

암성 통증의 약물치료

순천향대학교 천안병원 혈액종양내과

배상병 · 이상철

Medical Treatment of Cancer Pain: Drug Therapy according to Guidelines Will Improve the Quality of Life of Cancer Patients

Sang-Byung Bae and Sang-Cheol Lee

Division of Hematology-Oncology, Department of Internal Medicine, Soonchunhyang University Hospital, Cheonan, Korea

Cancer pain is the most common and troublesome symptom for cancer patients. The more the cancer patient gets to the end of the life, the worse the pain. There are many clinical practice guidelines for cancer pain, and most pain can be controlled with appropriate medication by guideline. We would like to summarize various domestic and foreign clinical practice guidelines relatively simply. According to the clinical practice guidelines, medical treatment including opioids will greatly improve the quality of life of cancer patients. (Korean J Med 2018;93:260-265)

Keywords: Cancer pain; Clinical trial guideline; Opioids; Quality of life

서 론

암성 통증의 유병률은 근치적 치료를 받은 환자에서 33%, 항암 치료를 받고 있는 환자에서 59%, 전이성 혹은 진행성 암 환자에서는 64%에 이른다[1]. 호스피스완화의료기관에 입원한 말기 암 환자의 50%가 중등도 이상의 통증을 호소하고 있다. 하지만 적절한 통증 관리 원칙에 따른 약물 치료만으로도 대부분의 암성 통증은 충분히 조절될 수 있으므로[2], 암 환자의 삶의 질 향상을 위하여 암성 통증에 대해 적절한 약물 치료가 아주 중요하다.

약물 요법은 암성 통증의 종류와 통증의 정도, 환자의 동

반 질환 등에 따라 적합한 진통제의 종류 및 용량과 투여방법을 선택해야 한다. 국립암센터 호스피스완화의료사업과에서는 암성 통증 관리지침을 최근 개정 발표하였다. 이 외에도 National Comprehensive Cancer Network (NCCN), American Society of Clinical Oncology (ASCO), European Society of Medical Oncology (ESMO) 등에서 다양한 진료지침이 있다 [3-6]. 최근 진료지침은 모든 단계의 통증에 마약성 진통제를 적극적으로 사용할 것을 권고하고 있다. 암성 통증의 적절한 관리를 위해서는 마약성 진통제의 종류에 따라 효과와 부작용, 사용법 및 병용 투여의 원칙을 숙지하는 것이 필요하다.

Correspondence to Sang-Cheol Lee, M.D., Ph.D.

Division of Hematology-Oncology, Department of Internal Medicine, Soonchunhyang University Hospital, 31 Suncheonhyang 6-gil, Dongnam-gu, Cheonan 31151, Korea

Tel: +82-41-570-3803, Fax: +82-41-574-5762, E-mail: leptin72@gmail.com

*This research was supported by the Soonchunhyang University research fund.

Copyright © 2018 The Korean Association of Internal Medicine

This is an Open Access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution Non-Commercial License (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc/3.0/>) which permits unrestricted noncommercial use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited.

본 론

통증의 평가

암성 통증이란 암 환자가 겪는 통증을 포괄적으로 뜻하는 말로 암 자체에 의한 통증과 암의 치료와 관련하여 발생한 통증 등이 있다. 통증 발생의 기전에 따라 침해수용 통증(nociceptive pain)과 신경병증 통증(neuropathic pain)으로 나눌 수 있고, 침해수용 통증은 장기 손상에 의해 침해수용체가 자극되어 생기고 체성 통증(somatic pain)과 내장성 통증(visceral pain)으로 나눌 수 있다. 침해수용 통증은 마약성 혹은 비마약성 진통제로 대부분 조절이 가능하지만, 신경병증 통증은 보조진통제 병합 투여나 중재적 통증 치료가 필요한 경우가 많다. 진행 암 환자의 통증은 대부분 이 두 가지 기전이 혼재되어 있다. 또한, 암성 통증의 시간적 발생 양상에 따라 지속 통증과 돌발 통증으로 나뉜다. 돌발 통증은 통증이 조절된 상태에서 간헐적으로 악화되는 통증으로 암 환자의 약 60%에서 발생하며, 속효성 마약성 진통제의 사용을 고려해야 한다. 즉, 암 환자에서 발생하는 모든 통증은 암성 통증으로 정의할 수 있으며, 발생 기전과 발생 양상에 따라 침해수용 통증(체성 통증, 내장성 통증), 신경병증 통증 혹은 지속 통증, 돌발 통증 등으로 나눌 수 있으며, 이에 따라 적절한 약제의 선택이 필요하다. 이외에도 암성 통증의 정도에 따라 마약성, 비마약성 약제, 혹은 보조 진통제의 선택을 권고하므로, 모든 암 환자에서 암성 통증의 유무와 통증의 종류, 양상과 강도의 평가가 필요하다.

