

## Ağrı şikayeti ile algoloji polikliniğine başvuran prostat kanserli olguların retrospektif değerlendirilmesi

*Retrospective analysis of prostate cancer patients who complain with pain and admitted to algology department*

Ekrem Akdeniz<sup>1</sup>, Sevda Akdeniz<sup>2</sup>, Ebru Kelsaka<sup>2</sup>, Fuat Güldoğuş<sup>2</sup>, Yakup Bostancı<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi Üroloji AD, Samsun

<sup>2</sup> Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi Algoloji Bilim Dalı, Samsun

### Özet

**Amaç:** Kronik ağrı şikayeti ile algoloji polikliniğine başvuran prostat kanserli hastaların ağrı tipleri ve tedavi sonuçlarının retrospektif değerlendirilmesidir.

**Gereç ve Yöntemler:** Ocak 2000 - Aralık 2010 tarihleri arasında Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Algoloji Bilim Dalı polikliniğine ağrı nedeni ile başvuran prostat kanseri tanısı almış olan olgular incelendi. Olguların sosyodemografik özellikleri, ağrı durumları ve uygulanan tedaviler hasta dosyalarından retrospektif olarak analiz edildi. Hastaların tamamına Dünya Sağlık Örgütü'nün (WHO) önerdiği basamak tedavisi uygulandı. Farmakolojik tedaviden fayda görmeyen hastalara ise invaziv girişimler uygulandı.

**Bulgular:** Prostat kanserli hastaların yaş ortalaması 73.6±8.4 yıl idi. Hastaların %16.9'u (n=46) kendi isteği ile başvururken, %83.1'i (n=226) üroloji polikliniğinden tarafımıza refer edilmişti. Hastaların %91.2'sinde (n=248) kemik metastazı varken %8.8'inde (n=24) metastaz izlenmedi. Hastaların %87.1'ine (n=237) farmakolojik tedavi verilirken %12.9'una (n=35) farmakolojik + invaziv tedavi verildiği öğrenildi. İnvasiv girişim yapılan hastaların %96.9'una (n=31) epidural kateter uygulanmıştı.

**Sonuç:** İleri evre prostat kanseri, ağrının en çok eşlik ettiği kanserlerin başında gelir. Ağrının palyasyonu hastalığın morbiditesi ile doğrudan ilgilidir. Kansere eşlik eden ağrının multidisipliner yöntemlerle tedavi edilmesi gerekmektedir.

**Anahtar Kelimeler:** Ağrı, ağrı tedavisi, prostat kanseri.

### Abstract

**Objective:** Evaluating the types of pain and the results of treatment as retrospectively in patients with prostate cancer who apply to the Algology department with the complain of chronic pain.

**Material and Methods:** Patients presenting to the Ondokuz Mayıs University Faculty of Medicine, Department of Algology with pain and diagnosed with prostate cancer between January 2000 and December 2010 were investigated. The socio-demographic characteristics, pain status and the treatments administered were evaluated retrospectively from the patient files. All the patients were administered the WHO (World Health Organization) analgesic ladder; patients who could not benefit from the pharmacological treatment were detected to receive invasive procedures (Figure 1).

**Results:** The mean age of the prostate cancer patients was 73.6 ± 8.4 year. While 16.9% of the patients (n=46) presented by their own will, 83.1% of them (n=226) were referred to us by the Urology clinic. 91.2% of the patients (n=248) had bone polyclinics while 8.8% had no metastasis (n=24). 87.1% of them (n=237) were administered pharmacologic treatment while 12.9% (n=35) received pharmacological + invasive treatment. 96.9% of the patients who undergoing invasive intervention had placed epidural catheter.

**Conclusion:** Advanced prostate cancer is among the leading cancers that are accompanied by pain. The palpation of the pain is directly related to the morbidity of the disease. Prostate cancer pain should be treated using multidisciplinary methods.

