

## Sử dụng Opioid cho người lớn bị đau do ung thư hoặc điều trị ung thư :Hướng dẫn của ASCO

### TRƯỜNG TƯỢNG

### MỤC ĐÍCH

Cung cấp hướng dẫn về việc sử dụng opioid trong kiểm soát đau do ung thư hoặc điều trị ung thư ở người lớn.

### PHƯƠNG PHÁP

Một đánh giá có hệ thống về tài liệu đã xác định các đánh giá có hệ thống và các thử nghiệm ngẫu nhiên có đối chứng về hiệu quả và độ an toàn của thuốc giảm đau opioid ở người mắc bệnh ung thư, các phương pháp điều trị ban đầu và điều chỉnh liều opioid cũng như cách phòng ngừa và quản lý các tác dụng phụ của opioid. PubMed và Thư viện Cochrane đã được tìm kiếm từ ngày 1 tháng 1 năm 2010 đến ngày 17 tháng 2 năm 2022. Hiệp hội Ung thư Lâm sàng Hoa Kỳ đã tập hợp Hội đồng Chuyên gia để xem xét bằng chứng và đưa ra các Khuyến cáo.

### KẾT QUẢ

Cơ sở bằng chứng bao gồm 31 đánh giá có hệ thống và 16 thử nghiệm ngẫu nhiên có đối chứng. Opioid chủ yếu được đánh giá ở những bệnh nhân bị đau do ung thư từ trung bình đến nặng và làm giảm đau một cách hiệu quả ở nhóm đối tượng này với các tác dụng phụ đặc trưng. Bằng chứng bị hạn chế đối với một số câu hỏi quan tâm và Hội đồng chuyên gia đã dựa vào sự đồng thuận cho những Khuyến cáo này hoặc lưu ý rằng không thể đưa ra Khuyến cáo nào vào thời điểm này.

### KHUYẾN CÁO

Opioid nên được cung cấp cho những **bệnh nhân bị đau từ trung bình đến nặng** liên quan đến ung thư hoặc đang điều trị ung thư trừ khi có chống chỉ định. Opioid nên được **bắt đầu PRN (nếu cần) ở liều thấp nhất** có thể để đạt được mục tiêu giảm đau và bệnh nhân có thể chấp nhận được, đồng thời đánh giá lại sớm và điều chỉnh liều thường xuyên. Đối với những bệnh nhân bị rối loạn sử dụng chất gây nghiện, bác sĩ lâm sàng nên kết hợp với chuyên gia chăm sóc giảm nhẹ, giảm đau và/hoặc rối loạn sử dụng chất gây nghiện để xác định phương pháp tối ưu kiểm soát cơn đau. Các tác dụng phụ của opioid cần được theo dõi và đưa ra các chiến lược để phòng ngừa và quản lý

## **GIỚI THIỆU**

Đau vẫn là ảnh hưởng phổ biến của bệnh ung thư và việc điều trị nó. Khoảng 55% những người được điều trị tích cực bị đau, trong khi tỷ lệ này là > 66% ở những người mắc bệnh tiến triển (1). Trong hầu hết các trường hợp, đau do ung thư từ trung bình đến nặng có thể được kiểm soát hiệu quả bằng các loại thuốc sẵn có, bao gồm cả opioids. Opioid từ lâu đã là nền tảng trong việc kiểm soát cơn đau do ung thư, nhưng vẫn tồn tại những thách thức nghiêm trọng đối với việc sử dụng chúng, bao gồm cả việc thiếu nghiên cứu để hướng dẫn thực hành lâm sàng ở nhóm đối tượng này. Kết hợp với nền tảng khoa học chưa đầy đủ như là các biện pháp can thiệp được thiết kế để chống lại việc lạm dụng opioid hiện nay và các trường hợp tử vong liên quan (2). Những khó khăn trong việc tiếp cận bao gồm giảm số tiền hoàn trả, khoản đồng thanh toán cao cho bệnh nhân và thiếu thuốc opioid tại các hiệu thuốc bán lẻ. Do những thách thức này và những thách thức khác, bệnh nhân ung thư cho biết họ bị kỳ thị và lo lắng khi sử dụng opioid (3,4). Bệnh nhân biểu hiện nỗi sợ bị nghiện cùng với cảm giác tội lỗi và vi phạm đạo đức khi sử dụng opioid, khiến một số người bỏ liều hoặc dùng liều thấp hơn quy định (4 – 6). Tất cả những rào cản này khiến người mắc bệnh ung thư có nguy cơ cao phải chịu những cơn đau không kiểm soát được.

## **ĐIỂM MÁU CHÓT**

***Sử dụng Opioid cho người lớn bị đau do ung thư hoặc điều trị ung thư: Hướng dẫn của ASCO***

### ***Câu hỏi hướng dẫn***

Trong những trường hợp nào nên sử dụng opioid để kiểm soát cơn đau do ung thư ở người lớn, nên sử dụng opioid như thế nào và nên ngăn ngừa hoặc quản lý các tác dụng phụ của opioid như thế nào?

### ***Đối tượng mục tiêu***

Bệnh nhân là người trưởng thành bị đau do ung thư hoặc đang điều trị ung thư.

### ***Người đọc mục tiêu:***

Bác sĩ lâm sàng chăm sóc cho người lớn mắc bệnh ung thư (bác sĩ, y tá, nhà cung cấp dịch vụ thực hành nâng cao, dược sĩ ung thư), người lớn mắc bệnh ung thư, thành viên gia đình và người chăm sóc.

### ***Phương pháp***

Hội đồng chuyên gia đã được triệu tập để phát triển các Khuyến cáo hướng dẫn thực hành lâm sàng trên cơ sở xem xét có hệ thống các tài liệu y khoa.

## **KHUYẾN CÁO**

### ***Câu hỏi 1: Nên sử dụng opioid trong những trường hợp nào?***

Khuyến cáo 1.1. Nên dùng opioid cho những bệnh nhân bị đau từ trung bình đến nặng liên quan đến ung thư hoặc đang điều trị ung thư trừ khi có chống chỉ định (Loại: Dựa trên bằng chứng, lợi ích nhiều hơn tác hại; Chất lượng bằng chứng: Trung bình; Cường độ khuyến cáo: Mạnh).

Khuyến cáo 1.2. Trước khi bắt đầu điều trị bằng opioid, bác sĩ lâm sàng, bệnh nhân và người chăm sóc nên thảo luận về các mục tiêu liên quan đến kết quả chức năng, kỳ vọng và cường độ đau cũng như bất kỳ mối lo ngại nào về opioid (Loại: Đồng thuận không chính thức, lợi ích nhiều hơn tác hại; Mức độ Khuyến cáo: Mạnh).

### ***Câu hỏi 2: Nên sử dụng loại thuốc opioid nào?***

**Khuyến cáo 2.1.** Đối với những bệnh nhân có khả năng **bắt đầu điều trị bằng opioid** (Khuyến cáo 1.1), bác sĩ lâm sàng **có thể kê bất kỳ loại opioid nào** được Cục Quản lý Thực phẩm và Dược phẩm Hoa Kỳ hoặc các cơ quan quản lý khác phê duyệt để điều trị cơn đau (Loại: Dựa trên bằng chứng, lợi ích nhiều hơn tác hại; Chất lượng bằng chứng: Trung bình xuống thấp; Độ mạnh Khuyến cáo: Yếu).

**Tuyên bố điều kiện.** Quyết định loại opioid nào phù hợp nhất phải dựa trên các yếu tố như đặc tính dược động học, bao gồm sinh khả dụng, đường dùng, thời gian bán hủy, độc tính thần kinh và giá thành của các loại thuốc khác nhau. Tramadol và codeine có những hạn chế có thể khiến chúng ít được ưa chuộng hơn các loại opioid khác trong bối cảnh này. Tramadol là một tiền chất, có những hạn chế trong việc chuẩn độ liều liên quan đến ngưỡng gây độc thần kinh thấp và có khả năng tương tác với các thuốc khác ở mức độ cytochrome P450 (CYP) 2D6, 2B6 và 3A4 (11,12). Codeine là một tiền chất, cần CYP2D6 để chuyển hóa thành morphin nhằm đạt được tác dụng giảm đau (12).

**Khuyến cáo 2.2.** Các bác sĩ lâm sàng có ít kinh nghiệm kê đơn methadone nên tham khảo ý kiến của các chuyên gia chăm sóc giảm nhẹ hoặc giảm đau khi bắt đầu hoặc chuyển sang dùng methadone (Loại: Đồng thuận không chính thức, lợi ích nhiều hơn tác hại; Mức độ khuyến cáo: Mạnh).

### ***Câu hỏi 3: Nên bắt đầu và điều chỉnh liều opioid như thế nào?***

**Khuyến cáo 3.1.** Nên bắt đầu sử dụng opioid ở liều thấp nhất có thể để đạt được tác dụng giảm đau có thể chấp nhận được và mục tiêu của bệnh nhân (Loại: Đồng thuận không chính thức, lợi ích nhiều hơn tác hại; Mức độ khuyến cáo: Mạnh).

**Khuyến cáo 3.2.** Opioid nên được bắt đầu dưới dạng phóng thích ngay lập tức và PRN (nếu cần) để xác định liều hiệu quả, đánh giá sớm và điều chỉnh liều thường xuyên (Loại: Đồng thuận không chính thức, lợi ích nhiều hơn tác hại; Mức độ Khuyến cáo: Mạnh).

**Khuyến cáo 3.3.** Những bệnh nhân đang dùng các thuốc giảm đau khác, chẳng hạn như thuốc chống viêm không steroid, có thể tiếp tục dùng các thuốc giảm đau này sau khi bắt đầu sử dụng opioid nếu các thuốc này mang lại tác dụng giảm đau bổ sung và không bị chống chỉ định (Loại: Đồng thuận không chính thức, lợi ích nhiều hơn tác hại; Mức độ khuyến cáo: Yếu).

**Khuyến cáo 3.4.** Vẫn chưa đủ bằng chứng để khuyến cáo ủng hộ hoặc phản đối việc sử dụng xét nghiệm di truyền, chẳng hạn như xét nghiệm đa hình của CYP2D6, để hướng dẫn sử dụng liều opioid.

**Khuyến cáo 3.5.** Vẫn chưa đủ bằng chứng để khuyến cáo bất kỳ mức độ tăng liều nào trong việc chuẩn độ opioid.

Lưu ý: Nói chung, mức tăng liều tối thiểu là 25% -50%, nhưng các yếu tố của bệnh nhân như tình trạng suy nhược cơ thể, bệnh đi kèm và chức năng của các cơ quan phải được đánh giá và xem xét khi thay đổi liều.

**Khuyến cáo 3.6.** Đối với bệnh nhân rối loạn sử dụng chất gây nghiện, bác sĩ lâm sàng nên cộng tác với chuyên gia chăm sóc giảm nhẹ, giảm đau và/hoặc rối loạn sử dụng chất gây nghiện để xác định phương pháp tối ưu để kiểm soát cơn đau (Loại: Đồng thuận không chính thức, lợi ích nhiều hơn tác hại; Mức độ Khuyến cáo: Mạnh).

**Câu hỏi 4: Nên phòng ngừa hoặc quản lý các tác dụng phụ liên quan đến opioid như thế nào?**

**Khuyến cáo 4.** Các bác sĩ lâm sàng nên chủ động cung cấp kiến thức và chiến lược để ngăn ngừa các tác dụng phụ đã biết liên quan đến opioid, theo dõi sự phát triển của các tác dụng phụ này và quản lý các tác dụng phụ này khi chúng xảy ra (Loại: Đồng thuận không chính thức, lợi ích nhiều hơn tác hại; Độ mạnh của Khuyến cáo: Mạnh ).

Lưu ý: Các chiến lược phòng ngừa và quản lý các tác dụng phụ thường gặp do opioid gây ra được trình bày trong Bảng 1 .

**Câu hỏi 5: Nên điều chỉnh việc sử dụng opioid ở bệnh nhân suy thận hoặc suy gan như thế nào?**

**Khuyến cáo 5.1.** Đối với bệnh nhân suy thận hiện đang điều trị bằng opioid, bác sĩ lâm sàng **có thể chuyển sang dùng methadone**, nếu không có chống chỉ định, vì

thuốc này được bài tiết qua phân. Các opioid được đào thải chủ yếu qua nước tiểu, chẳng hạn như fentanyl, oxycodone và hydromorphone, cần được điều chỉnh liều lượng cẩn thận và theo dõi thường xuyên về nguy cơ hoặc sự tích tụ của thuốc gốc hoặc các chất chuyển hóa có hoạt tính. Nên **tránh** sử dụng morphine, meperidine, codeine và tramadol trong nhóm đối tượng này, trừ khi không có lựa chọn thay thế nào (Loại: Đồng thuận không chính thức, lợi ích nhiều hơn hại; Mức độ Khuyến cáo: Mạnh).

**Khuyến cáo 5.2.** Đối với những bệnh nhân suy thận hoặc gan sử dụng opioid, bác sĩ lâm sàng nên thực hiện **theo dõi lâm sàng thường xuyên hơn** và điều chỉnh liều opioid (Loại: Đồng thuận không chính thức, lợi ích nhiều hơn tác hại; Mức độ khuyến cáo: Mạnh).

#### ***Câu hỏi 6: Nên kiểm soát cơn đau đột phá như thế nào?***

Khuyến cáo 6.1. Ở những bệnh nhân dùng opioid suốt ngày đêm, nên kê đơn opioid giải phóng ngay với liều 5% -20% liều hàng ngày tương đương morphin thông thường hàng ngày để giảm cơn đau đột phá (Loại: Đồng thuận không chính thức, lợi ích nhiều hơn tác hại; Độ mạnh của Khuyến cáo: Mạnh để kê đơn thuốc opioid giải phóng tức thời cho cơn đau đột phá, yếu về liều lượng).

Khuyến cáo 6.2. Vẫn chưa đủ bằng chứng để khuyến cáo một loại thuốc opioid tác dụng ngắn, cụ thể để giảm cơn đau đột phá.

#### ***Câu hỏi 7: Nên chuyển đổi (luân phiên) opioid khi nào và như thế nào?***

Khuyến cáo 7. Nên luân chuyển thuốc opioid cho những bệnh nhân bị đau khó điều chỉnh liều lượng thuốc opioid, kiểm soát tác dụng phụ kém, lo ngại về tổ chức hoặc chi phí hoặc phiền toái với quá trình sử dụng hoặc hấp thu opioid (Loại: Dựa trên bằng chứng, lợi ích nhiều hơn tác hại; Chất lượng bằng chứng: Trung bình; Mức độ Khuyến cáo: Mạnh).

#### **Tài liệu bổ sung**

Các định nghĩa về chất lượng của bằng chứng và độ mạnh của xếp hạng Khuyến cáo có trong Phụ lục Bảng A2 (chỉ có trên mạng). Thông tin thêm, bao gồm phần bổ sung với các bảng bằng chứng bổ sung, bộ slide, các công cụ và tài nguyên lâm sàng, có sẵn tại [www.asco.org/supportive-care-guidelines](http://www.asco.org/supportive-care-guidelines). Cẩm nang Phương pháp luận (có tại [www.asco.org/guideline-methodology](http://www.asco.org/guideline-methodology)) cung cấp thông tin bổ sung về các phương pháp được sử dụng để phát triển hướng dẫn này. Thông tin bệnh nhân có sẵn tại [www.cancer.net](http://www.cancer.net).

ASCO tin rằng các thử nghiệm lâm sàng về ung thư là rất quan trọng để đưa ra các quyết định y học và cải thiện việc chăm sóc bệnh ung thư, đồng thời tất cả bệnh nhân đều có cơ hội tham gia.

Cần có thông tin dựa trên bằng chứng rõ ràng về việc sử dụng opioid an toàn và hiệu quả cũng như chống lại thông tin sai lệch. Các hướng dẫn thực hành lâm sàng dựa trên các đánh giá có hệ thống về bằng chứng sẵn có thể đưa ra các Khuyến cáo để nâng cao việc chăm sóc lâm sàng tốt nhất. Mặc dù đã có hướng dẫn điều trị cơn đau liên quan đến ung thư, (7 – 10) một số ít chỉ tập trung vào việc sử dụng opioid ở bệnh nhân ung thư. Với môi trường lo ngại hiện nay về opioid, cần có hướng dẫn cụ thể để chống lại thông tin sai lệch, đồng thời thông báo cho bác sĩ lâm sàng về cách sử dụng hiệu quả các loại thuốc này, giáo dục bệnh nhân và người thân về cách sử dụng an toàn và vận động để có cách tiếp cận phù hợp. Để đạt được mục tiêu đó, Hiệp hội Ung thư Lâm sàng Hoa Kỳ (ASCO) đã triệu tập một nhóm chuyên gia để xem xét các bằng chứng sẵn có và phát triển các Khuyến cáo nhằm hướng dẫn các phương pháp thực hành tốt nhất về việc sử dụng opioid để giảm đau do ung thư hoặc điều trị ung thư.

