

Nöropatik Kanser Ağrısında Gabapentin Kullanımı

GABAPENTIN FOR NEUROPATHIC CANCER PAIN

Dr. Emine ÖZYUVACI,^a Dr. Aysel ALTAN,^b Dr. Ali KARAHAN^b

^aAnesteziyoloji ve Reanimasyon Kliniği, İstanbul Eğitim Hastanesi,

^bAnesteziyoloji ve Reanimasyon Kliniği, Okmeydanı Eğitim Hastanesi, İSTANBUL

Özet

Amaç: Bu çalışmada, nöropatik kanser ağrısında opioidlere ilave edilen gabapentinin analjezik etkileri irdelendi.

Gereç ve Yöntemler: Nöropatik ağrı tanımlayan kanser tanısı almış 27 hasta çalışmaya alındı. Hastaların genel ağrılarına, yanıcı, çakıcı ağrı ve allodini eşlik etmekteydi. Hastalara opioid tedavisi ile beraber gabapentin başlandı. Gabapentinin günlük dozu 3 ile 7 gün içinde titre edilerek verildi. Hastaların ağrıları ile allodini varlığı 0-10 arası (vizüel analog skala (VAS) ile numaralandırılarak değerlendirildi. On gün ara ile takip edildi. Üç kez (yaklaşık 30 gün) değerlendirilen hastalar çalışma takibinden çıkarıldı.

Bulgular: Hastaların kadın/erkek oranı: 14/13 olup, yaş ortalaması: 52.81 ± 13.45 yıl olup, 13'ü akciğer, 9'u meme, 2'si multipl miyelom, 2'si yumuşak doku tümörü, 1'i rektum kanseri tanısı aldı. Opioid tedavisi olarak, kodein 160 mg⁻¹ gün, tramadol 150 mg⁻¹ gün veya transdermal fentanil 100 µgr⁻¹sa kullanıldı. Ortalama gabapentin dozu: 1204 ± 272.4 mg⁻¹ gün (600-1600 mg⁻¹ gün) olarak hesaplandı. VAS ağrı/VAS allodini oranları: 1. kontrolde: 9 ± 1.38/7.92 ± 2.2, 2. kontrolde: 6.51 ± 2.04/5.18 ± 2.13 ve 3. kontrolde: 4.07 ± 2.11/3.22 ± 2.27 olarak bulundu. Bu değerlerdeki azalma istatistiksel olarak anlamlı olarak değerlendirildi (p < 0.0001). Yan etki olarak, 5 olguda tedavinin ilk günlerinde sedasyon ve hafif unutkanlık, 2 olguda aşırı bulantı şikayetleri oldu.

Sonuç: Sonuç olarak, gabapentinin nöropatik kanser ağrısının tedavisinde oldukça etkili olduğu ve opioidler ile beraber adjuvan ilaç olarak kullanıldığında daha etkili bir analjezi elde edildiğini söyleyebiliriz.

Anahtar Kelimeler: Gabapentin, ağrı ölçümü

Türkiye Klinikleri J Med Sci 2007, 27:214-219

Abstract

Objective: In this study, the analgesic effect of gabapentin used in combination with opioids was assessed in neuropathic cancer pain.

Material and Methods: A total of 27 cancer patients diagnosed to have neuropathic pain were included in the study. Patients' general pain complaints were accompanied with burning, shooting pain and allodynia. Gabapentin was used as an adjunctive agent in addition to the opioid analgesic treatment. Gabapentin's daily dose was titrated to the target level within 3-to-7 days. All complaints of the patients including pain and allodynia were assessed by visual analogue scale (VAS) in 10-day intervals. After three assessment points (i.e. 30 days), the data collection was completed.