**Key Words:** Pain, treatment of pain, prostate cancer.

Geliş tarihi (Submitted): 02.01.2013

Kabul tarihi (Accepted): 20.05.2013

### Yazışma / Correspondence

Yrd. Doç. Dr. Yakup Bostancı  
Ondokuz Mayıs Üniversitesi  
Tıp Fakültesi Üroloji AD, 55139  
Kurupelit, Samsun, Türkiye  
Tel: 0362 3121919 / 2872  
0542 7270821  
Fax: 0362 457 6041  
E-mail: dryakupbostan@yahoo.com

## Giriş

Prostat kanserli hastalarda ağrının en sık sebebi kemik metastazlarıdır (1). Prostat kanseri kemiklere herhangi bir solid tümörden çok daha sık metastaz yapmaktadır ve ileri evre prostat kanserinde kemik metastazı % 65-75 oranında görülmektedir (2). Prostat kanserinin kemik metastazları kliniğe genellikle ağrı, patolojik kırık ve spinal kord kompresyonu şeklinde yansımaktadır. Ancak kemik metastazlarının hepsinde mutlaka ağrı görülmemektedir. Ağrı lokalize veya yaygın, devamlı veya aralıklı olabilmektedir. Genellikle sızlama, yanma veya batma hissi şeklinde tarif edilmektedir. Geceleri veya ağır kaldırdığında şiddeti artmaktadır. Ağrı başlangıçta hafifken, hastalığın ilerlemesi ile birlikte giderek şiddetlenmektedir.

Kemik metastazlarının neden olduğu ağrı genellikle somatik tiptedir, fakat tümöral kitlenin komşu nöral yapılara basısı veya invazyonu sonrası nöropatik ağrı da tabloya eklenmektedir. Bu durumda etkilenen sinirin alanında yanma, sıkışma veya paroksizmal ağrı ortaya çıkmaktadır. Beraberinde duyu ve güç kaybı da olabilmektedir ve bacağına doğru yayılan ağrı gelişebilmektedir. Bunun dışında nöropatik ağrı sistemik kemoterapinin ve radyoterapinin yan etkileri arasında bulunmaktadır. Kemoterapiye bağlı nöropatik ağrı distezi ile periferik nöropati veya ellerde ve ayaklarda yanma şeklinde ortaya çıkmaktadır (3).

İleri evre prostat kanseri hastalığı olanlarda ağrının fiziksel, psikolojik, sosyo-ekonomik ve dinsel yönü olmak üzere dört bileşeni vardır (4). Ağrı kontrolü yaşam kalitesi ile doğru orantılıdır. Ağrının hastanın fiziksel, sosyal ve ruhsal fonksiyonlarını ciddi bir şekilde etkileyerek yaşam kalitesini her yönüyle etkilediği görülmektedir. Orta veya şiddetli düzeyde ağrısı olan hastaların uyku, günlük yaşam aktiviteleri, çalışma kapasitesi ve sosyal etkileşimlerinin bozulduğu bildirilmektedir (5). Bu nedenle ağrıyı yaratan tüm bileşenler birlikte değerlendirilerek tedavi edilmelidir.

Bu çalışmanın amacı; prostat kanseri nedeniyle takip ettiğimiz ve ağrısı nedeniyle algoloji polikliniğine gönderdiğimiz hastaların ağrı özellikleri ile uygulanan tedavi şekillerinin retrospektif değerlendirilmesidir.

## Gereç Ve Yöntemler

Bu çalışmada, Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Fakül-

tesi Anesteziyoloji ve Reanimasyon Anabilim Dalı Algoloji Bilim Dalı polikliniğine Ocak 2000 - Aralık 2010 tarihleri arasında ağrı nedeniyle başvuran prostat kanserli hastalar retrospektif olarak incelenerek tedavi sonuçları değerlendirildi. Hasta verilerine Algoloji polikliniğinde arşivlenen hasta dosyalarından ulaşıldı.

Hasta dosyalarından, hastaların yaşı, cinsiyeti, sosyal durumu, başvuru şekli, ağrıyan taraf ve ağrının yeri, ağrının başlama zamanı, sıklığı, ağrının niteliği, şiddeti, kronolojisi, ağrıyı arttıran veya azaltan sebepler, ağrıya eşlik eden semptomlar, ağrı dışında şikayeti olup olmadığı, kullandığı ilaçlar, daha önceden uygulanan tedaviler, genel tıbbi muayene bulguları, hastanın diğer hastalıkları, ilaç alerjisinin varlığı, hastanın yapılan laboratuvar ve radyolojik tetkikleri, elektrodiagnostik inceleme sonuçları ile hastanın tanısına ait bilgiler incelendi.

Çalışmaya alınan verilerin istatistiksel analizi "SPSS 16.0 for Windows" paket programı kullanılarak yapıldı. Veriler, sayı ve yüzde olarak ifade edildi.

## Bulgular

Toplam 272 prostat kanserli erkek hasta ağrısı nedeniyle algoloji polikliniğine başvurmuştu. Yıllara göre bakıldığında en fazla hastanın 2008 ve 2009 yıllarında başvurduğu görüldü (Tablo 1). Hastaların % 16.9'u (n=46) kendi isteği ile başvururken, % 83.1'i (n=226) üroloji polikliniğinden refere edilmişti.