## **CÂU HỎI HƯỚNG DẪN**

Hướng dẫn thực hành lâm sàng này giải quyết bảy câu hỏi lâm sàng dành cho người lớn bị đau do ung thư hoặc đang điều trị ung thư:

- (1) Nên sử dụng opioid trong những trường hợp nào?
- (2) Nên cung cấp loại opioids nào?
- (3) Nên bắt đầu và điều chỉnh liều opioid như thế nào?
- (4) Nên ngăn ngừa hoặc quản lý các tác dụng phụ liên quan đến opioid như thế nào?
- (5) Nên điều chỉnh việc sử dụng opioid ở bệnh nhân suy thận hoặc suy gan như thế nào?
- (6) Nên kiểm soát cơn đau đột phá như thế nào?
- (7) Nên chuyển đổi (xoay vòng) opioid khi nào và như thế nào?

## **PHƯƠNG PHÁP**

### ***Quy trình phát triển guideline.***

Hướng dẫn dựa trên đánh giá có hệ thống này được phát triển bởi Hội đồng chuyên gia đa ngành, bao gồm đại diện bệnh nhân và nhân viên hướng dẫn ASCO có chuyên môn về phương pháp nghiên cứu sức khỏe (Phụ lục Bảng A1). Hội đồng chuyên gia đã gặp

nhau qua hội thảo trên web và trao đổi qua e-mail. Dựa trên việc xem xét bằng chứng, các tác giả được yêu cầu đóng góp vào việc phát triển hướng dẫn, đưa ra đánh giá quan trọng và hoàn thiện các khuyến cáo hướng dẫn. Các khuyến cáo hướng dẫn đã được gửi trong thời gian bình luận mở là 2 tuần, cho phép công chúng xem xét và nhận xét về các khuyến cáo sau khi gửi thỏa thuận bảo mật. Những ý kiến này đã được xem xét trong khi hoàn thiện các khuyến cáo. Các thành viên của Hội đồng chuyên gia chịu trách nhiệm xem xét và phê duyệt phiên bản áp chót của hướng dẫn, sau đó được lưu hành để đánh giá độc lập và gửi lên Tạp chí Ung thư lâm sàng để biên tập và xem xét xuất bản. Tất cả các hướng dẫn của ASCO cuối cùng đều được Hội đồng chuyên gia và Ủy ban y học dựa trên bằng chứng của ASCO xem xét và phê duyệt trước khi xuất bản. Toàn bộ kinh phí cho việc quản lý dự án đều do ASCO cung cấp.

Các khuyến cáo được phát triển bằng cách sử dụng tổng quan tài liệu có hệ thống và kinh nghiệm lâm sàng. Đánh giá hệ thống bao gồm tìm kiếm trực tuyến trên PubMed và Thư viện Cochrane về các thử nghiệm ngẫu nhiên có đối chứng (RCT) và đánh giá hệ thống được xuất bản từ ngày 1 tháng 1 năm 2010 đến ngày 17 tháng 2 năm 2022. Các bài báo được chọn để đưa vào tổng quan hệ thống dựa trên cơ sở sau đây tiêu chuẩn:

**Đối tượng:** Người lớn bị đau do ung thư hoặc đang điều trị ung thư

**Can thiệp:** Thuốc giảm đau opioid hoặc can thiệp để kiểm soát tác dụng phụ của opioid

**So sánh:** Giả dược, các phương pháp dùng thuốc hoặc không dùng thuốc khác nhau để kiểm soát cơn đau, các phương pháp khác nhau để kiểm soát tác dụng phụ của opioid

**Kết quả:** Đau, chất lượng cuộc sống, chức năng và tác dụng phụ

**Cỡ mẫu:** Tổng số tối thiểu 20 bệnh nhân

Các bài báo bị loại khỏi quá trình đánh giá có hệ thống nếu chúng (1) chứa các bản tóm tắt không được xuất bản sau đó trên các tạp chí được bình duyệt; (2) các bài xã luận, bình luận, thư từ, tin tức, báo cáo trường hợp hoặc đánh giá tường thuật; hoặc (3) được xuất bản bằng ngôn ngữ không phải tiếng Anh. Chất lượng của các đánh giá có hệ thống được đưa vào được đánh giá bằng công cụ AMSTAR gồm 11 mục.(13) Các yếu tố thiết kế và phân tích như làm mù, chọn ngẫu nhiên đầy đủ, đủ cỡ mẫu, ý định điều trị và nguồn tài trợ đã được đánh giá cho RCT. Các Khuyến cáo hướng dẫn được xây dựng một phần bằng cách sử dụng phương pháp Hướng dẫn Hỗ trợ Quyết định . (14) Xếp hạng về chất lượng bằng chứng cũng như loại và sức mạnh của Khuyến cáo

được cung cấp cùng với mỗi Khuyến cáo. Định nghĩa cho các xếp hạng này được cung cấp trong Phụ lục Bảng A2 . Khi thiếu bằng chứng và Hội đồng chuyên gia đã chọn đưa ra các Khuyến cáo dựa trên sự đồng thuận không chính thức, các Khuyến cáo được cho là quan trọng đối với sự an toàn của bệnh nhân được coi là Khuyến cáo mạnh mẽ.

Hội đồng chuyên gia ASCO và nhân viên hướng dẫn sẽ làm việc với các đồng chủ tịch để theo kịp mọi cập nhật quan trọng đối với hướng dẫn. Dựa trên đánh giá chính thức về các tài liệu mới xuất hiện, ASCO sẽ xác định nhu cầu cập nhật. Cẩm nang Phương pháp Hướng dẫn của ASCO (có tại [www.asco.org/guideline-methodology](http://www.asco.org/guideline-methodology) ) cung cấp thông tin bổ sung về quy trình cập nhật hướng dẫn. Đây là thông tin mới nhất tính đến ngày công bố.

### **Tuyên bố miễn trừ trách nhiệm hướng dẫn**

Hướng dẫn Thực hành Lâm sàng và hướng dẫn khác được xuất bản ở đây được ASCO cung cấp để hỗ trợ các nhà cung cấp trong việc ra quyết định lâm sàng. Thông tin trong tài liệu này không nên được coi là đầy đủ hoặc chính xác, cũng như không được coi là bao gồm tất cả các phương pháp điều trị hoặc phương pháp chăm sóc thích hợp hoặc như một tuyên bố về tiêu chuẩn chăm sóc. Với sự phát triển nhanh chóng của kiến thức khoa học, bằng chứng mới có thể xuất hiện giữa thời điểm thông tin được phát triển và khi nó được xuất bản hoặc đọc. Thông tin không được cập nhật liên tục và có thể không phản ánh bằng chứng gần đây nhất. Thông tin chỉ đề cập đến các chủ đề được xác định cụ thể trong đó và không áp dụng cho các biện pháp can thiệp, bệnh hoặc giai đoạn bệnh khác. Thông tin này không bắt buộc phải thực hiện bất kỳ khóa học chăm sóc y tế cụ thể nào. Hơn nữa, thông tin không nhằm mục đích thay thế cho đánh giá chuyên môn độc lập của nhà cung cấp dịch vụ điều trị, vì thông tin không tính đến sự khác biệt giữa các bệnh nhân. Khuyến cáo xác định mức độ tin cậy rằng Khuyến cáo phản ánh hiệu quả thực sự của một hành động nhất định. Việc sử dụng các từ như “phải”, “không được”, “nên” và “không nên” biểu thị rằng một hành động được Khuyến cáo hoặc không được Khuyến cáo cho hầu hết hoặc nhiều bệnh nhân, nhưng bác sĩ điều trị có quyền quyết định. chọn các hướng hành động khác trong từng trường hợp riêng lẻ. Trong mọi trường hợp, nhà cung cấp dịch vụ điều trị phải cân nhắc phương án hành động được lựa chọn trong bối cảnh điều trị cho từng bệnh nhân. Việc sử dụng thông tin là tự nguyện. ASCO không xác nhận các loại thuốc, thiết bị, dịch vụ hoặc liệu pháp của bên thứ ba được sử dụng để chẩn đoán, điều trị, theo dõi, quản lý hoặc làm giảm bớt tình trạng sức khỏe. Việc sử dụng nhãn hiệu hoặc tên thương mại chỉ nhằm mục đích nhận dạng. ASCO cung cấp thông tin này trên cơ sở “nguyên



trạng” và không đưa ra bảo đảm, rõ ràng hay ngụ ý, về thông tin đó. ASCO đặc biệt từ chối mọi bảo đảm về khả năng bán được hoặc sự phù hợp cho một mục đích hoặc mục đích sử dụng cụ thể. ASCO không chịu trách nhiệm về bất kỳ thương tích hoặc thiệt hại nào đối với người hoặc tài sản phát sinh từ hoặc liên quan đến việc sử dụng thông tin này hoặc về bất kỳ sai sót hoặc thiếu sót nào. ASCO đặc biệt từ chối mọi bảo đảm về khả năng bán được hoặc sự phù hợp cho một mục đích hoặc mục đích sử dụng cụ thể. ASCO không chịu trách nhiệm về bất kỳ thương tích hoặc thiệt hại nào đối với người hoặc tài sản phát sinh từ hoặc liên quan đến việc sử dụng thông tin này hoặc về bất kỳ sai sót hoặc thiếu sót nào.

### **Hướng dẫn và xung đột lợi ích**

Hội đồng chuyên gia được thành lập theo Chính sách xung đột lợi ích của ASCO đối với Nguyên tắc thực hành lâm sàng (“Chính sách,” được tìm thấy tại <https://www.asco.org/guideline-methodology>). Tất cả các thành viên của Hội đồng chuyên gia đã hoàn thành biểu mẫu tiết lộ của ASCO, trong đó yêu cầu tiết lộ các lợi ích tài chính và lợi ích khác, bao gồm cả mối quan hệ với các tổ chức thương mại có khả năng chịu tác động trực tiếp về mặt pháp lý hoặc thương mại do việc ban hành hướng dẫn. Các hạng mục cần tiết lộ bao gồm việc làm; Khả năng lãnh đạo; cổ phiếu hoặc quyền sở hữu khác; thù lao, vai trò tư vấn hoặc tư vấn; văn phòng diễn giả; nghiên cứu vay vốn; bằng sáng chế, tiền bản quyền, tài sản trí tuệ khác; bằng chứng chuyên môn; đi lại, ăn ở, chi phí; và các mối quan hệ khác. Theo Chính sách, phần lớn các thành viên của Hội đồng chuyên gia không tiết lộ bất kỳ mối quan hệ nào cấu thành xung đột theo Chính sách

### **KẾT QUẢ**

#### ***Đặc điểm của các nghiên cứu được xác định trong tìm kiếm tài liệu***

Tổng cộng có 820 ấn phẩm đã được xác định trong tìm kiếm tài liệu. Sau khi áp dụng các tiêu chí đủ điều kiện, vẫn còn 31 đánh giá hệ thống(15 – 45)và 16 RCT (46 – 61) , tạo thành cơ sở chứng cứ cho các khuyến cáo hướng dẫn.

#### ***Đánh giá chất lượng nghiên cứu***

Xếp hạng chất lượng của các bài đánh giá có hệ thống được đưa vào rất khác nhau, với tổng điểm AMSTAR dao động từ 3 đến 11 trên công cụ AMSTAR gồm 11 mục. Phần

lớn các RCT được đưa vào có nguy cơ sai lệch trung bình hoặc cao. Kết quả chất lượng cho mỗi ấn phẩm được cung cấp trong phần Bổ sung Dữ liệu (chỉ trực tuyến).

## **KHUYẾN CÁO**

### ***Câu hỏi lâm sàng 1***

Trong trường hợp nào nên cung cấp opioid?

#### **Khuyến cáo 1.1.**

Nên cung cấp opioid cho những bệnh nhân bị đau từ trung bình đến nặng liên quan đến ung thư hoặc đang điều trị ung thư trừ khi có chống chỉ định (Loại: Dựa trên bằng chứng, lợi ích nhiều hơn tác hại; Chất lượng bằng chứng: Trung bình; Cường độ khuyến cáo: Mạnh).

#### **Khuyến cáo 1.2.**

Trước khi bắt đầu điều trị bằng opioid, bác sĩ lâm sàng, bệnh nhân và người chăm sóc nên thảo luận về các mục tiêu liên quan đến kết quả chức năng, kỳ vọng chung và cường độ đau cũng như bất kỳ mối lo ngại nào về opioid (Loại: Đồng thuận không chính thức, lợi ích nhiều hơn tác hại; Mức độ Khuyến cáo: Mạnh).

### **Đánh giá và phân tích thực tế**

RCT của opioid để giảm đau do ung thư tập trung chủ yếu vào những bệnh nhân bị đau do ung thư từ trung bình đến nặng và hầu hết sử dụng một chất so sánh có hoạt tính (ví dụ: công thức, liều lượng hoặc loại opioid khác) (42). Trong một đánh giá năm 2016 về morphin đường uống, kết quả từ 17 nghiên cứu chỉ ra rằng 96% bệnh nhân được điều trị bằng morphin (362/ 377) đạt được kết quả không tệ hơn là đau nhẹ. 43 Một số đánh giá có hệ thống đã tập trung vào hiệu quả tương đối của các loại opioid khác nhau, với một số khác biệt được báo cáo nhưng độ chắc chắn của bằng chứng ở mức thấp đến rất thấp (19 , 23 , 27 , 33 , 38 , 41). Các tác dụng phụ của opioid đã được mô tả rõ ràng, bao gồm táo bón, buồn nôn, nôn, buồn ngủ và suy hô hấp (42). Một đánh giá năm 2016 về morphin đường uống để giảm đau do ung thư đã báo cáo rằng 7% bệnh nhân đã ngừng sử dụng morphin do tác dụng phụ.(43)

#### ***Giải thích lâm sàng.***

Nên dùng opioid cho những bệnh nhân bị đau từ trung bình đến nặng liên quan đến khối u nguyên phát hoặc di căn, hoặc các biến chứng đau cấp tính do điều trị như viêm niêm mạc (62 – 65). Trước khi kê đơn opioid, cần đánh giá cơ chế gây ra hội chứng đau (có thể cần chụp hình nếu không rõ), phản ứng với thuốc giảm đau không opioid

(ví dụ, acetaminophen hoặc thuốc chống viêm không steroid) và sự hiện diện của các yếu tố nguy cơ đối với việc sử dụng opioid không phải thuốc, chẳng hạn như tiền sử lạm dụng rượu, chất kích thích hoặc thuốc theo toa. Điều này có thể được thực hiện bằng cách sử dụng các công cụ đơn giản như Công cụ Cắt giảm, Khó chịu, Cảm giác tội lỗi, Mở rộng tầm mắt Thích ứng với Ma túy (66), Công cụ Rủi ro Opioid (67), hoặc Công cụ sàng lọc và Đánh giá Opioid cho Bệnh nhân Đau đớn (66). Khoảng 15% bệnh nhân ung thư sẽ đạt điểm tích cực trong các công cụ sàng lọc rủi ro đơn giản này và họ sẽ nhận được opioid theo cách giống như những người cho điểm âm tính, nhưng sẽ cần theo dõi chặt chẽ hơn và giám sát thường xuyên các hành vi liên quan đến việc sử dụng opioid phi y tế và cơ sở dữ liệu của Chương trình Giám sát Thuốc Theo toa (PDMP) (64 - 66 , 68) (ở một số tiểu bang, việc giám sát PDMP mỗi lần trước khi kê đơn thuốc opioid là bắt buộc). Xét nghiệm thuốc tiết niệu ngẫu nhiên có thể dương tính ở hơn 20% bệnh nhân ung thư dùng opioid.(69)Không có sự đồng thuận về tính hữu ích của việc thường xuyên theo dõi các xét nghiệm thuốc tiết niệu trước hoặc trong khi điều trị bằng opioid ở những bệnh nhân ung thư đang dùng opioid. Đối với những bệnh nhân không còn được điều trị ung thư tích cực và không bị đau liên quan đến gánh nặng khối u đang diễn ra, các tác giả giới thiệu độc giả đến Quản lý cơn đau mãn tính của ASCO ở những người sống sót sau ung thư trưởng thành 9 để được hướng dẫn liên quan đến việc sử dụng opioid trong nhóm đối tượng này . .

