

がんによる神経障害性疼痛の背景とその制御に影響する要因の分析

奈良県立医科大学附属病院 緩和ケアセンター

田原 一樹, 四宮 敏章

奈良県立医科大学附属病院 中央臨床検査部

山崎 正晴

姫路聖マリア病院 緩和ケア内科

高橋 正裕

奈良県立医科大学附属病院 精神科

井川 大輔

ANALYSIS OF THE BACKGROUND OF NEUROPATHIC PAIN DUE TO CANCER AND THE FACTORS THAT AFFECT ITS CONTROL

KAZUKI TAHARA and TOSHIAKI SHINOMIYA
Palliative Care Center, Nara Medical University Hospital

MASAHARU YAMAZAKI
Central Clinical Laboratory, Nara Medical University Hospital

MASAHIRO TAKAHASHI
Palliative Care Center, Himeji St. Mary's Hospital

DAISUKE IGAWA
Department of Psychiatry, Nara Medical University

Received May 11, 2016

Abstract : We analyzed the background of neuropathic pain due to cancer and the factors that affect its control among 241 patients with cancer pain who were referred to our department from 2007 to 2012. The patients were divided into neuropathic pain (NP: 94 cases) and other pain groups (OP: 147 cases) for comparison of background factors and treatment interventions. There was no significant difference between the numerical rating scale (NRS) scores of the NP and OP groups both at the time of intervention at our department, and 3 weeks after the intervention at our department. In the study of treatment intervention, both groups had increased opioid and adjuvant analgesic usage, with analgesic usage increasing from the time of initial consultation at our department to the time of the intervention three weeks later. In particular, adjuvant analgesic usage had increased markedly from 24.5% to 91.5% in the NP

group. The causative site of pain had been included in the irradiation area in all cases in which radiation therapy (RT) had been commenced within three weeks of the intervention. The RT enforcement rate was significantly higher in the NP vs. the OP group (36.1% vs. 19.7%; $P = 0.007$). Our results suggest that neuropathic pain, which is generally intractable, can also be controlled by adjuvant analgesic usage combined with RT, as with other types of pain.

Key words : Palliative care; cancer pain; neuropathic pain

緒言

がん患者は、がんと診断された時に約30%、進行がんの病期では約90%に痛みを訴えると報告されている¹⁾。がん疼痛は痛みそのものに加えて、それに伴う不眠、不安、抑うつにより生活の質が著しく損なわれる²⁾。がん疼痛は主に侵害受容性疼痛と神経障害性疼痛に分類され、神経障害性疼痛は末梢、中枢神経の直接的損傷に伴って発生する痛みと定義され³⁾、腫瘍が神経に浸潤したり、神経を圧迫することにより中枢神経や末梢神経の機能障害や機能不全が引き起こされて生じる^{4,5)}。神経障害性疼痛は侵害受容性疼痛に比し難治とされ⁶⁾、それを克服するための方策を探ることは緩和医療上の重要な課題である。本邦では特にがん対策基本法の施行後、緩和ケアチーム数が増加し、各施設で様々な緩和医療上の課題に取り組まれているが、チーム介入症例における神経障害性疼痛への対応についての報告は少ない。今回我々は当緩和ケアセンターに紹介された患者のがん疼痛を神経障害性疼痛とそれ以外の疼痛とに分類し、疼痛コントロールの経過と成績を比較検討した。その結果、疼痛が神経障害性であるか否かにかかわらず、その改善率に差異は認められなかった。本研究では、治療が困難とされる神経障害性疼痛の改善率がそれ以外の疼痛の改善率と同等であった要因の抽出を目的として、緩和ケアセンター紹介後の治療介入について分析した。