Polikliniğimize başvuran prostat kanserli hastaların yaş ortalaması 73.6±8.4 yıl olarak saptandı. Hastaların % 91.2'sinde (n=248) kemik metastazı varken % 8.8'inde (n=24) metastaz izlenmedi.

Hastaların tamamına Dünya Sağlık Örgütü'nün (WHO) önerdiği basamak tedavisi uygulanmıştı (Şekil 1). Farmakolojik tedaviden fayda görmeyen hastalara ise invaziv girişimler uygulandı. Hastaların % 87.1'ine (n=237) farmakolojik tedavi, % 12.9'una (n=35) farmakolojik + invaziv tedavi verildi (Şekil 2). 31 hastaya epidural kateter uygulanıp, opioid ile lokal anestezi ilaç karışımı verildi.

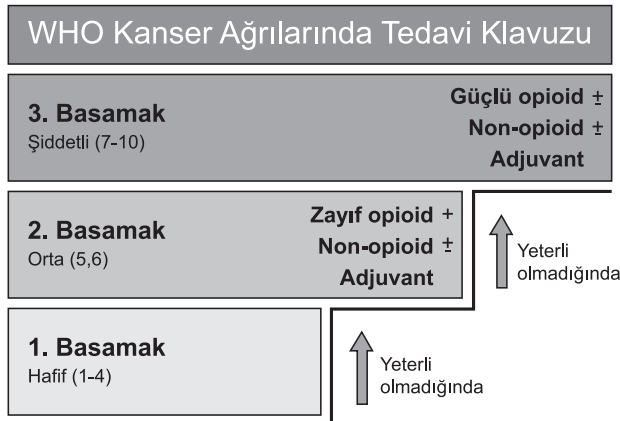
## Tartışma

Prostat kanseri, batılı erkeklerde en sık gözlenen malign lezyondur ve bu popülasyonda kansere bağlı ölüm nedenleri arasında ikinci sırada yer almaktadır (6). Ülkemizde ise Sağlık Bakanlığı'nın 2006 verilerine göre erkeklerde görülen en sık ikinci kanser türüdür (7).

**Tablo 1:** Başvuru tarihlerine göre hastaların dağılımı.

Yıllar	Sayı (n)	Oran (%)
2000	18	6.6
2001	24	8.9
2002	23	8.4
2003	22	8.0
2004	27	9.9
2005	24	8.9
2006	24	8.9
2007	23	8.4
2008	32	11.8
2009	32	11.8
2010	23	8.4
<b>Toplam</b>	<b>272</b>	<b>100.0</b>

İleri evre prostat kanseri hastalarında % 90'ın üzerinde ağrı gözlenir (8). Nakamura, ileri evre prostat kanserli hastaların en sık ağrı nedeniyle hastanede yattıklarını bildirmiştir (9). Ağrının azaltılmasının yaşam kalitesi üzerinde belirgin bir etkisi olduğu açıktır. Prostat kanserinde ağrı büyük oranda kemik metastazına bağlı olarak ortaya çıkar (10). Çalışmamızda hastaların % 91.2'sinde (n=248) kemik metastazı olduğu tesbit edildi. Kemik metastazlarında ağrının oluşma nedenleri kemiklerdeki yapısal hasar, mekanik stres, periostal gerilme, mikrofraktürler, komşu sinirler veya dokulara bası ve prostoglandin ve sitokinler (interleukin ve TNF) gibi kimyasal mediyatörlerin salgılanmasıdır (11). Kemik metastazları ileri evre prostat kanserinde görülür.

**Şekil 1.** Nosiseptif ağrılar için tedavi algoritması.

Kanserin primer olarak kaynaklandığı bölge ağrının ortaya çıkmasında en önemli faktördür. Primer tümör tipi, hastalığın evresi, metastazların varlığı, tümörün nöral yapılara yakınlığı, hastanın psikolojik durumu

ağrı oluşumunda ve ağrının derecesinde rol oynar. Prostat kanserli hastalarda kemik ağrısından başka prostatteki patolojinin lokal yayılımı nedeniyle rektum ve sakral pleksus tutulmasına bağlı perineal ağrı da gözlenebilir. Üreter alt ucu ya da prostatik üretra obstrüksiyonuna bağlı olarak da ağrı gelişebilir. Ayrıca prostat kanserinin her evresinde ağrı olabilir (8). Kemik metastazı olmayan hastalarda ağrı şikayetinin olması bu nedenlerle açıklanabilir.