Khi opioid không còn được chỉ định, chúng nên được cai thuốc hoặc giảm dần. Bệnh nhân ung thư và người chăm sóc họ có thể yên tâm rằng điều này là khả thi khi bắt đầu điều trị bằng opioid. Ví dụ, các hội chứng cấp tính như viêm niêm mạc sẽ được xử lý các liệu pháp chống ung thư hoặc các phương pháp điều trị can thiệp có thể giúp giảm đau đáng kể. Ngoài ra, có thể có những tình huống không an toàn khi tiếp tục điều trị bằng opioid kéo dài, thường là trong bối cảnh khả năng sống sót sau ung thư dài.

(9).Mặc dù có rất ít bằng chứng liên quan đến chiến lược giảm liều opioid ở nhóm bệnh nhân ung thư, nhưng kinh nghiệm lâm sàng có thể được hướng dẫn bằng cách giảm dần liều ở những người bị đau dai dẳng không phải do ung thư. Liều opioid có thể giảm nhanh hơn đối với những người dùng liều thấp hơn trong thời gian ngắn mà không gây ra hội chứng cai nghiện. Đối với những bệnh nhân sử dụng liều opioid cao hơn trong thời gian dài hơn, việc giảm liều phải được tiến hành từ từ (5% -20% mỗi tháng) để tránh hội chứng cai trong khi tối ưu hóa các biện pháp can thiệp giảm đau không dùng opioid và không dùng thuốc (70).

**Câu hỏi lâm sàng 2 :Những loại opioid nào nên được cung cấp?**

**Khuyến cáo 2.1.**

Đối với những bệnh nhân có khả năng bắt đầu điều trị bằng opioid (Khuyến cáo 1.1), bác sĩ lâm sàng có thể cung cấp bất kỳ loại opioid nào được Cục Quản lý Thực phẩm và Dược phẩm Hoa Kỳ hoặc các cơ quan quản lý khác phê duyệt để điều trị cơn đau (Loại: Dựa trên bằng chứng, lợi ích nhiều hơn tác hại; Chất lượng bằng chứng: Trung bình xuống thấp; Độ mạnh Khuyến cáo: Yếu).

Tuyên bố điều kiện.

Quyết định loại opioid nào phù hợp nhất phải dựa trên các yếu tố như đặc tính dược động học, bao gồm sinh khả dụng, đường dùng, thời gian bán hủy, độc tính thần kinh và giá thành của các loại thuốc khác nhau. Tramadol và codeine có những hạn chế có thể khiến chúng ít được ưa chuộng hơn các loại opioid khác trong bối cảnh này.

Tramadol là một tiền chất, có những hạn chế trong việc chuẩn độ liều liên quan đến ngưỡng gây độc thần kinh thấp và có khả năng tương tác với các thuốc khác ở mức độ cytochrome P450 (CYP) 2D6, 2B6 và 3A4 (11,12). Codeine là một tiền chất, cần CYP2D6 để chuyển hóa thành morphin nhằm đạt được tác dụng giảm đau(12).

### **Khuyến cáo 2.2.**

Các bác sĩ lâm sàng có ít kinh nghiệm kê đơn methadone nên tham khảo ý kiến của các chuyên gia chăm sóc giảm nhẹ hoặc giảm đau khi bắt đầu hoặc chuyển sang dùng methadone (Loại: Đồng thuận không chính thức, lợi ích nhiều hơn hại; Mức độ khuyến cáo: Mạnh).

### ***Đánh giá và phân tích thực tế***

Như đã lưu ý trước đây, các đánh giá có hệ thống đã xác định được một số khác biệt về hiệu quả giảm đau giữa các loại opioid được sử dụng để giảm đau do ung thư. Các so sánh bao gồm hydromorphone liên quan đến oxycodone, morphine và fentanyl (23) ; methadone liên quan đến morphin (27) ; fentanyl thẩm thấu qua da liên quan đến morphin đường uống hoặc các hoạt chất khác 19 , 38 ; oxycodone liên quan đến morphin và các loại opioid khác (33); tapentadol đường uống liên quan đến oxycodone và morphin(41) ; và buprenorphine so với các chất so sánh có hoạt tính khác nhau(34). Một đánh giá có hệ thống năm 2017 về tramadol đã báo cáo rằng nó có thể kém hiệu quả hơn morphin, trên cơ sở bằng chứng có độ chắc chắn rất thấp.40 Điều này chủ yếu dựa trên một thử nghiệm năm 2016 của Bandieri và cộng sự, 71 so sánh các loại opioid yếu (tramadol có hoặc không có acetaminophen hoặc codeine với acetaminophen) với morphine liều thấp ở 240 bệnh nhân bị đau do ung thư mức độ vừa phải. Giảm  $\geq 20\%$  cường độ đau xảy ra ở 88% bệnh nhân được điều trị bằng morphin liều thấp và 58% bệnh nhân được điều trị bằng opioid yếu.

Các đánh giá có hệ thống cũng đã so sánh các tác dụng phụ của các loại thuốc opioid (19 , 23 , 33 , 38). Một số khác biệt đã được báo cáo trong các tác dụng phụ riêng lẻ, nhưng không có thuốc nào được điều tra mang lại lợi thế rõ ràng so với các tác dụng phụ khác về mặt tác dụng phụ.

### ***Giải thích lâm sàng***

Hầu hết các bệnh nhân cho biết cơn đau không giảm khi dùng thuốc không opioid ban đầu được dùng thuốc chủ vận opioid giải phóng tức thời khi cần thiết như codeine, hydrocodone hoặc oxycodone kết hợp với acetaminophen (62 – 65). Những loại thuốc này được WHO coi là bước 2 trong thang giảm đau opioid ba bước và là bước bắt buộc trước khi bắt đầu sử dụng opioid giải phóng tức thời mạnh và giải phóng kéo dài (bước 3). Một số nghiên cứu không tìm thấy lợi ích lớn nào khi sử dụng thuốc bậc 2(71) và hướng dẫn gần đây nhất của WHO đã bỏ bậc thang giảm đau như yêu cầu phổ biến khi bắt đầu sử dụng opioid (63). Tuy nhiên, những loại thuốc này thường được dung nạp tốt và rẻ tiền. Hơn nữa, có thể xác định chỉ sau vài ngày liệu họ có thể kiểm soát được cơn đau hay không hoặc liệu có cần dùng thuốc opioid liều mạnh thường xuyên mà không có acetaminophen hay không.

Như đã lưu ý, tramadol và codeine có những hạn chế trong việc chuẩn liều và tương tác thuốc. Bệnh nhân có đa hình di truyền của CYP2D6 (phổ biến hơn ở người châu Á)( 72 ) có thể ít đáp ứng với codeine hơn. Mặc dù đã có sẵn các xét nghiệm về tính đa hình của CYP2D6 nhưng không đủ bằng chứng để Khuyến cáo ủng hộ hoặc phản đối việc sử dụng chúng trong việc hướng dẫn lựa chọn hoặc định lượng opioid. Ngoài ra, các thuốc ức chế hoặc cạnh tranh CYP2D6 có thể làm giảm tác dụng giảm đau của codeine.

Methadone có một số ưu điểm lâm sàng tiềm tàng, bao gồm hiệu lực, hiệu quả trong điều trị đau thần kinh, sử dụng như một tác nhân có tác dụng lâu dài sau khi nghiện (để đưa thức ăn qua ống thông qua đường ruột), an toàn tương đối ở những người bị suy thận và chi phí rất thấp. Tuy nhiên, do các đặc tính dược động học và dược lực học rất độc đáo nên chỉ các bác sĩ lâm sàng có kinh nghiệm mới nên kê đơn thuốc này như là thuốc opioid bậc một hoặc bậc hai (24).

### ***Câu hỏi lâm sàng 3***

***Nên bắt đầu và điều chỉnh liều opioid như thế nào?***

#### **Khuyến cáo 3.1.**

Nên bắt đầu sử dụng opioid ở liều thấp nhất có thể để đạt được tác dụng giảm đau có thể chấp nhận được và mục tiêu của bệnh nhân (Loại: Đồng thuận không chính thức, lợi ích nhiều hơn tác hại; Mức độ khuyến cáo: Mạnh).

### **Khuyến cáo 3.2.**

Opioid nên được bắt đầu dưới dạng phóng thích ngay lập tức và PRN (nếu cần) để xác định liều hiệu quả, đánh giá sớm và điều chỉnh liều thường xuyên (Loại: Đồng thuận không chính thức, lợi ích nhiều hơn tác hại; Mức độ Khuyến cáo: Mạnh).

### **Khuyến cáo 3.3.**

Những bệnh nhân đang dùng các thuốc giảm đau khác, chẳng hạn như thuốc chống viêm không steroid, có thể tiếp tục dùng các thuốc giảm đau này sau khi bắt đầu sử dụng opioid nếu các thuốc này mang lại tác dụng giảm đau bổ sung và không bị chống chỉ định (Loại: Đồng thuận không chính thức, lợi ích nhiều hơn tác hại; Mức độ khuyến cáo: Yếu).

### **Khuyến cáo 3.4.**

Vẫn chưa đủ bằng chứng để khuyến cáo ủng hộ hoặc phản đối việc sử dụng xét nghiệm di truyền, chẳng hạn như xét nghiệm đa hình của CYP2D6, để hướng dẫn sử dụng liều opioid.

### **Khuyến cáo 3.5.**

Vẫn chưa đủ bằng chứng để khuyến cáo bất kỳ phạm vi tăng liều nào trong việc chuẩn độ opioid.

Lưu ý: Nói chung, mức tăng liều tối thiểu là 25% -50%, nhưng các yếu tố của bệnh nhân như tình trạng suy nhược, bệnh đi kèm và chức năng cơ quan phải được đánh giá và xem xét khi thay đổi liều.

### **Khuyến cáo 3.6.**

Đối với bệnh nhân rối loạn sử dụng chất gây nghiện, bác sĩ lâm sàng nên kết hợp với chuyên gia chăm sóc giảm nhẹ, giảm đau và/hoặc rối loạn sử dụng chất gây nghiện để xác định phương pháp tối ưu để kiểm soát cơn đau (Loại: Đồng thuận không chính thức, lợi ích nhiều hơn tác hại; Mức độ Khuyến cáo: Mạnh).

### ***Đánh giá và phân tích thực tế***

Rất ít ấn phẩm bao gồm trực tiếp giải quyết những câu hỏi này. Các phương pháp khác nhau để chuẩn độ liều đã được đánh giá (21 , 52 , 56). Biến thể di truyền có thể góp

phần vào phản ứng opioid và yêu cầu về liều lượng (44). nhưng bằng chứng vẫn chưa đủ để đưa ra khuyến cáo.

### ***Giải thích lâm sàng.***

Liều opioid ban đầu được quyết định dựa trên các cân nhắc về an toàn hơn là loại đau hoặc cường độ đau và đó là liều khoảng 30 mg tương đương morphin (MME) mỗi ngày (73 – 75). Opioid thường được bắt đầu sử dụng trong thời gian ngắn của dạng bào chế giải phóng tức thời khi cần thiết để thiết lập liều hiệu quả. Trong trường hợp cơn đau ổn định, liều hiệu quả thường có thể được xác định trong vòng vài ngày. Cục Quản lý Thực phẩm và Dược phẩm Hoa Kỳ cũng Khuyến cáo thực hành sử dụng opioid giải phóng ngay khi cần thiết trước khi bắt đầu sử dụng opioid theo phác đồ thường xuyên(76). Khi liều hiệu quả đã được xác định, các opioid phóng thích kéo dài sẽ được xem xét. Các opioid giải phóng kéo dài có thể được dùng bằng đường uống mỗi 12 hoặc 24 giờ, hoặc qua da mỗi 72 giờ (fentanyl) hoặc 7 ngày một lần (buprenorphine). Ưu điểm chính của các công thức này là nhu cầu sử dụng ít thường xuyên hơn so với các opioid giải phóng tức thời, trong khi nhược điểm chính của chúng là chi phí cao hơn và thường xuyên bị công ty bảo hiểm từ chối hoặc tăng các khoản đồng thanh toán. Opioid phóng thích tức thời không đắt nhưng cần dùng 4 giờ một lần để duy trì nồng độ trong máu ổn định và giảm đau. Điều này đòi hỏi bệnh nhân phải thức dậy vào giữa đêm để uống một liều opioid (77)

Việc chuẩn liều có thể được thực hiện vài ngày sau mỗi lần tăng hoặc giảm liều. Do có sự khác biệt lớn về đáp ứng liều opioid của từng cá nhân, nên việc tăng hoặc giảm liều opioid hàng ngày được tính bằng phần trăm của tổng liều hàng ngày (thường khoảng 25% -50%). Việc tăng liều sẽ xảy ra khi bệnh nhân ghi nhận cơn đau dai dẳng sau khi dùng một liều opioid thông thường nhất định trong vài ngày hoặc khi cơn đau nhẹ nhưng bệnh nhân cần dùng nhiều liều opioid đột phá mỗi ngày. Một cách đơn giản để xác định liều opioid mới được sử dụng suốt ngày đêm là cộng tổng liều hàng ngày của opioid thông thường và đột phá và tăng con số này lên 20% -30%. Việc cập nhật liều opioid đột phá cũng rất hữu ích để giữ mỗi liều ở mức khoảng 10% (5% -20%) liều opioid thông thường hàng ngày.

***Câu hỏi lâm sàng 4: Làm thế nào để ngăn ngừa hoặc quản lý các tác dụng phụ liên quan đến opioid?***

### **Khuyến cáo 4.**

Các bác sĩ lâm sàng nên chủ động cung cấp giáo dục và chiến lược để ngăn ngừa các tác dụng phụ đã biết liên quan đến opioid, theo dõi tiến triển của các tác dụng phụ này

và quản lý các tác dụng phụ này khi chúng xảy ra (Loại: Đồng thuận không chính thức, lợi ích nhiều hơn tác hại; Mức độ Khuyến cáo: Mạnh).

**Lưu ý:** Các chiến lược phòng ngừa và quản lý các tác dụng phụ thường gặp do opioid gây ra được trình bày trong Bảng 1 .