암성 통증은 개인적인 차이가 많고, 정신적, 정서적 요소도 많이 관련되어 있어 암의 진행 정도에 따라 통증이 비례하지 않는다. 통증의 주관적인 강도를 평가하기 위하여 통증 강도 평가도구를 활용하여 현재 통증, 지난 24시간의 최고 통증과 최소 통증, 지난 1주간의 평균 통증, 휴식 혹은 활동 시 통증을 평가하여 약물 치료를 선택한다. 통증 강도 평가 도구는 숫자 통증 등급을 가장 많이 사용한다. 통증이 전혀 없는 상태를 0점으로 하고 환자가 상상할 수 있는 가장 심한 통증을 10점으로 해서 환자 스스로 자신의 통증을 표시하게 하는 것이다. 지속적인 재평가를 통해 치료의 효과를 확인하고, 약물 치료 용량을 적정(titration)하는데 사용할 수 있다(Fig. 1) [7]. NRS 7점 이상의 심한 암성 통증을 호소하는 환자의 경우에는 응급 상황에 준하여 신속한 통증 조절이 필요하다. 암성 통증의 평가에서 가장 중요한 것은 통증 강도이다. NRS 4점 이상의 중등도 혹은 심한 암성 통증은 속효성

마약성 진통제로 용량 걱정이 필요하고, 통증 강도의 지속적 재평가를 통해서 통증 조절이 충분한지 부작용이 나타나는지 확인하는 것이 중요하다.

그 외에 통증 병력으로 통증 악화 및 완화 요인, 통증의 종류(체성, 내장성, 신경병증 통증), 통증 위치와 방사통, 시간적 양상(지속성, 돌발성 통증) 등에 대한 확인이 필요하다. 또한 포괄적 통증 평가를 위해서는 통증 강도를 포함한 통증 병력 이외에 현재 암의 상태 및 암 치료 내용, 동반 질환 및 만성 통증 병력, 심리사회적 평가 등이 필요하다. 포괄적 통증 평가를 통하여 통증의 원인과 기전을 파악하고 종합적 판단을 통해 적절한 치료를 찾고, 통증 표현에 대한 교육을 통하여 통증 재평가 및 약물의 신속한 적정과 부작용에 대한 대처를 해야 한다.

암성 통증의 치료 원칙

암성 통증 환자의 전신 상태, 동반 질환, 암의 상태(curative vs. palliative), 돌봄의 목표(adjutant, palliative, hospice) 등에 따라 개개인에게 적합한 치료 방법을 결정하고, 약물 치료 이외에도 심리사회적 지지, 방사선 치료, 중재적 통증 치료 등을 포함한 다학제적 접근과 통증 평가 및 치료에 대한 교육이 함께 시작되어야 한다. 심리사회적 지지에는 적절한 통증 치료의 장벽으로 작용하는 마약성 진통제에 대한 오해(중독, 부작용, 마약에 대한 거부감)를 풀어주어야 하며, 암 진단 혹은 진행에 따른 심리적 문제(우울증, 적응장애) 등에 대한 평가와 치료가 포함되어야 한다. 통증 관련 교육에는 환자와 가족 등 간병인에게 통증의 강도에 대한 표현을 교육하고, 스스로 통증에 대한 평가를 할 수 있도록 하고,