対象と方法

1. 対象と期間

2007年1月から2012年12月の間に奈良県立医科大学附属病院緩和ケアセンターに紹介された、がん疼痛を伴うがん患者を対象として、その診療録から患

者背景、疼痛緩和目的で導入された薬剤および処置の鎮痛に及ぼす効果について後方視的に検討した。検討期間は、当センター紹介時を起点として3週間目までとした。対象患者は外来・入院を問わず、年齢は18歳以上とし、認知機能、身体機能、言語などの問題でアセスメントできない患者は除外した。また、当センターに紹介後から3週間目までの期間で評価項目について記録が欠損していた患者も除外した。さらに、遷延性術後痛や化学療法に伴う神経障害性疼痛を有する患者も除外した。今回の検討で使用されたオピオイドは硫酸モルヒネ徐放剤、塩酸モルヒネ速放剤、オキシコドン徐放剤および速放剤、フェンタニル貼付剤で、非オピオイド鎮痛薬は非ステロイド性消炎鎮痛薬やアセトアミノフェンが使用された。鎮痛補助薬として、抗けいれん薬、抗不安薬、抗不整脈薬、抗NMDA (N-methyl-D-aspartate) 受容体拮抗薬およびステロイド剤が使用された。また、対象期間に施行された化学療法、放射線療法および神経ブロックの施行履歴を検討した。

2. 評価

評価項目としては、性別、年齢、患者の所在(外来または入院)、パフォーマンススケール、Numerical Rating Scale (以下、NRS)、平均観察期間、原発部位、疼痛の原因部位とした。パフォーマンススケールはEastern Cooperative Oncology Group Performance Status (ECOG PS)⁷⁾に基づいて評価した。疼痛の分類は、①痛みの性状が感覚異常、灼熱感、電撃痛など神経障害性疼痛を疑わせる自覚症状があり、②画像所見、診察所見、病歴などから腫瘍の神経への浸潤や圧迫が疑われ、自覚症状と合致するものを神経障害性疼痛と定義し、それ以外の疼痛を一括して「神経障害性疼痛以外の疼痛」とした。同一患者で痛みの部位が複

数あり、それらが神経障害性疼痛とそれ以外の疼痛に分かれた場合においては、神経障害性疼痛を有する患者とカウントし、その神経障害性疼痛に限って下記の評価を行った。疼痛のアセスメントには、NRS (0 = 疼痛なし, 10 = 最悪の痛みの 11 段階評価) を用いて評価した⁸⁾。当センターの身体的症状担当医師もしくは専従の専門・認定看護師が、当センター紹介時、紹介 1 週間後、2 週間後、3 週間後に痛みの程度を患者に尋ね、その値を基に分析を行った。神経障害性疼痛の原因³⁾は脊髄圧迫症候群、腕神経叢浸潤症候群、腰仙椎神経叢浸潤症候群および悪性腸腰筋症候群に分けて集計した。

3. 統計

各変数につき有意差検定 (t 検定、 χ^2 検定) を行った。P < 0.05 を有意とした。解析は JMP® 11 (SAS Institute Japan) にて行った。

なお、本研究は奈良県立医科大学附属病院の倫理委員会の承認を得て実施した。

結 果

①患者背景

対象となったがん疼痛患者 241 例の患者背景を Table 1. に示す。疼痛の性状を基に分類すると神経障害性疼痛が主な群 (NP) が 94 例、それ以外の疼痛群 (OP) が 147 例であった。患者背景因子の比較検討では、NP で男性が 46 名 (48.9%)、OP で男性が 84 名 (57.1%)、NP の平均年齢 (SD) は 60.4 歳 (\pm 15.6 歳)、OP の平均年齢 (SD) は 59.8 歳 (\pm 16.2 歳) であり、いずれも両群間で統計学的な有意差は認められなかった。また、当センター紹介時の NRS (SD) は NP で 5.5 (\pm 2.1)、OP で 5.2 (\pm 2.2) であり有意差を認めなかった。がんの原発は婦人科癌が OP に比し NP で有意に少なく [8 名 (8.5%) vs 25 名 (17.0%) ; P = 0.039]、疼痛の原因となっている病変部位として骨が OP に比し NP で有意に多かった [84 名 (89.4%) vs 67 名 (45.6%) ; P < 0.001]。NP のパフォーマンススケール (PS) は OP に比し NP で有意に低値であった [2.7 (\pm 1.0) vs 3 (\pm 1.1) ; P = 0.036]。NP における神経障害性疼痛の原因は脊髄圧迫症候群が最も多く [54 名 (57.4%)]、次いで腰仙椎神経叢症候群、腕神経叢浸潤症候群、悪