**BẢNG 1. Phòng ngừa và kiểm soát các tác dụng phụ do opioid gây ra ở người mắc bệnh ung thư**

Tác dụng phụ	Mô tả chi tiết	Phòng ngừa và điều trị
Táo bón(78-80,126,127)	• Liên tục trong suốt quá trình điều trị opioid	<ul style="list-style-type: none"><li>• Loại trừ các nguyên nhân khác (thường do nhiều yếu tố, bao gồm cả thuốc)</li><li>• Loại trừ các tình trạng có khả năng cấp cứu như tắc ruột</li><li>• Mục tiêu: Đi phân mềm, thành hình mỗi 1-2 ngày mà không cần gắng sức hoặc đau</li><li>• Luôn bắt đầu chế độ điều trị dự phòng đường ruột khi bắt đầu dùng opioid trị liệu</li><li>• Phòng ngừa: Senna có hoặc không có Docusate hàng ngày, điều chỉnh khi cần thiết để đạt được mục tiêu</li><li>• Điều trị: Một khi táo bón xảy ra, các sản phẩm có chứa magie và thuốc nhuận tràng như bisacodyl. Các chất dùng để phòng và chữa bệnh táo bón không cần kê đơn và hiếm khi được bảo hiểm chi trả.</li><li>• PAMORA—thuốc đối kháng thụ thể mu-opioid tác dụng ngoại biên (ví dụ, methylnaltrexone, naldemedine và naloxegol)—có hiệu quả nếu nguyên nhân chính gây táo bón là opioid. Việc sử dụng các thuốc này thường xuyên bị giới hạn bởi việc từ chối bảo hiểm</li><li>• Nếu bệnh nhân cảm thấy buồn nôn do táo bón, hãy cân nhắc thuốc đặt hoặc thuốc thụt (chống chỉ định trong trường hợp giảm tiêu cầu hoặc giảm bạch cầu trung tính)</li></ul>



Mê sảng và độc tính thần kinh(62)	<ul style="list-style-type: none"><li>•Đã báo cáo về tất cả các loại opioid</li><li>• Có thể bao gồm rung giật cơ, tăng cảm giác đau và thay đổi nhận thức (ví dụ, thiếu hụt sự chú ý)</li><li>• Phổ biến hơn ở liều opioid cao hơn, điều trị kéo dài, đồng thời tác nhân tâm thần, và trong việc giảm chức năng thận</li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>• Đánh giá cẩn thận vì mê sảng giảm hoạt động thường bị bỏ sót; hiệu động mê sảng dễ dàng được xác định hơn</li><li>• Loại trừ các nguyên nhân khác. Đánh giá chức năng tiết niệu khi dùng opioid thải trừ chủ yếu qua thận (trừ methadone); sự tích tụ opioid hoặc các chất chuyển hóa của nó có thể góp phần gây mê sảng và độc tính thần kinh</li><li>• Nghi ngờ mạnh mẽ và can thiệp sớm khi dùng liều opioid nhanh leo thang xảy ra</li><li>• Loại bỏ các loại thuốc khác khi có thể</li><li>• Chuyển sang loại opioid khác</li><li>• Thuốc an thần kinh như haloperidol có thể có lợi</li><li>• Cân nhắc bổ sung nước trong thời gian ngắn để hỗ trợ thanh thải các chất chuyển hóa</li></ul>
Bệnh nội tiết(128,129)	<ul style="list-style-type: none"><li>• Opioid phá hủy trục hạ đồi-tuyến yên-tuyến sinh dục</li><li>• Rối loạn cương dương, giảm ham muốn tình dục, vô sinh, mệt mỏi, trầm cảm, bốc hỏa, giảm mật độ xương và tăng nguy cơ gãy xương</li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>• Giáo dục bệnh nhân về vai trò của opioid trong bệnh lý nội tiết</li><li>• Xem xét các nguyên nhân khác có khả năng điều trị được</li><li>• Xem xét các liệu pháp giảm đau thay thế nếu khả thi</li><li>• Bắt đầu thay thế testosterone nếu lợi ích lớn hơn nguy cơ.</li></ul>

<p>Buồn nôn và nôn (130)</p>	<ul style="list-style-type: none"><li>• Có tới 50% trường hợp sử dụng opioid bắt đầu hoặc khi tăng liều rất cao</li><li>• Dung nạp tăng trong hầu hết các trường hợp và giảm trong vài ngày</li><li>• Có thể liên quan đến tác dụng trung ương và giảm nhu động dạ dày</li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>• Loại trừ các nguyên nhân khác (táo bón, thuốc khác)</li><li>• Metoclopramide có cả tác dụng trung ương và ngoại biên và được khuyến cáo là lựa chọn đầu tiên để kiểm soát chứng buồn nôn mãn tính, bao gồm cả liên quan đến opioid</li><li>• Đối với những bệnh nhân báo cáo có những cơn buồn nôn trước đó trong thời gian vừa qua tiếp xúc với opioid, việc phòng ngừa có thể bao gồm điều trị trước bằng metoclopramide hoặc prochlorperazine suốt ngày đêm trong vài ngày đầu tiên điều trị bằng opioid, dần dần cai thuốc chống nôn</li></ul>
<p>Ngứa (131,132)</p>	<ul style="list-style-type: none"><li>• Đáp ứng sớm với điều trị</li><li>• Thường xuyên hơn sau khi sinh trực thần kinh</li><li>• Có thể phổ biến hơn với opioid (ví dụ, morphine và codeine) hơn tác nhân tổng hợp</li></ul>	<p>Loại trừ các nguyên nhân khác (urê huyết, úm, một số bệnh ác tính, HIV, và thuốc)</p> <ul style="list-style-type: none"><li>• Chuyển sang opioid tổng hợp (ví dụ fentanyl)</li><li>• Dùng thuốc kháng histamine không an thần trước khi dùng opioid nếu khả thi</li><li>• Thuốc kháng histamine an thần như hydroxyzine hoặc diphenhydramine nếu không an thần quá mức</li><li>• Thuốc đối kháng thụ thể 5-HT<sub>3</sub> như ondansetron (mặc dù có xung đột dữ liệu)</li><li>• Hỗn hợp chất chủ vận/đối kháng như nalbuphine đơn độc hoặc kết hợp đang dùng opioid (thận trọng ở những bệnh nhân dung nạp opioid vì điều này có thể làm giảm tác dụng giảm đau hoặc gây cai nghiện)</li><li>• Có thể cân nhắc truyền naloxone liều thấp (0,25 mg/kg/giờ)</li></ul>

<p>An thần và suy giảm chức năng hô hấp (91,133-136)</p>	<ul style="list-style-type: none"><li>• Một mức độ an thần nào đó thường xảy ra trong quá trình bắt đầu sử dụng opioid hoặc trong leo thang</li><li>• Khả năng dung nạp thường xuất hiện sau vài ngày</li><li>• Suy hô hấp thường xảy ra trước an thần và không phổ biến trong thời gian mãn tính quản lý opioid</li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>• Loại trừ các nguyên nhân khác (thường là các loại thuốc mới như benzodiazepin và gabapentinoid; suy hệ thống cơ quan)</li><li>• Giáo dục bệnh nhân về mức độ an thần dự kiến trong thời gian đầu</li></ul> <p>Liệu pháp cải thiện việc tuân thủ kế hoạch điều trị opioid</p> <ul style="list-style-type: none"><li>• Hạn chế dùng nhiều thuốc nếu khả thi</li><li>• Xem xét các tương tác thuốc-thuốc tiềm ẩn có thể ảnh hưởng đến opioid sự trao đổi chất</li><li>• Methylphenidate và các thuốc kích thích tâm thần khác có thể làm giảm tác dụng an thần không ảnh hưởng đến giảm đau</li><li>• Thuốc an thần mới khởi phát với liều opioid ổn định thường liên quan đến bổ sung các thuốc an thần khác; ngừng các loại thuốc này hoặc giảm liều đáng kể</li><li>• Cân nhắc kê đơn naloxone cho những người nhận morphine từ 50 miligam như một nguồn cứu trợ nếu có lo ngại về trẻ em hoặc gia đình dễ bị tổn thương vô tình tiếp cận thành viên điều trị opioid (ví dụ, người suy giảm nhận thức). Hãy xem xét thêm naloxone cho bệnh nhân dùng opioid cùng với benzodiazepin, gabapentinoid, hoặc các thuốc an thần khác. Hướng dẫn bệnh nhân và người chăm sóc cách sử dụng của thuốc đối kháng này trong trường hợp quá liều và suy hô hấp, bao gồm thời gian bán hủy tương đối ngắn và cần tiếp tục điều trị và giám sát. Naloxone xịt mũi và naloxone tiêm bắp là đều hiện có sẵn ở Hoa Kỳ. Đảm bảo rằng naloxone quản lý phù hợp với mục tiêu chăm sóc của bệnh nhân vào cuối đời.</li></ul>
--	--	---

Bí tiêu(137)	<ul style="list-style-type: none"><li>• Thường gặp hơn trong giai đoạn đầu điều trị</li><li>• Xảy ra ở 25% bệnh nhân sau phẫu thuật</li><li>• Thường xuyên hơn sau khi ức chế thần kinh</li><li>• Có thể cấp tính hoặc mãn tính</li><li>• Tỷ lệ mắc cao hơn ở người cao tuổi (vì quá sản tuyến tiền liệt lành tính hoặc đa thuốc)</li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>• Loại trừ các nguyên nhân khác, đặc biệt là chèn ép tủy sống</li><li>• Xem lại thuốc và sửa đổi phác đồ nếu khả thi</li><li>• Đặt ống thông trong trường hợp cấp tính</li><li>• Tamsulosin được báo cáo là có lợi trong việc sử dụng opioid sau phẫu thuật</li><li>• Chuyển sang opioid tổng hợp (ví dụ fentanyl)</li><li>• Cân nhắc dùng methylnaltrexone hoặc naloxone liều thấp (0,25 mg/kg/giờ)</li></ul>
--------------	---	--

### ***Đánh giá và phân tích thực tế.***

Các nghiên cứu được thiết kế để khám phá các chiến lược ngăn ngừa táo bón do opioid gây ra cho thấy rằng senna nhuận tràng kích thích mang lại khả năng kiểm soát hiệu quả mà không cần bổ sung chất làm mềm docusate (61). Mặc dù việc phòng ngừa là rất quan trọng nhưng đôi khi táo bón do sử dụng opioid có thể xảy ra. Đánh giá hệ thống năm 2018 của Candy và cộng sự 16 đề cập đến tính hiệu quả và an toàn của thuốc đối kháng mu-opioid đối với chứng rối loạn chức năng ruột do opioid gây ra ở bệnh nhân ung thư và bệnh nhân được chăm sóc giảm nhẹ (phần lớn trong số họ bị ung thư). Có bằng chứng chất lượng vừa phải cho thấy naldemedine cải thiện chức năng ruột trong 2 tuần ở người lớn bị ung thư, làm tăng nguy cơ xảy ra các tác dụng phụ như tiêu chảy so với giả dược. Ở những bệnh nhân được chăm sóc giảm nhẹ, methylnaltrexone có liên quan đến tình trạng nhuận tràng nhiều hơn trong 24 giờ so với giả dược, với bằng chứng chất lượng trung bình về hiệu quả và bằng chứng chất lượng thấp về việc không làm tăng tác dụng phụ.

Đánh giá hệ thống năm 2019 (32) đánh giá việc kiểm soát buồn nôn và nôn do opioid gây ra ở bệnh nhân ung thư. Tám trong số các RCT được đưa vào đã báo cáo về việc chuyển đổi opioid, không có kết luận rõ ràng vì những hạn chế của bằng chứng: buồn

nôn và nôn là kết quả thứ cấp hoặc thứ ba, các biện pháp can thiệp và nhóm so sánh khác nhau trong các thử nghiệm và cỡ mẫu có xu hướng nhỏ. Bằng chứng liên quan đến thuốc chống nôn hoặc các đường dùng opioid khác cũng còn hạn chế. Trong một RCT năm 2018 không được đưa vào đánh giá năm 2019, 120 bệnh nhân mắc bệnh ung thư chưa từng sử dụng opioid trước đó đã bắt đầu dùng oxycodone đường uống được chỉ định ngẫu nhiên dùng prochlorperazine (5 mg) hoặc giả dược dự phòng, ba lần mỗi ngày trong 5 ngày. Đáp ứng hoàn toàn (không có cơn nôn và không dùng thuốc cấp cứu) xảy ra ở 69,5% bệnh nhân ở nhánh prochlorperazine và 63.P = 0,47).

Cũng có rất ít bằng chứng hướng dẫn quản lý các tác dụng phụ khác của opioid, chẳng hạn như suy giảm nhận thức và an thần. 36

### ***Giải thích lâm sàng.***

Tương đối ít nghiên cứu đã được thực hiện để khám phá việc ngăn ngừa và quản lý các tác dụng phụ do opioid gây ra. Hiện có các hướng dẫn về táo bón do opioid và táo bón liên quan đến ung thư, nhưng chưa có hướng dẫn cụ thể nào đề cập đến chứng táo bón do opioid gây ra ở nhóm bệnh nhân ung thư (78 – 80). Do đó, các bác sĩ lâm sàng phải dựa vào hướng dẫn của chuyên gia trên cơ sở kinh nghiệm lâm sàng. Trong Bảng 1 , Hội đồng chuyên gia ASCO đưa ra các chiến lược dựa trên sự đồng thuận để ngăn ngừa và quản lý các tác dụng phụ thường gặp do opioid gây ra.

### ***Câu hỏi lâm sàng 5 Nên điều chỉnh việc sử dụng opioid ở bệnh nhân suy thận hoặc gan như thế nào?***

#### **Khuyến cáo 5.1.**

Đối với bệnh nhân suy thận hiện đang điều trị bằng opioid, bác sĩ lâm sàng có thể chuyển sang dùng methadone, nếu không có chống chỉ định, vì thuốc này được bài tiết qua phân. Các opioid được đào thải chủ yếu qua nước tiểu, chẳng hạn như fentanyl, oxycodone và hydromorphone, cần được điều chỉnh liều lượng cẩn thận và theo dõi thường xuyên về nguy cơ hoặc sự tích tụ của thuốc gốc hoặc các chất chuyển hóa có hoạt tính. Nên tránh sử dụng morphine, meperidine, codeine và tramadol trong nhóm đối tượng này, trừ khi không có lựa chọn thay thế nào (Loại: Đồng thuận không chính thức, lợi ích nhiều hơn hại; Mức độ Khuyến cáo: Mạnh).

#### **Khuyến cáo 5.2.**

Đối với những bệnh nhân suy thận hoặc gan sử dụng opioid, bác sĩ lâm sàng nên thực hiện theo dõi lâm sàng thường xuyên hơn và điều chỉnh liều opioid (Loại: Đồng thuận không chính thức, lợi ích nhiều hơn tác hại; Mức độ khuyến cáo: Mạnh).

### ***Đánh giá và phân tích thực tế***

Một đánh giá có hệ thống năm 2021 về opioid cho bệnh nhân bị đau do ung thư và suy gan đã xác định không có RCT và ba nghiên cứu quan sát tiền cứu (20). Các tác giả lưu ý rằng không thể đưa ra Khuyến cáo nào về loại thuốc opioid được ưa chuộng ở bệnh nhân suy gan. Một đánh giá có hệ thống năm 2017 đã đánh giá tác dụng phụ của opioid ở bệnh nhân bị đau do ung thư và suy thận (31). Tổng quan bao gồm 18 nghiên cứu (không có RCT), không có bằng chứng rõ ràng để xác định opioid được ưu tiên trong trường hợp suy thận.

### ***Giải thích lâm sàng.***

Ở những bệnh nhân bị suy giảm chức năng thận đáng kể, việc sử dụng morphin có thể dẫn đến sự tích tụ các chất chuyển hóa gây độc thần kinh như morphin-3-glucuronide và normorphin, cũng như nhiễm độc thần kinh do opioid gây ra (81 – 83). Các opioid khác như hydromorphone hoặc fentanyl ít có khả năng dẫn đến tích tụ các chất chuyển hóa có hoạt tính trong suy thận. Methadone cũng có thể là một lựa chọn thay thế tốt vì nó được chuyển hóa chủ yếu ở gan, nhưng như đã đề cập trước đó, nó chỉ nên được sử dụng bởi các bác sĩ lâm sàng có kinh nghiệm.

### ***Câu hỏi lâm sàng 6 :Cơn đau đột phá nên được quản lý như thế nào?***

#### **Khuyến cáo 6.1.**

Ở những bệnh nhân dùng opioid suốt ngày đêm, nên kê đơn opioid giải phóng ngay với liều 5% -20% liều hàng ngày tương đương morphin thông thường hàng ngày để điều trị cơn đau đột ngột (Loại: Đồng thuận không chính thức, lợi ích nhiều hơn tác hại; Độ mạnh của khuyến cáo: Mạnh để kê đơn thuốc opioid giải phóng tức thời cho cơn đau đột ngột, yếu về liều lượng).

#### **Khuyến cáo 6.2.**

Vẫn chưa đủ bằng chứng để khuyến cáo một loại thuốc opioid tác dụng ngắn, cụ thể để giảm cơn đau đột phá.