Bader ve Ashburn, kanser ağrısı tedavi edilirken ilgili uzmanlık dallarının birbiriyle iletişim halinde olması gerektiğini söylemiştir (8, 12). Hastalarımızın % 84'ü üroloji polikliniğinden algoloji polikliniğine gönderilmiştir. Bu durum Üroloji polikliniğinde ileri evre prostat kanseri hastalarını rutin olarak Algoloji bölümüne referans ettiği ve bu hastaların tedavisinde her iki bölümün iletişim halinde olduğunun göstergesidir.

Ağrının hasta ve yakınları üzerindeki psikolojik ve fonksiyonel etkileri araştırılmalıdır. Hasta ve ailesinin bu konuda bilgilendirilmesi ve düşüncelerinin öğrenilmesi şarttır. Hastada kanserli ve ağrılı olmanın yol açabileceği depresyon, anksiyete veya distres işaretleri görüldüğünde bu yönde hastaya yardımcı olmak üzere yönlendirilmelidir. Bununla birlikte kanser hastalarının ağrı yakınmalarını ifade etmelerinde bazı bariyerler olabileceği gözden kaçmamalıdır. Çünkü bazı hastalar hastalığın ilerlediğinin göstergesi olarak düşündüklerinden ağrı yakınmalarından bahsetmemektedirler. Bazı hastalar erken dönemde alınacak ağrı kesici ilaçların ileri dönemlerde şiddetlenecek ağrıları için etkili olmayabileceğini sanmaktadırlar. Bazıları ise ilaçlara bağımlılık kazanacaklarından korkmaktadırlar.

Kemik metastazına bağlı gelişen ağrıların tedavisinde standart antikanser tedavinin yanı sıra ağrılı bölgeye radyoterapi (RT), cerrahi, radyonüklid, bifosfanatlar, kalsitonin, denozumab ve analjezikler gibi tedavi alternatifleri vardır (13-16). beam radyoterapi kemikteki tek lezyonlarda oldukça etkilidir (17-18). Strontium-89 and Samarium-153 radyoizotoplarının kemik ağrılarını azaltmada % 70 oranında başarısı vardır. Ancak inatçı ağrılarda uzun süre verilmemelidir ve miyelosüpresyon yaptığı için kemoterapi alan hastalarda dikkat edilmelidir (19). Bifosfanatlar, kemik ağrısı üzerine % 70-80 oranında etkili olan düşük yan etkili ilaçlardır. Ayrıca patolojik ke-

mik fraktürlerini de belirgin olarak azaltır (20-21). Ancak kansere bağlı kemik ağrısını tamamıyla kontrol altına almak zordur (11). Çünkü kemik metastazları genelde tek veya sınırlı değildir. Bu yüzden kemik metastazı olan hastalarda opioidler ve non-opioidler gibi farmakolojik tedaviler kullanmak gerekir (11, 22-23).

Optimal düzeyde ağrı kontrolü ağrının tipinin ve şiddetinin doğru belirlenmesi ve bunu takiben uygun ilaç veya ilaçların seçilerek doğru doz titrasyonların yapılması gereklidir. WHO 1990 yılında kanser ağrılarının şiddetlerine göre bir tedavi kılavuzu yayımlamıştır (24). Bu kılavuza göre hafif şiddetteki ağrılar için önce bir non-opioid başlanması, gerekiyorsa bir adjuvan ilacın eklenmesi önerilir (Şekil 1). Ağrı azalmazsa veya artarsa ikinci basamak tedaviye geçilir. İkinci basamak tedavide bir zayıf opioid (codeine, hydrocodone ve oxycodone gibi) gerekirse yeni bir adjuvan ilaçla kombine başlanmalıdır. Üçüncü basamakta ise güçlü opioidlere (morphine, hydromorphone ve fentanyl gibi) geçilmelidir. Ağrının şiddetine göre tedaviye ikinci veya üçüncü basamaktan başlanabilir. Pharo ve arkadaşlarına göre kanser ağrısı çeken hastalara WHO'nun önerdiği basamak tedavisi uygulanırsa % 90'a yakın başarı sağlanır (25). Biz de tüm hastalarımıza WHO'nun önerdiği basamak tedavisini başlandıktan sonra farmakolojik tedavinin yetersiz olduğu durumlarda invaziv yöntemlere başvurduk. Hastalarımızın % 87.1'inin ağrısı farmakolojik tedavi ile azalmış veya tamamen geçmiştir.