性腸腰筋症候群の順であった (Table 2)。

Table 1. Demographic and medical data of patients with neuropathic and other cancer pain

	神経障害性疼痛 (n=94) (%)	神経障害性以外の疼痛 (n=147) (%)	P value
性別	男性 46 (48.9)	84 (57.1)	0.265
年齢	60.4 \pm 15.6	59.8 \pm 16.2	0.384
患者の所在	外来 / 入院 29/65	40/107	0.643
パフォーマンススケール	2.7 \pm 1.0	3 \pm 1.1	0.036
NRS	5.5 (2.1)	5.2 (2.2)	0.176
平均観察期間(月)	9.1 (1.3)	7.0 (0.9)	0.028
原発部位			
呼吸器	17 (18.1)	27 (18.4)	0.821
泌尿器	15 (16.0)	15 (10.2)	0.263
消化器	25 (26.6)	42 (28.6)	0.630
乳房	5 (5.3)	8 (5.4)	0.739
頭頸部	9 (9.5)	10 (6.8)	0.593
婦人科	8 (8.5)	25 (17.0)	0.039
血液	1 (1.1)	2 (1.4)	0.425
他	14 (14.9)	18 (12.2)	0.692
疼痛の原因部位			
骨	84 (89.4)	67 (45.6)	< 0.001
リンパ節	2 (2.1)	12 (8.2)	0.025
腕神経叢	8 (8.5)	0 (0)	0.008
その他*	0 (0)	65 (44.2)	< 0.001

*Respiratory, digestive organs, gynaecological, other

Table 2. Cause of neuropathic pain

神経障害性疼痛の原因	n (%)
脊髄圧迫症候群	54 (57.4)
腕神経叢浸潤症候群	8 (8.5)
腰仙椎神経叢症候群	29 (30.9)
悪性腸腰筋症候群	3 (3.2)

②疼痛コントロールの経過 (Fig. 1)

当センターに紹介されてから 3 週間後までの NRS の経過を Fig. 1. に示す。紹介時、紹介 1 週間後、2 週間後、3 週間後の NP および OP の NRS (SD) はそれぞれ [5.5 (\pm 2.1), 3.7 (\pm 2.2), 3.1 (\pm 2.1), 2.8 (\pm 2.1) vs 5.2 (\pm 2.2), 3.4 (\pm 2.3), 3.0 (\pm 2.1), 2.6 (\pm 2.1)] で、今回の検討において神経障害性疼痛はそれ以外の疼痛と同等の疼痛コントロールが得られていることが示された。

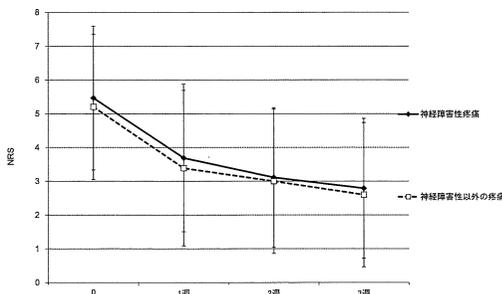


Fig. 1. The course of the NRS from being introduced to our hospital until after 3 weeks

③疼痛に対する薬物治療 (Table 3)

疼痛コントロールに用いられた鎮痛薬の内訳を Table 3. に示す. 当センター紹介時のオピオイドの使用は NP で 65 名 (69.1%), OP で 103 名 (70.1%) と両群で有意差はなく, 鎮痛補助薬の使用も NP で 23 名 (24.5%), OP で 45 名 (30.6%) と有意差は認めなかった. 当センター紹介 3 週間後の検討ではオピオイドの使用は NP で 90 名 (95.7%), OP で 140 名 (95.2%) と共に紹介時に比して増加傾向を示すものの両群間で有意な差は認められなかったが, 鎮痛補助薬の使用は NP で 86 名 (91.5%), OP で 104 名 (70.7%) と増加し, かつ, NP が OP に比べ有意に使用症例が多かった ($P < 0.001$). NP を有する患者のうち, 鎮痛補助薬として新たに抗けいれん薬, 抗不安薬, 抗不整脈薬, 抗 NMDA 受容体拮抗薬, ステロイドを投与されている患者の比率はそれぞれ 38.3%, 35.1%, 19.1%, 1.1%, 19.1% であった. 同様に OP を有する患者のうち, 鎮痛補助薬として新たに抗けいれん薬, 抗不安薬, 抗不整脈薬, 抗 NMDA 受容体拮抗薬, ステロイドを投与されている患者の比率はそれぞれ 37.4%, 29.9%, 25.2%, 0.7%, 23.1% であった. NP, OP, とも鎮痛補助薬として使用している薬剤の割合には有意差はなかった.

