



**KNOW  
CANCER-RELATED  
PAIN**

**COMPRENDRE  
LA DOULEUR  
CANCÉREUSE**

# Objectifs d'apprentissage

- À la fin de ce module, les participants seront en mesure de :
  - Parler des définitions, de la prévalence et des causes de la douleur cancéreuse
  - Comprendre le fardeau du patient causé par la douleur cancéreuse
  - Expliquer les mécanismes pathophysiologiques de la douleur cancéreuse
  - Décrire les mécanismes, les avantages et les effets indésirables de plusieurs traitements pharmacologiques de la douleur cancéreuse
  - Sélectionner des stratégies pharmacologiques et autres appropriées pour le soulagement de la douleur cancéreuse

# Table des matières

- Définitions du cancer et de la douleur liée au cancer
- Quelles sont les causes de la douleur liée au cancer?
- Dans quelle mesure la douleur liée au cancer est-elle répandue?
- Quel est le fardeau de la douleur liée au cancer pour le patient?
- Comment la douleur liée au cancer est-elle évaluée et gérée?

# Définitions

- **Douleur nociceptive**
  - Douleur provenant de dommages réels ou possibles des tissus non neuraux; elle est due à l'activation des récepteurs nociceptifs
  - En cas de cancer, elle implique probablement des interactions dynamiques et une diaphonie entre le cancer et le principal récepteur nociceptif afférent
- **Douleur cancéreuse neuropathique**
  - Toujours combinée à la douleur nociceptive, il s'agit donc d'une douleur mixte
  - Peut être liée au cancer lui-même ou aux effets aigus ou chroniques du traitement du cancer
- **Douleur cancéreuse associée**
  - Liée à un traitement antinéoplasique



# Sous-notification de la douleur cancéreuse

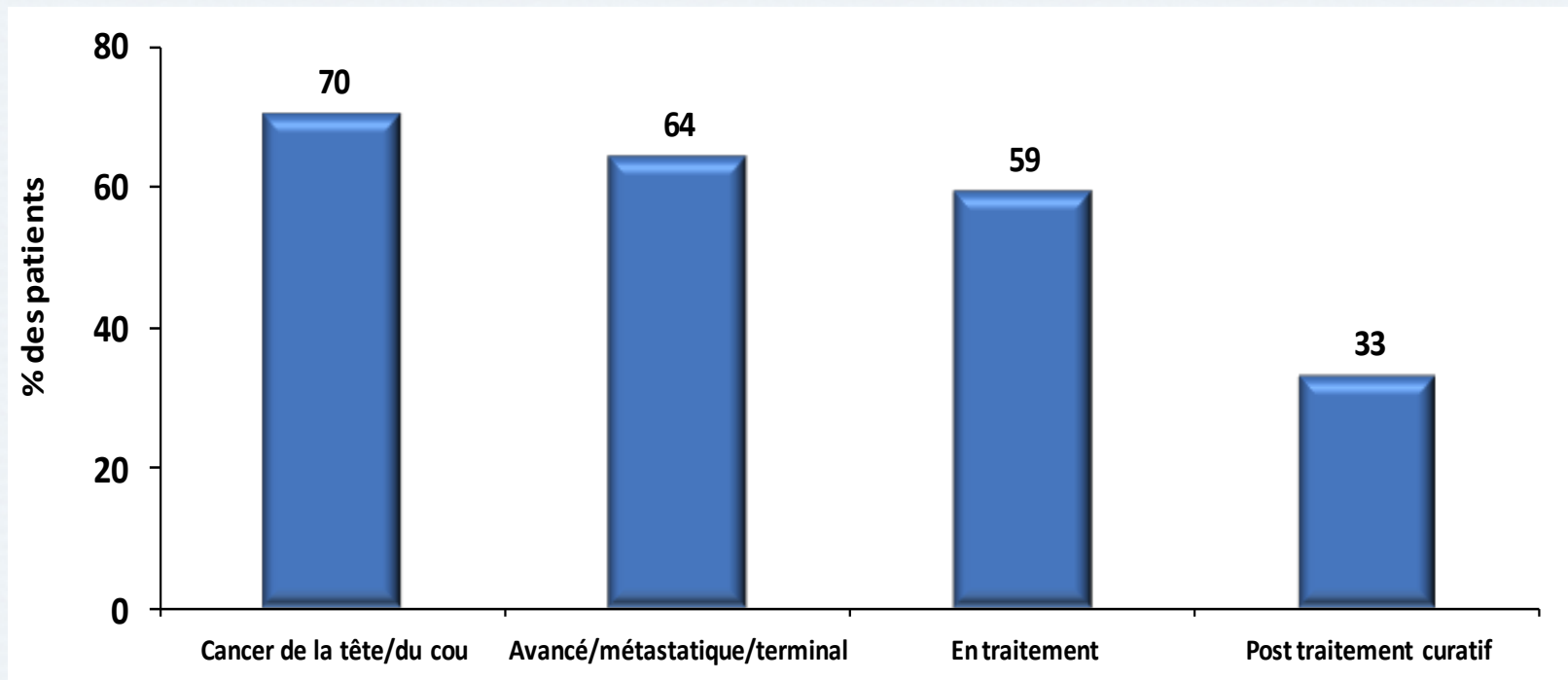
- Les raisons sont complexes et mal comprises
  - Elles semblent être en partie dues à un certain nombre de croyances de la part des patients, des familles et des professionnels de santé
- Les raisons comprennent
  - L'idée que la douleur est inévitable en cas de cancer
  - L'idée que les « bons » patients ne se plaignent pas de la douleur
  - L'inquiétude de détourner l'attention du médecin qui traite le cancer en parlant de la douleur
  - La peur de l'addiction aux médicaments
  - Les inquiétudes relatives à la tolérance (*à savoir*, le risque de douleur incontrôlée plus tard au cours de la maladie)
  - Les inquiétudes relatives aux effets secondaires
  - L'inquiétude que la douleur soit synonyme de progression de la maladie
  - La peur des injections

# Traitement insuffisant de la douleur cancéreuse

- Les obstacles au traitement de la douleur cancéreuse comprennent
  - Évaluation peu fréquente<sup>1</sup>
  - Les cliniciens pensent que la douleur « réelle » doit être confirmée par des tests « objectifs »<sup>1</sup>
  - Accès limité aux opioïdes en raison des risques d'abus<sup>2</sup>

# Prévalence de la douleur cancéreuse

- Prévalence de la douleur chez les patients atteints d'un cancer<sup>1</sup>
  - 33 à 50 % chez les patients en traitement
  - > 70 % chez les patients atteints d'une maladie avancée
- Elle varie selon le diagnostic et le stade de la maladie<sup>2</sup>



# Le fardeau du patient causé par la douleur cancéreuse

- La douleur cancéreuse a un effet négatif important sur la qualité de vie du patient<sup>1,2</sup>
- Des niveaux de douleur plus élevés sont associés à une qualité de vie plus mauvaise<sup>2</sup>
  - Activités sociales réduites
  - Capacité physique fonctionnelle réduite
  - Capacité cognitive fonctionnelle réduite
- La détresse psychologique accrue est associée à des niveaux de douleur plus élevés<sup>3</sup>
- Plus d'un tiers des patients atteints d'un cancer et souffrant de douleurs évaluent leur douleur à **modérée** ou **intense**<sup>4</sup>

**Une douleur cancéreuse accrue peut être associée à une maladie avancée avec un pronostic limité<sup>5</sup>**

# Première étape : établir le diagnostic

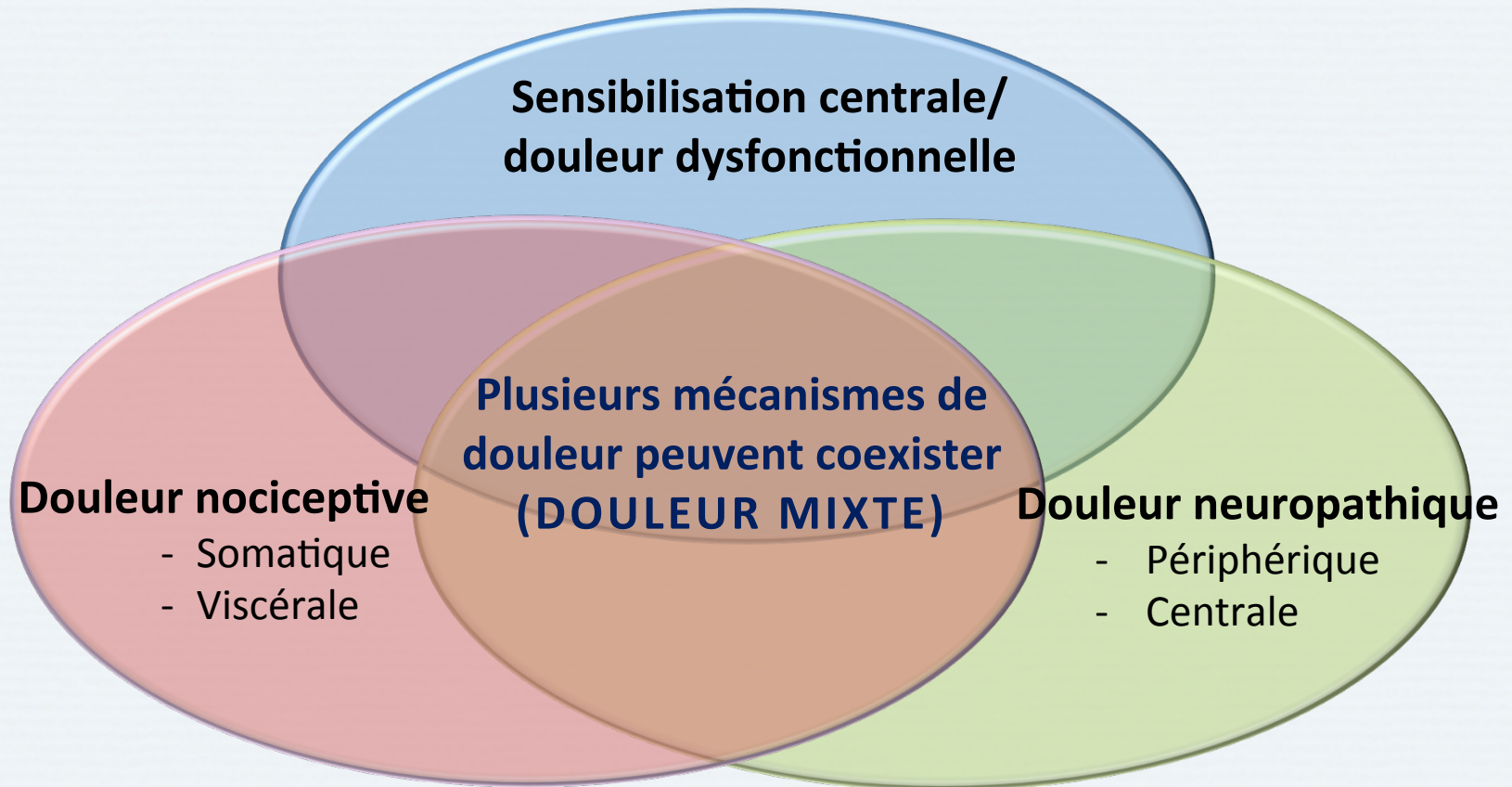
- Quelles sont les causes de la douleur?
  - Le cancer?
  - Le traitement du cancer?
  - Une cause non liée?



