

ARTYKUŁ POGLĄDOWY / REVIEW PAPER

Otrzymano/Submitted: 15.03.2017 • Zaakceptowano/Accepted: 23.03.2017

© Akademia Medycyny

Ból ostry pooperacyjny – jak postępować z chorym na nowotwór

Acute postoperative pain – proceeding with cancer patients

Edyta Kotlińska-Hasiec, Edyta Wilczyńska, Rafał Rutyna

Katedra i I Klinika Anestezjologii i Intensywnej Terapii, Uniwersytet Medyczny im. Feliksa Skubiszewskiego w Lublinie



Streszczenie

Dobra kontrola bólu pooperacyjnego jest ważna, ponieważ uwalnia od cierpienia, zapobiega negatywnym skutkom nieleczzonego bólu, objawiającym się pooperacyjnymi komplikacjami lub ryzykiem rozwinięcia się bólu neuropatycznego. Pacjenci z chorobą nowotworową stanowią w tej materii szczególne wyzwanie, ponieważ często cierpią z powodu bólu już długi czas przed operacją, a ewentualne leczenie choroby podstawowej, któremu nierzadko wcześniej byli poddawani, upośledza funkcjonowanie poszczególnych narządów czy układów. Należy pamiętać, że leczenie bólu pooperacyjnego u pacjentów z chorobami nowotworowymi powinno być prowadzone według takich samych standardów jak u wszystkich pozostałych pacjentów. Trzeba pamiętać również o indywidualnej ocenie pacjenta i dostosowaniu terapii bólu do stanu ogólnego oraz stosowanego do czasu operacji leczenia. *Anestezjologia i Ratownictwo 2017; 11: 348-353.*

Słowa kluczowe: ból ostry, procedura chirurgiczna, nowotwór

Abstract

Appropriate postoperative pain control is important because of suffering release, preventing negative results of untreated pain resulting in postoperative complications or developing neuropathic pain. Cancer patients constitute a particular challenge in this matter because they suffer for a long period of time before surgical procedure and a potential underlying disease treatment they might have received impairs some organs and systems. It is important that postoperative pain treatment should be performed according to the same standards as in all other patients. One should also remember about individual patient assessment and adjust pain therapy to general condition and preoperative treatment. *Anestezjologia i Ratownictwo 2017; 11: 348-353.*

Keywords: acute pain, surgical procedure, neoplasm

Wprowadzenie

Ból pooperacyjny jest postrzegany przez pacjentów, jako jeden z bardziej nieprzyjemnych aspektów procedur chirurgicznych. Ostry ból pooperacyjny jest zespołem fizjologicznych reakcji na uszkodzenie tkanek, rozciąganie i ucisk narządów wewnętrznych lub zmiany chorobowe toczące się w organizmie,

które rozpoczęły się jeszcze przed operacją. Procedury chirurgiczne związane ze zmianami nowotworowymi mogą mieć różną rozległość – od procedur diagnostycznych w postaci biopsji czy pobrania wycinka z chorobowo zmienionych tkanek, po rozległe operacje, w czasie których usuwany jest nie tylko sam guz, ale również cały narząd, a nawet pobliskie węzły chłonne

czy tkanki. Może zdarzyć się również, że sama operacja wykonywana jest z innej przyczyny niż nowotwór, ale dotyczy pacjenta, który dodatkowo cierpi z powodu choroby nowotworowej.

Ból pooperacyjny i ból nowotworowy

Zrozumienie bólu pooperacyjnego u ludzi znacznie poprawiło badanie na modelu zwierzęcym, w czasie, którego w odpowiedzi na nacięcie nożem chirurgicznym stwierdzono pierwotną i wtórną hiperalgezę miejsca uszkodzonego i jego okolicy. Zjawisko to jest wywołane szeregiem zmian biochemicznych, które dokonują się w odpowiedzi na uszkodzenie tkanek i dzieją się we wczesnym okresie trwającym przez sekundy, minuty do godzin oraz w okresie późniejszym, który obejmuje dni, tygodnie a nawet miesiące czy lata.