(A)

No pain 0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 Worst pain

No pain (0), Mild (1-3), Moderate (4-6), Severe (7-10)

(B)

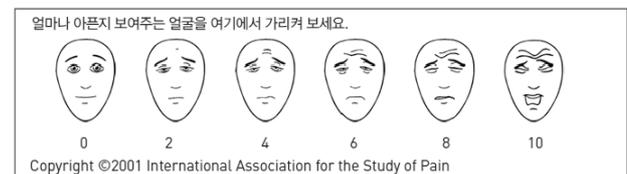


Figure 1. Pain intensity assessment tool. Visual analogue scale is a measurement instrument. Numeric rating scale (A) and Facial pain scale (B) are representative pain assessment tools.

통증 양상에 대한 교육을 통해 돌발통 발생시 속효성 진통제 사용 등을 결정할 수 있도록 교육이 반드시 필요하다. 특히 마약성 진통제를 사용하는 경우에는 부작용에 대해 환자와 간병인에게 미리 교육하여 부작용에 대한 초기 대응이 가능하도록 해야 한다.

마약성 진통제의 종류

마약성 진통제를 사용할 경우 환자마다 진통제의 종류, 용량, 투여 경로(oral, intravenous, transdermal)를 개별화하여 선택한다. 경구 투여를 우선하지만, 두경부암이나 식도암의 경우나 복막전이 동반되어 경구 투여가 어렵다면, 경피 패치가 사용될 수도 있다. 통증 강도에 따라서는 약한 통증(NRS 1-3)은 비마약성 진통제와 마약성 진통제 가운데 환자에 따라 선택할 수 있지만, 중등도와 심한 통증은 속효성 마약성 진통제로 용량을 적정하고, 특히 NRS 7점 이상의 심한 통증은 응급 상황에 준하여 빠른 용량 적정을 통한 신속한 대처가 필요하다. 적정 용량은 부작용 없이 통증이 조절되는 용량이므로, 환자마다 개별화하여 결정해야 한다. 전신 쇠약 환자나 고령의 환자, 신기능/간기능 저하 등의 환자에게는 용량 적정시 부작용의 빈도가 높아지므로 적정 속도에 주의해야 한다. 속효성 마약성 진통제로 적정 용량이 결정되면 서방형 진통제를 주기적으로 투여하고, 돌발 통증에 대비하여 속효성 진통제를 처방하여야 한다. 마약성 진통제의 충분

한 증량에도 통증이 지속되거나 부작용에 의해 적절한 용량 적정이 되지 않는다면, 진통제 전환(rotation), 보조 진통제 투여 혹은 증재적 통증 치료 등을 고려해야 한다.

마약성 진통제는 역가에 따라 약한 마약성 진통제(weak opioid)와 강한 마약성 진통제(strong opioid)로 나뉜다. 약한 마약성 진통제는 codeine, dihydrocodeine, tramadol이 있으며, 강한 마약성 진통제로는 morphine, oxycodone, hydromorphone, hydrocodone, fentanyl이 있다. 또한 마약성 진통제는 아편 수용체에 대한 친화도에 따라 순수 작용제(pure agonist), 부분 작용제(partial agonist), 혼합형 작용-대항제(mixed agonist-antagonist)로 나뉜다. 순수 작용제(pure agonist)에는 morphine, oxycodone, hydromorphone, hydrocodone, fentanyl, codeine (weak opioid), tramadol (weak opioid), meperidine이 있으며, 부분 작용제(partial agonist)에는 buprenorphine이, 혼합형 작용-대항제(mixed agonist-antagonist)로는 pentazocine, butorphanol, nalbuphine이 있다. 순수 작용제는 천정 효과(ceiling effect)가 없기 때문에 용량에 비례하는 진통 효과를 기대할 수 있다. 또 순수 작용제를 사용하는 환자에게 혼합형 작용-대항제인 pentazocine, nalbuphine 같은 약제를 사용하면 순수 작용제에 대해 대항제로 작용할 수 있고, 금단 증상과 통증 악화를 유발할 수 있으므로 사용해서는 안 된다 [3]. Meperidine은 급성 통증에는 쓸 수 있으나 암성 통증과 같이 반복적 투여가 필요한 경우에는 독성 대사산물인 nor-

