Tratamento da dor oncológica metastática

Management of metastatic cancer pain

André Gonçalves Dias^{1,2,3}, Fani Lourença Neto^{1,2,3} e Joana Ferreira-Gomes^{1,2,3}

¹Departamento de Biomedicina, Faculdade de Medicina da Universidade do Porto, Porto Portugal, ²Instituto de Investigação e Inovação em Saúde, Universidade do Porto, Portugal, ³IBMC-Instituto de Biologia Molecular e Celular, Universidade do Porto, Portugal

Resumo

O cancro é um enorme problema de saúde em todo o mundo, com uma prevalência crescente. A dor é uma comorbidade experienciada de uma forma complexa pelos doentes com lesões metastáticas. Devido à complexidade dos mecanismos envolvidos na génese e manutenção da dor oncológica, a abordagem clássica com a administração de medicamentos opioides parece ser insuficiente para alcançar o controlo adequado da dor. Os tratamentos atuais baseiam-se na escada analgésica da Organização Mundial da Saúde (OMS), que pode ser complementada com radioterapia, radiofármacos e tratamentos complementares e alternativos, podendo-se atingir um alívio da dor em até 80% dos doentes. Novas terapêuticas estão a ser estudadas, como os fármacos contra o fator de crescimento neuronal (NGF) e os agonistas dos recetores canabinoides, que podem vir a tornar-se particularmente relevantes no futuro e proporcionar uma melhor qualidade de vida aos doentes resistentes à terapêutica opioide.

Palavras-chave: Dor. Cancro metastático. Terapêutica. Analgesia.

Abstract

Cancer is a major health problem worldwide with a rapidly increasing prevalence. Pain is a significant co-morbidity experienced in a complex manner by patients with metastatic lesions. The classic approach with opioid drugs regimens appears to be insufficient to achieve adequate pain control due to the complex mechanisms involved in the genesis and maintenance of cancer pain. Current treatments follow the WHO analgesic ladder, which may be complemented with radiotherapy, radiopharmaceuticals and complementary and alternative medicines, and may achieve pain relief in up to 80% of the patients. New drugs such as anti-nerve growth factor (NGF) drugs and cannabinoid receptor agonists, are being studied and may become particularly relevant in the future and provide a better quality of life to patients resistant to opioid drugs regimen.

Key-word: Pain. Metastatic cancer. Management. Analgesia.

Correspondência:

*Joana Ferreira-Gomes,
E-mail: jogomes@med.up.pt

Data de receção: 06-05-2020
Data de aceitação: 19-05-2020
DOI: 10.24875/Dor.M20000002

Disponível online: 15-02-2021
DOR: 2021;28(1):3-12
www.dor.pt

0872-4814/© 2020 Associação Portuguesa para o Estudo da Dor. Postado por Permanyer. Este é um artigo open access sob a licença CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

Introdução

A doença oncológica é um grave problema de saúde que afeta cerca de 12,7 milhões de pessoas em todo o mundo, sendo responsável por cerca de 7,6 milhões de mortes¹⁻⁵. Com a tendência de crescimento e envelhecimento da população mundial, prevê-se que a prevalência do cancro e a sua mortalidade quase duplicarão em 2030⁵.

A dor é uma comorbilidade significativa associada ao cancro. A sua prevalência aumenta até 90% em doentes em estádios avançados, nomeadamente com cancro metastático^{1,5-7}. Dentro das diferentes zonas do corpo propensas à metastização, os ossos são um alvo comum nos cancros de mama, próstata, rim e pulmão, o que se torna relevante e pertinente, já que a dor é mais comumente experienciada por doentes com metástases ósseas^{1,2,7-12}. Outros tipos de neoplasias estão também associados ao aparecimento de metástases ósseas e podem ser de particular importância no futuro, particularmente o carcinoma hepatocelular, devido à sua crescente prevalência, e pelo facto de os tratamentos atuais à base de fármacos opioides serem menos eficazes no tratamento da dor nestes doentes¹³.

A dor óssea da doença neoplásica é experienciada pelos doentes de maneira complexa e heterogénea, seja como uma dor contínua, uma dor irruptiva ou ambas¹⁴. A dor contínua é definida como uma dor ligeira a moderada e constante que aumenta ao longo do tempo, enquanto a dor irruptiva é uma dor severa, geralmente súbita, e que pode ocorrer espontaneamente^{2,7,14}. Muitos doentes sentem ambos os tipos de dor com um padrão comum de desenvolvimento. Geralmente sentem uma dor ligeira contínua que agrava com o tempo, intercalada com episódios de dor irruptiva, que são normalmente sobrepostos ao padrão basal e aparecem mais tardiamente^{2,3,5,15}.

A abordagem clássica com terapêutica opioide parece ser insuficiente para alcançar um controlo adequado da dor¹⁶. De facto, o tratamento com medicamentos opioides apresenta inúmeros efeitos adversos e uma diminuição da eficácia aquando do tratamento crónico⁵. Isto provavelmente estará relacionado com a multiplicidade de mecanismos implicados na génese e manutenção da dor oncológica, cujo conhecimento pode alterar a visão atual sobre as abordagens terapêuticas para este tipo de dor.

Tratamentos atuais

A escada analgésica da OMS

A escada analgésica da OMS é a principal ferramenta que fornece diretrizes para o uso de fármacos no

controlo da dor em várias situações, incluindo a dor oncológica metastática. Usando essa estratégia, o alívio da dor pode ser alcançado em até 80% dos doentes^{17,18}. No entanto, ainda há muitos doentes que não atingem o alívio completo da dor, especialmente aqueles que experienciam episódios de dor irruptiva¹⁷. Este método baseia-se numa escada de três degraus usada de acordo com os sintomas de dor do doente. A progressão através dos diferentes degraus ocorre quando o alívio da dor não é alcançado com a etapa anterior. A primeira etapa consiste no uso de analgésicos não opioides, como anti-inflamatórios não-esteroides (AINE) e paracetamol, e analgésicos tópicos para doentes com dor ligeira. A segunda etapa, utilizada em doentes com dor moderada, compreende o uso de opioides fracos (como codeína ou hidrocodona) e outros agonistas do recetor μ , como o tramadol. No topo da escada, a OMS recomenda o uso de opioides fortes, como a morfina, a buprenorfina ou o fentanilo, de forma a proporcionar alívio da dor em doentes com dor severa^{16,18-22}. Mais recentemente, foi proposto um quarto degrau na etapa, baseada em técnicas de intervenção para alcançar o alívio da dor²³. Esta consiste na utilização de técnicas invasivas, como a analgesia intratecal, bloqueio regional de nervos e neurolise. A analgesia intratecal é uma abordagem terapêutica importante para doentes que não respondem aos passos anteriores¹. A morfina é o opioide mais comumente usado e mostra uma redução significativa nos valores das escalas de dor com efeitos colaterais significativamente menores em comparação com a administração intravenosa^{1,24}. Além disso, os anestésicos locais podem ser usados por via intratecal, melhorando o controlo da dor e reduzindo a dose de opioide necessária para obter analgesia, sendo a bupivacaína a mais frequentemente usada devido ao seu perfil de segurança e eficácia²⁴. Outra abordagem é a injeção local de anestésicos que inibem os canais de sódio nos nervos periféricos, causando consequentemente o bloqueio dos nervos pela inibição da geração e propagação de potenciais de ação²⁴. A lidocaína, bupivacaína e ropivacaína são os anestésicos locais mais utilizados nesta metodologia. Tanto a ropivacaína quanto a bupivacaína apresentam melhor bloqueio diferencial sensitivo-motor, maior tempo de ação e menor toxicidade, sendo a ropivacaína a que apresenta menor cardiotoxicidade²⁴. Por outro lado, a lidocaína tem início rápido, mas apresenta menor duração de ação e maior toxicidade²⁴. O bloqueio neurolítico pode ser efetuado quimicamente com o uso de etanol e fenol ou através de ablação por radiofrequência e crioablação^{24,25}. No entanto, o etanol e o fenol são raramente usados, pois podem causar uma importante