Transdukcja, przewodzenie, modulacja i percepcja są kolejnymi etapami procesu powstawania bólu ostrego, w tym ostrego bólu pooperacyjnego. W odczuwanie bólu ostrego zaangażowane są bezmielinowe włókna C oraz cienkie mielinowe włókna A δ , które zarówno przewodzą impulsy jak i stymulują uwalnianie substancji P, co zapoczątkowuje powstanie strefy obszaru zapalnego w obrębie uszkodzenia i hiperalgezji.

Ból spowodowany chorobami nowotworowymi często wyprzedza ból pooperacyjny i może tak samo mieć charakter zarówno bólu nocycceptorowego somatycznego powierzchniowego lub głębokiego, trzewnego lub bólu neuropatycznego.

Charakter bólu występującego w chorobie nowotworowej zależy od umiejscowienia guza i od obszaru objętego patologią. Tak samo jak w bólu pooperacyjnym, zaangażowane są tu włókna C i A δ ; podobnie w tworzeniu strefy zapalnej biorą udział cytokiny prozapalne, jednak odmiennosc przyczyny powodującej ból sprawia, że zaangażowane są również inne czynniki. Jednym z nich są jony protonowe uwalniane ze zniszczonych przez nowotwór komórek, które działając przez kanały jonowe i receptory wrażliwe na bodźce mechaniczne biorą udział w powstawaniu bólu pod wpływem ciśnienia spowodowanego rozrastającym się guzem lub przy guzach niszczących kości. Inne to enzymy proteolityczne aktywujące receptory zlokalizowane na nocycceptorach, jak również receptory waniloidowe.

Tkanki nowotworowe rozrastając się najpierw aktywują włókna nerwowe a następnie naciekają je

i niszczą. Zmiany dotyczące zwojów korzeni grzbietowych, czyli naciekanie przez makrofagi, hipertrofia komórek otaczających neurony jest podobna jak w innych modelach bólu neuropatycznego, ale nowotwór może również pobudzać kiełkowanie nerwów, tzw. sprouting i na tej drodze prowadzić do powstawania nerwiaków [1].

Nie można również zapomnieć o wprowadzonej ponad 50 lat temu idei „bólu totalnego”, według której cierpienie u człowieka chorego na nowotwór dotyczy nie tylko ciała, ale również psychiki i duszy, a to wszystko sprawia, że pacjent z chorobą nowotworową niejednokrotnie wymaga odmiennego podejścia w leczeniu bólu pooperacyjnego.

Leczenie bólu ostrego pooperacyjnego u pacjentów z chorobą nowotworową

Ból ostry pooperacyjny u chorych na nowotwór powinien być leczony tak samo jak u każdego innego chorego, według ogólnie obowiązujących standardów. Jednak biorąc pod uwagę, że zasady dawkowania opioidów w okresie pooperacyjnym są często ustalane na podstawie zapotrzebowania u chorych, którzy nie przyjmowali do tej pory leków z tej grupy, a część pacjentów onkologicznych już przed operacją przyjmuje leki przeciwbólowe, w tym opioidy, standardowe postępowanie trzeba dostosować do konkretnej sytuacji.

Leczenie bólu, które było zaordynowane przed operacją, może nie być skuteczne u każdego pacjenta. Warto zwrócić na to uwagę w czasie badania przedoperacyjnego i w miarę możliwości zmodyfikować terapię oraz postarać się przewidzieć jak duże może być zapotrzebowanie na opioidy w okresie pooperacyjnym. Wizyta przedoperacyjna jest doskonałą okazją do rozmowy, w czasie, której można wyjaśnić choremu, w jaki sposób ból będzie leczony i jeśli pacjent do tej pory nie zetknął się ze skalami, za pomocą których będzie określone natężenie bólu, zapoznać go z nimi. Wizyta przedoperacyjna jest bardzo ważna również z innego powodu – rozmowa przeprowadzona z chorym redukuje jego stres, a chory na nowotwór ma wiele powodów do złej kondycji psychicznej – pierwszą jest sama diagnoza, a następną czekająca go operacja. Wiadomym jest, że zły stan psychiczny pacjenta może negatywnie wpływać na wyniki leczenia bólu po operacji [2], dlatego nie można lekceważyć wizyty przedoperacyjnej, bo nawet jeśli nie rozwiąże ona wszystkich problemów,

to na pewno profesjonalne podejście i zainteresowanie okazane choremu będzie miało pozytywne skutki.