Results: Fourteen female and 13 male patients were enrolled in the study. The mean age was 53.81 ± 13.45 years, and their cancer diagnostics were as follows: lung (n= 13), breast (n= 9), multiple myeloma (n= 2), tumor of soft tissue (n= 2), rectum cancer (n= 1). For the opioid treatment, codein 160 mg⁻¹ day, tramadol 150 mg⁻¹ day, and fentanyl 100 µgr⁻¹ h were prescribed to the patients. Mean dose of gabapentin was 1204 ± 272 mg⁻¹ day (600-1600 mg⁻¹ day). Pain VAS/Allodynia VAS ratios were as follows: 1st control; 9 ± 1.38/7.92 ± 2.2, 2nd control; 6.51 ± 2.04/5.18 ± 2.13, and the 3rd control 4.07 ± 2.11/3.22 ± 2.27. The decrease in the VAS values within time was significantly different (p < 0.0001). Adverse effects of the treatment regimen were as follows: Drowsiness and short-term memory problems (n= 5), nausea-vomiting (n= 2).

Conclusion: Gabapentin seems to have an important role as an adjunctive treatment option in addition to opioids.

Key Words: Gabapentin, pain measurement

Kanser ağrısı tedavisinde opioidler, hafif-şiddetli ağrıda birinci basamakta yer almaktadır.¹ Adjuvan ilaçlar ise spesifik

endikasyonlara göre kullanılmaktadır.² Kanser hastasında nöropatik ağrı, opioidler, non-steroidal antiinflatuar ilaçlar ve adjuvan analjeziklerin etkinliğinin hala tartışıldığı bir sendromdur.³ Nöropatik ağrının etiyojisi çok heterojen olup, klinik olarak, ağrının olduğu bölgede, dermatomal ya da rejyonel olarak, yanma, disestezi, allodini, hiperaljezi ve hiperpati tarif edilmektedir.⁴ Dünya Sağlık Teşkilatı (WHO), nöropatik ağrısı, kanser ağrısı içinde; "sinir kompresyon ağrısı", "sinir

Geliş Tarihi/Received: 20.03.2006 **Kabul Tarihi/Accepted:** 23.08.2006

Bu çalışma, "6. Ulusal Ağrı Kongresi"nde poster bildirisi olarak sunulmuştur.

Yazışma Adresi/Correspondence: Dr. Emine ÖZYUVACI
İstanbul Eğitim Hastanesi,
Anesteziyoloji ve Reanimasyon Kliniği, İSTANBUL
emineozyuvaci@gmail.com

Copyright © 2007 by Türkiye Klinikleri

hasarı ağrısı (SHA)” veya “sempatik-menşeli ağrı” olarak sınıflandırmaktadır.⁵

Gabapentin, nöropatik ağrı sendromlarında, yaygın olarak kullanılan bir analjezik ajandır.^{6,7} Biz bu çalışmada; nöropatik komponenti bulunan, kanser ağrısı olan hastalarda gabapentin kullanımının etkinliğini ve yan etkilerinin varlığını, prospektif olarak inceledik.

Gereç ve Yöntemler

Hastane Yerel Etik Komite onayı alındıktan sonra Ağrı polikliniğimize kanser ağrısı şikayeti ile müracaat eden, ağrısında nöropatik komponenti bulunan 27 olgu ile çalışma gerçekleştirildi. Kanserinin neden olduğu periferik nörolojik lezyona bağlı nöropatik ağrı; bu ağrılarında, yanma, ateşe dokunmuş gibi ağrı, allodini ve hiperaljezinin biri veya hepsinin eşlik ettiği tabloyu tarif eden olgular çalışmaya alındı. Hastaların hepsi daha önce farklı analjezik ya da opioid kullanmalarına rağmen ağrıların geçmediğini ve giderek arttığını ifade ettiler.