④鎮痛薬以外の治療 (Table 4)

当センターに紹介されてから受けた鎮痛薬以外の治療を Table 4. に示す. 全対象症例のうち当センター紹介 3 週間以内に抗がん化学療法が開始されたのは 82 名で, その施行率は NP と OP とで有意差を認めなかった (39.4% vs 30.6%; $P = 0.208$). また, 同期間に放射線療法 (RT) が施行された症例は 63 名で, その施行率は NP が OP に比してより有意に高率であっ

た (36.1% vs 19.7%; $P = 0.007$). 放射線療法を原発巣もしくは転移巣の治癒を目的とした根治照射と症状緩和を主な目的とした緩和照射に分類した場合, 根治照射は 9 名, 緩和照射は 54 名であり, その比率は NP と OP とに有意差を認めなかった. 手術は NP3 名, OP2 名に施行されたが, いずれも鎮痛目的ではなく, その効果は判定困難であった. 神経ブロックは NP の 6 名で施行 (腰椎 4 名, 仙椎 2 名) され, 鎮痛効果が確認されたが, OP では施行例がなかった.

Table 4. Therapy for cancer both after the time of intervention at our department

	当科に紹介されてから受けた癌に対する治療 (%)			
	放射線治療	化学療法	手術	神経ブロック
神経障害性疼痛 (n=94)	34 (36.1) 根治照射* 4 緩和照射 30	37 (39.4)	3 (3.2)	6 (6.4)
神経障害性以外の疼痛 (n=147)	29(19.7) 根治照射* 5 緩和照射 24	45 (30.6)	2 (1.4)	0 (0)
P value	0.007	0.208	0.61	0.007

*根治的照射には予防的照射, 術前・術後照射を含む.

考 察

がん疼痛は緩和医療の取り組むべき第一の課題である. がん疼痛は主に侵害受容性疼痛と神経障害性疼痛に分類されるが, 後者への対応はより困難であるとされてきた. その理由として, 1) 疼痛に対する基幹薬剤であるオピオイドや非ステロイド性解熱鎮痛薬の効果が限定的であり, 2) これらの基幹薬剤を補助するために使用する“鎮痛補助薬”の使い方が, がん治療医にとって馴染がなく, かつ, 本邦において鎮痛補助薬の多くが保険適応外であること, 3) 神経障害性疼

Table 3. Analgesic usage both at the time of intervention at our department, and 3 weeks after the intervention at our department

	開始時の鎮痛剤 (%)			3週間後の鎮痛剤 (%)		
	非オピオイド鎮痛薬	オピオイド	鎮痛補助薬	非オピオイド鎮痛薬	オピオイド	鎮痛補助薬
神経障害性疼痛 (n=94)	24 (25.5)	65 (69.1)	23 (24.5)	4 (4.3)	90 (95.7)	86 (91.5)
神経障害性以外の疼痛 (n=147)	36 (24.5)	103 (70.1)	45 (30.6)	7 (4.8)	140 (95.2)	104 (70.7)
P value	0.976	0.768	0.238	0.617	0.895	< 0.001