Zawsze powinno się utrzymać podstawowe leczenie bólu, które do tej pory otrzymywał chory, o ile jest ono skuteczne, i uzupełnić je w okresie pooperacyjnym o dodatkowe dawki leków przeciwbólowych. Procedury, które mogą generować nasilenie dolegliwości bólowych, takie jak uruchamianie czy fizykoterapia, mogą wymagać zlecenia dodatkowej dawki analgetyki podanego z wyprzedzeniem, a pacjent również powinien zostać poinformowany, żeby sam upominał się o lek przed czynnościami, które mogą powodować ból, jeżeli nie dostanie go wcześniej.

Uraz chirurgiczny jest zawsze dodatkowym źródłem bólu, może zwiększać zapotrzebowanie na opioidy nawet, o 20% [3], ale zdarzają się sytuacje, kiedy usunięcie guza likwiduje ucisk na sąsiednie struktury, a przez to zmniejsza dolegliwości i wtedy zwiększenie dawki opioidu może nie być wymagane, jednak mimo tego wciąż trzeba pamiętać o dawce podstawowej sprzed operacji. Operacja może również zmieniać charakter bólu, na przykład ból neuropatyczny po operacji może zostać zredukowany, a ból nocyceptywny może mieć większe nasilenie. Gdy tylko stan chorego na to pozwoli powinna zostać przywrócona, lub jeśli chory nie przyjmował takiego leczenia przed operacją, zmieniona na drogę doustną dawka ekwiwalentna opioidów.

W Zaleceniach postępowania w bólu pooperacyjnym z 2014, w zależności od rozległości operacji i od stopnia natężenia bólu zostały ustalone konkretne schematy postępowania w zabiegach o niewielkim, miernym, znacznym i rozległym urazie tkanek, które są adekwatne, jako podstawa do leczenia bólu ostrego pooperacyjnego u pacjentów onkologicznych.

Niezależnie od stopnia urazu tkanek, zalecane są metody analgezji regionalnej stosowane przed operacją lub po jej wykonaniu, takie jak: ostrzyknięcie linii cięcia lub blokady powięziowe, blokady nerwów obwodowych, splotów nerwowych, blokady przykręgowo – ciągłe lub pojedynczą dawką, znieczulenie zewnątrzoponowe czy implantowanie cewników do ran pooperacyjnych [4].

Problemy występujące u pacjentów onkologicznych, mogące mieć wpływ na leczenie bólu pooperacyjnego

Ból jest często pierwszym objawem u chorych na nowotwór, który skłania do szukania jego przyczyny a następnie leczenia. Operacje onkologiczne są spe-

cyficzne nie tylko ze względu na swoją rozległość, ale także na ryzyko konieczności ich powtarzania niierzadko w krótkim czasie. Powoduje to, że chory, który ma być operowany, może posiadać pewne ograniczenia, jeżeli chodzi o możliwość terapii bólu, spowodowane nie tylko samym nowotworem, ale i skutkami leczenia przeciwnowotworowego, czyli chemioterapii lub radioterapii.

Radioterapia może powodować zmiany demielinizacyjne w rdzeniu kręgowym manifestujące się parestezjami czy objawem Lhermitte'a, podobnie jak w stwardnieniu rozsianym, co może wpływać na decyzję od odstąpieniu od metod analgezji regionalnej w leczeniu bólu pooperacyjnego [5]. Nie bez znaczenia na wybór metody leczenia bólu jest również występujące po radioterapii ryzyko kardiomiopatii czy zwłóknienia płuc.