Çalışmaya alınan hastalara önce vizüel analog skala öğretildi. Ağrı ve allodini şikayetlerini her kontrolde VAS’a göre ifade edecekleri belirtildi. 0-10 numaralı cetvelde; 0= Ağrı ve allodini yok, 10= Dayanılmayacak kadar şiddetli ağrı ve allodini var, olarak belirlendi. Hastaların ilk gelişlerinde, ayrıntılı ağrı anamnezleri ve muayeneleri yapıldı. Genel olarak ağrının şiddeti ve lokalizasyonu kaydedildikten sonra, allodini ağrıyı lokalize ettikleri bölgeye küçük bir fırçanın dokunması ile belirlendi ve kaydedildi. Hastaların primer tanıları irdelendi. Nöropatik ağrı nedeninin ne olabileceği belirlendi.

Hastaların opioid tedavisine, kodein 160 mg⁻¹ gün + parasetamol 1600 mg⁻¹gün + kafein 160 mg⁻¹ gün + novaljin 1600 mg⁻¹ gün kombinasyonu ile başlandı. Tramadol 150 mg⁻¹ gün veya transdermal fentanil 100 µgr⁻¹sa hastaların cevabına göre kullanıldı. İlk kontrolde (1. haftada) gabapentin tedavie eklendi. Gabapentinin 300-400 mg’lık kapsülleri kullanılarak, günlük dozu 3 ile 7 gün içinde titre edilerek verildi. Tüm hastalara ortalama 600-1600 mg⁻¹ gün doz verildi. Opioid dozu ve opioid rotasyonu ilk 7-10 gün içinde yapıldı. Opioid ve

gabapentine ilave olarak non-steroidal anti-inflamatuar ilaç ve amitriptilin 10-25 mg⁻¹ gün tedavie eklendi. Bu ilaç kombinasyonu tamamlandıktan sonra 10 gün ara ile değerlendirilen olgulara başka yeni bir ilaç başlanmadı. Her hastanın ilk gelişteki değerlendirmeleri 1. kontrol, 10 gün ara ile 2 kez değerlendirmeleri 2. ve 3. kontrol olarak isimlendirildi. Bu kontroller sırasında ağrı, allodini VAS ile kaydedilip, yan etkilerin varlığı soruldu. Üç kez değerlendirmesi yapılan hastalar çalışmadan çıkarılarak, rutin ağrı takip ve tedavilerine devam edildi.

İstatistiksel analiz

Verilerin değerlendirilmesinde tanımlayıcı istatistiksel metotların (ortalama, standart sapma) yanı sıra, tekrarlayan ölçümlerde eşlendirilmiş tek yönlü varyans analizi testi kullanıldı. Sonuçlar, anlamlılık p< 0.05 düzeyinde değerlendirildi.

Bulgular

Toplam 27 olgu çalışmaya alındı. Tablo 1’de hastaların demografik bilgileri, primer tanı ve nöropatik ağrıya neden olan ağrı sendromları gösterildi. Hastaların yaş ortalaması: 52.81 ± 13.45 yıl olup, kadın/erkek sayısı: 14/13 bulundu. Hastaların ortalama ağrı süreleri (ağrılarının başlamasından itibaren bize gelişlerine kadar geçen süre): Ortalama 11 ay (1-24) bulundu. Hastaların kullandıkları opioid dozları ortalaması: Kodein 160 mg⁻¹ gün, tramadol 150 mg⁻¹ gün veya transdermal fentanil 100 µgr⁻¹ saat olarak hesaplandı. Bütün hastalarda opioid dozları çalışma sürelerince stabil olarak tutuldu.

Hastaların ortalama gabapentin dozu: 1204 ± 272.4 mg (600-1600) bulundu. Hastaların ilk gelişteki global ağrı VAS ortalamaları: 9 ± 1.38, 2. ve 3. kontroldeki değerleri sırası ile: 6.51 ± 2.04 ve 4.07 ± 2.11 olarak belirlendi. Eş zamanlı alınan allodini ölçümlerine göre nöropatik ağrıları ise; ilk gelişte: 7.92 ± 2.2, 2. kontrolde: 5.18 ± 2.13 ve 3. kontrolde: 3.22 ± 2.27 olarak hesaplandı. Hastaların ağrı ve allodini VAS değerleri Şekil 1’de gösterildi. VAS ağrı ve allodini takiplerinin ilk geliş ile 2. ve 3. değerlendirmeleri karşılaştırıldığında; 1.-2.