lesão vascular. O mecanismo de ação da ablação por radiofrequência não é bem conhecido, mas parece reduzir a dor através da destruição térmica das fibras e células nervosas^{24,26}. Este é um procedimento seguro, que demonstra elevada eficácia^{24,26}, mas com uma limitação crítica, pois a margem de ablação não é visível em técnicas de imagem como a tomografia computadorizada²⁵. O mecanismo de ação da crioablação também não é bem compreendido, mas parece estar relacionado com a redução da osteólise e redução da carga tumoral²⁵. A zona de ablação é facilmente identificada após o procedimento de crioablação, sendo que esta técnica está associada a menor dor durante e imediatamente após o procedimento, em comparação com a ablação por radiofrequência²⁵. De forma a conseguir um melhor controlo da dor, as terapias adjuvantes também estão incluídas nesta escada. Os adjuvantes podem ser medicamentos antiepiléticos, antidepressivos ou outros¹⁶ e serão abordados num subcapítulo específico.

Terapias adjuvantes

BISFOSFONATOS

Os bisfosfonatos são tradicionalmente usados para prevenir a perda de massa óssea. Uma vez que a perda de massa óssea está envolvida na dor oncológica metastática, os bisfosfonatos são fármacos que podem reduzir a dor oncológica^{4,16,23,27,28}. Foram descritos dois grupos principais de bisfosfonatos: os de primeira geração e os de última geração¹. Ambos atuam inibindo a função osteoclástica, mas através de dois mecanismos diferentes^{5,22}. Os fármacos de primeira geração, como o clodronato, ligam-se à matriz óssea, são internalizados pelo osteoclasto e metabolizados em produtos citotóxicos, induzindo a apoptose dos osteoclastos¹. Por outro lado, os bisfosfonatos de última geração (isto é, pamidronato, ibandronato, ácido zoledrónico), após serem internalizados pelos osteoclastos, inibem uma enzima chave para a geração de GTPases (enzimas que se ligam e hidrolisam o trifosfato de guanósina) responsáveis pela formação das zonas selantes ou da bordadura em escova¹. Eles também inibem a adenina nucleotídeo translocase mitocondrial (ANT, do inglês *adenine nucleotide translocase*; também conhecida como ADP/ATP (adenosina difosfato/adenosina trifosfato) translocase ou transportador ADP/ATP mitocondrial) dos osteoclastos, levando à sua apoptose^{1,2,7,23}.

Os bisfosfonatos de última geração têm sido usados na última década para o tratamento da dor oncológica metastática e na prevenção de eventos relacionados com

o esqueleto (SRE, do inglês *skeletal related events*), com eficácia demonstrada na redução da dor oncológica⁴. O seu início de ação ocorre por volta da quarta semana, com um pico de ação na 12.^a semana, sendo que o seu efeito é mantido até 96 semanas²⁹. O pamidronato é eficaz na redução da dor oncológica, embora o ácido zoledrónico e o ibandronato demonstrem um efeito mais acentuado²⁷. O ácido zoledrónico é um medicamento injetável, sendo a prática atual a aplicação de uma injeção mensal de 4 mg^{27,30}. Tem uma duração de ação mais longa, tendo sido demonstrado que reduz a dor e a necessidade de drogas analgésicas. Em contraste, o ibandronato pode ser utilizado por via intravenosa ou oral, o que é uma vantagem em comparação com o ácido zoledrónico. No entanto, a sua toma é diária e sua eficácia não está bem documentada³⁰. Alguns estudos demonstraram um perfil não inferior em comparação com o ácido zoledrónico, enquanto outros relataram que o ácido zoledrónico é mais eficaz do que o ibandronato^{1,20,29-31}. A escolha da utilização de qualquer um dos fármacos deverá ser uma decisão compartilhada entre o médico e o doente²⁹. Além da escolha do medicamento a ser utilizado, a história clínica do doente também deve ser tida em consideração. Por exemplo, os bisfosfonatos devem ser utilizados com cautela em doentes com compromisso da função renal, o que é frequentemente observado em doentes idosos (nos quais a dor oncológica é bastante prevalente), e que pode ser exacerbado pelas drogas quimioterápicas usadas. Nesses casos, a dose de bisfosfonatos deve ser ajustada sempre que as taxas de depuração de creatinina estiverem abaixo dos 60 ml/min. Nesse sentido, o ibandronato é uma exceção e pode constituir uma vantagem, já que a redução da sua dose só é necessária para taxas abaixo dos 30 ml/min³⁰.

A complicação mais grave associada aos bisfosfonatos é a osteonecrose da mandíbula^{15,32,33}. Diversos fatores de risco têm sido associados à osteonecrose da mandíbula, tais como sexo feminino, idade avançada, tabaco, hábitos etílicos, procedimentos odontológicos traumáticos, dentaduras mal ajustadas, doença periodontal, anemia, coagulopatia, quimioterapia e imunossupressão³⁰. Portanto, devem ser aplicadas medidas preventivas, especialmente em doentes com fatores de risco. É recomendada uma boa higiene oral e avaliação por um médico dentista antes e a cada três a seis meses durante o tratamento^{2,30}.

DENOSUMAB

A interação recetor ativador do fator nuclear κ B – ligando do recetor ativador do fator nuclear κ B

(RANK-RANKL) é importante na regulação da osteoclastogênese, e a inibição dessa interação pode interromper a osteólise e a destruição óssea induzida pelas metástases ósseas³⁴. A expressão de RANKL tem sido associada à proliferação de tumores sólidos, porque as células tumorais estimulam a atividade osteoclástica, levando à libertação de fatores de crescimento (como o fator de crescimento tecidual β) que estimulam o crescimento do tumor³⁴⁻³⁶. O denosumab é um inibidor do RANKL e, através da inibição dos osteoclastos, reduz a dor associada ao cancro metastático^{4,22}.