Podobnie w przypadku pacjentów poddawanych chemioterapii zaburzenia dotyczą układu krwiotwórczego, równowagi kwasowo-zasadowej, problemów z odżywianiem i biegunek skutkujących wyniszczeniem. Skutki uboczne chemioterapii w zakresie układu sercowo-naczyniowego najczęściej dotyczą uszkodzenia mięśnia serca na skutek stresu oksydacyjnego i niewydolności lewokomorowej lub zaburzeń czynnościowych pod postacią przemijających arytmii.

Zalecana droga podawania leków w leczeniu bólu pooperacyjnego to, z uwagi na zaburzenia mikrokrążenia szczególnie po operacjach długotrwałych i połączonych z dużą utratą krwi, droga dożylna. U pacjentów z chorobą nowotworową ma to również znaczenie ze względu na małopłytkowość i możliwe zaburzenia krzepnięcia krwi – w tym wypadku wszelkie iniekcje są ryzykowne ze względu na możliwość powstania wylewów podskórnych. Warto wspomnieć, że część z pacjentów otrzymuje leczenie przeciwbólowe w systemie transdermalnym, a więc wchłanianie leków tą drogą w okresie pooperacyjnym również może być niewystarczające, jednak pomimo tego należy utrzymać tę postać leku w okresie pooperacyjnym i na bieżąco uzupełniać deficyty dawki. Również w przypadku przyjmowania leków doustnie – może się okazać, że ta droga podawania nie jest możliwa. W czasie operacji zastępowana jest ona opioidami podawanymi dożylnie, natomiast w okresie pooperacyjnym istnieje konieczność zamiany drogi doustnej na dożylną z uwzględnieniem odpowiedniego przeliczenia dawek [3].

Analgetyki stosowane w leczeniu ostrego bólu pooperacyjnego

▪ Analgetyki nieopiodowe

Analgetyki nieopiodowe są lekami znajdującymi się na pierwszym szczeblu drabiny analgetycznej, które są stosowane w monoterapii w małym i umiarkowanym nasileniu bólu lub w połączeniu z opioidami w terapii multimodalnej. Najczęściej stosowane to paracetamol, metamizol i niesterydowe leki przeciwzapalne. Paracetamol jest lekiem działającym przeciwbólowo i przeciwgorączkowo, ale nie przeciwzapalnie. Niepożądanym efektem działania paracetamolu może być niewydolność wątroby, na którą najbardziej wrażliwi są pacjenci ze zużożonym zapasem glutationu, a więc między innymi pacjenci wyniszczeni.

Metamizol działa przede wszystkim przez hamowanie cyklooksigenazy 2 (COX2) i COX 3, ale również poprzez układ opioidergiczny i zstępujący układ antynocyceptywny. Z uwagi na działanie spazmolityczne jest skuteczny w bólach kolkowych i bólach przebijających. Rzadkim, ale niebezpiecznym, powikłaniem leczenia metamizolem jest agranulocytoza, chociaż jeżeli jest on stosowany krótkoterminowo, wydaje się być bezpieczny. Jednak warto pamiętać o tym niekorzystnym działaniu metamizolu, planując leczenie bólu u chorych poddawanych chemioterapii, u których często jako powikłanie występuje neutropenia [6].

Niesterydowe leki przeciwzapalne są jednymi z najczęściej stosowanych leków przeciwbólowych, a ich podstawowym mechanizmem działania jest hamowanie w sposób selektywny lub nieselektywny COX 1 i COX 2, a przez to syntezy prostaglandyn. Analgetyki te poprzez zmniejszanie aktywności COX 2 i zmniejszeniu zawartości prostaglandyny 2 (PG2) w komórkach nowotworowych wpływają hamująco na wzrost guza [7]. Również nieselektywne inhibitory COX stymulują apoptozę komórek nowotworowych i hamują ich proliferację. Obecnie uzyskane wyniki badań ukazują zalety niesterydowych leków przeciwzapalnych w zmniejszeniu ryzyka wystąpienia nawrotów choroby nowotworowej, jednak decyzja o ich włączeniu do leczenia bólu ostrego u chorych onkologicznych powinna być oparta na aktualnym stanie chorego oraz przewadze korzyści z terapii nad ewentualnymi powikłaniami dotyczącymi układu krążenia, pokarmowego, nerek czy hemostazy [8-11].