Tablo 1. Hastaların demografik bilgileri, primer tanı ve nöropatik ağrı nedenleri

Hasta	Cins	Yaş	Tanı	Ağrı nedeni
1	K	36	Meme	Brakial pleksopati
2	K	38	Meme	Brakial pleksopati
3	K	45	Meme	Brakial pleksopati
4	E	46	Akciğer	Torasik radikülopati (T ₁₀)
5	E	52	Akciğer	Brakial pleksopati
6	E	61	Akciğer	Torasik radikülopati (T ₉)
7	E	62	Akciğer	Brakial pleksopati
8	K	74	Rektum	Lumbosakral pleksopati
9	E	58	Akciğer	Brakial pleksopati
10	K	55	Multipl miyeloma	Lumbosakral pleksopati
11	K	45	Meme	Brakial pleksopati
12	E	43	Akciğer	Brakial pleksopati
13	E	69	Akciğer	Brakial pleksopati
14	E	77	Akciğer	Servikal sinirlere infiltrasyon
15	K	29	Meme	Sakral kemiklere metastaz
16	K	26	Yumuşak doku	Sakral pleksopati
17	E	58	Akciğer	Spinal kord kompresyonu
18	K	49	Meme	Brakial pleksopati
19	K	50	Meme	Brakial pleksopati
20	E	57	Akciğer	Servikal sinirlere infiltrasyon
21	E	58	Akciğer	Brakial pleksopati
22	K	41	Meme	Brakial pleksopati
23	E	42	Yumuşak doku	Sakral pleksopati
24	E	66	Akciğer	Femoral kemik metastazı
25	K	71	Meme	Brakial pleksopati
26	K	70	Multipl miyeloma	Sakral pleksopati
27	K	48	Akciğer	Brakial pleksopati