### ***Đánh giá và phân tích thực tế.***

Một đánh giá có hệ thống năm 2015 tập trung vào fentanyl đường uống hoặc đường mũi để điều trị cơn đau đột phá. 30 Tổng quan bao gồm 11 RCT với tổng số 1.121 bệnh nhân. Không thể thực hiện phân tích tổng hợp. Fentanyl được báo cáo là có hiệu quả so với giả dược, nhưng bằng chứng về hiệu quả so với các opioid khác còn hạn chế. Trong một thử nghiệm gần đây hơn vào năm 2017 về mức độ không thua kém của viên ngậm dưới lưỡi fentanyl so với morphin tiêm dưới da ở 114 bệnh nhân, fentanyl

không thua kém morphin sau 30 phút. 60 Ngược lại, một thử nghiệm chéo năm 2015 giữa viên nén fentanyl buccal và morphine uống ở 68 bệnh nhân ưa chuộng fentanyl để giảm đau sau 30 phút. 53

***Giải thích lâm sàng.***

Đối với nhiều bệnh nhân, đơn thuốc lý tưởng bao gồm opioid phóng thích tức thời hoặc phóng thích kéo dài được dùng thường xuyên suốt ngày đêm, cộng với một opioid phóng thích tức thời với liều khoảng 10% (dao động từ 5% đến 20%) MME hàng ngày. Liều dùng nếu có cơn đau đột phá. Hầu hết những người mắc bệnh ung thư đều cho biết khả năng kiểm soát cơn đau tốt bằng phương pháp kết hợp này. 84

***Câu hỏi lâm sàng 7 Khi nào và bằng cách nào nên chuyển đổi opioid (luân phiên)?  
Khuyến cáo 7.***

Nên áp dụng luân chuyển opioid cho những bệnh nhân bị đau khó điều chỉnh liều của một loại opioid nhất định, tác dụng phụ được kiểm soát kém, lo ngại về hậu cần hoặc chi phí, hoặc rắc rối với đường dùng hoặc hấp thu opioid (Loại: Dựa trên bằng chứng, lợi ích lớn hơn tác hại; Chất lượng bằng chứng: Trung bình; Mức độ khuyến cáo: Mạnh).

***Đánh giá và phân tích thực tế.***

Việc luân chuyển opioid đã được đánh giá trong một đánh giá có hệ thống năm 2018 ở những người trưởng thành bị đau mãn tính, liên quan đến ung thư và thường xuyên sử dụng opioid đường uống hoặc qua da (35). Tổng quan bao gồm ba tổng quan hệ thống, bốn RCT và năm nghiên cứu quan sát tiền cứu. Các tác giả kết luận rằng việc luân chuyển opioid có thể cải thiện việc giảm đau và sự hài lòng của bệnh nhân. Tăng liều sau khi luân chuyển là cần thiết để đạt được hiệu quả giảm đau thỏa đáng trong phần lớn các nghiên cứu được đánh giá, ngoại trừ việc chuyển sang dùng methadone.

***Giải thích lâm sàng.***

Việc luân chuyển opioid là phổ biến trong việc kiểm soát cơn đau do ung thư, với một nghiên cứu cho thấy tần suất gần 1/3 số bệnh nhân cần thay đổi. 85 Mục tiêu của việc luân chuyển opioid là chuyển từ một loại opioid hoặc một tuyến sang một loại thuốc thay thế một cách an toàn. Thật không may, có rất ít nghiên cứu so sánh hiệu lực của một loại opioid hoặc đường dùng với loại khác, kể cả trong các mô hình về các loại đau khác nhau (ví dụ: cấp tính và mãn tính, bệnh lý thần kinh và cảm giác đau). Một ngoại lệ là công việc được thực hiện bởi Reddy và cộng sự khám phá các yếu tố chuyển đổi giữa nhiều loại opioid trong môi trường lâm sàng (86 – 88). Cuộc tranh

luận sôi nổi hiện nay xoay quanh việc sử dụng bảng giảm đau tương đương hoặc hệ số chuyển đổi(89). Thông tin rất khác nhau có sẵn trong số lượng rất lớn các công cụ và ứng dụng trực tuyến hiện có. Các bảng giảm đau tương đương hiện tại giả định các giá trị cố định và hai chiều, đồng thời yêu cầu các công thức toán học phức tạp hơn có thể dễ bị sai sót. Tuy nhiên, sẽ cần một số lượng rất lớn các hệ số chuyển đổi để giải quyết tất cả các hoán vị tiềm ẩn khi chuyển từ loại opioid này sang loại opioid khác hoặc từ tuyến đường này sang tuyến đường khác. Ngoài ra, không có công cụ nào trong số này coi bối cảnh lâm sàng là quan trọng khi chuyển đổi opioid và/hoặc đường dùng. Để giải quyết những lo ngại này, ASCO đã hợp tác với Hiệp hội Chăm sóc Hỗ trợ Ung thư Đa quốc gia và các tổ chức khác để phát triển hướng dẫn chuyển đổi opioid quốc tế. Cho đến khi có bằng chứng và sự đồng thuận lớn hơn trong lĩnh vực này,

Bất kể phương pháp nào được sử dụng, việc luân chuyển opioid phải được cá nhân hóa dựa trên lý do cơ bản để thay đổi thuốc. Liệu có thể thận trọng hơn ở những người gặp phải tác dụng phụ đáng kể, đặc biệt là an thần hoặc có tiền sử té ngã. Điều này cũng đúng khi chuyển sang đường tiêm nếu có bất kỳ thắc mắc nào về sự hấp thu của thuốc khi dùng qua đường uống (ví dụ, có thể mất thuốc do nôn mửa hoặc vận động nhanh). Ngược lại, khi bệnh nhân đau nặng, liều lượng có thể tự do hơn. Cần theo dõi chặt chẽ và theo dõi thường xuyên với việc chuẩn độ liều cần thiết.

## **RÀO CẢN TIẾP CẬN VỚI OPIOID**

Việc làm phức tạp thêm các nghiên cứu hạn chế liên quan đến việc sử dụng opioid ở những người mắc bệnh ung thư là những thách thức nghiêm trọng trong việc tiếp cận các loại thuốc này. Các rào cản bao gồm các quy định tạo gánh nặng cho người kê đơn, chẳng hạn như việc xem xét bắt buộc và thường xuyên cơ sở dữ liệu PDMP. Ngoài ra, các giới hạn về liều lượng thuốc opioid hàng ngày hoặc số lượng liều có thể được phân phối sẽ cản trở rất nhiều đến tình trạng sẵn có.(90) Hướng dẫn kê đơn thuốc Opioid cho chứng đau mãn tính của Trung tâm Kiểm soát và Phòng ngừa Dịch bệnh năm 2016(91) đề xuất liều tối đa hàng ngày loại trừ rõ ràng những người mắc bệnh ung thư đang hoạt động hoặc những người sắp đến giai đoạn cuối đời, tuy nhiên các bác sĩ ung thư báo cáo rằng các hướng dẫn này bị hiểu sai rộng rãi khi bao gồm cả những người mắc bệnh ung thư.(4) Kết hợp với cách giải thích sai lầm này, luật pháp tiểu bang thường loại trừ cơn đau liên quan đến ung thư, nhưng vẫn chưa đủ rõ ràng để hướng dẫn người kê đơn vì chúng giải quyết nhu cầu của nhiều nhóm bệnh ung thư khác nhau.(92)



Những quy định này và các biện pháp khác được thiết kế để giảm thiểu việc lạm dụng opioid có liên quan đến việc giảm kê đơn opioid trong các cơn đau do ung thư và không do ung thư, thậm chí còn được ghi nhận ở những bệnh nhân vào viện chăm sóc cuối đời (93 – 98). Một nghiên cứu đã quan sát thấy mối tương quan giữa việc giảm kê đơn thuốc opioid và sự gia tăng số lần đến khoa cấp cứu liên quan đến cơn đau do ung thư (96). Những bệnh nhân dễ bị tổn thương nhất vẫn là những người bị ảnh hưởng nhiều nhất, với tỷ lệ kê đơn thuốc opioid giảm, cùng với liều lượng thấp hơn, được báo cáo ở người da màu (99, 100).

Khi được cung cấp đơn thuốc opioid, bệnh nhân ung thư liên tục kể lại các vấn đề gặp phải khi dùng thuốc, trong đó 1/4 mô tả những khó khăn nhận thấy khi tương tác với nhân viên nhà thuốc (101). Một số vấn đề này phát sinh do sự phức tạp của việc phân phối thuốc trong hệ thống chăm sóc sức khỏe hiện tại của chúng ta. Thuốc có bán ở hiệu thuốc không và nếu có thì bảo hiểm có thanh toán không? Tình trạng thiếu opioid đã được ghi nhận khi Cục Quản lý Thực thi Ma túy Hoa Kỳ liên tục giảm hạn ngạch sản xuất. Các hiệu thuốc thường không sẵn lòng cung cấp những loại thuốc quan trọng này. Sự chậm trễ trong việc truy cập có thể xảy ra do người trả tiền ngày càng yêu cầu ủy quyền trước, một quy trình rườm rà có thể mất 3-7 ngày làm việc. Nhiều người trả tiền yêu cầu liệu pháp từng bước, trong đó bệnh nhân phải trải qua các thử nghiệm thuốc không cần thiết để chứng minh sự thất bại của một tác nhân trước khi được chấp thuận cho loại opioid được yêu cầu. Như đã thảo luận trước đây, WHO không còn hỗ trợ thang giảm đau từng bước khi bắt đầu sử dụng opioid (63). Hơn nữa, mặc dù sự cho phép trước cuối cùng có thể được chấp thuận nhưng bệnh nhân thường phải trả các khoản đồng thanh toán cao hơn và phiền toái hơn (102).

Hậu quả của những yêu cầu pháp lý và thanh toán nặng nề này bao gồm sự kỳ thị và sợ hãi. Những người mắc bệnh ung thư cho biết sự kỳ thị liên quan đến việc sử dụng opioid do họ tương tác với bác sĩ lâm sàng, dược sĩ và xã hội (3, 4). Bệnh nhân biểu hiện nỗi sợ nghiện lớn hơn, cùng với cảm giác tội lỗi và suy thoái đạo đức khi phải sử dụng opioid, khiến một số người bỏ liều hoặc dùng liều thấp hơn quy định (4 – 6). Một hậu quả rộng lớn hơn của nhiều trở ngại này là ngành dược phẩm không quan tâm đến việc đầu tư vào nghiên cứu và phát triển các loại opioid mới, nuôi dưỡng rất ít hy vọng về các phương pháp điều trị hiệu quả trong tương lai đối với cơn đau do ung thư.

Số ca tử vong liên quan đến chất gây nghiện ngày càng tăng, bao gồm cả opioid, là một trường hợp khẩn cấp nghiêm trọng về sức khỏe cộng đồng và chỉ leo thang trong đại dịch COVID-19 (103, 104). Bởi vì những người mắc bệnh ung thư không được miễn khỏi chứng rối loạn sử dụng chất gây nghiện và/hoặc sử dụng opioid phi y tế nên

cần phải có sự đánh giá chủ động kỹ lưỡng về cơn đau, chức năng và rủi ro, cùng với các chiến lược để cân bằng việc giảm thiểu rủi ro với kiểm soát cơn đau hiệu quả (105 – 107). Điều bắt buộc là chúng ta không nên làm trầm trọng thêm cuộc khủng hoảng này bằng cách coi thường cơn đau do ung thư.

## **GIAO TIẾP BỆNH NHÂN VÀ BỆNH VIỆN**

Việc sử dụng opioid an toàn và hiệu quả đòi hỏi sự giao tiếp rõ ràng giữa bệnh nhân, người chăm sóc và bác sĩ lâm sàng. Các bác sĩ lâm sàng có thể giúp bệnh nhân và người chăm sóc hiểu rằng việc kiểm soát cơn đau sớm và hiệu quả sẽ cải thiện chất lượng cuộc sống và là một phần quan trọng trong việc chăm sóc bệnh ung thư. Những lo lắng thường gặp của bệnh nhân về opioid bao gồm sợ suy hô hấp hoặc nghiện, cùng với sự kỳ thị về việc sử dụng các loại thuốc này. Để giải quyết những lo ngại này, bác sĩ lâm sàng có thể đánh giá kiến thức và thái độ của bệnh nhân và người chăm sóc về cơn đau và việc sử dụng opioid. Cần phải giáo dục, đặc biệt vì những loại thuốc này thường được kê đơn khi cần thiết, đòi hỏi bệnh nhân và người thân của họ phải quyết định thời điểm và cách dùng chúng. Ngoài ra, các ứng dụng dựa trên web và nhật ký thuốc điện tử có thể giúp nhắc nhở bệnh nhân khi nào nên dùng thuốc đồng thời ghi lại thông tin này để giúp bác sĩ lâm sàng xác định chiến lược điều trị cơn đau tối ưu. Việc theo dõi bệnh nhân thường xuyên là rất quan trọng để theo dõi hiệu quả và độ an toàn của opioid cũng như để kịp thời thay đổi chế độ điều trị khi cần thiết. Bệnh nhân cần được thông báo rằng việc giảm đau không đầy đủ hoặc tác dụng phụ khó chịu của opioid có thể được kiểm soát và cần được báo cáo. Đặc biệt ở bệnh tiến triển, bệnh nhân và người chăm sóc nên lưu ý rằng một số triệu chứng, chẳng hạn như nhầm lẫn hoặc mất tinh thần minh mẫn, có thể xảy ra một phần do sử dụng opioid, nhưng cũng do rối loạn chức năng nội tạng và tiến triển của bệnh. Trong những trường hợp đó, lợi ích của việc cứu trợ cần được xem xét cẩn thận đồng thời tối ưu hóa chất lượng cuộc sống.

Khi kê đơn thuốc opioid, bác sĩ lâm sàng phải giáo dục bệnh nhân và người chăm sóc họ về cách bảo quản và tiêu hủy an toàn. Opioid nên được bảo quản trong bao bì gốc trong hộp có khóa và không dùng chung với người khác. Thuốc opioid không được sử dụng và các chất được kiểm soát khác như benzodiazepin nên được tiêu hủy một cách an toàn, lý tưởng nhất là thông qua các chương trình thu hồi hoặc hộp đựng thuốc.

Để biết các khuyến cáo và chiến lược chung nhằm tối ưu hóa giao tiếp giữa bệnh nhân và bác sĩ, hãy xem Giao tiếp giữa bệnh nhân và bác sĩ lâm sàng: Hướng dẫn đồng thuận của Hiệp hội Ung thư lâm sàng Hoa Kỳ (108)

## **SỰ KHÁC NHAU VỀ SỨC KHOẺ**

Mặc dù các hướng dẫn thực hành lâm sàng của ASCO đưa ra các khuyến cáo của chuyên gia về các phương pháp thực hành tốt nhất trong quản lý bệnh nhằm cung cấp dịch vụ chăm sóc ung thư ở mức độ cao nhất, nhưng điều quan trọng cần lưu ý là nhiều bệnh nhân bị hạn chế trong việc tiếp cận chăm sóc y tế hoặc được chăm không liên tục. Các yếu tố như chủng tộc và dân tộc, tuổi tác, tình trạng kinh tế xã hội, khuynh hướng tình dục và giới, vị trí địa lý và khả năng tiếp cận bảo hiểm được biết là có ảnh hưởng đến kết quả chăm sóc bệnh ung thư (109). Sự khác nhau về chủng tộc và màu da trong chăm sóc sức khỏe góp phần đáng kể vào vấn đề này ở Hoa Kỳ. Bệnh nhân ung thư là thành viên của các chủng tộc hoặc dân tộc thiểu số phải chịu đựng nhiều bệnh đi kèm, gặp nhiều trở ngại đáng kể hơn trong việc nhận dịch vụ chăm sóc, có nhiều khả năng không được bảo hiểm hơn và có nguy cơ nhận được dịch vụ chăm sóc không sát sao hoặc kém chất lượng hơn những người Mỹ khác (110, 111). Trong trường hợp dùng opioid, việc kê đơn ở Hoa Kỳ thay đổi theo độ tuổi, giới tính, giới tính, chủng tộc và màu da (96, 99, 100, 112). Một phân tích năm 2020 về dữ liệu Giám sát, Dịch tễ học và Kết quả cuối cùng được liên kết-Medicare đã đánh giá các đơn thuốc opioid ở những bệnh nhân lớn tuổi, chưa từng dùng opioid bị ung thư không di căn (99). So với bệnh nhân da trắng không phải gốc Tây Ban Nha, khả năng được kê đơn thuốc opioid mới thấp hơn ở bệnh nhân Da đen không phải gốc Tây Ban Nha (tỷ lệ chênh lệch [OR], 0,75; KTC 95%, 0,67 đến 0,84), cao hơn không đáng kể ở bệnh nhân gốc Tây Ban Nha (OR, 1,14); 95% CI, 0,99 đến 1,30) và cao hơn ở bệnh nhân người dân đảo Châu Á-Thái Bình Dương (OR, 2,15; 95% CI, 1,85 đến 2,50). Ngoài ra, nhiều bệnh nhân không được tiếp cận dịch vụ chăm sóc vì vị trí địa lý và khoảng cách từ các cơ sở điều trị thích hợp. Nhận thức về những khác biệt trong khả năng tiếp cận dịch vụ chăm sóc cần được xem xét trong bối cảnh hướng dẫn thực hành lâm sàng này và các bác sĩ lâm sàng nên cố gắng cung cấp dịch vụ chăm sóc ung thư ở mức độ cao nhất cho những nhóm dân số dễ bị tổn thương này. Ngoài ra, các bên liên quan nên nỗ lực hướng tới đạt được sự công bằng về sức khỏe bằng cách đảm bảo khả năng tiếp cận công bằng với nghiên cứu và chăm sóc ung thư chất lượng cao (109).