Table 1. Ingredients and action times of opioids

Ingredient	Formulation	action time
Morphine	Intravenous	3-4 hours
Morphine	Oral SR	8-12 hours
Oxycodone	Intravenous	3-5 hours
Oxycodone	Oral IR	4-6 hours
Oxycodone/naloxone	Oral SR	12 hours
Hydromorphone	Oral IR/SR	4-6 hours/24 hours
Hydrocodone/acetaminophen	Oral IR	4-6 hours
Fentanyl	Intravenous	-
Fentanyl Patch	Patch (transdermal)	72 hours
Fentanyl TM	Transmucosal (submucosal)	3-4 hours
Codeine	Oral	4-6 hours
Codeine/ibuprofen/acetaminophen	Oral	8 hours
Tramadol	Intravenous	3-4 hours
Tramadol	Oral	4-6 hours
Tramadol/acetaminophen	Oral IR/SR	6 hours/12 hours
Tapentadol	Oral IR/ER	4-6 hours/12 hours
Buprenorphine	Patch (transdermal)	7 days

SR, sustained or slow release; IR, immediate release; TM, Transmucosal; ER, Extended release.

meperidine을 생성하여 중추신경을 자극하여 불쾌감, 초조, 경련 등을 일으킬 수 있으므로 사용하지 않는다. 표 1에서 국내 시판중 마약성 진통제 의 성분과 제형에 대한 설명이다.

마약성 진통제의 선택과 용량 조절

약한 암성 통증(NRS 1-3)은 비마약성 진통제 혹은 약한 마약성 진통제와 돌발통이 있는 경우 속효성 마약성 진통제를 사용한다. 중등도 이상의 암성 통증(NRS 4-10)은 약한 마약성 진통제나 강한 마약성 진통제로 조절을 시작한다.

마약성 진통제를 사용하지 않았거나 소량 혹은 불규칙하게 사용하여 마약성 진통제에 많이 노출되지 않은 환자 (opioid-naïve patient)의 경우에는 속효성 경구 모르핀 5-15 mg 혹은 동등 진통 용량의 속효성 경구/주사 마약성 진통제를 사용 후 속효성 경구제제는 60분 후, 주사제는 15분 후 진통 효과와 부작용을 재평가한다. 진통 효과가 NRS 0-3 수준으로 감소하고, 부작용이 없다면 동일 용량을 반복 투여하고, 24시간 투여량을 계산하여 서방형 마약성 진통제로 전환할 수 있다. 필요에 따라 돌발통 조절용 속효성 진통제도 사용법, 부작용 등에 대한 교육과 함께 처방을 고려한다. 진통 효과와 부작용에 대한 재평가에서 통증 조절이 안되거나 적절하지 않을 경우 50-100% 증량 투여 후 15분 혹은 60분에 재평가하고, 통증이 감소할 때까지 증량 투여를 2-3회 반복하면서 재평가 한다.

기존에 경구용 모르핀 60 mg (fentanyl patch 25 mcg/h, oral

oxycodone 30 mg, oral hydromorphone 8 mg) 이상을 사용해 왔던 환자(opioid-tolerant patients)는 이전 24시간 동안 투여량의 10-20%에 해당하는 동등 진통용량의 속효성 경구용 혹은 주사용 마약성 진통제를 투여하고 15분 혹은 60분에 재평가하고, 역시 진통효과가 NRS 0-3 수준으로 감소하고, 부작용이 없다면 동일 용량을 반복 투여하면서 서방형 제제로 전환한다. 재평가에서 통증 조절이 불충분하다면 50-100%를 증량하여 투여 후 재평가하고, 통증이 감소할 때까지 2-3회 반복하여 증량하면서 재평가한다.