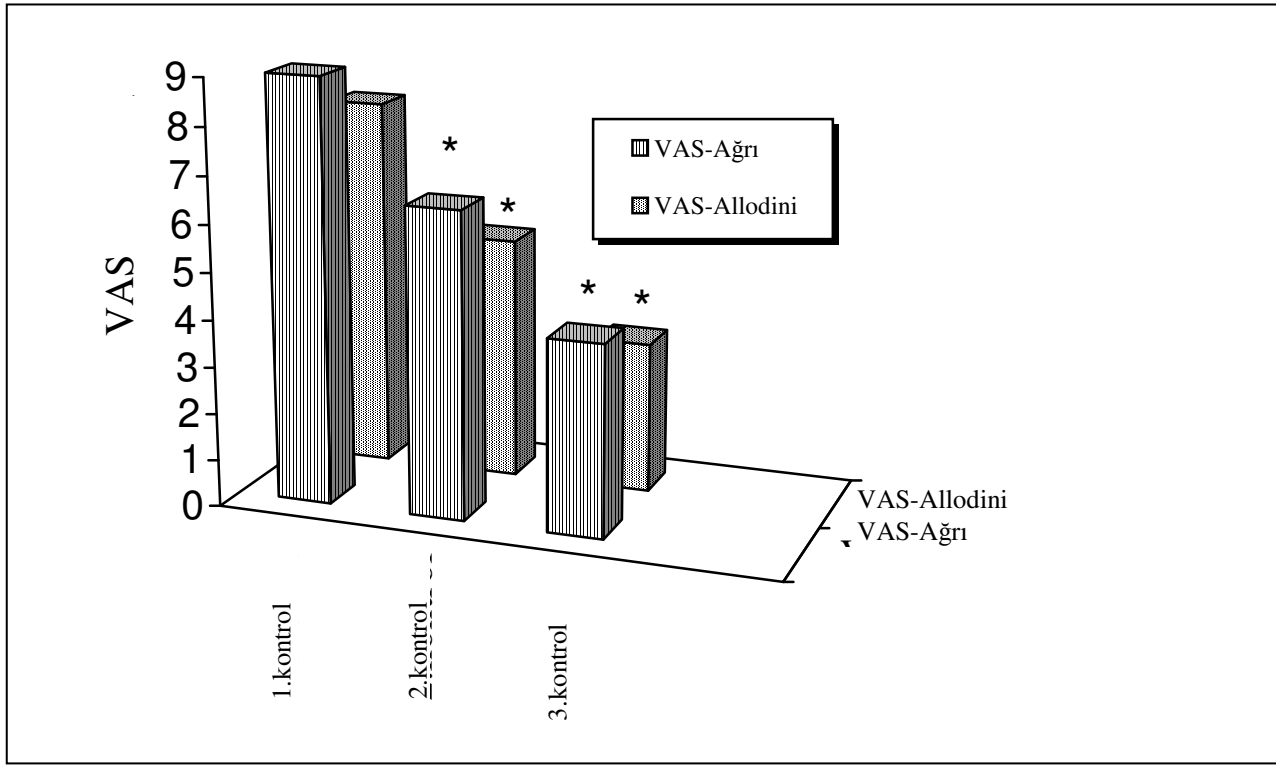
kontrol, 1.-3. kontrol ve 2.-3 kontrol değerleri arasında anlamlı olarak giderek azalma görüldü ($p < 0.0001$). Kontrollerdeki VAS değerlerindeki bu anlamlı azalma tedaviye gabapentin eklenmesinin klinik olarak hastaya yarar sağladığı sonucunu ortaya çıkardı.

Hastaların ilk gelişlerinde ağrıları ile beraber, var olan bulantı-kusma, uykusuzluk, iştahsızlık, uykuya eğilim ya da unutkanlık, myoklonus, kabızlık şikayetler de sorgulandı. Kabızlık şikayeti hastalarımızın hepsinde ilk gelişlerinde mevcut olduğu için sonraki takiplerde değerlendirmeye alınmadı. Böylece tedavinin devamında gelişen istenmeyen semptomlar yan etki olarak değerlendirildi. Yan etki olarak, 5 olguda tedavinin ilk günlerinde sedasyon ve hafif unutkanlık, 2 olguda aşırı bulantı şikayetleri oldu. Bulantı gelişen olgularda antiemetik tedaviye eklendi (metoklopramid HCL 10 mg tabl).

Tartışma

Kanser ağrısı tedavisi, WHO'nun belirlediği önerilere göre yapıldığında oldukça başarılı ve etkili sonuçlar alınmaktadır.^{5,8} Birçok araştırmaya göre nöropatik ağrı; "dirençli" ve "opioide resistant" ağrı olarak tarif edilmektedir ve WHO'nun kılavuzlarına göre multimodal bir yaklaşımla tedavisi gerekmektedir.⁹ Uluslararası Ağrı Araştırmaları Teşkilatı (IASP)'na göre nöropatik ağrının nedeni ve başlangıç noktası primer olarak sinir sistemi disfonksiyonu ya da lezyonundan kaynaklanmaktadır. WHO'nun kanser ağrısı tedavisi kılavuzuna göre, nöropatik ağrı 3 nedene göre incelenmektedir; sinir basısı ağrısı (SBA), SHA ve sempatik-kaynaklı ağrı (SMA)'dır. Birçok araştırmacı nöropatik ağrının bu kategorilere ayrılmasını destekleyen açıklamalarda bulunmuşlardır.^{3,10-12}

Çalışmamıza aldığımız hastaların hepsinde nöropatik ağrı nedeni SBA ve SHA'dan kaynak-