## **NHIỀU BỆNH MẠN TÍNH**

Việc tạo ra các Khuyến cáo dựa trên bằng chứng để cung cấp thông tin cho việc điều trị cho những bệnh nhân mắc thêm các bệnh mãn tính, tình huống trong đó bệnh nhân có thể mắc hai hoặc nhiều tình trạng như vậy—được gọi là nhiều tình trạng mãn tính (MCC)—là một thách thức. Bệnh nhân mắc MCC là một nhóm dân số phức tạp và không đồng nhất, gây khó khăn cho việc tính toán tất cả các hoán vị có thể có để đưa

ra các khuyến cáo cụ thể về chăm sóc. Ngoài ra, bằng chứng tốt nhất hiện có để điều trị các tình trạng chỉ số, chẳng hạn như ung thư, thường là từ các thử nghiệm lâm sàng có tiêu chí lựa chọn nghiên cứu có thể loại trừ những bệnh nhân này để tránh các tác động tương tác tiềm ẩn hoặc gây nhiều kết quả liên quan đến MCC. Kết quả là, độ tin cậy của dữ liệu kết quả từ những nghiên cứu này có thể bị hạn chế,

Một tình trạng mãn tính đặc biệt thách thức trong bối cảnh ung thư là cơn đau dai dẳng không phải do ung thư (113). Những bệnh nhân bị đau không phải do ung thư hiện được chẩn đoán mắc bệnh ung thư sau khi được điều trị bằng opioid trong nhiều năm thường gặp khó khăn trong việc giảm đau. Những trở ngại này càng trở nên trầm trọng hơn ở những bệnh nhân cũng mắc chứng rối loạn sử dụng chất gây nghiện hoặc các tình trạng sức khỏe tâm thần đi kèm. Các bác sĩ lâm sàng chăm sóc ban đầu có thể không muốn tiếp tục kê đơn các loại thuốc này mà giao phó cho nhóm ung thư (114). Nếu có tác dụng cộng thêm của cơn đau do ung thư mới xuất hiện trên cơn đau dai dẳng không phải do ung thư, thì việc tăng liều khi đối mặt với liều opioid vốn đã cao có thể bị hạn chế bởi khả năng dung nạp và độc tính cùng với các trở ngại trong việc tiếp cận như giảm khả năng hoàn trả hoặc hạn chế về số lượng thuốc có sẵn tại các thời điểm này. Nhà thuốc bán lẻ. Đối với những người sống sót sau ung thư, liệu pháp opioid lâu dài có thể gây bất lợi, nhưng rất ít bác sĩ lâm sàng ung thư đã được đào tạo về cách giảm dần liệu pháp opioid liều cao.

Các bác sĩ lâm sàng ung thư có thể cộng tác với các bác sĩ lâm sàng chăm sóc ban đầu và bác sĩ lão khoa để sau khi hoàn tất điều trị ung thư, bệnh nhân sẽ tiếp tục chăm sóc cơn đau thông qua các bác sĩ lâm sàng này. Trong quá trình điều trị ung thư, cơn đau phức tạp có thể cần được chuyển đến các chuyên gia về quản lý cơn đau, chăm sóc giảm nhẹ, sức khỏe tâm thần và sử dụng dược chất. Việc ngừng sử dụng opioid đột ngột sau khi sử dụng lâu dài đã được chứng minh là làm tăng việc sử dụng chất kích thích bất hợp pháp, phải đến khoa cấp cứu và tử vong do dùng quá liều hoặc tự tử (115 – 117). Do đó, việc giảm liều điều trị bằng opioid phải được tiến hành từ từ, thu hút bệnh nhân trong suốt quá trình (118).

Vì nhiều bệnh nhân được áp dụng khuyến cáo trong hướng dẫn mắc MCC nên bất kỳ kế hoạch điều trị nào cũng cần tính đến sự phức tạp và không chắc chắn do sự hiện diện của MCC tạo ra và nhấn mạnh tầm quan trọng của việc ra quyết định chung liên quan đến việc sử dụng và thực hiện hướng dẫn. Do đó, khi xem xét khuyến cáo chăm sóc cho tình trạng chỉ số mục tiêu, bác sĩ lâm sàng nên xem xét tất cả các tình trạng mãn tính khác hiện có ở bệnh nhân và tính đến những tình trạng đó khi xây dựng kế hoạch điều trị và theo dõi.

## **ẢNH HƯỞNG CỦA CHI PHÍ**

Càng ngày, bệnh nhân ung thư càng phải trả một tỷ lệ lớn hơn trong chi phí điều trị thông qua các khoản khấu trừ và đồng bảo hiểm (119 , 120). Chi phí tự chi trả của bệnh nhân cao hơn là rào cản đối với việc bắt đầu và tuân thủ các phương pháp điều trị ung thư được khuyến cáo (121 , 122).

Thảo luận về chi phí có thể là một phần quan trọng trong việc ra quyết định chung (123). Các bác sĩ lâm sàng nên thảo luận với bệnh nhân về việc sử dụng các phương pháp thay thế ít tốn kém hơn khi nó thực tế và khả thi trong việc điều trị bệnh của bệnh nhân và có hai hoặc nhiều lựa chọn điều trị có thể so sánh được về mặt lợi ích và tác hại (123). Chi phí điều trị opioid có thể thay đổi rõ rệt tùy theo tác nhân: morphine, methadone và hydrocodone phóng thích ngay có xu hướng rẻ nhất, trong khi chi phí cho các tác nhân được giới thiệu gần đây không có thuốc gốc tương đương thường cao hơn. Chi phí tự chi trả của bệnh nhân có thể khác nhau tùy thuộc vào phạm vi bảo hiểm. Bảo hiểm có thể bắt nguồn từ phúc lợi y tế hoặc dược phẩm, có thể có các thỏa thuận chia sẻ chi phí khác nhau. Bệnh nhân nên biết rằng các sản phẩm khác nhau có thể được ưu tiên hoặc được chi trả bởi chương trình bảo hiểm cụ thể của họ. Ngay cả với cùng một gói bảo hiểm, giá có thể khác nhau giữa các hiệu thuốc khác nhau. Khi thảo luận về các vấn đề và mối lo ngại về tài chính, bệnh nhân nên được thông báo về mọi dịch vụ tư vấn tài chính hiện có để giải quyết bối cảnh phức tạp, không đồng nhất và luôn thay đổi này (123).

## **ĐÁNH GIÁ BÊN NGOÀI VÀ BÌNH LUẬN MỞ**

Các Khuyến cáo dự thảo đã được công bố rộng rãi để lấy ý kiến công khai từ ngày 8 tháng 7 đến ngày 22 tháng 7 năm 2022. Các danh mục phản hồi là “Đồng ý như đã viết”, “Đồng ý với các sửa đổi được đề xuất” và “Không đồng ý. Xem bình luận” được ghi lại cho mọi đề xuất được đề xuất, với 34 bình luận bằng văn bản đã nhận được. Đối với mỗi Khuyến cáo, tỷ lệ người được hỏi đồng ý hoặc đồng ý với những sửa đổi nhỏ dao động từ 88% đến 100%. Các thành viên của Hội đồng chuyên gia đã xem xét các nhận xét và xác định xem có nên giữ nguyên các Khuyến cáo dự thảo ban đầu, sửa đổi với những thay đổi nhỏ về ngôn ngữ hay xem xét các sửa đổi Khuyến cáo chính. Tất cả các thay đổi đã được đưa vào trước khi Ủy ban Y học Dựa trên Bằng chứng xem xét và phê duyệt.

## HƯỚNG DẪN THỰC HIỆN

Hướng dẫn của ASCO được phát triển để thực hiện trên khắp các cơ sở y tế. Mỗi hướng dẫn của ASCO bao gồm một thành viên từ Mạng lưới thực hiện hướng dẫn thực hành (PGIN) của ASCO trong hội thảo. Vai trò bổ sung của đại diện PGI này trong ban hướng dẫn là đánh giá tính phù hợp của các Khuyến cáo để thực hiện trong môi trường cộng đồng, đồng thời xác định bất kỳ rào cản nào khác đối với việc thực hiện mà người đọc nên biết. Các rào cản trong việc thực hiện bao gồm nhu cầu nâng cao nhận thức về các khuyến cáo hướng dẫn của những bác sĩ tuyến đầu và những người sống sót sau bệnh ung thư và những người chăm sóc, đồng thời cung cấp các dịch vụ đầy đủ khi đối mặt với nguồn lực hạn chế. Hộp nội dung hướng dẫn được thiết kế để tạo điều kiện thuận lợi cho việc thực hiện các Khuyến cáo. Hướng dẫn này sẽ được phổ biến rộng rãi thông qua ASCO PGIN.

## KHOẢNG CÁCH NGHIÊN CỨU VÀ HƯỚNG DẪN TƯƠNG LAI

Bất chấp sự phổ biến và tác động của cơn đau do ung thư, vẫn còn nhiều câu hỏi về việc sử dụng opioid tối ưu trong bối cảnh này. Các ưu tiên cho nghiên cứu trong tương lai bao gồm:

### ***Sự khác biệt có ý nghĩa lâm sàng giữa các opioid ở bệnh nhân ung thư là gì?***

Sự khác biệt có ý nghĩa lâm sàng giữa việc lên lịch sử dụng opioid giải phóng ngay lập tức với liều lượng opioid khi cần so với việc sử dụng opioid giải phóng kéo dài với opioid giải phóng ngay khi cần thiết để giảm cơn đau đột ngột là gì?

### ***Loại opioid nào được ưa chuộng để giảm cơn đau đột phá?***

Mức tăng hoặc giảm tối ưu khi điều chỉnh liều opioid để đáp ứng với những thay đổi về cơn đau là bao nhiêu?

Tác động lâm sàng của rối loạn chức năng thận đối với sự hấp thu, phân bố, chuyển hóa và bài tiết của từng loại opioid là gì?

Tác động lâm sàng của rối loạn chức năng gan đối với sự hấp thu, phân phối, chuyển hóa và bài tiết của từng loại opioid là gì?

Các hệ số chuyển đổi cho các loại opioid và đường dùng khác nhau là gì và chúng có thay đổi tùy theo liều lượng (liều thấp và liều cao) không?

Chiến lược tối ưu để chuyển đổi opioid là gì?

Các chiến lược hiệu quả nhất để ngăn ngừa và quản lý các tác dụng phụ do opioid gây ra là gì?

Vai trò thực tế của xét nghiệm di truyền trong việc hướng dẫn dùng thuốc opioid là gì?

Các chiến lược an toàn và hiệu quả nhất để điều trị cơn đau do ung thư ở bệnh nhân rối loạn sử dụng opioid hoặc sử dụng opioid phi y tế là gì?

ASCO tin rằng các thử nghiệm lâm sàng về ung thư là rất quan trọng để đưa ra các quyết định y tế và cải thiện việc chăm sóc bệnh ung thư, đồng thời tất cả bệnh nhân đều có cơ hội tham gia.

## TÀI LIỆU BỔ SUNG

Thông tin thêm, bao gồm phần bổ sung với các bảng bằng chứng bổ sung, bộ slide, các công cụ và tài nguyên lâm sàng, có sẵn tại [www.asco.org/supportive-care-guidelines](http://www.asco.org/supportive-care-guidelines) . Thông tin bệnh nhân có sẵn tại [www.cancer.net](http://www.cancer.net) .

## PHỤ LỤC BẢNG

**Bảng A1: Thành viên hội đồng chuyên gia trong sử dụng Opioids cho bệnh nhân ung hoặc điều trị ung thư**

**TABLE A1.** Use of Opioids for Adults With Pain From Cancer or Cancer Treatment Expert Panel Membership

Name	Affiliation	Role or Area of Expertise
Judith A. Paice, PhD, RN (Co-Chair)	Northwestern University Feinberg School of Medicine, Chicago, IL	Cancer pain management, palliative care
Eduardo Bruera, MD (Co-Chair)	The University of Texas MD Anderson Cancer Center, Houston, TX	Medical oncology, hospice and palliative medicine
Debra Barton, PhD, RN	University of Michigan School of Nursing, Ann Arbor, MI	Oncology nursing, oncology symptom management
David S. Craig, PharmD	H. Lee Moffitt Cancer Center & Research Institute, Tampa, FL	Pharmacy, pain and symptom management
Areej El-Jawahri, MD	Massachusetts General Hospital, Boston, MA	Hematology/oncology, bone marrow transplantation
Dawn L. Hershman, MD, MS	Mailman School of Public Health and Herbert Irving Comprehensive Cancer Center, Columbia University Medical Center, New York, NY	Medical oncology, cancer prevention and survivorship
Lynn R. Kong, MD	Ventura County Hematology Oncology Specialists, Oxnard, CA	Medical oncology, PGIN representative
Geana P. Kurita, PhD, MNsc	Rigshospitalet Copenhagen University Hospital, University of Copenhagen, Copenhagen, Denmark	Adult health nursing, pain relief, palliative care
Thomas W. LeBlanc, MD, MA, MHS	Duke University School of Medicine, Durham, NC	Medical oncology (hematologic malignancies), palliative care
Sebastiano Mercadante, MD	La Maddalena Cancer Center, Palermo, Italy	Anesthesiology, pain relief, palliative care
Kristina L. M. Novick, MD, MS	Penn Radiation Oncology Chester County, Chester County Hospital, West Chester, PA	Radiation oncology, palliative care
Ramy Sedhom, MD	Penn Center for Cancer Care Innovation, Abramson Cancer Center, Penn Medicine, Philadelphia, PA	Medical oncology, hospice and palliative medicine
Carole Seigel, MBA	Patient/Family Representative, Brookline, MA	Patient/family representative
Joanna Stimmel, PhD	Patient/Family Representative, Los Angeles, CA	Patient/family representative
Kari Bohlke, ScD	American Society of Clinical Oncology, Alexandria, VA	ASCO practice guideline staff (health research methods)

Abbreviation: PGIN, Practice Guideline Implementation Network.

**Bảng A2: Đánh giá khuyến nghị xác định**

**Mức độ tin cậy của bằng chứng**

Cao	Rất tự tin rằng hiệu quả thực sự nằm gần với hiệu quả ước tính .
Trung bình	Tin tưởng ở mức độ trung bình vào ước tính hiệu quả: Hiệu quả thực sự có thể gần với ước tính của hiệu quả, nhưng có thể có khác biệt đáng kể.
Thấp	Sự tin tưởng vào hiệu quả ước tính bị hạn chế: Hiệu quả thực sự có thể khác biệt đáng kể với hiệu quả ước tính
Rất thấp	Rất ít tin tưởng vào hiệu quả ước tính: Hiệu quả thực sự là có thể sẽ khác biệt đáng kể từ ước tính hiệu quả
<b>Độ mạnh của khuyến cáo</b>	
Mạnh	Trong các khuyến cáo cho một can thiệp, tác dụng mong muốn của nó nhiều hơn tác dụng không mong muốn. Trong các khuyến cáo phản đối một sự can thiệp, tác dụng không mong muốn lớn hơn tác dụng mong muốn . Tất cả hoặc gần như tất cả người đã được cung cấp thông tin sẽ quyết định lựa chọn hoặc từ chối can thiệp đó.
Yếu	Trong khuyến cáo cho một sự can thiệp, những tác động mong muốn có lẽ nhiều hơn tác dụng không mong muốn nhưng tồn tại sự không chắc chắn đáng kể. Trong các khuyến cáo phản đối một sự can thiệp, tác dụng không mong muốn những tác động có thể lớn hơn tác dụng mong muốn nhưng sự tồn tại không chắc chắn đáng kể. Đa số mọi người được thông tin sẽ lựa chọn khuyến cáo, nhưng có một số đáng kể sẽ không.