痛の対策として有用性が示されている神経ブロックや、鎮痛補助薬と併用すれば鎮痛効果の可能性もある放射線治療⁹⁾などの治療法もがん治療医に十分認識されていないことが挙げられる。これらの課題を有する、がんに伴う神経障害性疼痛の克服には、様々な痛みのメカニズムに精通し、その対応に経験を有する緩和ケアチームと、がん治療医との協働が必要であると考えられる。当院では2007年1月より麻酔科出身の緩和ケア医を中心としてコンサルテーション型の緩和ケアチーム活動が始まり、がん疼痛に対応してきた。今回、チーム活動の主体である緩和ケアセンターにがん治療医から紹介されたがん疼痛患者について、神経障害性疼痛とそれ以外の疼痛とに分類して疼痛コントロールの評価と対策された鎮痛法について比較検討した。

検討に先立って問題となったのが「神経障害性疼痛」をいかに定義し、対象症例に適用するかであった。がん疼痛の薬物療法のガイドライン³⁾では神経障害性疼痛は「末梢、中枢神経の直接的損傷に伴って発生する痛み」と定義されているが、疼痛そのものが主観的な症状であり、かつ、その原因が複数存在することも多い。また、がんに起因する神経障害性疼痛は実際には、がん関連の発痛物質やそれを増強させる物質による影響を受けており、侵害受容性疼痛の要因が関与するという点で「混合性疼痛」として治療すべきとされている¹⁰⁾。本研究では痛みの性状とその部位に影響する責任病変の有無により神経障害性疼痛を定義した。神経障害性疼痛のスクリーニングツールとしてLANSS疼痛スケールやDN4質問票などが用いられるが¹¹⁾、本研究は後方視的な検討であり、これらのツールを用いておらず、他の神経障害性疼痛の研究と単純に比較することはできない。しかし、ガイドライン³⁾で示されている治療アプローチが適用される疼痛を鑑別することを目的とした場合、本研究で用いた定義を用いることに実際上の問題は無いと考えられる。本研究において、がん疼痛患者241名中、神経障害性疼痛と判定したものは94名(39%)を占め、その比率は、がん疼痛の19%から39.1%が神経障害性疼痛であったとする既報¹²⁾との乖離は認められなかった。

一般に神経障害性疼痛は、神経障害性疼痛以外のがん疼痛に比して難治であり、また、その疼痛コント

ロールにも時間を要すると言われている^{6,13-16)}。しかし今回 Fig. 1. に示すように、本研究の観察期間において神経障害性疼痛と、神経障害性疼痛以外のがん疼痛の改善度は同等であった。その要因を探索するため両群間での治療介入を比較検討した。

その結果、鎮痛を目的とした薬物療法に関しては、当センター紹介時に比し、紹介3週間後には両群とも、1) オピオイドの使用率が上昇、2) 非オピオイド鎮痛薬の使用率は低下、3) 鎮痛補助薬の使用率も上昇を示し、かつ、4) 紹介3週間後において神経障害性疼痛群がそれ以外の疼痛群に比して鎮痛補助薬の使用率が有意に高率であった。既報では神経障害性疼痛症例の53%が鎮痛補助薬を要すると報告¹⁷⁾されているが、本研究において当センター紹介時には24.5%と低率であったものが、紹介3週間後では91.5%と著明な上昇を示した。本研究の神経障害性疼痛に対する鎮痛補助薬の使用頻度は抗けいれん薬、抗不安薬、抗不整脈薬、ステロイド剤、抗NMDA受容体拮抗薬の順で高く、既報の鎮痛補助薬の使用頻度¹⁸⁻²⁰⁾と同様の結果であった。以上の結果は緩和ケアチームの介入後、神経障害性疼痛に対してオピオイドの至適用量への増量と積極的で適切な鎮痛補助薬の処方がなされたことを意味しており、このことが神経障害性疼痛のコントロールの改善に繋がった可能性が示唆された。ただし、鎮痛補助薬の神経障害性疼痛に対するNNT (Number needed to treat) は2.0~7.8³⁾とされており、また、観察期間が3週間と短期間であることも考慮すると、鎮痛補助薬の使用が今回の良好な神経障害性疼痛のコントロールの主要因であるとは言い切れない。本研究では放射線治療が導入された割合が神経障害性疼痛群(36.1%)で、神経障害性以外の疼痛群(19.7%)に比して有意に高率であった。放射線治療が骨転移による神経障害性疼痛の改善に寄与することが知られており²¹⁻²³⁾、既報では放射線治療を受けた神経障害性疼痛を有する患者のうち、約57%で鎮痛作用が確認されたと報告されている²³⁾。当センターに紹介された後、直接的・間接的な鎮痛効果を期待して積極的に放射線治療の導入が促されたことが神経障害性疼痛の改善に繋がった可能性が示唆された。また、少数ながらNPに対して神経ブロックが施行され、その全例に明らかな鎮痛効果を得たことも本研究の結果に関与したと考えられる。