Como esperado, o denosumab e os bisfosfonatos são frequentemente comparados. O denosumab liga-se ao RANKL com elevada afinidade, impedindo a sua ligação ao RANK e assim a maturação dos osteoclastos²³. Como resultado, o mecanismo de ação do denosumab na dor oncológica metastática é semelhante ao dos bisfosfonatos, pois ambos interferem na atividade osteoclástica. O denosumab também pode suprimir tumores sólidos, através da redução da expressão do RANKL, e consequente redução da libertação de fatores de crescimento, o que pode reduzir o crescimento do tumor³⁴.

O denosumab é administrado em bólus, por via subcutânea, a cada quatro semanas, ao contrário do ácido zoledrónico, que precisa de ser infundido durante 15 minutos, a cada quatro semanas. A ação do denosumab também é estabelecida mais cedo e é mantida por mais tempo do que a do ácido zoledrónico. Estudos comparativos entre o denosumab e o ácido zoledrónico demonstraram que o denosumab tem um efeito mais acentuado no alívio da dor e no atraso de SRE^{1,23,29,33,36}. O denosumab também parece ser menos afetado pela disfunção renal e, portanto, não é necessária a redução da dosagem nem a monitorização da função renal³⁰. Por outro lado, para evitar efeitos adversos importantes, semelhantes aos do ácido zoledrónico, é recomendado o consumo diário adequado de cálcio e vitamina D para os doentes medicados com denosumab⁵⁰. Além disso, o denosumab também pode causar osteonecrose da mandíbula e hipocalcemia mais frequentemente do que o ácido zoledrónico (osteonecrose da mandíbula: 1,8% para denosumab vs. 1,3% com ácido zoledrónico; hipocalcemia: 13% com denosumab vs. 3-6% com ácido zoledrónico)^{30,33,37}. Assim, embora sejam necessários mais estudos, a relação custo-benefício parece favorecer o uso de bisfosfonatos²⁷.

FÁRMACOS ANTIDEPRESSIVOS E ANTIEPILÉTICOS

A dor neuropática é uma consequência da disfunção ou lesão do sistema somatossensitivo e está presente

em 19-39% dos doentes com cancro metastático³⁸. A ação dos opiáceos para o alívio deste tipo de dor é apenas parcial, sendo necessário medicamentos específicos para um tratamento mais adequado³⁸. Assim, para se conseguir um melhor controlo, tanto dos componentes neuropáticos como inflamatórios da dor oncológica, deve haver associação de terapias adjuvantes aos opiáceos. O componente neuropático é habitualmente tratado com recurso a medicamentos antiepiléticos (como a pregabalina e gabapentina) e/ou antidepressivos (amitriptilina, mirtazapina, imipramina ou outros)^{1,39}.

Os antiepiléticos inibem os canais de cálcio no corno dorsal da medula espinhal e, consequentemente, inibem a transdução de sinal¹. Verificou-se que a pregabalina reduz a dor neuropática e permite uma redução na dosagem de morfina^{15,38}. No entanto, isto não é consistente com outros estudos em humanos que não observaram este efeito com a pregabalina⁴⁰. Outros estudos também descreveram o efeito da gabapentina na redução da dor oncológica neuropática^{2,7,15}.

Os antidepressivos atuam inibindo a recaptção de serotonina e de noradrenalina no sistema nervoso central (SNC). Portanto, através destes fármacos, a atividade desses neurotransmissores é aumentada, consequentemente modulando, através de vias inibitórias descendentes, a transmissão da dor e assim diminuindo a percepção de dor pelo doente^{17,39}.

O uso separado de fármacos antiepiléticos, antidepressivos ou morfina resulta num controlo inadequado da dor neuropática, já que a dosagem máxima de cada medicamento é limitada por efeitos colaterais relevantes. Curiosamente, a adição de um medicamento antiepilético ou um antidepressivo à morfina resulta num melhor controlo da dor, com menos efeitos colaterais³⁹. Estudos recentes mostraram que a associação de baixas doses dos três fármacos tem um efeito maior na redução da dor sem efeitos adversos graves³⁹. No entanto, são necessários mais estudos sobre a combinação desses três medicamentos, já que o tratamento do componente neuropático com este esquema parece ser promissor no controlo da dor oncológica.

Radioterapia

A radioterapia tem sido descrita como um tratamento eficaz para a dor oncológica desde a década de 1930. É a principal terapêutica para o tratamento paliativo da dor provocada pela metastização óssea¹⁸. A radioterapia é capaz de destruir as células tumorais, o que diminui a inflamação e a dor consequente, e pode

também promover a ossificação de lesões líticas⁴¹. A radioterapia pode ser usada de forma isolada ou em combinação com a cirurgia ou quimioterapia¹⁸. Pode ser administrada numa fração única, geralmente de 8 Gray (Gy) ou frações múltiplas com doses menores (5 dias de 4 Gy ou 23 dias de 2 Gy), sendo esta última descrita como mais eficaz e com menos fraturas patológicas^{1,2,28}. Os tratamentos podem ser repetidos e não foi observada uma toxicidade a nível espinhal aumentada^{20,41}. Estão disponíveis diferentes tipos de radioterapia, tais como a radioterapia convencional ou radiação por feixe externo (EBRT), a radioterapia estereotáxica corporal (SBRT), a radioterapia externa a metade do corpo (*Hemi-Body Irradiation* [HBI]) e o uso de radiofármacos. Até 85% dos doentes tratados com a radioterapia convencional podem sentir alívio da dor e, de facto, a maioria dos centros envolvidos relatou alívio da dor em 60% dos doentes^{1,2,19,20,42}. Contudo, o alívio completo da dor só é alcançado em 23-35% dos doentes tratados¹⁸. A eficácia da SBRT é semelhante à da radioterapia convencional, mas enquanto a SBRT permite uma distribuição localizada de radiação com menos efeitos adversos e menor necessidade de repetição dos tratamentos, a radioterapia convencional é menos dispendiosa^{19,20,42}. São necessários estudos de custo-eficácia para se perceber qual poderá ser a melhor abordagem radioterápica. A HBI é rápida e eficaz no alívio da dor, mas à custa de uma toxicidade significativa, que pode ser aguda (síndrome aguda da radiação) ou subaguda (toxicidade hematológica e pulmonar)⁴³. A utilização de antieméticos e fluídos é importante para atenuar esses efeitos. Uma nova tecnologia de tomoterapia helicoidal permite uma HBI mais segura (HBI de dose única [SD-HBI]) sem a necessidade de medicação preventiva⁴³. No entanto, o estudo em que isso foi observado tem uma amostra pequena e mais estudos são por isso necessários para esclarecer como a SD-HBI pode ser aplicada no tratamento da dor oncológica⁴³.