## HƯỚNG DẪN TÀI LIỆU ASCO LIÊN QUAN

Kiểm soát cơn đau mãn tính ở những người sống sót sau ung thư ở người trưởng thành ( <https://ascopubs.org/doi/pdf/10.1200/JCO.2016.68.5206> )

Tích hợp Chăm sóc Giảm nhẹ vào Chăm sóc Ung thư Tiêu chuẩn 124 ( <http://ascopubs.org/doi/10.1200/JCO.2016.70.1474> )



Giao tiếp giữa bệnh nhân và bác sĩ lâm sàng 108

( <http://ascopubs.org/doi/10.1200/JCO.2017.75.2311> )

Thuốc tích hợp để kiểm soát cơn đau trong ung thư: Hướng dẫn 125 của SIO-ASCO

( <https://ascopubs.org/doi/10.1200/JCO.22.01357> )

## **TÀI LIỆU THAM KHẢO**

1. van den Beuken-van Everdingen MH, Hochstenbach LM, Joosten EA, et al: Update on prevalence of pain in patients with cancer: Systematic review and meta-analysis. *J Pain Symptom Manage* 51:1070-1090.e9, 2016 Crossref, Medline, Google Scholar
2. Paice JA: Cancer pain management and the opioid crisis in America: How to preserve hard-earned gains in improving the quality of cancer pain management. *Cancer* 124:2491-2497, 2018 Crossref, Medline, Google Scholar
3. Bulls HW, Chu E, Goodin BR, et al: Framework for opioid stigma in cancer pain. *Pain* 163:e182-e189, 2022 Crossref, Medline, Google Scholar
4. Schenker Y, Hamm M, Bulls HW, et al: This is a different patient population: Opioid prescribing challenges for patients with cancer-related pain. *JCO Oncol Pract* 17:e1030-e1037, 2021 Link, Google Scholar
5. Wright EM, El-Jawahri A, Temel JS, et al: Patient patterns and perspectives on using opioid regimens for chronic cancer pain. *J Pain Symptom Manage* 57:1062-1070, 2019 Crossref, Medline, Google Scholar
6. Azizoddin DR, Knoerl R, Adam R, et al: Cancer pain self-management in the context of a national opioid epidemic: Experiences of patients with advanced cancer using opioids. *Cancer* 127:3239-3245, 2021 Crossref, Medline, Google Scholar
7. World Health Organization: WHO Guidelines for the Pharmacological and Radiotherapeutic Management of Cancer Pain in Adults and Adolescents. Geneva, World Health Organization, 2018. <https://apps.who.int/iris/handle/10665/279700> Google Scholar
8. Swarm RA, Paice JA, Anghelescu DL, et al: Adult cancer pain, version 3.2019, NCCN clinical practice guidelines in oncology. *J Natl Compr Canc Netw* 17:977-1007, 2019 Crossref, Medline, Google Scholar

9. 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* 34:3325-3345, 2016 Link, Google Scholar
10. Fallon M, Giusti R, Aielli F, et al: Management of cancer pain in adult patients: ESMO Clinical Practice Guidelines. *Ann Oncol* 29:iv166-iv191, 2018 (suppl 4) Crossref, Medline, Google Scholar
11. Grond S, Sablotzki A: Clinical pharmacology of tramadol. *Clin Pharmacokinet* 43:879-923, 2004 Crossref, Medline, Google Scholar
12. Crews KR, Monte AA, Huddart R, et al: Clinical pharmacogenetics implementation consortium guideline for CYP2D6, OPRM1, and COMT genotypes and select opioid therapy. *Clin Pharmacol Ther* 110:888-896, 2021 Crossref, Medline, Google Scholar
13. Shea BJ, Grimshaw JM, Wells GA, et al: Development of AMSTAR: A measurement tool to assess the methodological quality of systematic reviews. *BMC Med Res Methodol* 7:10, 2007 Crossref, Medline, Google Scholar
14. Shiffman RN, Michel G, Rosenfeld RM, et al: Building better guidelines with BRIDGE-Wiz: Development and evaluation of a software assistant to promote clarity, transparency, and implementability. *J Am Med Inform Assoc* 19:94-101, 2012 Crossref, Medline, Google Scholar
15. Boland JW, Ziegler L, Boland EG, et al: Is regular systemic opioid analgesia associated with shorter survival in adult patients with cancer? A systematic literature review. *Pain* 156:2152-2163, 2015 Crossref, Medline, Google Scholar
16. Candy B, Jones L, Vickerstaff V, et al: Mu-opioid antagonists for opioid-induced bowel dysfunction in people with cancer and people receiving palliative care. *Cochrane Database Syst Rev* 6:CD006332, 2018 Medline, Google Scholar
17. Colson J, Koyyalagunta D, Falco FJ, et al: A systematic review of observational studies on the effectiveness of opioid therapy for cancer pain. *Pain Physician* 14:E85-E102, 2011 Crossref, Medline, Google Scholar
18. Fallon MT, Laird BJ: A systematic review of combination step III opioid therapy in cancer pain: An EPCRC opioid guideline project. *Palliat Med* 25:597-603, 2011 Crossref, Medline, Google Scholar

19. Hadley G, Derry S, Moore RA, et al: Transdermal fentanyl for cancer pain. *Cochrane Database Syst Rev* 2013:CD010270, 2013 Medline, Google Scholar
20. Hughes LT, Raftery D, Coulter P, et al: Use of opioids in patients with cancer with hepatic impairment—A systematic review. *BMJ Support Palliat Care* 12:152-157, 2021 Crossref, Medline, Google Scholar
21. Klepstad P, Kaasa S, Borchgrevink PC: Starting step III opioids for moderate to severe pain in cancer patients: Dose titration: A systematic review. *Palliat Med* 25:424-430, 2011 Crossref, Medline, Google Scholar
22. Koyyalagunta D, Bruera E, Solanki DR, et al: A systematic review of randomized trials on the effectiveness of opioids for cancer pain. *Pain Physician* 15:ES39-ES58, 2012 Crossref, Medline, Google Scholar
23. Li Y, Ma J, Lu G, et al: Hydromorphone for cancer pain. *Cochrane Database Syst Rev* 8:CD011108, 2021 Medline, Google Scholar
24. Mercadante S, Bruera E: Methadone as a first-line opioid in cancer pain management: A systematic review. *J Pain Symptom Manage* 55:998-1003, 2018 Crossref, Medline, Google Scholar
25. Mercadante S, Caraceni A: Conversion ratios for opioid switching in the treatment of cancer pain: A systematic review. *Palliat Med* 25:504-515, 2011 Crossref, Medline, Google Scholar
26. Mesgarpour B, Griebler U, Glechner A, et al: Extended-release opioids in the management of cancer pain: A systematic review of efficacy and safety. *Eur J Pain* 18:605-616, 2014 Crossref, Medline, Google Scholar
27. Nicholson AB, Watson GR, Derry S, et al: Methadone for cancer pain. *Cochrane Database Syst Rev* 2:CD003971, 2017 Medline, Google Scholar
28. Pask S, Dell'Olio M, Murtagh FEM, et al: The effects of opioids on cognition in older adults with cancer and chronic noncancer pain: A systematic review. *J Pain Symptom Manage* 59:871-893.e1, 2020 Crossref, Medline, Google Scholar
29. Radbruch L, Trottenberg P, Elsner F, et al: Systematic review of the role of alternative application routes for opioid treatment for moderate to severe cancer pain: An EPCRC opioid guidelines project. *Palliat Med* 25:578-596, 2011 Crossref, Medline, Google Scholar

30. Rógríguez D, Urrutia G, Escobar Y, et al: Efficacy and safety of oral or nasal fentanyl for treatment of breakthrough pain in cancer patients: A systematic review. *J Pain Palliat Care Pharmacother* 29:228-246, 2015 Crossref, Medline, Google Scholar
31. Sande TA, Laird BJ, Fallon MT: The use of opioids in cancer patients with renal impairment—A systematic review. *Support Care Cancer* 25:661-675, 2017 Crossref, Medline, Google Scholar
32. Sande TA, Laird BJA, Fallon MT: The management of opioid-induced nausea and vomiting in patients with cancer: A systematic review. *J Palliat Med* 22:90-97, 2019 Crossref, Medline, Google Scholar
33. Schmidt-Hansen M, Bennett MI, Arnold S, et al: Oxycodone for cancer-related pain. *Cochrane Database Syst Rev* 8:CD003870, 2017 Medline, Google Scholar
34. Schmidt-Hansen M, Bromham N, Taubert M, et al: Buprenorphine for treating cancer pain. *Cochrane Database Syst Rev* 2015:CD009596, 2015 Medline, Google Scholar
35. Schuster M, Bayer O, Heid F, et al: Opioid rotation in cancer pain treatment. *Dtsch Arztebl Int* 115:135-142, 2018 Medline, Google Scholar
36. Stone P, Minton O: European Palliative Care Research collaborative pain guidelines: Central side-effects management: What is the evidence to support best practice in the management of sedation, cognitive impairment and myoclonus? *Palliat Med* 25:431-441, 2011 Crossref, Medline, Google Scholar
37. Straube C, Derry S, Jackson KC, et al: Codeine, alone and with paracetamol (acetaminophen), for cancer pain. *Cochrane Database Syst Rev* 2014:CD006601, 2014 Medline, Google Scholar
38. Wang DD, Ma TT, Zhu HD, et al: Transdermal fentanyl for cancer pain: Trial sequential analysis of 3406 patients from 35 randomized controlled trials. *J Cancer Res Ther* 14:S14-S21, 2018 Crossref, Medline, Google Scholar
39. Wiffen PJ, Derry S, Moore RA: Impact of morphine, fentanyl, oxycodone or codeine on patient consciousness, appetite and thirst when used to treat cancer pain. *Cochrane Database Syst Rev* 2014:CD011056, 2014 Medline, Google Scholar
40. Wiffen PJ, Derry S, Moore RA: Tramadol with or without paracetamol (acetaminophen) for cancer pain. *Cochrane Database Syst Rev* 5:CD012508, 2017 Medline, Google Scholar

41. Wiffen PJ, Derry S, Naessens K, et al: Oral tapentadol for cancer pain. *Cochrane Database Syst Rev* 2015:CD011460, 2015 Medline, Google Scholar
42. Wiffen PJ, Wee B, Derry S, et al: Opioids for cancer pain—An overview of Cochrane reviews. *Cochrane Database Syst Rev* 7:CD012592, 2017 Medline, Google Scholar
43. Wiffen PJ, Wee B, Moore RA: Oral morphine for cancer pain. *Cochrane Database Syst Rev* 4:CD003868, 2016 Medline, Google Scholar
44. Zhang X, Liang Y, Zhang N, et al: The relevance of the OPRM1 118A>G genetic variant for opioid requirement in pain treatment: A meta-analysis. *Pain Physician* 22:331-340, 2019 Medline, Google Scholar
45. Zhou J, Wang Y, Jiang G: Oxycodone versus morphine for cancer pain titration: A systematic review and pharmacoeconomic evaluation. *PLoS One* 15:e0231763, 2020 Medline, Google Scholar
46. Currow DC, Clark K, Louw S, et al: A randomized, double-blind, crossover, dose ranging study to determine the optimal dose of oral opioid to treat breakthrough pain for patients with advanced cancer already established on regular opioids. *Eur J Pain* 24:983-991, 2020 Crossref, Medline, Google Scholar
47. Haumann J, van Kuijk SMJ, Geurts JW, et al: Methadone versus fentanyl in patients with radiation-induced nociceptive pain with head and neck cancer: A randomized controlled noninferiority trial. *Pain Pract* 18:331-340, 2018 Crossref, Medline, Google Scholar
48. Inoue S, Saito Y, Tsuneto S, et al: A double-blind, randomized comparative study to investigate the morphine to hydromorphone conversion ratio in Japanese cancer patients. *Jpn J Clin Oncol* 48:442-449, 2018 Crossref, Medline, Google Scholar
49. Kleeberg UR, Davies A, Jarosz J, et al: Pan-European, open-label dose titration study of fentanyl buccal tablet in patients with breakthrough cancer pain. *Eur J Pain* 19:528-537, 2015 Crossref, Medline, Google Scholar
50. Kosugi T, Hamada S, Takigawa C, et al: A randomized, double-blind, placebo-controlled study of fentanyl buccal tablets for breakthrough pain: Efficacy and safety in Japanese cancer patients. *J Pain Symptom Manage* 47:990-1000, 2014 Crossref, Medline, Google Scholar

51. Lee KH, Kim TW, Kang JH, et al: Efficacy and safety of controlled-release oxycodone/naloxone versus controlled-release oxycodone in Korean patients with cancer-related pain: A randomized controlled trial. *Chin J Cancer* 36:74, 2017  
Crossref, Medline, Google Scholar
52. Liang J, Chen L, Yang S, et al: A 12-hour rapid titration method for cancer pain: A randomized, controlled, open-label study. *Ann Palliat Med* 10:88-96, 2021  
Crossref, Medline, Google Scholar
53. Mercadante S, Adile C, Cuomo A, et al: Fentanyl buccal tablet vs. oral morphine in doses proportional to the basal opioid regimen for the management of breakthrough cancer pain: A randomized, crossover, comparison study. *J Pain Symptom Manage* 50:579-586, 2015  
Crossref, Medline, Google Scholar
54. Mercadante S, Gatti A, Porzio G, et al: Dosing fentanyl buccal tablet for breakthrough cancer pain: Dose titration versus proportional doses. *Curr Med Res Opin* 28:963-968, 2012  
Crossref, Medline, Google Scholar
55. Pan H, Shen P, Shu Q, et al: Efficacy and safety of sustained-release oxycodone compared with immediate-release morphine for pain titration in cancer patients: A multicenter, open-label, randomized controlled trial (SOCIAL). *Medicine (Baltimore)* 98:e15505, 2019  
Crossref, Medline, Google Scholar
56. Poulain P, Berleur MP, Lefki S, et al: Efficacy and safety of two methadone titration methods for the treatment of cancer-related pain: The EQUIMETH2 trial (methadone for cancer-related pain). *J Pain Symptom Manage* 52:626-636.e1, 2016  
Crossref, Medline, Google Scholar
57. Raptis E, Vadalouca A, Stavropoulou E, et al: Pregabalin vs. opioids for the treatment of neuropathic cancer pain: A prospective, head-to-head, randomized, open-label study. *Pain Pract* 14:32-42, 2014  
Crossref, Medline, Google Scholar
58. Rauck R, Reynolds L, Geach J, et al: Efficacy and safety of fentanyl sublingual spray for the treatment of breakthrough cancer pain: A randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Curr Med Res Opin* 28:859-870, 2012  
Crossref, Medline, Google Scholar
59. Tsukuura H, Miyazaki M, Morita T, et al: Efficacy of prophylactic treatment for oxycodone-induced nausea and vomiting among patients with cancer pain (POINT): A randomized, placebo-controlled, double-blind trial. *Oncologist* 23:367-374, 2018  
Crossref, Medline, Google Scholar

60. Zecca E, Brunelli C, Centurioni F, et al: Fentanyl sublingual tablets versus subcutaneous morphine for the management of severe cancer pain episodes in patients receiving opioid treatment: A double-blind, randomized, noninferiority trial. *J Clin Oncol* 35:759-765, 2017 Link, Google Scholar
61. Tarumi Y, Wilson MP, Szafran O, et al: Randomized, double-blind, placebo-controlled trial of oral docusate in the management of constipation in hospice patients. *J Pain Symptom Manage* 45:2-13, 2013 Crossref, Medline, Google Scholar
62. Dalal S, Bruera E: Pain management for patients with advanced cancer in the opioid epidemic era. *Am Soc Clin Oncol Educ Book* 39:24-35, 2019 Link, Google Scholar
63. World Health Organization: WHO Guidelines for the Pharmacological and Radiotherapeutic Management of Cancer Pain in Adults and Adolescents. Geneva, World Health Organization, 2018 Google Scholar
64. Bruera E: Cancer Pain Treatment Selection. ASCO Education, Alexandria, VA, American Society of Clinical Oncology, 2022. <https://education.asco.org/product-details/cancer-pain-treatment-selection> Google Scholar
65. Paice JA: Opioid Management. ASCO Education, Alexandria, VA, American Society of Clinical Oncology, 2022. <https://education.asco.org/product-details/opioid-management> Google Scholar
66. Arthur J, Bruera E: Balancing opioid analgesia with the risk of nonmedical opioid use in patients with cancer. *Nat Rev Clin Oncol* 16:213-226, 2019 Crossref, Medline, Google Scholar
67. Webster LR, Webster RM: Predicting aberrant behaviors in opioid-treated patients: Preliminary validation of the Opioid Risk Tool. *Pain Med* 6:432-442, 2005 Crossref, Medline, Google Scholar
68. Berlin J: The PMP requirement begins. *Tex Med* 116:29-30, 2020 Medline, Google Scholar
69. Arthur JA, Tang M, Lu Z, et al: Random urine drug testing among patients receiving opioid therapy for cancer pain. *Cancer* 127:968-975, 2021 Crossref, Medline, Google Scholar
70. US Department of Veterans Affairs: Opioid Taper Decision Tool. Washington, DC, US Department of Veterans Affairs, 2016.