2-3회 반복된 증량에도 통증 점수의 변화가 없다면 통증에 대한 포괄적 재평가를 통하여 신경병증 통증, 골 통증 등 다른 원인도 고려해보고, 필요하다면 보조적 진통제의 투약이나 신경차단, 방사선 치료 등 중재적 통증 치료를 고려해야 한다. 만일 포괄적 통증 재평가에서도 마약성 약물치료를 지속하기로 결정하였다면 마약성 진통제 순환(opioid rotation)을 고려해 볼 수 있다.

속효성 마약성 진통제의 용량 적정(dose titration)으로 24시간 필요 용량이 결정되었다면 같은 용량을 반복적 투여하면서 부작용에 대한 평가를 하고, 서방형 제제로 전환한다. 돌발통에 대해서는 하루 용량의 10-20%에 해당되는 속효성 모르핀 혹은 옥시코돈 제제를 필요한 경우에 사용할 수 있도록 처방할 수 있으며, 속효성 경점막 펜타닐 제제의 경우 100 mcg부터 사용하면서 효과와 부작용을 평가하여 돌발통에 필요한 용량을 결정한다. 표 2, 표 3은 마약성 진통제 의 동

Table 2. Dose equivalence table

마약성 진통제	Intravenous (mg)	Oral (mg)	Intravenous: Oral
Morphine	10	30	1:3
Oxycodone	10	15-20	1:1.5-2
Hydromorphone	1.5	7.5	1:5
Fentanyl	0.1	-	-
Codeine	-	200	-
Tramadol	100	300	1:3
Tapentadol	-	75-100	-

Table 3. Dose equivalence of fentanyl patch

Fentanyl transdermal patch (mcg/hour)	Intravenous morphine or oxycodone/24 hour (mg)	Oral morphine/24 hour (mg)
12	10	30
25	20	60
50	40	120
75	60	180
100	80	240

등 진통 용량표와 경피패취를 경구나 주사제제로 전환할 때 동등 용량표이다.

마약성 진통제의 부작용

마약성 진통제는 다양한 부작용을 유발할 수 있다. 흔한 부작용의 경우 미리 예상하고 적극적으로 관리해야 한다. 가장 흔한 부작용은 변비이다. 마약성 진통제를 투여하는 동안 지속되고, 내성이 생기지 않으므로 예방차원의 자극성 하제 (bisacodyl, dulcolax) 및 삼투성 하제(lactulose, magnesium sulfate)를 투여한다. 치료 초기나 증량 시에 진정이나 졸림이 나타날 수 있지만, 빠르게 내성이 생겨서 적응된다. 증상이 2-3일 이상 지속되는 경우에는 중추신경계 병변, 약물, 고칼슘혈증, 탈수, 패혈증 등 다른 원인을 감별해야 한다. 구토, 구역도 투여 초기나 증량 시에 나타날 수 있으며, 통상 1-2주 정도에 내성이 생겨서 없어지지만, 증상이 심한 경우 약제를 바꾸거나 항구토제를 사용한다. 구토의 다른 원인으로 변비, 항암제, 고칼슘혈증, 방사선 치료 등에 대한 감별이 필요하다.

마약성 진통제의 가장 위험한 부작용은 호흡 억제이다. 진통제의 용량을 급속히 증량하는 경우에 발생할 수 있으며, 고령이거나 신장 기능이 안 좋을 때 더 흔히 발생한다. 호흡 억제가 발생하면 마약성 진통제의 사용을 중지하고 기도를 확보한 후 산소를 흡입시킨다. Naloxone 0.4 mg을 생리식염수 10 mL에 희석하여 1 mL (0.04 mg)씩 증상이 호전될 때까지 30-60초마다 반복 투여한다. 호흡 억제를 완전히 회복시키면 금단 증상과 함께 통증이 다시 나타나므로 naloxone을 소량씩 투여하여 호흡 억제만 호전시키고 진통 작용은 유지 되도록 해야 한다.