Radiofármacos

Os medicamentos radiofármacos representam uma alternativa ao tratamento paliativo da dor oncológica. São administrados sistemicamente após confirmação da presença de metástases ósseas por cintigrafia óssea⁴⁴. A sua ação ocorre através da emissão de radiação para regiões com metástases ósseas, uma vez que estas são locais com intensa atividade metabólica óssea (atividade osteoblástica e osteoclástica)¹⁹. A ação dos radiofármacos está principalmente

circunscrita a esses locais de elevada atividade, com pouca interferência na fisiologia normal do osso. Contudo, recomenda-se a contagem de células sanguíneas antes do tratamento para excluir eventuais citopenias^{19,32}.

Existem dois tipos de radiofármacos. O primeiro grupo de fármacos emite radiação β estando incluídos neste grupo o estrôncio-89 (Sr-89), o samário-153 (Sm-153) e o rênio-186 (Re-186). O segundo grupo de fármacos, recentemente descoberto, usa partículas α e consiste em rádio-223 (Ra-223)¹⁹. Embora os medicamentos radiofarmacêuticos não sejam frequentemente usados para tratar a dor oncológica, a sua eficácia está bem descrita. A falta de experiência e o receio de efeitos adversos sérios, particularmente a mielotoxicidade, podem explicar o uso escasso desta terapêutica¹⁹. De facto, a mielotoxicidade pode ser grave, mas é frequentemente reversível e poucos doentes necessitam de assistência médica^{19,45}.

Todos os emissores de radiação β têm um efeito marcado no tratamento paliativo da dor e demonstram eficácias equivalentes²⁰. Considerando a duração mediana da resposta à dor, o Sr-89 parece ter ação mais longa (até seis meses sem dor), seguida pelo Sa-153 (até quatro meses de resposta) e Re-186 (até seis semanas)¹⁹. O período de latência entre a administração e o início da ação parece ser menor para medicamentos com menor duração de ação na dor (Re-186: duas semanas; Sa-153 e Sr-89: 28 dias). A taxa de resposta, no entanto, foi semelhante para todos os fármacos (cerca de 70-80%), com uma resposta ligeiramente melhor, obtida com o Sa-153 (especialmente em metástases mistas)^{1,19,37,44-46}. No entanto, não foram observadas diferenças estatisticamente significativas entre estes radiofármacos, bem como nenhuma melhoria na sobrevida dos doentes^{19,20}.

O recém-descoberto Ra-223 (uma partícula α) parece apresentar um melhor perfil como radiofármaco. Além da sua ação no tratamento paliativo da dor, o Ra-223 foi associado a uma melhoria na sobrevida de cerca de três meses, menor mielotoxicidade (apenas foi reportada uma toxicidade ligeira) e excreção intestinal^{19,32,37}. O alívio da dor foi relatado na primeira semana e foi mantido por oito semanas em 60% dos doentes¹⁹. No entanto, apesar dos resultados preliminares serem muito favoráveis, mais estudos são necessários para garantir a segurança e eficácia do Ra-223.

Os radiofármacos apresentam uma vantagem importante no tratamento de lesões múltiplas, comparativamente à radioterapia convencional. Para além disso, permitem uma administração mais fácil e a possibilidade

de combinação com quimioterapia e/ou radioterapia. Os doentes com fraturas patológicas, compressão iminente da medula espinhal, expectativa de vida menor do que quatro semanas (o seu efeito terapêutico tem uma latência importante após a administração¹⁹) e comprometimento da função renal (os fármacos β -emissores são excretados pelo rim) são maus candidatos para esta abordagem terapêutica². No entanto, existem apenas duas contraindicações absolutas para o uso destas terapias: a gravidez e a amamentação^{1,2,20}.

A quimiossensibilização é uma maneira possível de potenciar o efeito dos radiofármacos, fazendo com que as células tumorais se tornem mais suscetíveis a danos radioativos sem adicionar efeitos adversos significativos²⁰. Também foi observado que o uso de bisfosfonatos em associação com radiofármacos fornece uma resposta melhor do que o uso isolado de qualquer um dos fármacos^{19,20}.

A maioria dos estudos sobre radiofármacos foi realizada em doentes com cancro da próstata metastático³⁶. A eficácia dos medicamentos radiofarmacêuticos no alívio da dor no cancro da mama, pulmão e rim não foi bem estabelecida devido a resultados discordantes^{44,47}. Assim, serão necessários mais estudos para perceber melhor o seu potencial uso nesses doentes.

Cirurgia

Como descrito anteriormente, o local mais comum de metástases é a coluna vertebral, pelo que, neste caso, a cirurgia é uma abordagem alternativa para o tratamento da dor localizada causada pelo cancro metastático. Os avanços nas técnicas cirúrgicas permitem a descompressão da medula espinhal, reconstrução e estabilização da coluna num único procedimento. Dor intratável, compressão espinhal relevante e progressão após radioterapia são as principais indicações para cirurgia⁴⁸. No entanto, os riscos da cirurgia não são negligenciáveis e os doentes devem ser cuidadosamente selecionados, para que os benefícios da cirurgia superem os seus riscos⁴⁹⁻⁵². Num estudo realizado em doentes com metástases vertebrais, a redução da dor após a cirurgia variou entre 45 e 97% e foi mantida por 12 meses⁵². No entanto, noutro estudo, 70-90% dos doentes ainda tinham dor pós-operatória ligeira⁵¹. Os estudos indicam que a cirurgia é mais eficaz do que a radioterapia na redução da dor^{50,52}. Os doentes também demonstram uma recuperação mais rápida e melhor com cirurgia do que com radioterapia, recuperando a capacidade de marcha (62% de cirurgia vs. 19% de radioterapia)

ou mantendo o seu estado de deambulação (94% de cirurgia vs. 74% de radioterapia)⁵². No entanto, devem ser cuidadosamente ponderadas possíveis complicações de forma a evitar a morbilidade e mortalidade relacionadas com a cirurgia. Os doentes com distúrbios hemorrágicos ou fraturas instáveis não são candidatos à cirurgia¹. Além disso, a presença de sinais neurológicos e a incapacidade dos doentes para se colocarem em decúbito ventral são contraindicações relativas, e apenas casos selecionados podem ser submetidos à intervenção cirúrgica¹. A expectativa de vida, a elevada carga de doença sistémica, cirurgias anteriores da coluna vertebral e o estado clínico geral (como o estado cardiopulmonar) dos doentes também são fatores importantes a serem considerados⁵⁰.