▪ Opioidy

Pacjenci onkologiczni bardzo często już przed operacją są leczeni opioidami. Jeżeli chory przyjmuje opioidy dłużej niż dwa tygodnie istnieje ryzyko rozwinięcia się tolerancji [12-14] i w tej sytuacji do podtrzymania efektu analgetycznego po operacji mogą być wymagane większe dawki opioidów. Dawkę przed operacją należy potraktować jako bazową i uzupełniać leczenie tak, aby nie dopuścić do zespołu odstawiennego, który może być wygenerowany źle kontrolowanym bólem pooperacyjnym i może manifestować się aktywacją adrenergiczną, bolesnymi skurczami jelit, zlewnymi potami, ziewaniem i ogólnym złym samopoczuciem. Wyniki badań sugerują, że zwykle wystarczy mniej niż 50% dawki podstawowej opioidu, aby skutecznie kontrolować ból i zapobiec zespołowi odstawienia [12,13]. Tolerancja na opioidy powoduje również, że rzadziej manifestują się u tych chorych skutki uboczne w postaci depresji oddechowej, nudności, wymiotów czy świądu.

Wybór opioidu zależy od rodzaju operacji i obszaru, który ma być objęty procedurą, jak również od spodziewanego stopnia nasilenia bólu po operacji. Analgetyki opioidowe różnią się między sobą nie tylko oddziaływaniem na receptory, ale również farmakokinetyką. Z kolei poszczególne typy receptorów występują w różnym zagęszczeniu w poszczególnych obszarach, tkankach i komórkach organizmu. Kierując się sposobem działania, szybkością przechodzenia przez barierę krew mózg, metabolizmem, można dokonać wyboru najodpowiedniejszego dla konkretnego pacjenta opioidu. Coraz częściej spotyka się w literaturze określenie, że zdanie: „one-size fits all” nie może charakteryzować leczenia bólu pooperacyjnego w odniesieniu do dawki i drogi podania analgetyku. W stosunku do opioidów jest to jak najbardziej adekwatne. Na przykład gen kodujący cytochrom CYP2D6 biorący udział w metabolizmie opioidów jest nieobecny u 7-10% populacji kaukaskiej, co powoduje, że kodeina czy tramadol w uśmierzaniu bólu u tych chorych będą znacznie mniej skuteczne [16,17].

Opioidy są podstawowym lekiem w leczeniu bólu nowotworowego, ale jak wiadomo wpływają na funkcjonowanie układu immunologicznego. Konsekwencje stosowania opioidów w leczeniu bólu przewlekłego, dotyczące układu immunologicznego wydają się być inne niż wtedy, gdy stosuje się je krótkoterminowo w leczeniu bólu pooperacyjnego lub u chorych nieprzyjmujących wcześniej opioidów. Efekt supresyjny

wyraża się w hamowaniu aktywności komórek NK (natural killers) i w badaniach na zwierzętach z zastosowaniem morfiny był największy w pierwszych godzinach po podaniu, aby unormować się w późniejszym okresie. Oksykodon i hydromorfon nie wpływały supresyjnie na komórki NK, a tramadol nawet początkowo zwiększał ich aktywność [18]. Jest niezaprzeczalnym faktem, że odpowiedź stresowa na nieleczonego ból pooperacyjny również działa immunosupresyjnie i działania to wydaje się być znacznie istotniejsze niż w przypadku opioidów. Obiektywnie należy stwierdzić, że często wyników badań przeprowadzonych *in vitro* nie można w prostej linii przełożyć na warunki *in vivo*; wyniki dotychczas przeprowadzonych badań sugerują, że stosowana analgezja opioidowa może mieć wpływ na wyniki leczenia choroby nowotworowej, jednak obecny stan wiedzy nie pozwala na wysunięcie jednoznacznych wniosków. Optymalnego wyboru opioidu należy więc dokonywać biorąc pod uwagę dostosowanie jej do stanu i wymagań pacjenta, nie zaś do domniemych korzyści w przyszłym leczeniu onkologicznym [19,20].