[https://www.pbm.va.gov/PBM/AcademicDetailingService/Documents/Pain\\_Opioid\\_Taper\\_Tool\\_IB\\_10\\_939\\_P96820.pdf](https://www.pbm.va.gov/PBM/AcademicDetailingService/Documents/Pain_Opioid_Taper_Tool_IB_10_939_P96820.pdf) Google Scholar

71. Bandieri E, Romero M, Ripamonti CI, et al: Randomized trial of low-dose morphine versus weak opioids in moderate cancer pain. *J Clin Oncol* 34:436-442, 2016 Link, Google Scholar
72. Bradford LD: CYP2D6 allele frequency in European Caucasians, Asians, Africans and their descendants. *Pharmacogenomics* 3:229-243, 2002 Crossref, Medline, Google Scholar
73. De Conno F, Ripamonti C, Fagnoni E, et al: The MERITO study: A multicentre trial of the analgesic effect and tolerability of normal-release oral morphine during 'titration phase' in patients with cancer pain. *Palliat Med* 22:214-221, 2008 Crossref, Medline, Google Scholar
74. Ripamonti CI, Campa T, Fagnoni E, et al: Normal-release oral morphine starting dose in cancer patients with pain. *Clin J Pain* 25:386-390, 2009 Crossref, Medline, Google Scholar
75. Mercadante S, Porzio G, Ferrera P, et al: Low morphine doses in opioid-naive cancer patients with pain. *J Pain Symptom Manage* 31:242-247, 2006 Crossref, Medline, Google Scholar
76. US Food and Drug Administration: Letter to Application Holders: ER/LA Opioid Analgesic Class Labeling Changes and Postmarketing Requirements. Silver Spring, MD, US Food and Drug Administration, 2013.  
<http://www.fda.gov/downloads/Drugs/DrugSafety/InformationbyDrugClass/UCM367697.pdf> Google Scholar
77. Mazzotta M, Filetti M, Piras M, et al: Patients' satisfaction with breakthrough cancer pain therapy: A secondary analysis of IOPS-MS study. *Cancer Manag Res* 14:1237-1245, 2022 Crossref, Medline, Google Scholar
78. Crockett SD, Greer KB, Heidelbaugh JJ, et al: American Gastroenterological Association Institute guideline on the medical management of opioid-induced constipation. *Gastroenterology* 156:218-226, 2019 Crossref, Medline, Google Scholar
79. Davies A, Leach C, Caponero R, et al: MASCC recommendations on the management of constipation in patients with advanced cancer. *Support Care Cancer* 28:23-33, 2020 Crossref, Medline, Google Scholar



80. Larkin PJ, Cherny NI, La Carpia D, et al: Diagnosis, assessment and management of constipation in advanced cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines. *Ann Oncol* 29:iv111-iv125, 2018 (suppl 4) Crossref, Medline, Google Scholar
81. Franken LG, Masman AD, de Winter BC, et al: Pharmacokinetics of morphine, morphine-3-glucuronide and morphine-6-glucuronide in terminally ill adult patients. *Clin Pharmacokinet* 55:697-709, 2016 Crossref, Medline, Google Scholar
82. Portenoy RK, Foley KM, Stulman J, et al: Plasma morphine and morphine-6-glucuronide during chronic morphine therapy for cancer pain: Plasma profiles, steady-state concentrations and the consequences of renal failure. *Pain* 47:13-19, 1991 Crossref, Medline, Google Scholar
83. Tiseo PJ, Thaler HT, Lapin J, et al: Morphine-6-glucuronide concentrations and opioid-related side effects: A survey in cancer patients. *Pain* 61:47-54, 1995 Crossref, Medline, Google Scholar
84. Azhar A, Kim YJ, Haider A, et al: Response to oral immediate-release opioids for breakthrough pain in patients with advanced cancer with adequately controlled background pain. *Oncologist* 24:125-131, 2019 Crossref, Medline, Google Scholar
85. Reddy A, Yennurajalingam S, Pulivarthi K, et al: Frequency, outcome, and predictors of success within 6 weeks of an opioid rotation among outpatients with cancer receiving strong opioids. *Oncologist* 18:212-220, 2013 Crossref, Medline, Google Scholar
86. Reddy A, Tayjasanant S, Haider A, et al: The opioid rotation ratio of strong opioids to transdermal fentanyl in cancer patients. *Cancer* 122:149-156, 2016 Crossref, Medline, Google Scholar
87. Reddy A, Vidal M, Stephen S, et al: The conversion ratio from intravenous hydromorphone to oral opioids in cancer patients. *J Pain Symptom Manage* 54:280-288, 2017 Crossref, Medline, Google Scholar
88. Reddy A, Yennurajalingam S, Desai H, et al: The opioid rotation ratio of hydrocodone to strong opioids in cancer patients. *Oncologist* 19:1186-1193, 2014 Crossref, Medline, Google Scholar
89. Rosielle D: Opioid Equianalgesic Tables Are Broken, Pallimed: A Hospice & Palliative Medicine Blog. Pallimed, 2022. <https://www.pallimed.org/2022/03/opioid-equianalgesic-tables-are-broken.html> Google Scholar

90. Stone EM, Rutkow L, Bicket MC, et al: Implementation and enforcement of state opioid prescribing laws. *Drug Alcohol Depend* 213:108107, 2020 Crossref, Medline, Google Scholar
91. Dowell D, Haegerich TM, Chou R: CDC guideline for prescribing opioids for chronic pain—United States, 2016. *MMWR Recomm Rep* 65:1-49, 2016 Crossref, Medline, Google Scholar
92. Bulls HW, Bell LF, Orris SR, et al: Exemptions to state laws regulating opioid prescribing for patients with cancer-related pain: A summary. *Cancer* 127:3137-3144, 2021 Crossref, Medline, Google Scholar
93. Townsend TN, Salz T, Haffajee RL, et al: Has declining opioid dispensing to cancer patients been tailored to risk of opioid harms? *J Pain Symptom Manage* 63:179-188, 2022 Crossref, Medline, Google Scholar
94. Zhang H, Paice J, Portenoy R, et al: Prescription opioids dispensed to patients with cancer with bone metastasis: 2011-2017. *Oncologist* 26:e1890-e1892, 2021 Crossref, Medline, Google Scholar
95. Woods C, Chai G, Meyer T, et al: Patterns of opioid analgesic use in the US, 2009 to 2018. *Pain* 162:1060-1067, 2021 Crossref, Medline, Google Scholar
96. Enzinger AC, Ghosh K, Keating NL, et al: US trends in opioid access among patients with poor prognosis cancer near the end-of-life. *J Clin Oncol* 39:2948-2958, 2021 Link, Google Scholar
97. Agarwal A, Roberts A, Dusetzina SB, et al: Changes in opioid prescribing patterns among generalists and oncologists for Medicare Part D beneficiaries from 2013 to 2017. *JAMA Oncol* 6:1271-1274, 2020 Crossref, Medline, Google Scholar
98. Furuno JP, Noble BN, Fromme EK, et al: Decreasing trends in opioid prescribing on discharge to hospice care. *J Pain Symptom Manage* 62:1026-1033, 2021 Crossref, Medline, Google Scholar
99. Vitzthum LK, Nalawade V, Riviere P, et al: Racial, ethnic, and socioeconomic discrepancies in opioid prescriptions among older patients with cancer. *JCO Oncol Pract* 17:e703-e713, 2021 Link, Google Scholar
100. Morden NE, Chyn D, Wood A, et al: Racial inequality in prescription opioid receipt—Role of individual health systems. *N Engl J Med* 385:342-351, 2021 Crossref, Medline, Google Scholar

101. Brown JH, Torres HP, Maddi RD, et al: Cancer patients' perceived difficulties filling opioid prescriptions after receiving outpatient supportive care. *J Pain Symptom Manage* 60:915-922, 2020 Crossref, Medline, Google Scholar
102. Vidal M, Reddy A, Rodriguez E, et al: Challenges to opioid prescription access among patients with advanced cancer. *J Palliat Med* 22:121-122, 2019 Crossref, Medline, Google Scholar
103. White AM, Castle IP, Powell PA, et al: Alcohol-related deaths during the COVID-19 pandemic. *JAMA* 327:1704-1706, 2022 Crossref, Medline, Google Scholar
104. Centers for Disease Control: Drug Overdose Deaths in the US Top 100,000 Annually. Hyattsville, MD, CDC, National Center for Health Statistics, 2021 Google Scholar
105. Yennurajalingam S, Arthur J, Reddy S, et al: Frequency of and factors associated with nonmedical opioid use behavior among patients with cancer receiving opioids for cancer pain. *JAMA Oncol* 7:404-411, 2021 Crossref, Medline, Google Scholar
106. Leap KE, Chen GH, Lee J, et al: Identifying prevalence of and risk factors for abnormal urine drug tests in cancer pain patients. *J Pain Symptom Manage* 62:355-363, 2021 Crossref, Medline, Google Scholar
107. Vitzthum LK, Riviere P, Sheridan P, et al: Predicting persistent opioid use, abuse, and toxicity among cancer survivors. *J Natl Cancer Inst* 112:720-727, 2020 Crossref, Medline, Google Scholar
108. Gilligan T, Coyle N, Frankel RM, et al: Patient-clinician communication: American Society of Clinical Oncology consensus guideline. *J Clin Oncol* 35:3618-3632, 2017 Link, Google Scholar
109. Patel MI, Lopez AM, Blackstock W, et al: Cancer disparities and health equity: A policy statement from the American Society of Clinical Oncology. *J Clin Oncol* 38:3439-3448, 2020 Link, Google Scholar
110. American Cancer Society: Cancer Facts & Figures for African American/Black People 2022-2024. Atlanta, American Cancer Society, 2022 Google Scholar
111. American Cancer Society: Cancer Facts & Figures for Hispanic/Latino People 2021-2023. Atlanta, American Cancer Society, 2021 Google Scholar

112. Fisch MJ, Lee JW, Weiss M, et al: Prospective, observational study of pain and analgesic prescribing in medical oncology outpatients with breast, colorectal, lung, or prostate cancer. *J Clin Oncol* 30:1980-1988, 2012 Link, Google Scholar
113. Hui D, Abdelghani E, Chen J, et al: Chronic non-malignant pain in patients with cancer seen at a timely outpatient palliative care clinic. *Cancers (Basel)* 12:214, 2020 Crossref, Medline, Google Scholar
114. Page R, Blanchard E: Opioids and cancer pain: Patients' needs and access challenges. *J Oncol Pract* 15:229-231, 2019 Link, Google Scholar
115. Agnoli A, Xing G, Tancredi DJ, et al: Association of dose tapering with overdose or mental health crisis among patients prescribed long-term opioids. *JAMA* 326:411-419, 2021 Crossref, Medline, Google Scholar
116. Oliva EM, Bowe T, Manhapra A, et al: Associations between stopping prescriptions for opioids, length of opioid treatment, and overdose or suicide deaths in US veterans: Observational evaluation. *BMJ* 368:m283, 2020 Crossref, Medline, Google Scholar
117. DiPrete BL, Ranapurwala SI, Maierhofer CN, et al: Association of opioid dose reduction with opioid overdose and opioid use disorder among patients receiving high-dose, long-term opioid therapy in North Carolina. *JAMA Netw Open* 5:e229191, 2022 Crossref, Medline, Google Scholar
118. Coffin PO, Barreveld AM: Inherited patients taking opioids for chronic pain—Considerations for primary care. *N Engl J Med* 386:611-613, 2022 Crossref, Medline, Google Scholar
119. Schnipper LE, Davidson NE, Wollins DS, et al: American Society of Clinical Oncology statement: A conceptual framework to assess the value of cancer treatment options. *J Clin Oncol* 33:2563-2577, 2015 Link, Google Scholar
120. Schnipper LE, Davidson NE, Wollins DS, et al: Updating the American Society of Clinical Oncology value framework: Revisions and reflections in response to comments received. *J Clin Oncol* 34:2925-2934, 2016 Link, Google Scholar
121. Streeter SB, Schwartzberg L, Husain N, et al: Patient and plan characteristics affecting abandonment of oral oncolytic prescriptions. *J Oncol Pract* 7:46s-51s, 2011 Link, Google Scholar

122. Dusetzina SB, Winn AN, Abel GA, et al: Cost sharing and adherence to tyrosine kinase inhibitors for patients with chronic myeloid leukemia. *J Clin Oncol* 32:306-311, 2014 [Link](#), [Google Scholar](#)
123. Meropol NJ, Schrag D, Smith TJ, et al: American Society of Clinical Oncology guidance statement: The cost of cancer care. *J Clin Oncol* 27:3868-3874, 2009 [Link](#), [Google Scholar](#)
124. Ferrell BR, Temel JS, Temin S, et al: Integration of palliative care into standard oncology care: American Society of Clinical Oncology clinical practice guideline update. *J Clin Oncol* 35:96-112, 2017 [Link](#), [Google Scholar](#)
125. Mao JJ, Ismaila N, Bao T, et al: Integrative medicine for pain management in oncology: Society for Integrative Oncology–ASCO guideline. *J Clin Oncol* 40:3998-4024, 2022 [Link](#), [Google Scholar](#)
126. Davies A, Leach C, Butler C, et al: Opioid-induced constipation in patients with cancer: A "real-world," multicentre, observational study of diagnostic criteria and clinical features. *Pain* 162:309-318, 2021 [Crossref](#), [Medline](#), [Google Scholar](#)
127. Rao VL, Micic D, Davis AM: Medical management of opioid-induced constipation. *JAMA* 322:2241-2242, 2019 [Crossref](#), [Medline](#), [Google Scholar](#)
128. Birthi P, Nagar VR, Nickerson R, et al: Hypogonadism associated with long-term opioid therapy: A systematic review. *J Opioid Manag* 11:255-278, 2015 [Crossref](#), [Medline](#), [Google Scholar](#)
129. Marudhai S, Patel M, Valaiyaduppu Subas S, et al: Long-term opioids linked to hypogonadism and the role of testosterone supplementation therapy. *Cureus* 12:e10813, 2020 [Medline](#), [Google Scholar](#)
130. Davis M, Hui D, Davies A, et al: MASCC antiemetics in advanced cancer updated guideline. *Support Care Cancer* 29:8097-8107, 2021 [Crossref](#), [Medline](#), [Google Scholar](#)
131. Benson JL, Campbell HE, Phillips CN: Opioid-induced pruritus. *Consult Pharm* 30:221-227, 2015 [Crossref](#), [Medline](#), [Google Scholar](#)
132. Rashid S, Trivedi DD, Al-Shathir M, et al: Is there a role for 5-HT<sub>3</sub> receptor antagonists in the treatment of opioid-induced pruritus? *Am J Hosp Palliat Care* 35:740-744, 2018 [Crossref](#), [Medline](#), [Google Scholar](#)

133. Gammel LB, Leonard M, Wheeler H, et al: Controlled substance use and clinical outcomes of elderly patients after a fall. *Cureus* 14:e22356, 2022 Medline, Google Scholar
134. Gomes T, Greaves S, van den Brink W, et al: Pregabalin and the risk for opioid-related death: A nested case-control study. *Ann Intern Med* 169:732-734, 2018 Crossref, Medline, Google Scholar
135. Gomes T, Juurlink DN, Antoniou T, et al: Gabapentin, opioids, and the risk of opioid-related death: A population-based nested case-control study. *PLoS Med* 14:e1002396, 2017 Crossref, Medline, Google Scholar
136. Prommer E: Methylphenidate: Established and expanding roles in symptom management. *Am J Hosp Palliat Care* 29:483-490, 2012 Crossref, Medline, Google Scholar
137. Mercadante S, Ferrera P, Casuccio A: Prevalence of opioid-related dysuria in patients with advanced cancer having pain. *Am J Hosp Palliat Care* 28:27-30, 2011 Crossref, Medline, Google Scholar

\