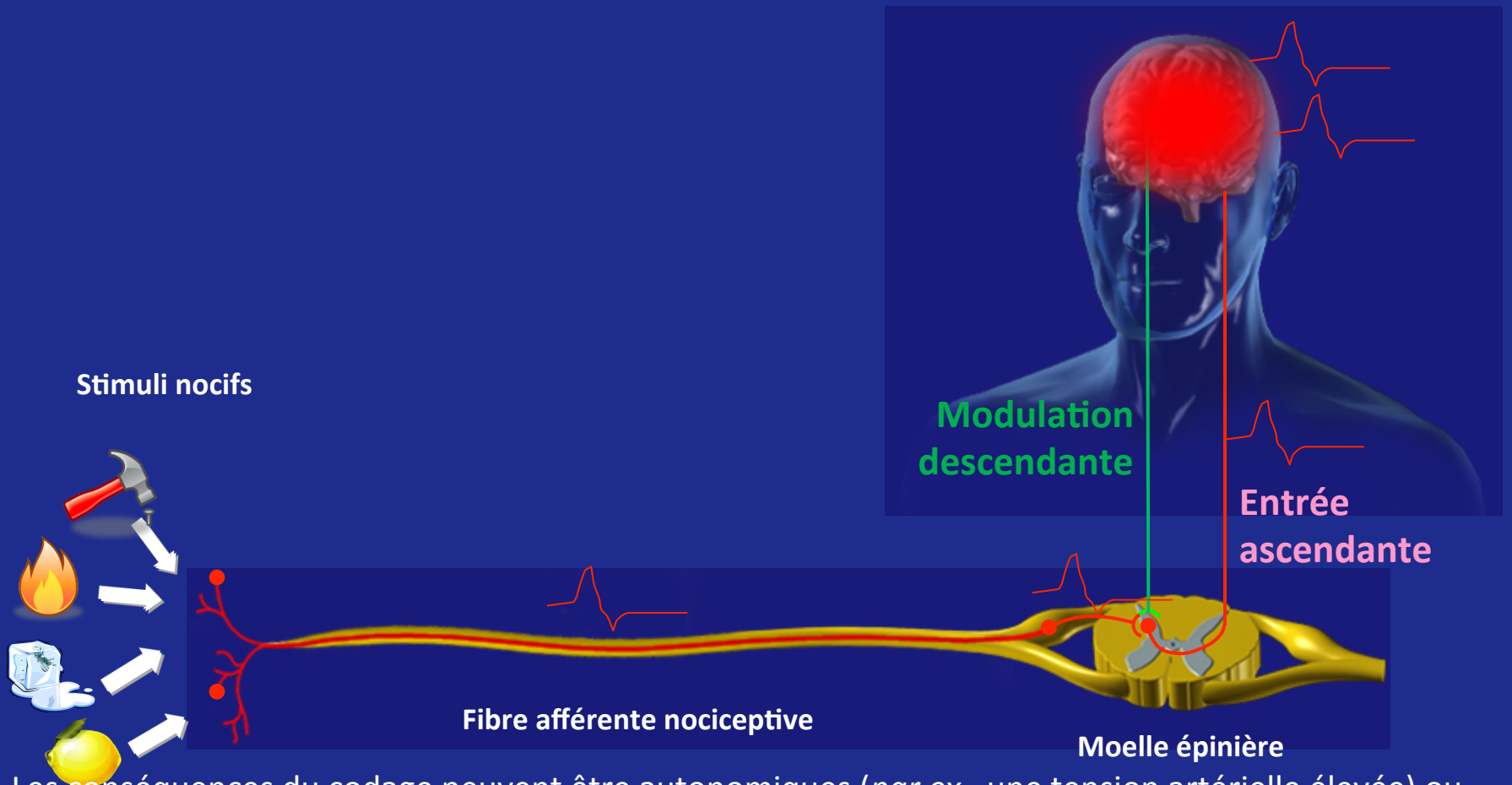
# Les causes de la douleur cancéreuse

- La douleur cancéreuse peut être
  - Directement liée au néoplasme
    - C'est le cas chez environ 75 % des patients
  - Causée par un traitement antinéoplasique
    - C'est le cas chez environ 25 % des patients atteints d'un cancer

# Classification pathophysiologique de la douleur



# Nociception : processus neuronal du codage des stimuli nocifs



Les conséquences du codage peuvent être autonomiques (*par ex.*, une tension artérielle élevée) ou comportementales (réflexe des raccourcisseurs moteurs ou comportement nociceptif plus complexe). La perception de la douleur n'est pas forcément implicite.

# La douleur nociceptive

- En général, douleur permanente ou pulsatile et bien localisée
- En général, limitée dans le temps
  - Se résout lorsque les tissus endommagés guérissent
  - Peut être chronique
- Elle réagit en général aux analgésiques traditionnels

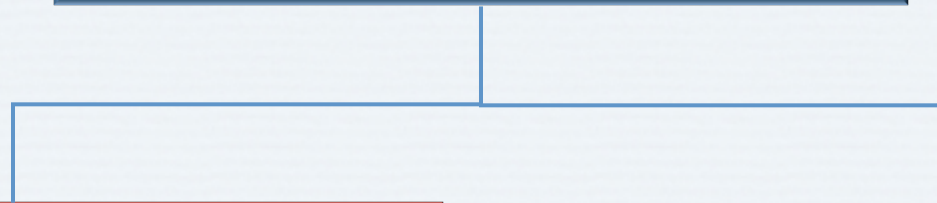
# Syndromes de la douleur cancéreuse nociceptive

Origine de la douleur	Syndromes de la douleur
Viscérale	<ul style="list-style-type: none"><li>• Syndrome de la distension hépatique</li><li>• Syndrome rétropéritonéal de la ligne médiane</li><li>• Occlusion intestinale chronique</li><li>• Carcinomatose péritonéale</li><li>• Douleur du périnée maligne</li><li>• Syndrome de la douleur surrénale</li><li>• Occlusion néphrétique</li></ul>
Somatique	<ul style="list-style-type: none"><li>• Douleur osseuse liée à une tumeur</li><li>• Douleur des tissus mous liée à une tumeur</li><li>• Syndromes de la douleur paranéoplasique (<i>par ex.</i>, crampes musculaires)</li></ul>



# Qu'est-ce que la douleur neuropathique?

***Douleur neuropathique***  
*Douleur causée par une lésion ou une maladie du système nerveux somatosensoriel*



***Douleur neuropathique périphérique***  
*Douleur causée par une lésion ou une maladie du système nerveux somatosensoriel périphérique*

***Douleur neuropathique centrale***  
*Douleur causée par une lésion ou une maladie du système nerveux somatosensoriel central*

# La douleur neuropathique

- Douleur souvent décrite comme un fourmillement, similaire à un choc et une sensation de brûlure
  - Couramment associée à l'engourdissement
- Presque toujours un problème de santé chronique
- Réagit faiblement aux analgésiques traditionnels

# Descripteurs communs de la douleur neuropathique



**Brûlure**



**Fourmillement**



**Picotements**



**Sensation de choc électrique**



**Engourdissement**

**L'engourdissement est un signe capital de la lésion d'un nerf**

# Douleur nociceptive c. douleur neuropathique

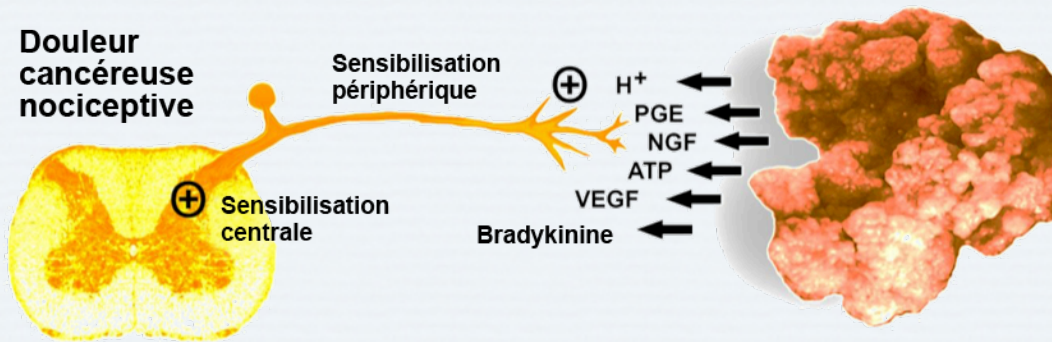
## Nociceptive

- En général, douleur permanente ou pulsatile et bien localisée
- En général, limitée dans le temps (se résout lorsque les tissus endommagés guérissent) mais peut être chronique
- Réagit en général aux analgésiques traditionnels