▪ Adjuwanty

Adjuwanty stanowią zróżnicowaną grupę leków, w której znajdują się: lignokaina, ketamina, gabapentynoidy czy klonidyna. Zgodnie z koncepcją analgezji multimodalnej zaleca się dołączanie ich do leczenia innymi analgetykami w celu poprawy skuteczności kontroli bólu. Ketamina – antagonist receptorów NMDA wykazuje skuteczność u pacjentów z bólami opornymi na leczenie opioidami czy też, z uwagi na zachowywanie stabilności układu krążenia i niewielki wpływ na hamowanie ośrodka oddechowego, u chorych w złym stanie ogólnym [huxtable]. Gabapentynoidy są skuteczne w leczeniu bólu z komponentą bólu neuropatycznego, dzięki ich zastosowaniu w analgezji bólu ostrego pooperacyjnego rzadziej przekształca się on w ból przewlekły. Oba leki wykazują porównywalną skuteczność w leczeniu bólu ostrego po operacjach nowotworu sutka, jednocześnie zmniejszając dawki opioidów stosowane w analgezji pooperacyjnej [21,22].

Podsumowanie

W ciągu ostatnich lat stale zwiększa się w Polsce liczba zachorowań na nowotwory i jednocześnie zmniejsza się ilość zgonów z powodu tych chorób. Oznacza to, że prawdopodobieństwo znieczulenia pacjenta cierpiącego z powodu choroby nowotworowej będzie stale rosło [23].

Odpowiedź na pytanie: *czy prawidłowa kontrola bólu wpływa na wynik leczenia nowotworu?* wymaga wciąż dalszych badań, ale niezależnie od tego, z czysto humanitarnych przesłanek trzeba leczyć ból. W planowaniu analgezji pooperacyjnej u chorego na nowotwór kluczowe wydają się być następujące elementy:

- ocena przedoperacyjna stanu ogólnego pacjenta i kontynuacja lub modyfikacja dotychczasowej terapii;
- uwzględnienie tolerancji na opioidy i dostosowanie dawki do ewentualnego zwiększonego zapotrzebowania w okresie pooperacyjnym;
- uwzględnienie wpływu operacji na ewentualne zmniejszenie odczuwania bólu lub zmieniony charakter bólu i zastosowanie w związku z tym modyfikacji analgezji;
- stosowanie analgezji multimodalnej, w tym technik analgezji regionalnej oraz dołączanie do leczenia adjuwantów w celu uzyskania najlepszej kontroli bólu przy minimalnych efektach niepożądanych.

Konflikt interesów / Conflict of interest

Brak/None

Adres do korespondencji:

✉ Edyta Kotlińska-Hasiec

Klinika Anestezjologii i Intensywnej Terapii SPSK nr 4
Uniwersytet Medyczny w Lublinie
ul. Jaczewskiego 8; 20-001 Lublin