기타 부작용으로 배뇨장애와 소양감, 입마름, 섬망 등의 증상이 나타날 수 있다. 알파차단제, 항히스타민제, 항정신병제(antipsychotics)를 투여할 수 있다. 마약성 진통제의 용량 적정 시에는 효과뿐만 아니라 부작용에 대해서도 적절한 평가가 이루어져야 성공적인 통증 치료가 가능하다.

비마약성 진통제

비마약성 진통제는 acetaminophen과 비스테로이드소염제 (non-steroidal anti-inflammatory drugs, NSAIDs) 등이 있다. 주로 약한 통증(NRS 1-3점) 조절을 위하여 투여하지만, 중등도 이상의 통증에서도 마약성 진통제와 복합제제 혹은 추가적으로 사용할 수 있다. 최대 투여량 이상으로 증량하는 경우 진통 작용은 증가하지 않고 부작용만 증가하는 천장 효과가 있으며, 서로 다른 종류의 NSAIDs 병합은 권장하지 않는다. Acetaminophen과 NSAIDs의 선택은 효과, 부작용, 대사 등에서 차이가 있으므로 환자의 동반 질환, 약제 상호작용 등을 고려하여 결정한다. Acetaminophen은 해열, 진통 효과는 있지만, 소염 작용 및 혈소판 억제 작용이 없으므로 출혈 경향이 있는 경우 선택할 수 있으며, celecoxib는 소염 작용은 있고, 혈소판 억제 작용이 없다. 염증을 동반한 통증이나 뼈 전이 등의 경우에는 소염 작용이 없는 acetaminophen보다는 NSAIDs를 고려하고, 간기능 장애가 있는 경우는 NSAIDs를 사용하고, 신장 장애가 있는 경우 acetaminophen을 사용한다. 천식 및 과민증이 있는 경우에는 NSAIDs를 피하고, acetaminophen이나 celecoxib를 사용한다. 최대 용량의 비마약성 진통제로 통증 조절이 충분하지 못하다면 다른 NSAIDs로 전환하기 보다는 마약성 진통제의 사용을 고려해야 한다. 또

Table 4. Initial and maximum doses of antidepressants as non-opioid analgesics

	Initial doses (mg/day)	Maximum dose (mg/day)
Duloxetine	60 (30 minutes after breakfast)	120
Nortriptyline	30-75 (3 times a day)	150
Amitriptyline	10-25 (before bedtime)	100

Table 5. Initial and maximum doses of anticonvulsants as non-opioid analgesics

	Dose titration	Maximum dose (mg/day)
Gabapentin	First day: 300 mg qd or 100 mg tid 2nd day: 300 mg bid or 200 mg tid 3rd day: 300 mg tid	3,600
Pregabalin	Initial dose; 75 mg bid 3-7 day : 150 mg bid (depending on effect and tolerance)	600
Carbamazepine	200-400 mg/day	800

한 장기간의 NSAIDs의 사용은 혈압 상승, 신기능 악화, 위장관 출혈, 골수기능 억제, 발열 등의 감염 징후를 가로막는 효과 등이 있으므로 이에 대한 적절한 관찰이 필요하다.