Şekil 1. Hastaların ağrı ve allodini takipleri. *($p < 0.0001$).

lanmakta idi. Kanser hastalarında, sadece SMA'nın net ve spesifik bir göstergesini bulmak kolay değildir.³ SMA, yüz ve parmaklarda spontan yanıcı ağrı ve allodini bulunmaktadır. Bu ağrıya ise, hiperhidroz, hipohidroz, ödem, anormal cilt rengi veya cilt ısı eşlik edebilmektedir. Hastalarımızın hepsinde etkilenen ekstremiteler veya vücut bölgesinde bu değişikliklerden 1 veya daha fazlasının var olduğu görüldü.

Nöropatik ağrının patofizyolojisi bilindikten sonra, opioidler ile tedavinin etkili olmayacağı belirtilmektedir.⁶ Bu neden ile ya opioid olmayan analjezikler ya da morfin ve diğer opioidlerin kombinasyonu önerilmektedir. Ancak son araştırmalarda ise; antikonvülsanlar ve trisiklik antidepressanların yaygın kullanılması ile kanserli hastalardaki nöropatik ağrı tedavisinde başarılı sonuçlar bildirilmektedir.^{13,14}

Gabapentin ile yapılan deneysel çalışmalarda, hayvanlarda antihiperalezik etkili olduğu gösterilmektedir.³ Son çalışmalarda gabapentinin hay-

vanlarda görülen analjezik etkilerinin N-metil-D-aspartat reseptör sistemi ile ilişkili olduğu yolundadır.⁷ Gabapentin, nöropatik ağrı nedeni olan birçok hastalık grubunda yaygın olarak kullanılan ve başarılı sonuçların alındığı bir ilaçtır. Örneğin multipl sklerozda günde ortalama 1600 mg kullanımı ile belirgin bir analjezi sağlamıştır.¹⁵ Ağrılı diyabetik nöropati ve postherpetik nevraljide, 3600 mg⁻¹ gün dozlarının daha da üstüne çıkılarak kullanılmış ve plasebo kontrollü gruplara kıyasla anlamlı olarak belirgin analjezi sağlamıştır.^{16,17} Benzer şekilde yapılan diğer çalışmalarda, Guillain-Barré sendromu, multipl skleroz, postherpetik nevralji, trigeminal nevralji ve refleks sempatik distrofi'de, bizim çalışmamızda olduğu gibi kontrol grubu oluşturulmadan sadece klinik durum değerlendirilerek gabapentinin analjezik etkinliğinin belirgin olduğu gösterilmiştir.⁶ Bu çalışmalarda ortalama doz: 900-1200 mg⁻¹ gün olarak belirtilmektedir. Çalışmamızda 600-1600 mg⁻¹ gün dozlar kullanıldı ve ortalama doz: 1204 ± 272.4 mg⁻¹ gün olarak hesaplandı.