İleri evre prostat kanseri hastalarının neredeyse tamamında ağrı şikayeti vardır. Çalışmamız göstermiştir ki ileri evre prostat kanseri hastalarında medikal ağrı tedavisi büyük oranda başarılıdır. Hastaların neredeyse büyük çoğunluğu medikal tedaviden fayda görse de bazı hastalarda medikal tedaviye direnç vardır (26). Bu hastalarda sıklıkla uygulanan epidural analjezinin başarısı % 72-90 arasındadır (27-29). Epidural analjezi uygulanan hastaların % 30'unda etki zamanla azalır (28). Mercadante'ye göre epidural analjezinin etkinliğinin zamanla azalmasının sebepleri arasında tümörün büyümesi, psikolojik faktörler, dural kalınlaşma, epidural metastaz olmasıyla sinir kökleri tutulumu ve reaktif fibrozis olabilir (30).

Unutulmamalıdır ki tedavi edilmeyen ağrı; hastanın günlük fiziksel işlevlerini; hatırlama, konuşma, düşünme gibi zihinsel işlevlerini; endişelenme, hüzünlenme, şaşır-



Şekil 2. Hastaların tedavi şekillerine göre dağılımı (n=272).

ma, sevinme gibi duygusal işlevlerini; sosyal etkileşimini; uyku kalitesini; yaşama sevincini olumsuz yönde etkileyecektir. Her kanser hastasının ağrıdan kurtulmaya hakkı olduğu ve bu amaca ulaşmak için ağrı tedavisinin gerekliliği kabul edilmelidir. Birçok hasta için ağrıdan yakınma yalnız fiziksel nedenlere bağlı olmayabilir. Ağrı tedavisi; fiziksel, psikolojik, sosyal ve ruhsal komponentleri içeren ve palyatif bakım olarak da bilinen geniş ve ayrıntılı tedavi programının bir bölümünü oluşturmaktadır. Küratif tedavi ve palyatif bakım birbirini tamamlamaktadır. Genel olarak hastaların çoğu küratif tedaviden daha az yararlanmakta, buna karşın palyatif bakımla bu hastaların tümünün yaşam niteliği iyileştirilebilmektedir (31).

Ölüm kaçınılmaz sonudur ancak her ölüm erkendir. İleri evre prostat kanseri hastalarında beklenen yaşam süresi kısa ancak çekilen ağrı şiddeti fazladır. Bu hastaların kalan kısa ömürlerini optimal düzeyde geçirebilmeleri için multidisipliner ve multimodal uygulamalarla etkili bir ağrı tedavisi sağlanmalıdır.

#### Kaynaklar

1. Caraceni A, Portenoy RK. An international survey of cancer pain characteristics and syndromes. IASP Task Force on Cancer Pain. International Association for the Study of Pain. Pain. 1999 Sep;82(3):263-74.
2. Coleman RE. Metastatic bone disease: clinical features, pathophysiology and treatment strategies. Cancer Treat Rev. 2001 Jun;27(3):165-76.
3. Büyükalpelli R. Prostat kanserinde ağrı ve tedavisi. Üroonkoloji Bülteni 2009;1:7-13.
4. Kaya E, Feuer D. Prostate cancer: palliative care and pain relief. Prostate Cancer Prostatic Dis. 2004;7(4):311-5.
5. Kuzeyli Yildirim Y, Uyar M, Fadilloğlu C. Cancer pain and