As técnicas de cimentação vertebral são procedimentos cirúrgicos minimamente invasivos e consistem na vertebroplastia e cifoplastia. Têm sido usados para tratar lesões metastáticas que causam fraturas por compressão e consequente dor intratável¹. A vertebroplastia é guiada por imagem e consiste na injeção de cimento ósseo nas vértebras^{1,2,28}. O extravasamento de cimento é a complicação mais comum e ocorre em até 2% dos doentes¹. A cifoplastia foi desenvolvida para superar este problema^{1,2,18}, e consiste na inserção de um dispositivo em balão que é então insuflado, restaurando o corpo vertebral e permitindo uma injeção gradual de cimento^{1,18,26,28,42,48}.

Em conclusão, a cirurgia é uma abordagem alternativa para doentes criteriosamente selecionados. A sua eficácia na redução da dor oncológica metastática faz com que seja uma importante terapia a considerar.

Medicinas alternativas/complementares

Como mencionado anteriormente, o tratamento da dor oncológica baseia-se principalmente na escada analgésica da OMS. Os opioides fortes são o último degrau desta escada e não estão isentos de efeitos adversos graves (isto é, obstipação, retenção urinária e depressão respiratória), o que limita a sua dosagem e consequentemente diminui a sua eficácia^{24,53}. Além disso, os fármacos opioides podem induzir hiperalgesia através da estimulação de ciclo-oxigenase-2 (COX-2) e outras vias, particularmente em doentes que necessitam de doses elevadas desses medicamentos. Para além disso também podem estar associados a uma progressão mais rápida do tumor e menor sobrevida global⁵³. Como resultado, as abordagens terapêuticas adjuvantes, como a medicina complementar e alternativa (MCA), podem ser úteis no tratamento da dor oncológica.

A MCA é descrita como não invasiva e, na maioria das vezes, livre de efeitos adversos. Têm sido estudadas diversas técnicas de MCA no contexto da dor oncológica, no entanto, os dados disponíveis são limitados⁵⁴. A eficácia da massagem terapêutica tem sido controversa. A maioria dos estudos sugere que a massagem pode ter um efeito benéfico na dor com uma duração limitada de 16-18 horas, enquanto outros afirmam que a massagem não tem benefício na redução da dor oncológica⁵⁵. Contudo, os doentes sentem-se mais relaxados e com melhor humor, o que pode alterar a forma como percebem a sua dor^{2,17,23,55}. A acupuntura parece não ter eficácia na dor oncológica quando aplicada sozinha, embora seja observado um efeito sinérgico quando utilizada em associação com terapia medicamentosa clássica, permitindo um melhor controlo da dor⁵⁴. A evidência disponível sustenta o uso da acupuntura aliado à terapia medicamentosa, mas não a acupuntura mas não a acupuntura como terapia isolada⁵⁴.

As intervenções psicoeducacionais também são técnicas úteis e estão associadas a uma redução dos níveis de dor. A intervenção psicossocial e/ou educacional pode ser usada separadamente, sendo alcançados efeitos moderados⁵⁴. No entanto, quando usadas em conjunto, o seu efeito é ainda maior, o que explica o facto da combinação dessas técnicas ser recomendada^{17,23}. Outros estudos indicam que a musicoterapia, a reflexologia e a fitoterapia chinesa também podem reduzir a dor oncológica⁵⁴. Outras terapias, como *Sangu Decoction*, licopeno, *Qi Gong*, *Reiki*, terapia homeopática e estimulação elétrica nervosa transcutânea, poderão também ser benéficas na dor oncológica, embora muito poucos estudos estejam disponíveis para cada uma delas que permitam avaliar criteriosamente a sua eficácia^{2,45,56}.

Apesar do seu aparente efeito benéfico na dor oncológica, os níveis de evidência para cada terapia alternativa/complementar ainda são baixos devido a estudos de pequena dimensão, elevada heterogeneidade e elevado risco de enviesamento. Portanto, estas terapias poderão não ser recomendadas numa medicina baseada na evidência.

Tratamentos futuros

Devido à multiplicidade de mecanismos envolvidos na dor oncológica, estão a ser investigadas várias estratégias terapêuticas. Neste artigo focamos os tratamentos futuros mais promissores e atraentes.

Canabinoides

Está bem estabelecido que os canabinoides podem aliviar a dor aguda, crónica e neuropática através dos seus efeitos antinociceptivos e anti-inflamatórios. No entanto, efeitos adversos importantes no SNC limitam o seu uso na prática atual⁵⁷. Os canabinoides atuam em dois recetores diferentes: CB1 e CB2. Apesar de proporcionarem um alívio adequado da dor, os agonistas canabinoides mais antigos também causam sérios efeitos psicoativos (como catalepsia), uma vez que atuam em ambos os recetores⁵⁷. Entretanto, descobriu-se que estes efeitos são mediados pelos recetores CB1, mas não pelos CB2, tornando os agonistas seletivos de CB2 mais interessantes no tratamento da dor^{57,58}.

Foram estudados dois agonistas seletivos de CB2, o AM1241 e o JWH015^{57,58}. Em modelos animais de cancro metastático, tanto a administração aguda como crónica de agonistas de CB2 diminuiu a dor espontânea e a evocada ao 14.º dia após a indução do modelo^{2,57,58}. No entanto, foi observada uma resposta mais reduzida após o 10.º dia de administração crónica, o que pode sugerir um efeito de tolerância^{57,58}. O recetor CB2 está presente em várias células associadas à resposta imune (isto é, células B, células T, macrófagos e monócitos)¹⁷, em osteoclastos e em várias áreas do SNC (cerebelo, córtex e tronco cerebral)⁵⁷. Acredita-se que a ação dos agonistas do CB2 sobre as células imunes seja responsável pela redução da dor², através da inibição da produção e libertação de citocinas, reduzindo drasticamente o ambiente inflamatório associado à dor oncológica⁵⁸. De facto, as citocinas são capazes de regular positivamente o NGF e também podem ativar direta e indiretamente fibras nociceptivas, esta última através do aumento de aminas simpáticas e prostanoídes⁵⁷. Para além disso, as citocinas pró-nociceptivas (interleucina-1 e interleucina-6) podem ser responsáveis pela sensibilização central devido a alterações na medula espinhal, pelo que contrabalançar a sua produção será vantajoso para o alívio da dor.

Foi também observada expressão dos recetores CB2 no SNC, que se encontra aumentada na presença de lesão de nervos⁵⁷. Curiosamente, foi verificado que o AM1241 e o JWH015 atuam na microglia e nas células perivasculares, reduzindo a hipersensibilidade dos neurónios⁵⁷. No entanto, mais estudos são necessários para esclarecer os efeitos dos agonistas do CB2 no SNC e para estabelecer qual a sua real importância como alvos no tratamento da dor.