Gabapentin'in kanserde nöropatik ağrı sendromlarında kullanımı ile ilgili ilk yapılan çalışmalardan biri Caraceni ve ark.larına aittir. Bu çalışma, kanser tanısı almış nöropatik ağrısı bulunan 22 hasta ile yapılmış, hastaların mevcut opioid tedavilerine adjuvan olarak gabapentin eklenmiştir.⁶ Gabapentin kullanımı ile birlikte hastaların genel olarak ağrıları, yanıcı, ateş ile dokunma gibi olan ağrıları ile allodinileri değerlendirilmiş, 7-14 günlük takipleri sonunda, bütün bu şikayetlerinde istatistiksel olarak anlamı azalma olduğu gösterilmiştir. Bizim verilerimizde hastaların kontrolleri daha uzun aralıklı olup ilk geliş ile 20. günler arasında ağrı ve allodini şikayetleri belirgin olarak geriledi. Ateş gibi ya da yanıcı nitelikli ağrıyı ayrı değerlendirmeyip, hepsini genel ağrı sorgulaması ile değerlendirdik. Aynı ekibin 2004 yılı temmuz ayı itibari ile yayınlanan çalışmalarında ise; 121 nöropatik kanser ağrısı şikayeti bulunan hastalarda gabapentin kullanılmıştır.¹³ Bu çalışmada, 600-1800 mg⁻¹ gün dozda, gabapentin, titre edilerek verilmiş, çift-kör, plasebo kontrollü uygulamada, yine kontrol grubuna kıyasla ağrı şikayetlerinde belirgin azalma olduğu gösterilmiştir. Ewing's sarkomu tanısı alan, 12 yaşında, operasyon sınırları dışında kitlesi olan ve sol bacak ve ayağında yanıcı, elektrik çarpması niteliğinde nöropatik ağrı tarif eden olgu için gabapentin kullanılmıştır.¹⁸ İlk gün 100 mg⁻¹ gün, 2. gün 200 mg⁻¹ gün, 3. gün ise 300 mg⁻¹ gün gabapentin kullanmışlar, 3. günden sonra toplam dozu 900 mg⁻¹ gün'de 3 kez alınacak şekilde tedaviye devam etmişlerdir. Birinci haftanın bitiminde nöropatik semptomların tamamen ortadan kalktığını ve morfin tüketiminde belirgin azalma olduğunu belirtmişlerdir. Bizim çalışmaya aldığımız hastalarımızda da, nöropatik ağrı şikayetlerinin ilk 10. günde istatistiksel olarak azaldığı görüldü. Bir diğer çalışmada, nöropatik kanser ağrısı olan 20 hastalık serilerinde; önerilen dozlarda gabapentin kullanımı ile sadece %45 oranında ağrılarda belirgin azalma görüldüğü belirtilerek, halihazırda kullanılan diğer adjuvan analjeziklere gabapentinin bir üstünlüğünün olmadığı belirtilmiştir.¹⁹

Kanser ağrısı tedavisinde kullanılan antikonvulsan ve antidepresanlar ile görülen yan etkiler,

genellikle opioidler ile bu ilaçların farmakokinetik ve farmakodinamik etkileşimleri ile ortaya çıkmaktadır.⁶ Gabapentinin ise bu ilaçlarla oluşan etkileşimleri henüz bildirilmemiştir ve gabapentin hepatik enzim aktivasyonu yapmamaktadır. Caraceni ve ark.larının, ilk çalışmasında, 22 hastanın 13'ünde kabızlık, ilk kontrolde 4, 2. kontrolde 5 hastada sedasyon, 1'er hastada ise; bulantı, kusma, konfüzyon, myoklonus ve baş dönmesi yan etki olarak görülmüştür. Keskinbora ve ark.ları bildirdikleri olgularında tedavi sürelerince hiçbir yan etkiye rastlamadıklarını ifade etmişlerdir.¹⁸ Chandler ve Williams ise; 20 hastadan 6'sında çok ciddi baş dönmesi ve bulantı görülmesi nedeni ile bu hastalarda gabapentin tedavileri kesilmek zorunda kalmıştır.¹⁹ Çalışmamızda, kabızlık şikayeti hastalarımızın hepsinde ilk gelişlerinde mevcut olduğu için sonraki takiplerde değerlendirmeye alamadık. Görülebilecek yan etkiler takip sürelerince sorgulandı, yan etki olarak, 5 olguda tedavinin ilk günlerinde sedasyon ve hafif unutkanlık, 2 olguda aşırı bulantı görüldü. Bulantı gelişen olgularda antiemetik tedaviye eklendi (metoklopramid 10 mg tablet).