- its influence on quality of life. *Agri*. 2005 Oct;17(4):17-22.
6. Jemal A, Siegel R, Ward E, et al. Cancer statistics, 2008. *CA Cancer J Clin*. 2008 Mar-Apr;58(2):71-96.
  7. Eser S, Olcayto E, Karakılınç H ve ark. Nüfus Tabanlı Kanser Kayıt Merkezleri Veri Havuzu: Sekiz İl 2004-2006 Değerlendirilmesi. <http://www.kanser.gov.tr/folders/file/8iL-2006-SON>.
  8. Bader P, Echtler D, Fonteyne V, et al. Prostate cancer pain management: EAU guidelines on pain management. *World J Urol*. 2012 Feb 9.
  9. Nakamura T, Katou H, Makino T, Okugi H, Okazaki H. Symptoms of prostate cancer that required treatment in the terminal stage for two years. *Hinyokika Kyo*. 2010 Jan;56(1):11-5.
  10. Saylor PJ, Smith MR. Bone health and prostate cancer. *Prostate Cancer Prostatic Dis*. 2010 Mar;13(1):20-7.
  11. Mercadante S. Malignant bone pain: pathophysiology and treatment. *Pain*. 1997 Jan;69(1-2):1-18.
  12. Ashburn MA, Lipman AG. Management of pain in the cancer patient. *Anesth Analg*. 1993 Feb;76(2):402-16.
  13. Mercadante S, Fulfaro F. Management of painful bone metastases. *Curr Opin Oncol*. 2007 Jul;19(4):308-14.
  14. Vengalil S, O'Sullivan JM, Parker CC. Use of radionuclides in metastatic prostate cancer: pain relief and beyond. *Curr Opin Support Palliat Care*. 2012 Sep;6(3):310-5.
  15. Goyal J, Antonarakis ES. Bone-targeting radiopharmaceuticals for the treatment of prostate cancer with bone metastases. *Cancer Lett*. 2012 Oct 28;323(2):135-46.
  16. Kurata T, Nakagawa K. Efficacy and safety of denosumab for the treatment of bone metastases in patients with advanced cancer. *Jpn J Clin Oncol*. 2012 Aug;42(8):663-9.
  17. Dy SM, Asch SM, Naeim A, Sanati H, Walling A, Lorenz KA. Evidence-based standards for cancer pain management. *J Clin Oncol*. 2008 Aug 10;26(23):3879-85.
  18. Hartsell WF, Scott CB, Bruner DW, et al. Randomized trial of short- versus long-course radiotherapy for palliation of painful bone metastases. *J Natl Cancer Inst*. 2005 Jun 1;97(11):798-804.
  19. Liepe K, Kotzerke J. A comparative study of 188Re-HEDP, 186Re-HEDP, 153Sm-EDTMP and 89Sr in the treatment of painful skeletal metastases. *Nucl Med Commun*. 2007 Aug;28(8):623-30.
  20. Diel IJ, Fogelman I, Al-Nawas B, et al. Pathophysiology, risk factors and management of bisphosphonate-associated osteonecrosis of the jaw: Is there a diverse relationship of amino- and non-aminobisphosphonates? *Crit Rev Oncol Hematol*. 2007 Dec;64(3):198-207.
  21. Heidenreich A, Hofmann R, Engelmann UH. The use of bisphosphonate for the palliative treatment of painful bone metastasis due to hormone refractory prostate cancer. *J Urol*. 2001 Jan;165(1):136-40.
  22. Lussier D, Huskey AG, Portenoy RK. Adjuvant analgesics in cancer pain management. *Oncologist*. 2004;9(5):571-91.
  23. Reid CM, Gooberman-Hill R, Hanks GW. Opioid analgesics for cancer pain: symptom control for the living or comfort for the dying? A qualitative study to investigate the factors influencing the decision to accept morphine for pain caused by cancer. *Ann Oncol*. 2008 Jan;19(1):44-8.
  24. Cancer pain relief and palliative care. Report of a WHO Expert Committee. *World Health Organ Tech Rep Ser*. 1990;804:1-75.
  25. Pharo GH, Zhou L. Pharmacologic management of cancer pain. *J Am Osteopath Assoc*. 2005 Nov;105(11 Suppl 5):S21-8.
  26. Meuser T, Pietruck C, Radbruch L, Stute P, Lehmann KA, Grond S. Symptoms during cancer pain treatment following WHO-guidelines: a longitudinal follow-up study of symptom prevalence, severity and etiology. *Pain*. 2001 Sep;93(3):247-57.
  27. Du Pen SL, Kharasch ED, Williams A, et al. Chronic epidural bupivacaine-opioid infusion in intractable cancer pain. *Pain*. 1992 Jun;49(3):293-300.
  28. Jeon YS, Lee JA, Choi JW, et al. Efficacy of epidural analgesia in patients with cancer pain: a retrospective observational study. *Yonsei Med J*. 2012 May;53(3):649-53.
  29. Ballantyne JC, Carwood CM. Comparative efficacy of epidural, subarachnoid, and intracerebroventricular opioids in patients with pain due to cancer. *Cochrane Database Syst Rev*. 2005(1):CD005178.
  30. Mercadante S. Controversies over spinal treatment in advanced cancer patients. *Support Care Cancer*. 1998 Nov;6(6):495-502.
  31. Uslu R, Uyar M. Cancer and palliative care. *Agri*. 2005 Jul;17(3):5-10.