## Neuropathique

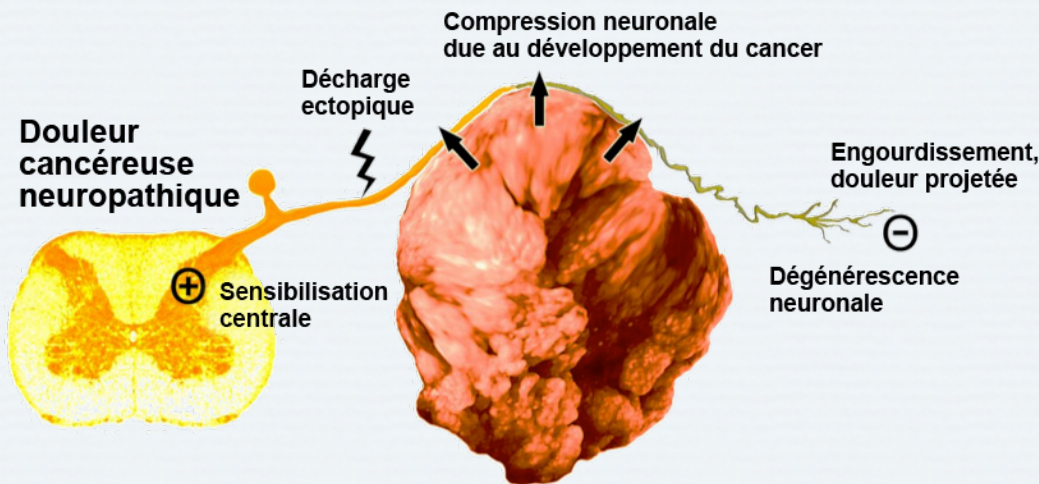
- Douleur souvent décrite comme un fourmillement, similaire à un choc et une sensation de brûlure
  - Couramment associée à l'engourdissement
- Presque toujours un problème de santé chronique
- Réagit faiblement aux analgésiques traditionnels

# Douleur mixte nociceptive et neuropathique en cas de cancer



## *Sensibilisation*

Sensibilisation périphérique et centrale

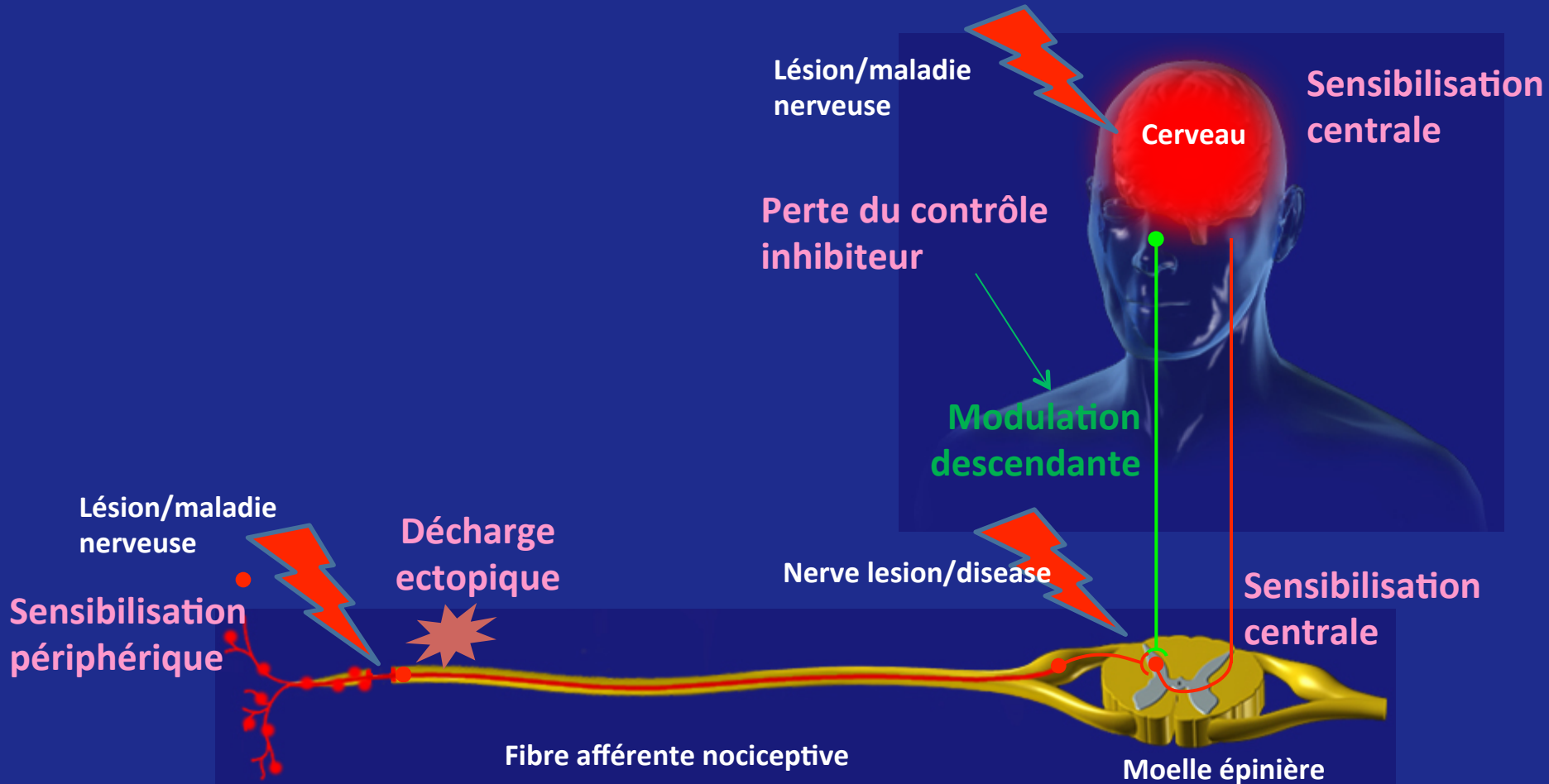


## *Endommagement des axones*

Dégénérescence et régénérescence



# Mécanismes de la douleur neuropathique



# Exemple clinique de douleur cancéreuse nociceptive

- Métastases osseuses
  - La douleur peut être due à
    - Une invasion directe
    - Une fracture pathologique secondaire
    - Un endommagement des structures adjacentes

# Exemple clinique de douleur cancéreuse nociceptive

- Une compression épidurale de la moelle épinière
  - Peut provoquer des douleurs et une perte potentiellement irréversible de la fonction neurologique
  - Diagnostiquée grâce à des preuves radiographiques de l'indentation du sac thécal
  - L'ischémie peut être la cause de la douleur nociceptive

# Exemples cliniques de douleur cancéreuse neuropathique

- Radiculopathie douloureuse maligne
- Plexopathies
- Compression de la moelle métastatique
- Neuropathies périphériques douloureuses
- Neuropathie sensorielle paranéoplasique

# Syndromes de douleurs cancéreuses liées au traitement



- Neuropathie périphérique douloureuse
- Maladie de Raynaud
- Complications osseuses de stéroïdes à long terme



- Plexopathie brachiale induite par les radiations
- Myélopathie par radiations chroniques
- Entérite et rectite par radiations chroniques
- Syndrome des brûlures de périnée
- Ostéoradionécrose



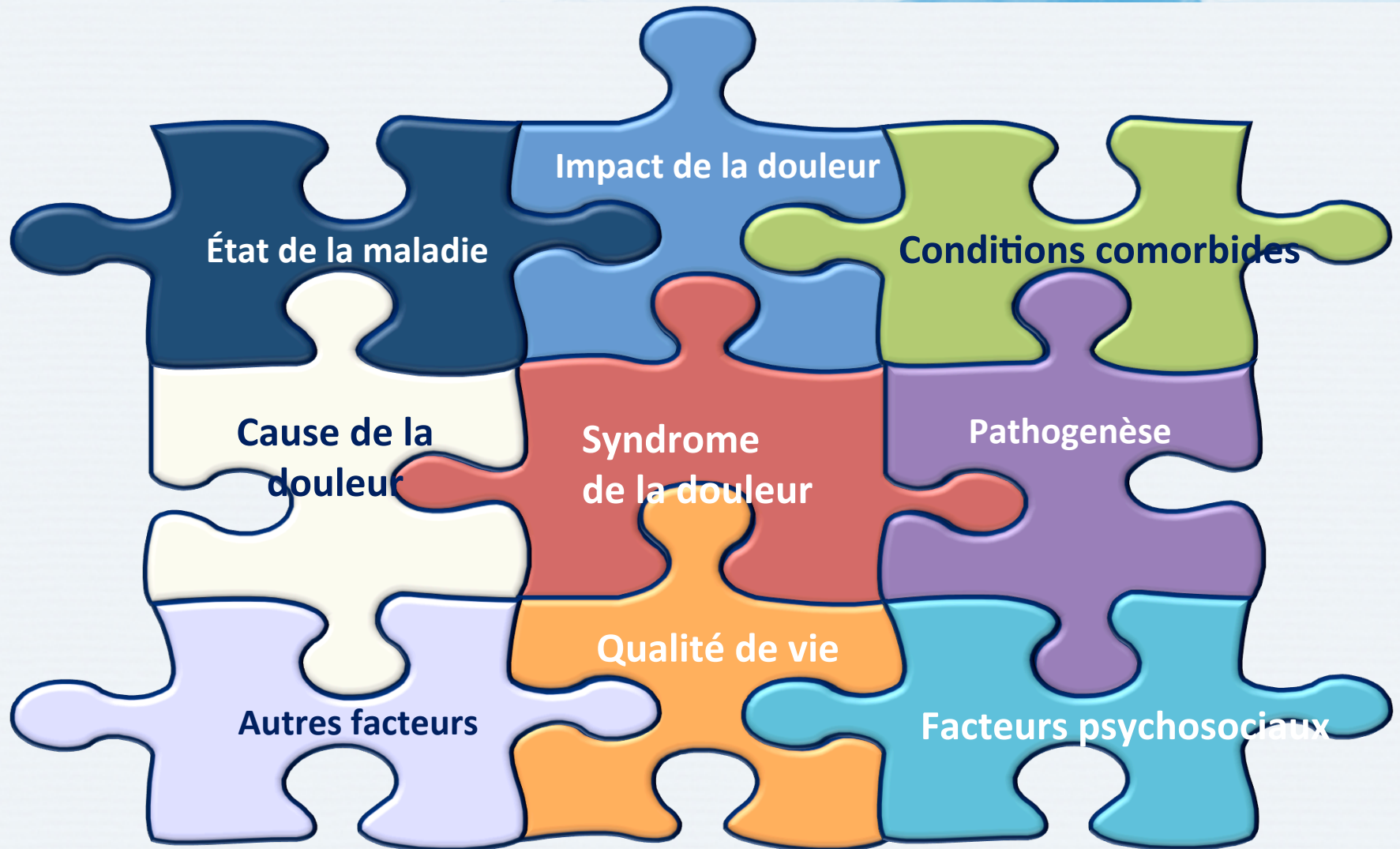
- Syndrome de la douleur post-mastectomie
- Douleur post-dissection radicale du cou
- Syndrome de la douleur post-thoracotomie ou épaule bloquée
- Douleur post-opératoire au niveau du plancher pelvien
- Douleur du moignon
- Douleur du membre fantôme