Etki ve yan etkilerinin iyi değerlendirilmesi amacı ile antidepresan ve antikonvulsanların birbirleri ile karşılaştırılarak dikkatli bir araştırma yapılmasının gerekliliğini savunan araştırmacılar vardır.²⁰ Biz de bu görüşe katılıyoruz. Benzer etkileri olduğu savunulan ilaçların etki ve yan etkileri titiz bir çalışma ile gelecekte karşılaştırılmalıdır.

Hem deneysel hem de klinik çalışmalarda gösterildiği gibi gabapentin nöropatik kanser ağrısı tedavisinde başarılı bir sonuç göstermektedir. Ancak gabapentin etkisinin çok mükemmel olduğu ve diğer adjuvan ilaçlara üstünlüğü olduğunu söyleyebilmek için spesifik endikasyonlu hastalarda diğer ilaçlarla, etki-yan etki karşılaştırmalı ve kontrol grublu çalışmalara gerek olduğunu söyleyebiliriz.

KAYNAKLAR

1. World Health Organization. Cancer Pain Relief. 2nd ed. Geneva: World Health Organization; 1996. p.74.
2. Portenoy RK. Adjuvant analgesics in pain management. In: Doyle D, Hanks GWC, MacDonald N, eds. Oxford Textbook of Palliative Medicine. 2nd ed. Oxford: Oxford University Press; 1998.p.361-90.

3. Stute P, Soukup J, Menzel M, Sabatowski R, Grond S. Analysis and treatment of different types of neuropathic cancer pain. *J Pain Symptom Manage* 2003;26:1123-31.
4. Kannan TR, Saxena A, Bhatnagar S, Barry A. Oral ketamine as an adjuvant to oral morphine for neuropathic pain in cancer patients. *J Pain Symptom Manage* 2002;23:60-5.
5. Mellick GA, Mellicy LB, Mellick LB. Gabapentin in the management of reflex sympathetic dystrophy. *J Pain Symptom Manage* 1995;10:265-6
6. Caraceni A, Zecca E, Martini C, De Conno F. Pain Therapy and Palliative Care Division, National Cancer Institute of Milan, Italy. *J Pain Symptom Manage* 2000;20:82-6
7. Bennett MI, Simpson KH. Gabapentin in the treatment of neuropathic pain. *Palliat Med* 2004;18:5-11
8. Mercadante S. Pain treatment and outcomes for patients with advanced cancer who receive follow-up care at home. *Cancer* 1999;85:1849-58
9. 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.
10. Portenoy RK. Cancer pain: pathophysiology and syndromes. *Lancet* 1992;339:1026-31.
11. Twycross R. Cancer pain classification. *Acta Anaesthesiol Scand* 1997;41:141-5.
12. DelleMijn P. Are opioids effective in relieving neuropathic pain? *Pain* 1999;80:453-62.
13. Manfredi PL, Gonzales GR, Sady R, Chandler S, Payne R. Neuropathic pain in patients with cancer. *J Palliat Care* 2003;19:115-8.
14. 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;22:2909-17.
15. Mueller ME, Gruenthal M, Olson WL, Olson WH. Gabapentin for relief of upper motor neuron symptoms in multiple sclerosis. *Arch Phys Med Rehabil* 1997;78:521-4
16. 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;280:1831-6
17. Rowbotham M, Harden N, Stacey B, Bernstein P, Magnus-Miller L. Gabapentin for the treatment of postherpetic neuralgia: A randomized controlled trial. *JAMA* 1998;280:1837-42.
18. Keskinbora K, Pekel AF, Aydinli I. The use of gabapentin in a 12-year-old boy with cancer pain. *Acta Anaesthesiol Scand* 2004;48:663-4.
19. Chandler A, Williams JE. Gabapentin, an adjuvant treatment for neuropathic pain in a cancer hospital. *J Pain Symptom Manage* 2000;20:82-6
20. McQuay H, Moore A. Anticonvulsant drugs. Antidepressants in neuropathic pain. An Evidence Based Resource for Pain Relief. 2nd ed. Oxford: Oxford University Press; 1998. p.166-77.