以上の結果より、当院における神経障害性疼痛の疼痛改善率が神経障害以外の疼痛のそれと同等であった要因として、鎮痛補助薬使用率や放射線治療の施行率の高さ、および神経ブロック施行が関与している可能性が示された。がんに伴う神経障害性疼痛に対する個々の治療法の有効性を厳密に評価するためにはランダム化比較試験が望ましいが、がん疼痛はその対象患者の予後を勘案すると対照群の設定が倫理上許容されがたい。また、手術や神経ブロックではその施行前後における効果の評価は比較的容易であるが、抗がん剤、オピオイドや各種鎮痛補助薬のように作用発現の時期に差異があり、その個体差が大きい場合、それらの薬剤間での優位性の評価もまた困難である。さらにがん疼痛に対して作用機序の異なる薬剤を併用することが日常的に行われている現状において、個々の薬剤と複数の薬剤との効果の比較検討も、極めて慎重な試験設定が求められる。今回の検討方法では施行された各治療法がどの程度の重みをもってその鎮痛効果に寄与しているかの直接的な証明は困難であったが、少なくとも緩和ケアチームの介入により、これらのガイドラインに示されている神経障害性疼痛への各種アプローチの積極的な導入に繋がっていることは確実であり、その意味で緩和ケアチームの意義が再確認されたものと考えられる。

結 論

がんによる神経障害性疼痛の背景とその制御に影響する要因を分析した。一般に難治性とされる神経障害性疼痛も適切なオピオイドと鎮痛補助薬の使用や放射線治療併用により、それ以外の疼痛と同様に制御する可能性が示唆された。

引 用 文 献

- 1) Khosravi S. P., Del C. R. A., and Perez M. G.: [Management of cancer Pain]. *Anales de medicina interna*, 24: 554-557, 2007.
- 2) Portenoy R. K., Miransky J., Thaler H.T., Hornung J., Bianchi C., Cibas-Kong I., Feldhamer E., Lewis F., Matamoros I., Sugar M. Z., Allan P. O., Nancy E. K. and Kathleen M. F.: Pain in ambulatory patients with lung or colon cancer. Prevalence, characteristics, and effect. *Cancer*, 70: 1616-1624, 1992.
- 3) 日本緩和医療学会 編：がん疼痛の薬物療法に関するガイドライン. 2版, 金原出版株式会社, 東京, p 25-28, 2014.
- 4) IASP., editor. Part III: Pain terms, a current list with definitions and notes on usage. IASP Press, Seattle, p 209-213, 1994.
- 5) Stute P., Soukup J., Menzel M., Sabatowski R. and Grond S.: Analysis and treatment of different types of neuropathic cancer pain. *J Pain Symptom Manage*, 26: 1123-1131, 2003.
- 6) Stacey B. R.: Management of peripheral neuropathic pain. *Am J Phys Med Rehabil*, 84: 4-16, 2005.
- 7) Oken M. M., Creech R. H., Tormey D. C., McFadden E. T. and Carbone P. P.: Toxicity and response criteria of the Eastern Cooperative Oncology Group. *Am J Clin Oncol*, 5: 649-655, 1982.
- 8) Caraceni A., Cherny N., Fainsinger R., Kaasa, S., Poulain, P., Radbruch, L. and De Conno F.: Pain measurement tools and methods in clinical research in palliative care: recommendations of an Expert Working Group of the European Association of Palliative Care. *J Pain Symptom Manage*, 23: 239-255, 2002.
- 9) Lechner B., Chow S., Chow R., Zhang L., Tsao M., Danjoux C., Barnes E., DeAngelis, C., Vuong S., Ganesh V. and Chow E.: The incidence of neuropathic pain in bone metastases patients referred for palliative radiotherapy. *Radiotherapy and oncology :Journal of the European Society for Therapeutic Radiology and Oncology*, 118: 557-561, 2016.
- 10) 尾堂 公, 洪 景, 井関 雅: 鎮痛補助薬に対するガイドライン活用時の留意点. *薬局*. 64: 2107-2113, 2013.
- 11) 武田 文, 下山 直: がん疼痛緩和対策のアドバイス がん患者の神経障害性疼痛を的確に診断する