보조 진통제

마약성 진통제로 조절이 어려운 뼈 전이 통증, 신경병증 통증, 내장성 통증 등을 조절하기 위해 bisphosphonate, 항우울제, 항경련제, corticosteroid 등이 있다[8]. 보조 진통제의 사용으로 마약성 진통제의 용량을 줄일 수 있고, 특히 신경병증 통증의 경우 항경련제와 항우울제의 적절한 사용이 통증 치료에 도움을 줄 수 있다[9-11]. 표 4와 표 5는 항경련제와 항우울제의 종류와 최대 용량에 대한 설명이다. 뼈 전이 등으로 발생하는 통증의 경우 NSAIDs, 방사선치료, 스테로이드, bisphosphonate, calcitonin 등을 사용할 수 있다. 스테로이드는 종양 및 신경 주위의 부종을 감소시켜서 전이성 뼈 통증에 효과가 있으며, 식욕증진 효과도 있다[12]. 하지만 근육 쇠약, 고혈당증, 체중 증가, 위장관 장애, 캔디다증 등의 부작용을 유발할 수 있다. Bisphosphonate계 약물은 골 흡수를 방해하여 뼈 전이에 의한 통증을 조절하며, 골절을 예방하고, 뼈 전이에 따른 고칼슘혈증을 조절하는데 스테로이드나 NSAIDs 만큼 효과적인 보조 진통제이다[13]. Hyoscine N-butyl bromide (Buscopan®, Boehringer Ingelheim, Germany)는 장운동 항진에 의한 복통, 기타 평활근 경련에 의한 통증 완화에 효과가 있고, 장폐색시 위액 분비를 줄여 구토 감소 효과가 있다.

결 론

암성 통증은 암 환자들의 삶의 질 개선을 위해 적절한 평가와 적절한 약물 치료가 매우 중요하다. 암환자가 통증으로부터 자유롭지 못하면 신체적, 정신적으로 황폐해질 수 있고, 항암치료를 포기하거나 자살을 시도하게 될 확률이 높아진다. 따라서 의료인들이 암성 통증과 관련 약제에 대한 충분한 지식을 바탕으로 암 환자에게 통증에 대한 포괄적인 평가를 시행하고, 마약성 진통제를 포함하여 적극적으로 통증 조절을 위한 노력이 필요하다.

중심 단어: 암성 통증, 임상진료지침, 마약성 진통제, 삶의 질

REFERENCES

1. van den Beuken-van Everdingen MH1, de Rijke JM, Kessels AG, Schouten HC, van Kleef M, Patijn J. Prevalence of pain in patients with cancer: a systematic review of the past 40 years. *Ann Oncol* 2007;18:1437-1449.
2. Deandrea S, Montanari M, Moja L, Apolone G. Prevalence of undertreatment in cancer pain. A review of published literature. *Ann Oncol* 2008;19:1985-1991.
3. Ministry of Health & Welfare. Cancer pain management guideline. 6th ed. Seoul: Ministry of Health & Welfare, 2017.
4. National Comprehensive Cancer Network. NCCN clinical practice guidelines in Oncology; Adult Cancer Pain Version 1. 2018 [Internet]. Washington (USA): NCCN, c2018 [cited 2018 May 20]. Available from: <https://www.nccn.org/Default.aspx>.
5. Paice JA, Portenoy R, Lacchetti C, et al. Management of chronic pain in survivors of adult cancers: American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline. *J Clin Oncol* 2016;34:3325-3345.
6. Ripamonti CI, Santini D, Maranzano E, Berti M, Roila F; ESMO guidelines working group. Management of cancer pain: ESMO clinical practice guidelines. *Ann Oncol* 2012;23 Suppl 7:vii139-vii154.
7. Ferreira-Valente MA, Pais-Ribeiro JL, Jensen MP. Validity of four pain intensity rating scales. *Pain* 2011;152:2399-2404.
8. Taverner T. Neuropathic pain in people with cancer (part 2): pharmacological and non-pharmacological management. *Int J Palliat Nurs* 2015;21:380-384.
9. Bennet MI. Effectiveness of antiepileptic or antidepressant drugs when added to opioids for cancer pain: systematic review. *Palliat Med* 2011;25:553-559.
10. Kane CM, Mulvey MR, Wright S, Craigs C, Wright JM, Bennett MI. Opioids combined with antidepressants or anti-epileptic drugs for cancer pain: systematic review. *Palliat Med* 2018;32:276-286.
11. Jongen JL, Huijsman ML, Jessurun J, et al. The evidence for pharmacologic treatment of neuropathic cancer pain: beneficial and adverse effects. *J pain symptom manage* 2013;46:581-590.e1.
12. 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.
13. Vasudev NS, Brown JE. Medical management of metastatic bone disease. *Curr Opin Support palliat Care* 2010;4:189-194.