Os recetores CB2 também estão presentes nos osteoclastos. A administração crónica de um agonista CB2 está associada à manutenção da integridade óssea, devido ao seu efeito supressor nos osteoclastos e à estimulação dos osteoblastos^{57,58}. Os agonistas do CB2 inibem os osteoclastos, quer diretamente, pela ativação dos recetores CB2, quer indiretamente, pela redução das citocinas inflamatórias que estimulam a atividade osteoclástica^{57,58}. A redução de citocinas inflamatórias também é responsável pela atividade osteoblástica aumentada^{57,58}. A combinação dos mecanismos anteriores resulta na manutenção da integridade óssea, em contraste com os opiáceos atualmente utilizados, o que se torna vantajoso^{57,58}.

Foram feitos alguns estudos envolvendo agonistas de CB2 em modelos animais de cancro da mama, mas existem poucos dados em diferentes modelos de dor oncológica metastática⁵⁸. Embora os resultados preliminares sejam promissores, são necessários estudos adicionais em diferentes modelos animais para esclarecer as ações e mecanismos de ação dos agonistas CB2. Igualmente, também são necessários ensaios clínicos em humanos para avaliar a eficácia deste novo grupo de medicamentos no tratamento paliativo da dor oncológica, a fim de se tornar um regime alternativo aos opiáceos.

Anti-fator de crescimento neuronal e recetor tropomiosina quinase A

Considerando a importância dos mecanismos mediados pelo NGF e pelo seu recetor tropomiosina quinase A (TrkA) na dor oncológica, foram desenvolvidos tratamentos específicos, nomeadamente tanezumab e larotrectinib (ARRY-470).

O tanezumab é um anticorpo monoclonal específico para o NGF (anti-NGF), atualmente em fase III de testes para o tratamento da dor oncológica metastática^{5,59}. Não tem reatividade cruzada com outras neurotrofinas e parece ter efeitos adversos ligeiros a moderados, principalmente relacionados com alterações sensitivas periféricas⁵⁹. A ausência de efeitos adversos graves pode ser explicada pelo facto de o NGF ser significativamente regulado positivamente apenas em estados patológicos. Verificou-se que o tanezumab bloqueia o *sprouting* de fibras nervosas dependente de NGF e impede a ativação dos recetores TrkA, resultando numa redução da dor e/ou num efeito analgésico preventivo¹⁵. O tanezumab é mais eficiente na prevenção do desenvolvimento da dor (40-60% menos dor com tanezumab em modelos animais vs. ratinhos controlo)

e de descargas espontâneas, resultantes da formação de estruturas semelhantes a neuromas, quando a sua administração é precoce e sustentada, do que na redução da dor quando é administrado mais tardiamente (causa redução pequena e não significativa da dor), sugerindo que a eficácia do tanezumab é reduzida após o desenvolvimento de estruturas semelhantes a neuromas^{15,59}. Também foi verificado que a redução da dor foi maior com o tanezumab, comparativamente ao sulfato de morfina (10 mg/kg), mas não foi encontrado nenhum efeito na organização e densidade das fibras nervosas extratumorais. No entanto, o tanezumab não mostra nenhum efeito na progressão da doença^{15,59}.

O ARRY-470 (larotrectinib) é um inibidor seletivo dos recetores de NGF (isto é, inibidor de TrkA) e a inibição periférica destes recetores parece estar associada à redução da dor oncológica¹⁴. O ARRY-470 também inibe o *sprouting* de fibras nervosas e a formação de estruturas semelhantes a neuromas, resultando em menos dor espontânea e evocada em animais tratados vs. animais não tratados¹⁴. No entanto, são necessários mais estudos com ARRY-470 para esclarecer o seu potencial uso no tratamento da dor oncológica^{5,14}.

MicroRNA

Sabe-se que a dor oncológica é vivenciada com grande variabilidade entre os indivíduos, mesmo quando a doença metastática apresenta características semelhantes. Estudos recentes mostraram que variações genéticas entre doentes podem estar na base dessas diferenças. Os microRNA (miRNA), um subtipo de ácido ribonucleico (RNA) não-codificadores, regulam a expressão de diferentes proteínas e mecanismos celulares, tanto em processos normais como patológicos⁶⁰. Descobriu-se que os miRNA modulam as funções nociceptivas e a sensibilidade dos neurónios nos gânglios raquidianos⁶⁰. Como descrito por Bali, et al., múltiplos miRNA são regulados positivamente nos gânglios raquidianos e são responsáveis por amplificar ou inibir a dor oncológica⁶⁰. Curiosamente, o aumento da expressão de três miRNA (miR-1a-3p, miR-34c-5p e miR-370-3p) tem sido associado com aumento da percepção da dor oncológica, sendo que foi observado um aumento em 10 vezes da expressão de miR-1a-3p nos gânglios raquidianos, enquanto o miR-34c-5p e miR-370-3p estavam aumentados em sete vezes⁶⁰.

Em contraste, foi verificado que quando a expressão de outros miRNA é regulada positivamente nos gânglios raquidianos, há uma diminuição da dor oncológica⁶⁰. Estes miRNA agem neutralizando a ação dos

miRNA que amplificam a dor. Por exemplo, o miR-483-3p é um miRNA responsável pela redução da dor em modelos animais e parece contrapor-se à ação do miR-1a-3p⁶⁰.

Atualmente, os miRNA estão a ser estudados para prevenir a angiogénese e o crescimento tumoral nos carcinomas de ovário, mama e próstata^{61,62}. No entanto, a administração de miRNA no osso poderá ser um desafio devido ao pequeno tamanho das partículas, já que elas serão filtradas e excretadas pelo rim, e à impossibilidade de fazer uma administração local, pois os miRNA são suscetíveis à ação das células imunes fagocíticas presentes na corrente sanguínea⁶¹. Para superar estes problemas, os lipossomas PEGilados (polietilenoglicol glicosilados) o atelocolagénio e outros polímeros biodegradáveis podem ser utilizados para aumentar o tamanho da molécula, o que impede a filtração renal, e pode evitar a ação das células imunitárias fagocíticas^{61,62}. De facto, a administração de miRNA com atelocolagénio mostrou-se eficaz no acesso a locais tumorais metastáticos e na prevenção do crescimento de tumores próstáticos em modelos em ratinhos⁶². Assim, no futuro, os miRNA implicados na dor oncológica, em particular o miR-1a-3p, poderão ser abordados como um potencial tratamento para a dor oncológica metastática.

Conclusão

O cancro metastático continua a ser uma condição prevalente sem tratamento eficaz. Considerando a importância crescente desta patologia num futuro próximo, mais estudos nesta área serão de particular interesse. É importante que surjam novas estratégias terapêuticas que abordem as vias específicas da dor oncológica e proporcionem uma melhoria na qualidade de vida dos doentes com cancro metastático.