- ためには、どのようなアプローチが必要でしょうか。がん患者と対症療法。24: 68-73, 2013.
- 12) Bennett M. I., Rayment C., Hjermstad M., Aass N., Caraceni A. and Kaasa S. Prevalence and aetiology of neuropathic pain in cancer patients: a systematic review. *Pain*. 153: 359-365, 2012.
 - 13) Fainsinger R.L., Nekolaichuk C., Lawlor P., Hagen, N., Bercovitch, M., Fisch M., Galloway L., Kaye G., Landman W., Spruyt O., Zhukovsky D., Bruera E. and Hanson, J. . An international multicentre validation study of a pain classification system for cancer patients. *Eur J Cancer*. 46: 2896-2904, 2010.
 - 14) Fainsinger R. L., Nekolaichuk C. L., Lawlor P. G., Neumann C. M., Hanson J. and Vigano A. A multicenter study of the revised Edmonton Staging System for classifying cancer pain in advanced cancer patients. *J Pain Symptom Manage*. 29: 224-237, 2005
 - 15) Mercadante S., Gebbia V., David F., Aielli F., Verna L., Casuccio A., Porzio G., Mangione S. and Ferrera P. Tools for identifying cancer pain of predominantly neuropathic origin and opioid responsiveness in cancer patients. *J Pain*. 10: 594-600, 2009.
 - 16) Rayment C., Hjermstad M. J., Aass N., Kaasa S., Caraceni A., Strasser F., Heitzer E., Fainsinger R. and Bennett M. I. .Neuropathic cancer pain: prevalence, severity, analgesics and impact from the European Palliative Care Research Collaborative-Computerised Symptom Assessment study. *Palliat Med*. 27: 714-721, 2013.
 - 17) Grond S, Radbruch L, Meuser T, Sabatowski R., Loick G. and Lehmann K. A. Assessment and treatment of neuropathic cancer pain following WHO guidelines. *Pain*. 79:15-20, 1999.
 - 18) Backonja M. M. and Serra J. Pharmacologic management Part 1: better-studied neuropathic pain diseases. *Pain Med*. 5: 28-47, 2004.
 - 19) Backonja M. M. and Serra J. Pharmacologic management Part 2: lesser-studied neuropathic pain diseases. *Pain Med*. 5: 48-59, 2004.
 - 20) Finnerup N. B., Sindrup S. H. and Jensen T. S. The evidence for pharmacological treatment of neuropathic pain. *Pain*. 50: 573-581, 2010.
 - 21) Roos D. E., Davis S. R., Turner S. L., O'Brien P. C., Spry N. A., Burmeister B. H., Hoskin P. J. and Ball D. L. . Quality assurance experience with the randomized neuropathic bone pain trial (Trans-Tasman Radiation Oncology Group, 96.05). *Radiother Oncol*. 67: 207-212, 2003.
 - 22) Roos D. E., O'Brien P. C., Smith J.G., Spry N. A., Hoskin P. J., Burmeister B. H., Turner S. L. and Bernshaw D. M. A role for radiotherapy in neuropathic bone pain: Preliminary response rates from a prospective trial (Trans-tasman radiation oncology group, TROG 96.05). *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 46: 975-981, 2000.
 - 23) Roos DE, Turner SL, O'Brien PC, Smith J.G., Spry N. A., Bernshaw D. M., Hoskin P. J. and Ball D. L. Randomized trial of 8 Gy in 1 versus 20 Gy in 5 fractions of radiotherapy for neuropathic pain due to bone metastases (Trans-Tasman Radiation Oncology Group, TROG 96.05). *Radiother Oncol*. 75: 54-63, 2005.