# Question à débattre

**QUELS SONT LES TYPES DE  
DOULEUR CANCÉREUSE LES PLUS  
COURANTS OBSERVÉS DANS VOTRE  
PRATIQUE?**

# L'évaluation de la douleur fait partie intégrante des soins du patient atteint d'un cancer



# Importance de l'évaluation de la douleur

**La douleur est un prédicteur important de morbidité et de mortalité**

- Filtrer les sujets nécessitant un examen, une orientation ou un traitement immédiat
- Identifier et traiter la cause sous-jacente
- Reconnaître le type de douleur
- Déterminer l'intensité de référence de la douleur

# Question à débattre

**COMMENT ÉVALUEZ-VOUS LA  
DOULEUR CANCÉREUSE DANS VOTRE  
PRATIQUE?**

# Brief Pain Inventory (BPI)

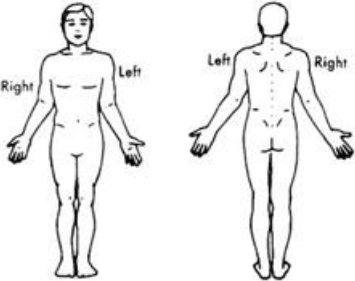
FORM 3.2 **Brief Pain Inventory**

Date \_\_\_\_ / \_\_\_\_ / \_\_\_\_ Time: \_\_\_\_

Name: \_\_\_\_\_  
Last First Middle Initial

1) Throughout our lives, most of us have had pain from time to time (such as minor headaches, sprains, and toothaches). Have you had pain other than these everyday kinds of pain today?  
 1. Yes 2. No

2) On the diagram shade in the areas where you feel pain. Put an X on the area that hurts the most.



3) Please rate your pain by circling the one number that best describes your pain at its **worst** in the past 24 hours.

0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10  
 No pain as bad as you can imagine

4) Please rate your pain by circling the one number that best describes your pain at its **least** in the past 24 hours.

0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10  
 No pain as bad as you can imagine

5) Please rate your pain by circling the one number that best describes your pain on the **average**

0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10  
 No pain as bad as you can imagine

6) Please rate your pain by circling the one number that tells how much pain you have **right now**.

0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10  
 No pain as bad as you can imagine

7) What treatments or medications are you receiving for your pain?  
 \_\_\_\_\_

8) In the Past 24 hours, how much **relief** have pain treatments or medications provided? Please circle the one percentage that most shows how much relief you have received

0% 10 20 30 40 50 60 70 80 90 100%  
 No Complete relief

9) Circle the one number that describes how, during the past 24 hours, pain has **interfered** with your:

A. General activity

0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10  
 Does not interfere Completely interferes

B. Mood

0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10  
 Does not interfere Completely interferes

C. Walking ability

0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10  
 Does not interfere Completely interferes

D. Normal work (includes both work outside the home and housework)

0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10  
 Does not interfere Completely interferes

E. Relations with other people

0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10  
 Does not interfere Completely interferes

F. Sleep

0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10  
 Does not interfere Completely interferes

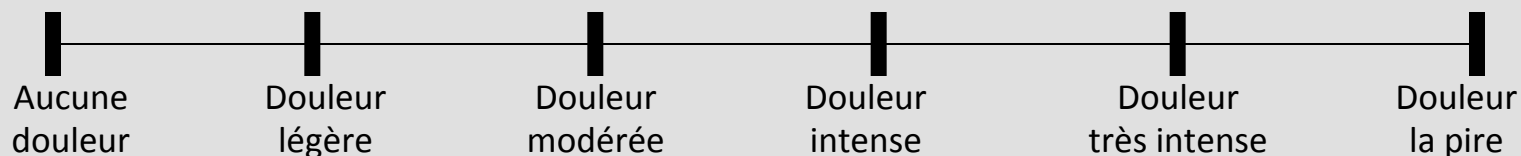
G. Enjoyment of life

0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10  
 Does not interfere Completely interferes

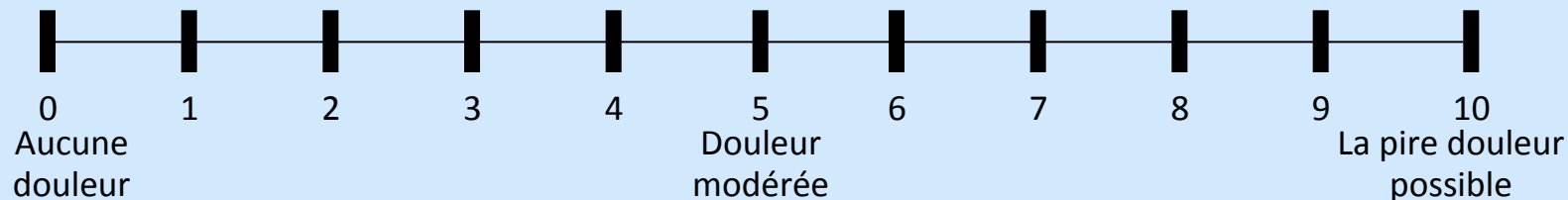


# Déterminer l'intensité de la douleur

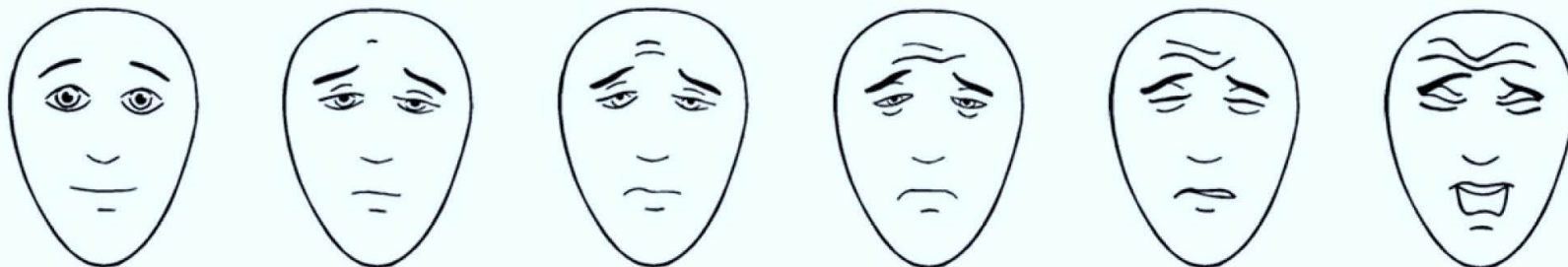
## Échelle simple d'intensité de la douleur : description



## Échelle numérique d'intensité de la douleur de 0 à 10

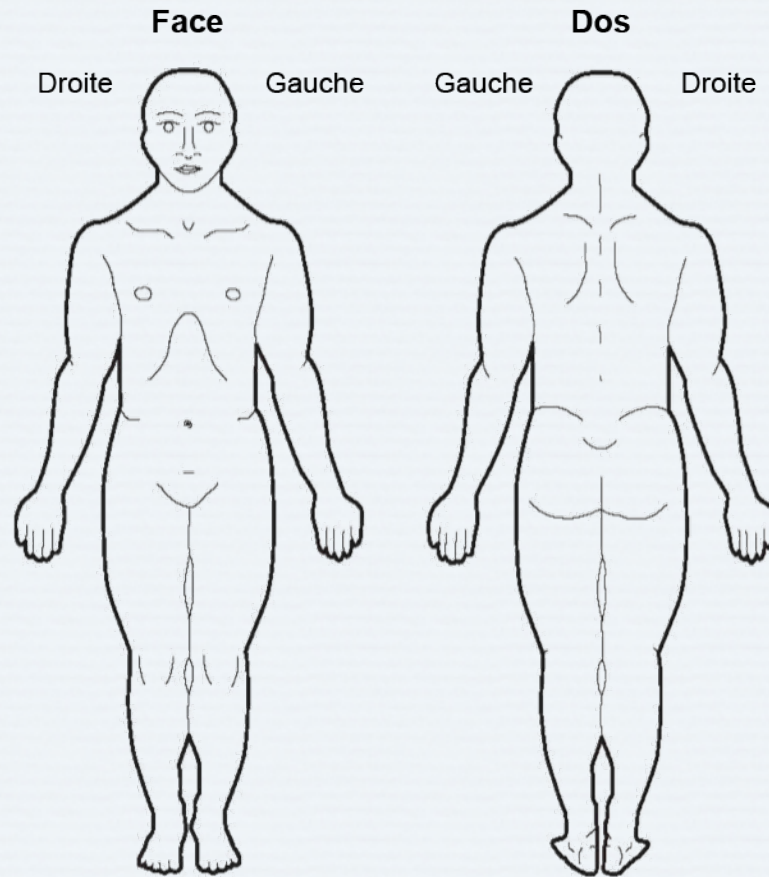


## Échelle des visages Faces Pain Scale : révision






# Localiser la douleur



**Les schémas corporels sont utiles à la localisation précise des symptômes de la douleur et les signes sensoriels\***

\*En cas de douleur projetée, la localisation de la douleur et de la blessure ou de la lésion/du dysfonctionnement nerveux peut ne pas être liée.  
Gilron I et al. *CMAJ* 2006;175(3):265-75; Walk D et al. *Clin J Pain* 2009;25(7):632-40.