Bibliografia

- Smith HS. Painful osseous metastases. *Pain Physician*. 2011;14:E373-403.
- Smith HS, Mohsin I. Painful bony metastases. *Korean J Pain*. 2013;26:223-41.
- Jimenez-Andrade JM, Bloom AP, Stake JL, Mantyh WG, Taylor RN, Freeman KT, et al. Pathological sprouting of adult nociceptors in chronic prostate cancer-induced bone pain. *J Neurosci*. 2010;30:14649-56.
- Rizzoli R, Body JJ, Brandi ML, Cannata-Andia J, Chappard D, El Maghraoui A, et al. and International Osteoporosis Foundation Committee of Scientific Advisors Working Group on Cancer-Induced Bone D. Cancer-associated bone disease. *Osteoporos Int*. 2013;24:2929-53.
- Mantyh P. Bone cancer pain: causes, consequences, and therapeutic opportunities. *Pain*. 2013;154 Suppl 1:S54-62.
- Abdelaziz DM, Stone LS, Komarova SV. Osteolysis and pain due to experimental bone metastases are improved by treatment with rapamycin. *Breast Cancer Res Treat*. 2014;143:227-37.
- Jimenez Andrade JM, Mantyh P. Cancer Pain: From the Development of Mouse Models to Human Clinical Trials; in Kruger L and Light AR (eds): *Translational Pain Research: From Mouse to Man*. Boca Raton, FL, 2010.
- Casimiro S, Luis I, Fernandes A, Pires R, Pinto A, Gouveia AG, et al. Analysis of a bone metastasis gene expression signature in patients with bone metastasis from solid tumors. *Clin Exp Metastasis*. 2012;29:155-64.
- Tong Z, Luo W, Wang Y, Yang F, Han Y, Li H, et al. Tumor tissue-derived formaldehyde and acidic microenvironment synergistically induce bone cancer pain. *PLoS One*. 2010;5:e10234.
- Peyruchaud O, Leblanc R, David M. Pleiotropic activity of lysophosphatidic acid in bone metastasis. *Biochim Biophys Acta*. 2013;1831:99-104.
- Maccauro G, Spinelli MS, Mauro S, Perisano C, Graci C, Rosa MA. Physiopathology of spine metastasis. *Int J Surg Oncol*. 2011;2011:107969.
- Kakhki VR, Anvari K, Sadeghi R, Mahmoudian AS, Torabian-Kakhki M. Pattern and distribution of bone metastases in common malignant tumors. *Nucl Med Rev Cent East Eur*. 2013;16:66-9.
- Longo V, Brunetti O, D'Oronzo S, Ostuni C, Gatti P, Silvestris F. Bone metastases in hepatocellular carcinoma: an emerging issue. *Cancer Metastasis Rev*. 2014;33:333-42.
- Lozano-Ondoua AN, Symons-Liguori AM, Vanderah TW. Cancer-induced bone pain: Mechanisms and models. *Neurosci Lett*. 2013;557 Pt A:52-9.
- Mantyh WG, Jimenez-Andrade JM, Stake JL, Bloom AP, Kaczmarek MJ, Taylor RN, et al. Blockade of nerve sprouting and neurite formation markedly attenuates the development of late stage cancer pain. *Neuroscience*. 2010;171:588-98.
- Ibrahim T, Mercatali L, Amadori D. A new emergency in oncology: Bone metastases in breast cancer patients (Review). *Oncol Lett*. 2013;6:306-310.
- Raphael J, Ahmedzai S, Hester J, Urch C, Barrie J, Williams J, et al. Cancer pain: part 1: Pathophysiology; oncological, pharmacological, and psychological treatments: a perspective from the British Pain Society endorsed by the UK Association of Palliative Medicine and the Royal College of General Practitioners. *Pain Med*. 2010;11:742-64.
- Kaloustian PE, Yurter A, Etame AB, Vrionis FD, Sciubba DM, Gokaslan ZL. Palliative strategies for the management of primary and metastatic spinal tumors. *Cancer Control*. 2014;21:140-3.
- Goyal J, Antonarakis ES. Bone-targeting radiopharmaceuticals for the treatment of prostate cancer with bone metastases. *Cancer Lett*. 2012;323:135-46.
- Paes FM, Serafini AN. Systemic metabolic radiopharmaceutical therapy in the treatment of metastatic bone pain. *Semin Nucl Med*. 2010;40:89-104.
- Li CG, Huang XE, Li Y, Lu YY. Clinical observations on safety and efficacy of OxyContin(R) administered by rectal route in treating cancer related pain. *Asian Pac J Cancer Prev*. 2011;12:2477-8.
- Muralidharan A, Smith MT. Pathobiology and management of prostate cancer-induced bone pain: recent insights and future treatments. *Inflammopharmacology*. 2013;21:339-63.
- Buga S, Sarria JE. The management of pain in metastatic bone disease. *Cancer Control*. 2012;19:154-66.
- Cope DK, Zhao Z. Interventional management for cancer pain. *Curr Pain Headache Rep*. 2011;15:237-43.
- Callstrom MR, Dupuy DE, Solomon SB, Beres RA, Littrup PJ, Davis KW, et al. Percutaneous image-guided cryoablation of painful metastases involving bone: multicenter trial. *Cancer*. 2013;119:1033-41.
- Zheng L, Chen Z, Sun M, Zeng H, Zuo D, Hua Y, et al. A preliminary study of the safety and efficacy of radiofrequency ablation with percutaneous kyphoplasty for thoracolumbar vertebral metastatic tumor treatment. *Med Sci Monit*. 2014;20:556-63.
- Aapro MS, Coleman RE. Bone health management in patients with breast cancer: current standards and emerging strategies. *Breast*. 2012;21:8-19.
- Araujo JL, Veiga JC, Figueiredo EG, Barboza VR, Daniel JW, Panagopoulos AT. Management of metastatic spinal column neoplasms--an update. *Rev Col Bras Cir*. 2013;40:508-14.
- Barrett-Lee P, Casbard A, Abraham J, Hood K, Coleman R, Simmonds P, et al. Oral ibandronic acid versus intravenous zoledronic acid in treatment of bone metastases from breast cancer: a randomised, open label, non-inferiority phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2014;15:114-22.
- Vassiliou V. Management of metastatic bone disease in the elderly with bisphosphonates and receptor activator of NF- κ B ligand inhibitors: effectiveness and safety. *Clin Oncol (R Coll Radiol)*. 2013;25:290-7.
- Young J, Nickman NA, Biskupiak JE, Barney RB, Gaffney DK, Namjoshi M, et al. Characterization of clinical course and usual care patterns in female metastatic breast cancer patients treated with zoledronic acid. *Breast*. 2013;22:495-503.
- El-Amm J, Freeman A, Patel N, Aragon-Ching JB. Bone-targeted therapies in metastatic castration-resistant prostate cancer: evolving paradigms. *Prostate Cancer*. 2013;2013:210686.
- Saylor PJ. Bone targeted therapies for the prevention of skeletal morbidity in men with prostate cancer. *Asian J Androl*. 2014;16:341-7.
- McGrath EE. OPG/RANKL/RANK pathway as a therapeutic target in cancer. *J Thorac Oncol*. 2011;6:1468-73.
- Gruber R. Reader's digest of the pathophysiology of bone metastases. *Wien Med Wochenschr*. 2012;162:370-3.
- Saylor PJ, Lee RJ, Smith MR. Emerging therapies to prevent skeletal morbidity in men with prostate cancer. *J Clin Oncol*. 2011;29:3705-14.
- Autio KA, Scher HI, Morris MJ. Therapeutic strategies for bone metastases and their clinical sequelae in prostate cancer. *Curr Treat Options Oncol*. 2012;13:174-88.