☎ (+48 81) 724 43 32

✉ anest@umlub.pl

Piśmiennictwo

1. Manyth PW. Cancer pain: causes, consequences and therapeutic opportunities. W: McMahon SB, Koltzenburg M, Tracey I, Turk DC. Wall and Melzack's textbook of pain. Philadelphia: Elsevier Saunders. 2013:1029-38.
2. Devine EC. Effects of psychoeducational care for adult surgical patients: a meta-analysis of 191 studies. *Pat Educ Couns*. 1992;19:129-42.
3. Raphael J, Ahmedzi S, Barrie J, Bennet M, Fallon M, Haines R i wsp. The British Pain Society's Cancer Pain Management. Churchill House 2013.
4. Misiólek H, Cettler M, Woron J, Wordliczek J, Dobrogowski J, Mayzner-Zawadzka E. Zalecenia postępowania w bólu pooperacyjnym – 2014. *Anest Intens Ter*. 2014;46:235-60.
5. Ziółkowska E, Biedka M, Windorbska W. Odczyn popromienny u chorych na raka regionu głowy i szyi: mechanizmy i konsekwencje. *Otarynolaryngologia*. 2011;10:147-53.
6. Kötter T, da Costa BR, Fässler M, Blozil E, Linde K, Jüni P, Reichenbach S, Scherer M. Metamizole-Associated Adverse Events: A Systematic Review and Meta-Analysis. *PLOS ONE* DOI:10.1371/journal.pone.0122918 April 13, 2015.
7. Eisinger AL, Prescott SM, Jones DA, Stafforini DM. The role of cyclooxygenase-2 and prostaglandins in colon cancer. *Prostaglandins Other Lipid Mediat*. 2007;82:147-54.
8. Sabichi AL, Lee J, Barton Grossman H, Liu S, Richmond E, Czerniak BA. Randomized Controlled Trial of Celecoxib to Prevent Recurrence of Non-Muscle-Invasive Bladder Cancer. *Cancer Prev Res (Phila)*. 2011 4:1580-9.
9. Byrne K, Levins K, Buggy D. Can anesthetic-analgesic technique during primary cancer surgery affect recurrence or metastasis? *Can J Anesth*. 2016;63:184-92.
10. Potemski P, Krzakowski M. Leczenie wspomagające. W: Zalecenia postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w nowotworach złośliwych 2013. Tom II. Gdańsk: Via Medica; 2013. str. 537-548.
11. Hiller JG, Sampurno S, Millen R, Kuruvilla N, Ho KM, Ramsay R, Riedel B. Impact of celecoxib on inflammation during cancer surgery: a randomized clinical trial. *Eur J Anaesthesiol*. 2013;30:55-64.
12. De Leon-Casasola O, Yarussi A. Pathophysiology of opioid tolerance and clinical approach to the opioid-tolerant patient. *Curr Rev Pain*. 2000;4:203-5.
13. Looi Y C, Audisio RA. A review of the literature on post-operative pain in older cancer patients. *Eur J Canc*. 2007;43:2222-30.
14. Wu CL. Managing postoperative pain in the opioid-tolerant patient: careful planning provides optimal pain control, minimizes problems. *J Crit Illness*. 2002;17:426-32.
15. Lewis NL, Williams JE. Acute pain management in patients receiving opioids for chronic and cancer pain. *Continuing Education in Anaesthesia. Critl Care Pain*. 2005;5:127-9.
16. Mogil J. The genetic mediation of individual differences in sensitivity to pain and its inhibition. *Proc Natl Acad Sci USA*. 1999;96:7744-51.
17. Wilson JF, Weale MW, Smith AC i wsp. Population genetic structure of variable drug response. *Nat Genet*. 2001;29:265-9.
18. Sarcedote P, Bianchi M, Manfredi B, Panerai AE. Effects of tramadol on immune responses and nociceptive threshold in mice. *Pain*. 1997;72:325-30.
19. Beilin B, Martin FC, Shavit Y, Gale RP, Liebeskind JC. Suppression of natural killer cell activity by high-dose narcotic anesthesia in rats. *Brain Behav Immun*. 1989;3:129-37.
20. Yeager MP, Colacchio TA. Effect of morphine on growth of metastatic colon cancer in vivo. *Arch Surg*. 1991;126:454-6.
21. Mahran E, Hassan ME. Comparison of pregabalin versus ketamine in postoperative pain management in breast cancer surgery. *Saudi J Anaesth*. 2015;9:253-7.
22. Huxtable CA, Roberts J, Somogyi AA, Macintyre PE. Acute pain management in opioid-tolerant patients: a growing challenge. *Anaesth Intensive Care*. 2011;39:804-23.
23. Didkowska J, Wojciechowska U, Zatoński W. Nowotwory w Polsce w 2011 roku. Warszawa: Krajowy Rejestr Nowotworów Zakład Epidemiologii i Prewencji Nowotworów; 2013.