# DN4

 **Neuropathic Pain Diagnostic Questionnaire (DN4)**

Patient Name \_\_\_\_\_  
Gender  M  F Date of Birth \_\_\_\_\_  
Date \_\_\_\_\_ Time \_\_\_\_\_

Please complete this questionnaire by ticking one answer for each item in the four questions below. A YES score of  $\geq 4$  is diagnostic of Neuropathic Pain.

---

**Interview of the patient**

Question 1. Does the pain have one or more of the following characteristics?

	YES	NO
1. Burning	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
2. Painful Cold	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
3. Electric Shocks	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

Question 2. Is the pain associated with one or more of the following symptoms in the same area?

	YES	NO
4. Tingling	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
5. Pins and Needles	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
6. Numbness	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
7. Itching	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

**Examination of the patient**

Question 3. Is the pain located in an area where the physical examination may reveal one or more of the following characteristics?

	YES	NO
8. Touch Hypoaesthesia	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
9. Pricking Hypoaesthesia	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

Question 4. In the painful area, can the pain be caused or increased by:

	YES	NO
10. Brushing (e.g. using a Wet Dry hair or tooth)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

**Patient score** \_\_\_\_\_ / 10

- Rempli par le médecin en cabinet
- Différencie la douleur neuropathique de la douleur nociceptive
- 2 questions sur la douleur (7 éléments)
- 2 tests de sensibilité de la peau (3 éléments)
- Un résultat  $\geq 4$  est un indicateur de douleur neuropathique
- Validé

# painDETECT

The image shows two screenshots of the painDETECT questionnaire. The top screenshot is the 'PAIN QUESTIONNAIRE' which includes fields for date and patient name, and several questions about pain intensity and characteristics. The bottom screenshot is the 'SCORING OF PAIN QUESTIONNAIRE' which provides a table for scoring based on the questionnaire responses and a screening result scale from 0 to 38.

**SCORING OF PAIN QUESTIONNAIRE**

Please transfer the total score from the pain questionnaire:

Total score

Please add up the following numbers, depending on the marked pain behavior pattern and the pain radiation. Then total up the final score:

	0	
	-1	If marked, or
	+1	If marked, or
	+1	If marked
	+2	If yes

Final score

**Screening Result**

Final score

negative	unclear	positive
0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 11 12 13	14 15 16 17 18	19 20 21 22 23 24 25 26 27 28 29 30 31 32 33 34 35 36 37 38
A neuropathic pain component is unlikely (< 5%)	Result is ambiguous, however a neuropathic pain component can be present	A neuropathic pain component is likely (> 90%)

This sheet does not replace medical diagnostics. It is used for screening the presence of a neuropathic pain component.

- Questionnaire de dépistage basé sur le patient et facile à utiliser
- Élaboré pour faire la différence entre la douleur neuropathique et autre\*
- Validé : grande sensibilité, spécificité et précision prédictive positive
- Sept questions sur la qualité de la douleur et trois sur l'intensité de la douleur
- Questions sur la localisation, le rayonnement et la chronologie

# Échelle LANSS

**THE LANSS PAIN SCALE**  
Leeds Assessment of Neuropathic Symptoms and Signs

NAME \_\_\_\_\_ DATE \_\_\_\_\_

This pain scale can help to determine whether the nerves that are carrying your pain signals are working normally or not. It is important to find this out in case different treatments are needed to control your pain.

**A. PAIN QUESTIONNAIRE**

- Think about how your pain has felt over the last week.
- Please say whether any of the descriptions match your pain exactly.

1) Does your pain feel like strange, unpleasant sensations in your skin? Words like pricking, tingling, pins and needles might describe these sensations.

a) NO - My pain doesn't really feel like this. \_\_\_\_\_ (0)  
b) YES - I get these sensations quite a lot. \_\_\_\_\_ (5)

2) Does your pain make the skin in the painful area look different from normal?  
Words like mottled or looking \_\_\_\_\_

a) NO - My pain doesn't affect \_\_\_\_\_  
b) YES - I've noticed that the pu \_\_\_\_\_

3) Does your pain make the affect unpleasant sensations when lig tight clothes might describe th \_\_\_\_\_

a) NO - My pain doesn't make \_\_\_\_\_  
b) YES - My skin seems abnorm \_\_\_\_\_

4) Does your pain come on sudd still. Words like electric shock \_\_\_\_\_

a) NO - My pain doesn't really \_\_\_\_\_  
b) YES - I get these sensations \_\_\_\_\_

5) Does your pain feel as if the sk abnormally? Words like hot a \_\_\_\_\_

a) NO - I don't really get these \_\_\_\_\_  
b) YES - I get these sensations \_\_\_\_\_

**B. SENSORY TESTING**

Skin sensitivity can be examined by comparing the painful area with a contralateral or adjacent non-painful area for the presence of allodynia and an altered pin-prick threshold (PPT).

1) **ALLODYNIA**  
Examine the response to lightly stroking cotton wool across the non-painful area and then the painful area. If normal sensations are experienced in the non-painful site, but pain or unpleasant sensations (tingling, nausea) are experienced in the painful area when stroking, allodynia is present.

a) NO, normal sensation in both areas \_\_\_\_\_ (0)  
b) YES, allodynia in painful area only \_\_\_\_\_ (5)

2) **ALTERED PIN-PRICK THRESHOLD**  
Determine the pin-prick threshold by comparing the response to a 23 gauge (blue) needle mounted inside a 2 ml syringe barrel placed gently on to the skin in a non-painful and then painful areas.

If a sharp pin prick is felt in the non-painful area, but a different sensation is experienced in the painful area e.g. none / blunt only (raised PPT) or a very painful sensation (lowered PPT), an altered PPT is present.

If a pinprick is not felt in either area, mount the syringe onto the needle to increase the weight and repeat.

a) NO, equal sensation in both areas \_\_\_\_\_ (0)  
b) YES, altered PPT in painful area \_\_\_\_\_ (3)

-----

**SCORING:**

Add values in parentheses for sensory description and examination findings to obtain overall score.

TOTAL SCORE (maximum 24) .....

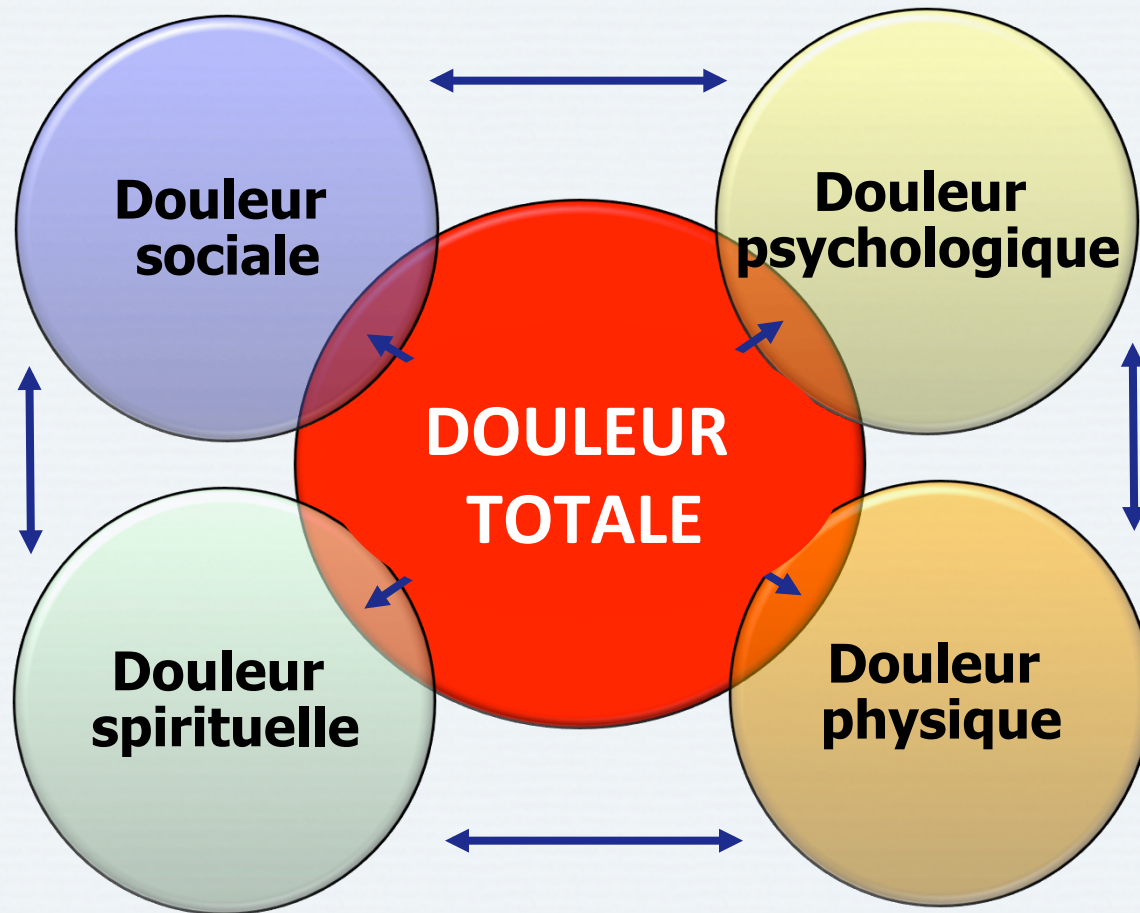
If score < 12, neuropathic mechanisms are **unlikely** to be contribution to the patient's pain

If score ≥ 12, neuropathic mechanisms are **likely** to be contributing to the patient's pain

- Rempli par le médecin en cabinet
- Différencie la douleur neuropathique de la douleur nociceptive
- 5 questions sur la douleur et 2 tests de sensibilité de la peau
- Identifie la contribution des mécanismes neuropathiques à la douleur
- Validé