38. Sjolund KF, Yang R, Lee KH, Resnick M. Randomized study of pregabalin in patients with cancer-induced bone pain. *Pain Ther.* 2013;2:37-48.
39. Nishihara M, Arai YC, Yamamoto Y, Nishida K, Arakawa M, Ushida T, et al. Combinations of low-dose antidepressants and low-dose pregabalin as useful adjuvants to opioids for intractable, painful bone metastases. *Pain Physician.* 2013;16:E547-52.
40. Mercadante S, Porzio G, Aielli F, Ferrera P, Codipietro L, et al. The effects of low doses of pregabalin on morphine analgesia in advanced cancer patients. *Clin J Pain.* 2013;29:15-9.
41. Yu HH, Tsai YY, Hoffe SE. Overview of diagnosis and management of metastatic disease to bone. *Cancer Control.* 2012;19:84-91.
42. Dunning EC, Butler JS, Morris S. Complications in the management of metastatic spinal disease. *World J Orthop.* 2012;3:114-21.
43. Furlan C, Trovo M, Drigo A, Capra E, Trovo MG. Half-body irradiation with tomotherapy for pain palliation in metastatic breast cancer. *J Pain Symptom Manage.* 2014;47:174-80.
44. Skora T, Kowalska T, Zawila K. Effectiveness of radioisotope therapy in bone metastases, based on personal experience. *Contemp Oncol (Pozn).* 2012;16:201-5.
45. Petersen LJ, Lund L, Jonler M, Jakobsen M, Abrahamsen J. Samarium-153 treatment of bone pain in patients with metastatic prostate cancer. *Dan Med Bull.* 2010;57:A4154.
46. Gallicchio R, Giacomobono S, Nardelli A, Pellegrino T, Simeon V, Gattozzi D, et al. Palliative treatment of bone metastases with samarium-153 EDTMP at onset of pain. *J Bone Miner Metab.* 2014;32:434-40.
47. Christensen MH, Petersen LJ. Radionuclide treatment of painful bone metastases in patients with breast cancer: a systematic review. *Cancer Treat Rev.* 2012;38:164-71.
48. Moliterno J, Veselis CA, Hershey MA, Lis E, Laufer I, Bilsky MH. Improvement in pain after lumbar surgery in cancer patients with mechanical radiculopathy. *Spine J.* 2014;14:2434-9.
49. Plancarte R, Guajardo J, Meneses-Garcia A, Hernandez-Porras C, Chejne-Gomez F, Medina-Santillan R, et al. Clinical benefits of femoroplasty: a nonsurgical alternative for the management of femoral metastases. *Pain Physician.* 2014;17:227-34.
50. Kimball J, Kusnezov NA, Pezeshkian P, Lu DC. Minimally invasive surgical decompression for lumbar spinal metastases. *Surg Neurol Int.* 2013;4:78.
51. Walter J, Reichart R, Waschke A, Kalff R, Ewald C. Palliative considerations in the surgical treatment of spinal metastases: evaluation of posterolateral decompression combined with posterior instrumentation. *J Cancer Res Clin Oncol.* 2012;138:301-10.
52. Quan GM, Vital JM, Aurouer N, Obeid I, Palussiere J, Diallo A, Pointillart V. Surgery improves pain, function and quality of life in patients with spinal metastases: a prospective study on 118 patients. *Eur Spine J.* 2011;20:1970-8.
53. Zylla D, Gourley BL, Vang D, Jackson S, Boatman S, Lindgren B, et al. Opioid requirement, opioid receptor expression, and clinical outcomes in patients with advanced prostate cancer. *Cancer.* 2013;119:4103-10.
54. Bao Y, Kong X, Yang L, Liu R, Shi Z, Li W, et al. Complementary and alternative medicine for cancer pain: an overview of systematic reviews. *Evid Based Complement Alternat Med.* 2014;2014:170396.
55. Jane SW, Chen SL, Wilkie DJ, Lin YC, Foreman SW, Beaton RD, et al. Effects of massage on pain, mood status, relaxation, and sleep in Taiwanese patients with metastatic bone pain: a randomized clinical trial. *Pain.* 2011;152:2432-42.
56. Deng B, Jia LQ, Gao FY, Cui J, Li H. Effect of Sangu Decoction () on metastatic bone destruction in rats with mammary cancer. *Chin J Integr Med.* 2012;18:304-7.
57. Lozano-Ondoua AN, Wright C, Vardanyan A, King T, Largent-Milnes TM, Nelson M, et al. A cannabinoid 2 receptor agonist attenuates bone cancer-induced pain and bone loss. *Life Sci.* 2010;86:646-53.
58. Lozano-Ondoua AN, Hanlon KE, Symons-Liguori AM, Largent-Milnes TM, Havelin JJ, Ferland HL, 3rd, et al. Disease modification of breast cancer-induced bone remodeling by cannabinoid 2 receptor agonists. *J Bone Miner Res.* 2013;28:92-107.
59. Kumar V, Mahal BA. NGF - the TrkA to successful pain treatment. *J Pain Res.* 2012;5:279-87.
60. Bali KK, Selvaraj D, Satagopam VP, Lu J, Schneider R, Kuner R. Genome-wide identification and functional analyses of microRNA signatures associated with cancer pain. *EMBO Mol Med.* 2013;5:1740-58.
61. Broderick JA, Zamore PD. MicroRNA therapeutics. *Gene Ther.* 2011;18:1104-10.
62. Takeshita F, Patrawala L, Osaki M, Takahashi RU, Yamamoto Y, Kosaka N, et al. Systemic delivery of synthetic microRNA-16 inhibits the growth of metastatic prostate tumors via downregulation of multiple cell-cycle genes. *Mol Ther.* 2010;18:181-7.