subcutaneous route for the administration of narcotics. *Cancer* 1988; 62:407.
6. Russell PSB. Analgesia in terminal malignant disease. *Br Med J* 1979; 1:1561.
7. Ohlsson LJ, et al. Microbiologic and economic evaluation of multi-day infusion pumps for control of cancer pain. *Ann Pharmacother* 1995; 29:972-76.
8. Waldmann CS, et al. Serum morphine levels: a comparison between continuous subcutaneous infusion and continuous intravenous infusion in postoperative patients. *Anesthesia* 1984; 39:768-71.
9. Moulin DE, et al. Comparison of continuous subcutaneous and intravenous hydro-morphine infusions for management of cancer pain. *Lancet* 1991; 337:465-68.
10. Osborne R, et al. Morphine intoxication in renal failure: the role of morphine-6-glucuronide *Br Med J* 1986; 2:296.
11. Ingham JM, Cooney NJ. Pneumothorax following insertion of subcutaneous needle. *Palliat Med* 1992; 6:343-44.
12. Shvartzman P, Bonneh D. Local skin irritation in the course of subcutaneous morphine infusion: a challenge (case report). *J Palliat Care* 1994; 10:44-5.
13. MacMillan K, et al. A prospective comparison study between a butterfly needle and a teflon cannula for subcutaneous narcotic administration. *J Pain Symptom Manage* 1994; 9:82-4.
14. Currow D, Cooney N. Comparison of metal versus vialon subcutaneous catheters in a palliative care setting. *Palliative Med* 1994; 8:333-36.
15. Waldman SD, Coombs DW. Selection of implantable narcotic delivery systems. *Anest Analg* 1989; 68:377-84.
16. Patt RB. Letter to the editor. *American Journal of Hospice Care* 1989; 6:18.
17. Barnes RK. Delayed subarachnoid migration of an epidural catheter. *Anaesth Intensive Care* 1990; 18:564-66.
18. Waldman SD, Leak DW, Kennedy LD, Patt RB. Intraspinal opioid therapy. In: Patt RB, editor. *Cancer Pain*, 2nd ed. Philadelphia: J.B. Lippincott, 1996, p. 285-328.
19. Abrams SE. The role of non-neurolytic blocks in the management of cancer pain. In: Abrams SE, editor: *Cancer Pain*. Boston, Kluwer, 1989.
20. Porges P. Local anesthetics in the treatment of cancer pain. *Recent Results Cancer Res* 1984; 89:127.
21. Raj PP. Local anesthetic blocks. In: Patt RB, editor. *Cancer Pain*, Philadelphia, J.B. Lippincott, 1993.
22. Patt R. Neurosurgical interventions for chronic pain problems. *Anesth Clin North Am* 1987; 5:609
23. Ramamurthy S, et al. Evaluation of neurolytic blocks using phenol and cryogenic block in the management of chronic pain. *J Pain Symptom Manage* 1989; 4:72. ■