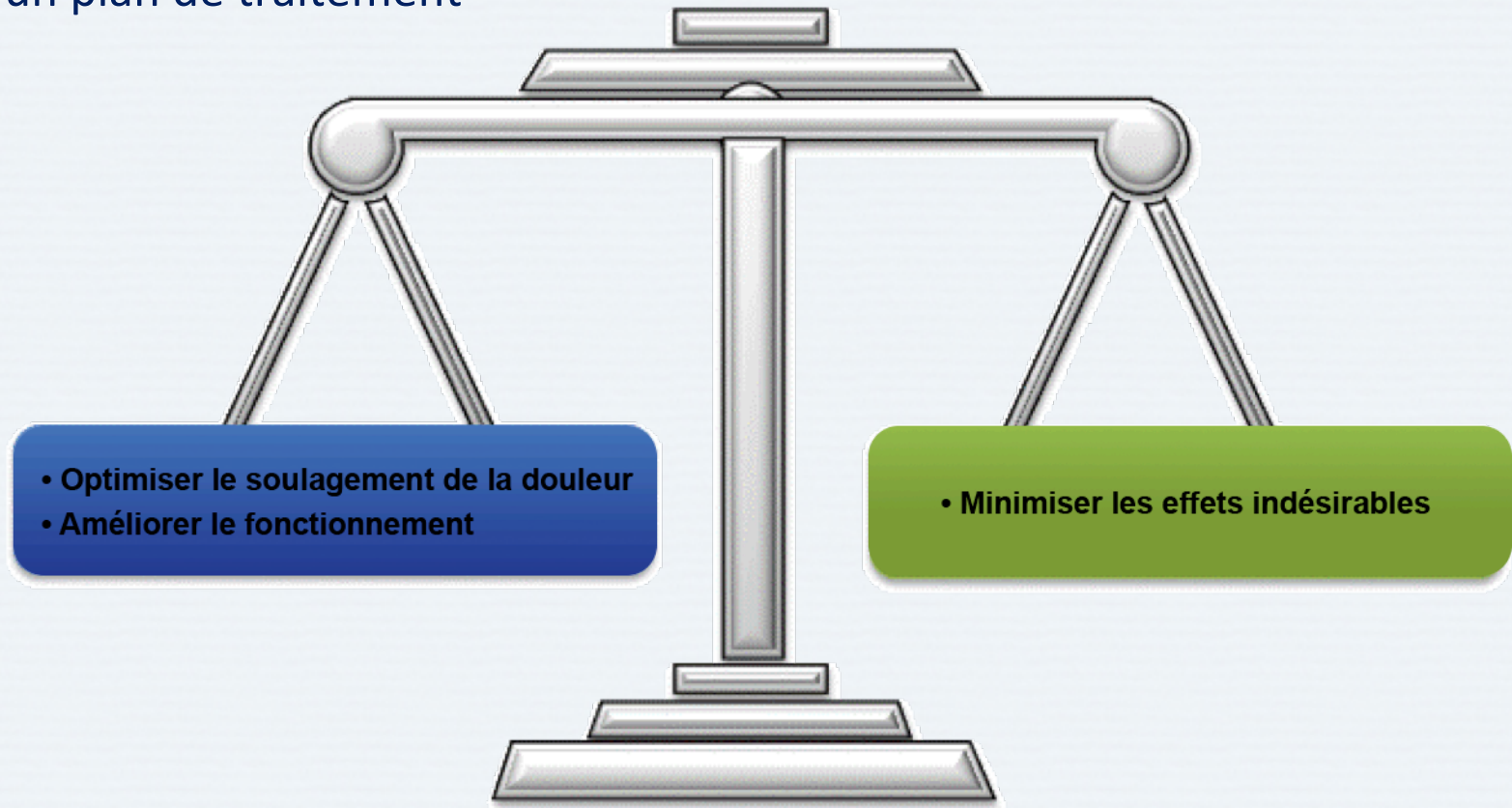


# Le concept de « douleur totale »



# Objectifs généraux du soulagement de la douleur

- Impliquer le patient dans le processus de prise de décisions
- S'accorder sur des objectifs de traitement réalistes **avant de commencer** un plan de traitement





# Objectifs du soulagement de la douleur cancéreuse

- Les objectifs sont une amélioration du **confort**, du **fonctionnement** et de la **sécurité**
- Améliorer la qualité de vie
  - Réduire la douleur
  - Améliorer la capacité physique fonctionnelle
  - Améliorer le fonctionnement social
  - Rétablir des structures du sommeil normales
  - Améliorer le bien-être psychologique
  - Retourner travailler
  - Qualité et heures de travail
- Un soulagement complet de la douleur est nécessaire
- La prévention des effets indésirables prévus des analgésiques est importante
- Optimiser l'information aux patients et aux familles et les interventions d'intégration physique et cognitive

# Thérapie non-pharmacologique pour la douleur cancéreuse



**Psychothérapie**



**Physiothérapie**



**Services sociaux/  
assistance sociale**

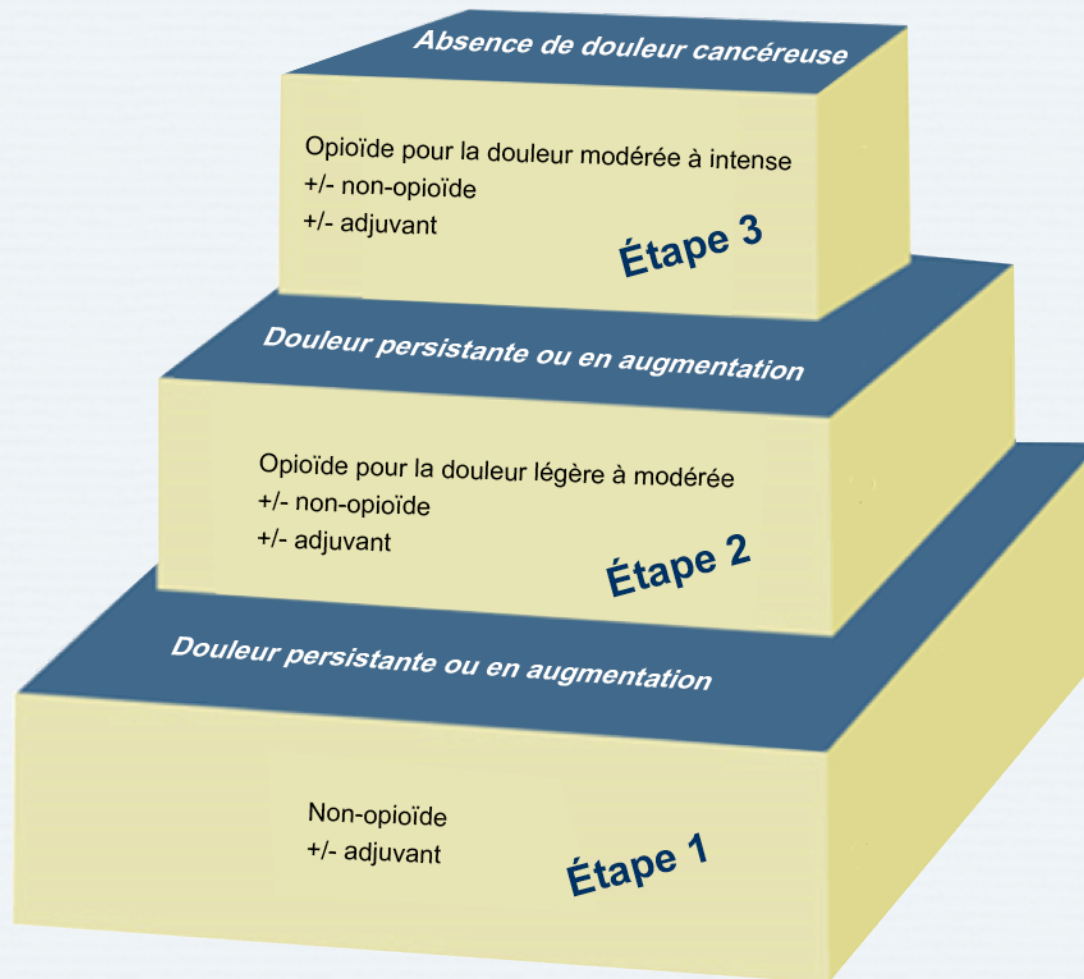
**Les thérapies non-pharmacologiques doivent être utilisées  
conjointement avec des pharmacothérapies pour soulager l'état global  
du patient**

# Question à débattre

**QUELLES APPROCHES NON-  
PHARMACOLOGIQUES DU SOULAGEMENT DE  
LA DOULEUR CANCÉREUSE INTÉGREZ-VOUS À  
VOTRE PRATIQUE?**

**Y A-T-IL DES MODALITÉS NON-  
PHARMACOLOGIQUES SUR LESQUELLES VOS  
PATIENTS VOUS POSENT RÉGULIÈREMENT DES  
QUESTIONS?**

# Soulagement pharmacologique de la douleur cancéreuse



# Analgésiques non-opioïdes

- Acétaminophène/paracétamol
- AINS
- Coxibs
- Dipyrone

# Acétaminophène

---

- L'action au niveau moléculaire reste vague
- Voici les mécanismes potentiels :
  - Inhibition des enzymes COX (COX-2 et/ou COX-3)
  - Interaction par la voie des opioïdes
  - Activation de la voie sérotoninergique bulbo-spinale
  - Implication de la voie de l'oxyde nitrique
  - Augmentation du ton cannabinoïde-vanilloïde



# Dosage de l'acétaminophène/du paracétamol

---

- Dosage maximal de 3 à 4 g/jour (selon le pays)
- Ajustement du dosage nécessaire en cas d'insuffisances hépatiques et rénales

# AINS pour la douleur cancéreuse

- Peser les risques par rapport aux avantages
- Voici les effets indésirables<sup>1</sup>
  - Risques gastrointestinaux
  - Risques cardiovasculaires
  - Risques rénaux
- Pour les patients souffrant de douleurs cancéreuses, les AINS sont traditionnellement utilisés pour<sup>2</sup>
  - Les douleurs légères
  - Les douleurs modérées
- Les AINS peuvent être envisagés pour les douleurs osseuses<sup>2</sup>

# Que sont les AINS?

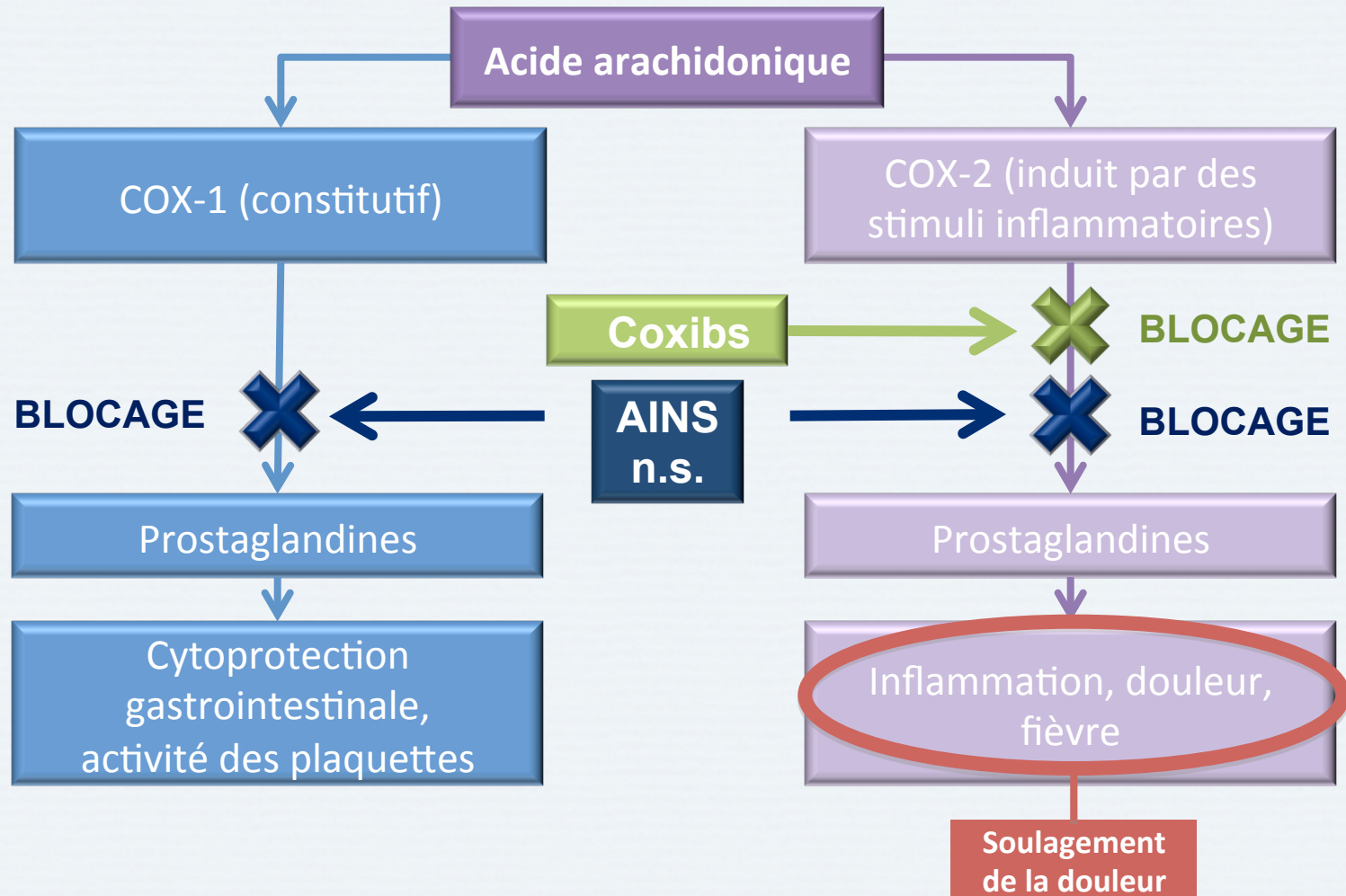
**AINS** = **A**nti-**I**nflammatoire **N**on-**S**téroïdien

- Effet analgésique grâce à l'inhibition de la production de prostaglandine
- Large panel intégrant de nombreux médicaments différents



- Diclofénac
- Ibuprofène
- Naproxen
- Célécoxib
- Étoricoxib
- Parécoxib

# Comment fonctionnent les AINS n.s. / coxibs?



# Effets indésirables des AINS n.s. /coxibs

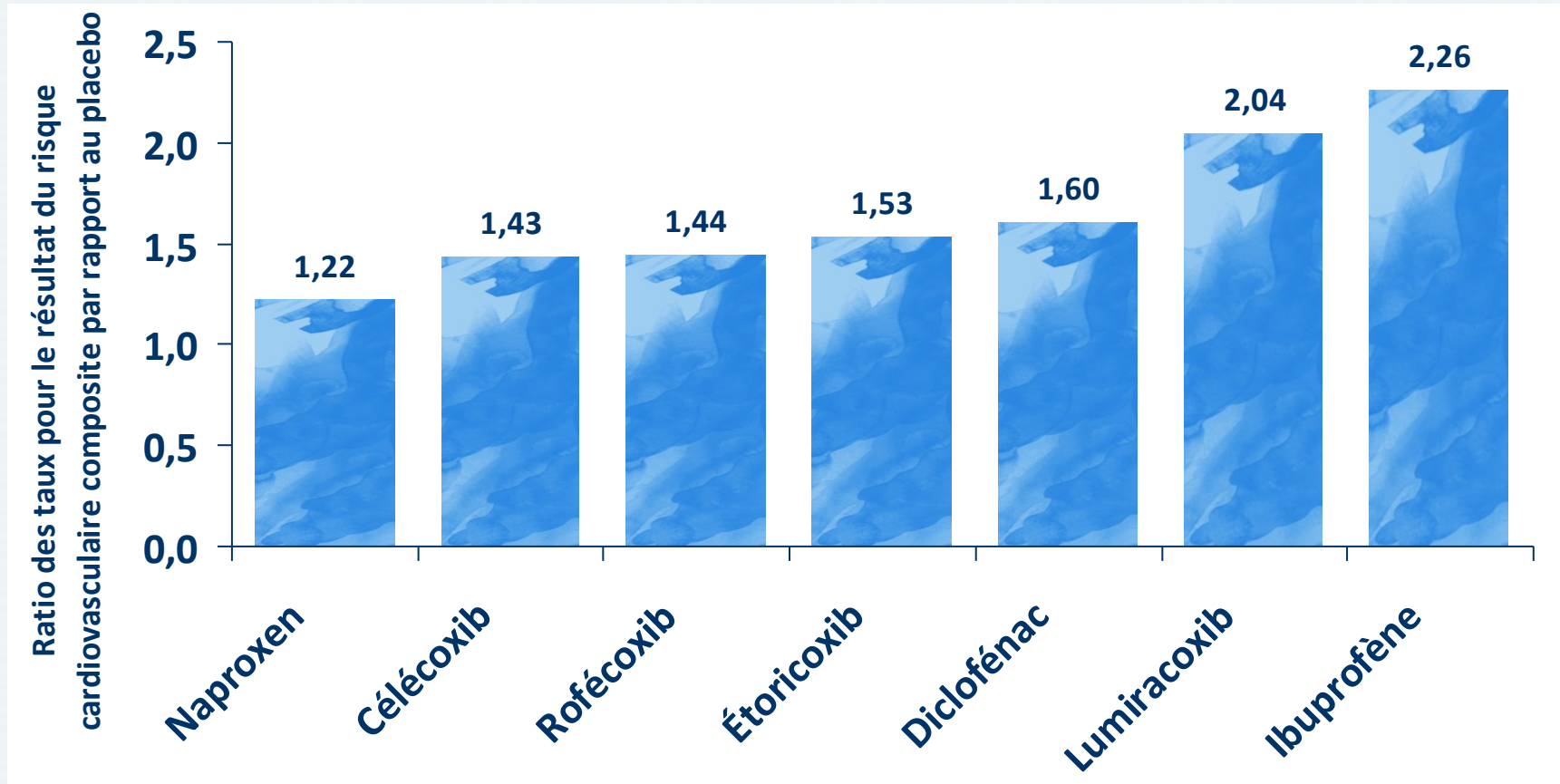
## Tous les AINS

- Gastroentéropathie : gastrite, saignement, ulcère, perforation
- Événements thrombotiques cardiovasculaires
- Effets réno-vasculaires
  - Débit sanguin rénal réduit
  - Rétention hydro-sodée/oedème
  - Hypertension
- Phénomène allergique

## AINS via le cox-1 (AINS n.s.)

- Agrégation réduite des plaquettes

# AINS n.s./coxibs et risque cardiovasculaire



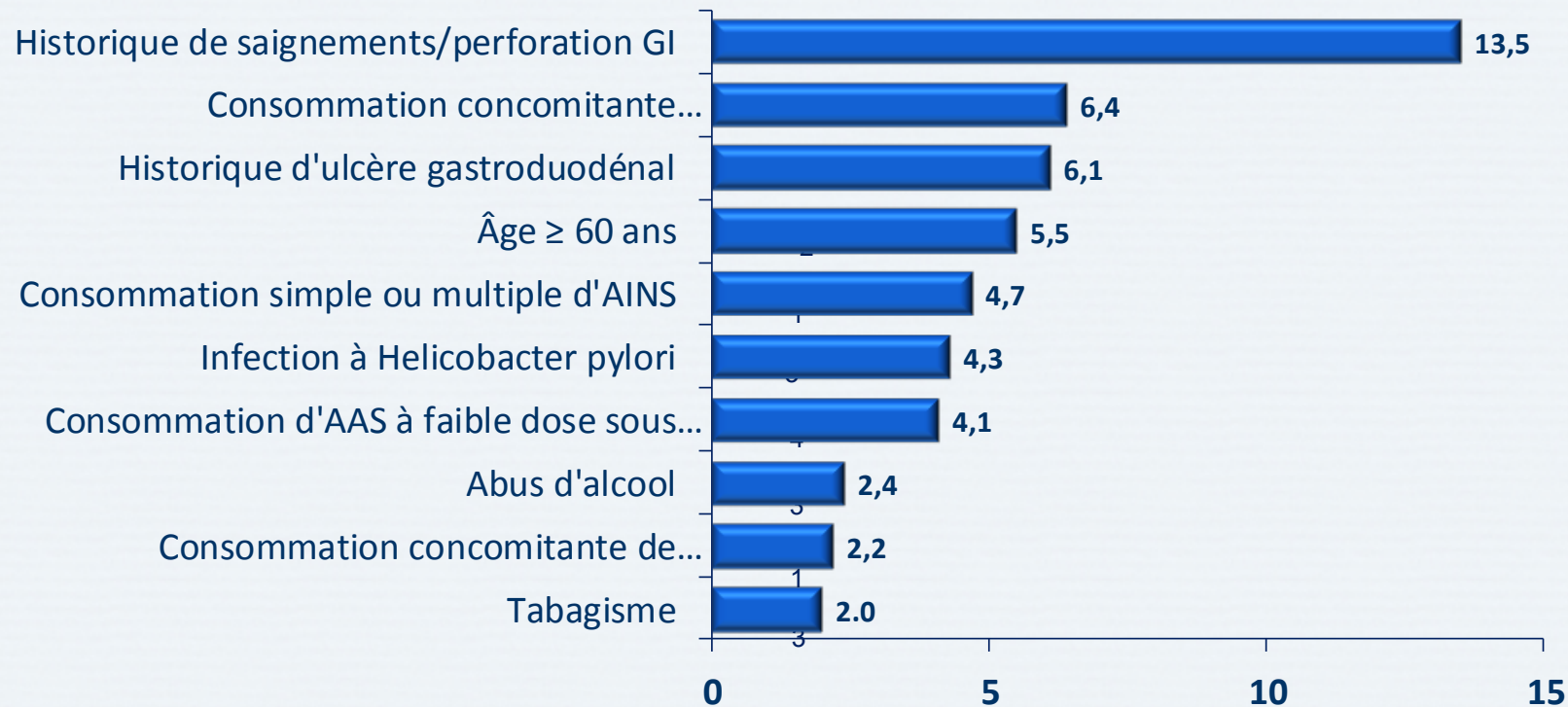
Le composite comprend l'infarctus du myocarde non mortel, l'attaque non mortelle ou le décès cardiovasculaire avec le placebo; tableau basé sur une méta-analyse de réseau impliquant 30 essais et plus de 100 000 patients.

Coxib = inhibiteur COX-2; CV = cardiovasculaire; AINS n.s. = anti-inflammatoire non stéroïdien non spécifique

Trelle S *et al.* *BMJ* 2011;342:c7086.



# Facteurs de risques pour les complications gastrointestinales associées aux AINS n.s./coxibs



## Rapport des cotes/risque relatif de complications de type ulcère

ASA = acide acétylsalicylique; coxib = inhibiteur spécifique COX-2; GI = gastro-intestinal; AINS = anti-inflammatoire non stéroïdien; AINS n.s. = AINS non spécifique; SSRI = inhibiteur spécifique du recaptage de la sérotonine

1. Garcia Rodriguez LA, Jick H. *Lancet* 1994;343(8900):769-72; 2. Gabriel SE *et al. Ann Intern Med* 1991;115(10):787-96; 3. Bardou M, Barkun AN. *Joint Bone Spine* 2010;77(1):6-12; 4. Garcia Rodríguez LA, Hernández-Díaz S. *Arthritis Res* 2001;3(2):98-101.

# Opioïdes pour la douleur cancéreuse

**La pharmacothérapie à base d'opioïdes est le pilier du traitement symptomatique de la douleur cancéreuse**

- Ils sont sûrs pour le soulagement de la douleur cancéreuse
- Ils offrent un bon équilibre entre efficacité (soulagement de la douleur) et effets secondaires
- Une mauvaise utilisation, une addiction et un détournement ne sont pas des préoccupations pertinentes chez les patients souffrant de douleurs cancéreuses

# Utilisation des opioïdes pour la douleur cancéreuse

- Une utilisation appropriée des opioïdes est vitale pour soulager la douleur cancéreuse
- En cas de douleurs légères à modérées/non contrôlées avec l'acétaminophène ou un AINS : ajouter un opioïde de l'étape 2 ou 3\* donné oralement
- Des préparations orales à libération immédiate et lente de morphine, d'oxycodone et d'hydromorphone peuvent être utilisées pour le titrage de dose
- Le fentanyl transdermique et la buprénorphine sont des alternatives aux opioïdes oraux
- Les percées de douleur doivent être traitées avec des doses additionnelles d'opioïdes oraux à libération immédiate

\*Fait référence à l'échelle de douleur de l'Organisation mondiale de la santé pour le cancer

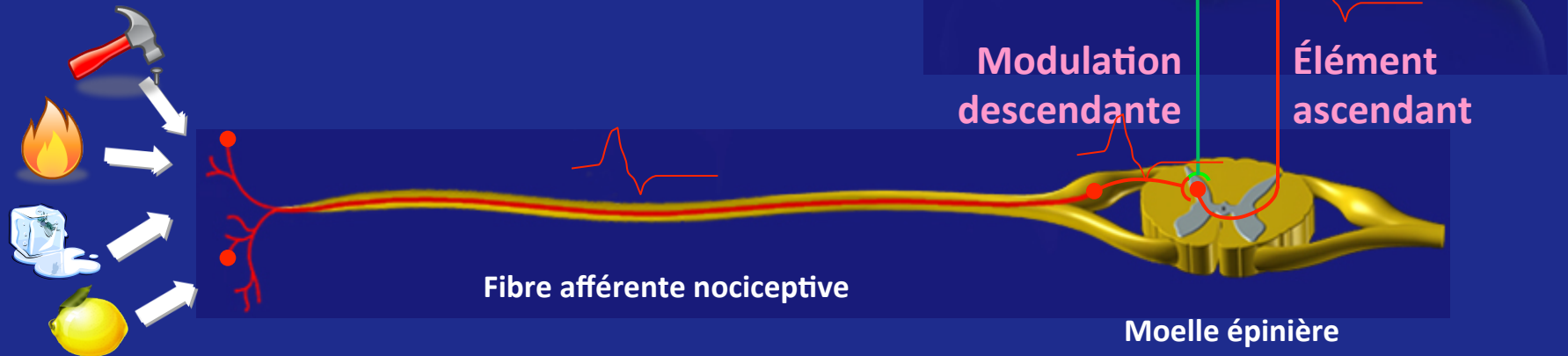
AINS = anti-inflammatoire non stéroïdien

Caraceni A *et al.* *Lancet Oncol.* 2012;13(2):e58-68.

# L'impact des opioïdes sur la douleur

Réduction de la douleur grâce à :

- La modification de l'activité du système limbique
- L'activation des voies descendantes
- Le travail à la périphérie



# Opioïdes et soulagement de la douleur

Récepteur opioïde	Réactions	
<b>Mu</b>	<ul style="list-style-type: none"><li>• Analgésie sus-épineuse</li><li>• Dépression respiratoire</li><li>• Sédation</li><li>• Myosis</li><li>• Euphorie</li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>• Effets cardiovasculaires</li><li>• Prurit, nausées/vomissements</li><li>• Motilité gastro-intestinale réduite</li><li>• Dépendance</li><li>• Tolérance</li></ul>
<b>Delta</b>	<ul style="list-style-type: none"><li>• Analgésie</li><li>• Euphorie</li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>• Dysphorie</li><li>• Effets psychomimétiques</li></ul>
<b>Kappa</b>	<ul style="list-style-type: none"><li>• Analgésie de la moelle épinière</li><li>• Dysphorie</li><li>• Effets psychomimétiques</li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>• Myosis</li><li>• Dépression respiratoire</li><li>• Sédation</li></ul>



# Effets indésirables des opioïdes



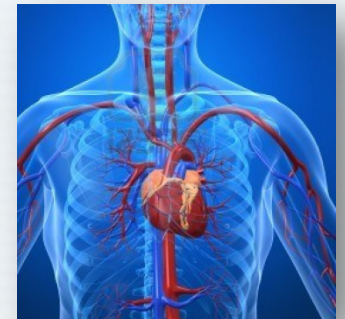
- Nausées
- Vomissements
- Constipation

- Dépression respiratoire



- Troubles cognitifs
- Sédation
- Vertiges
- Étourdissements

- Hypotension orthostatique
- Évanouissement



## Autres

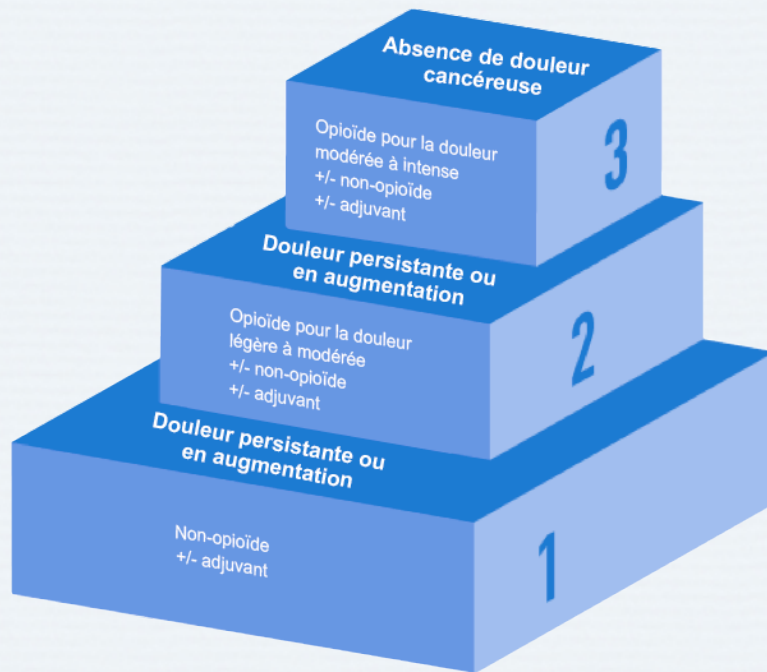
- Prurit
- Myosis
- Transpiration
- Rétention urinaire

SNC = système nerveux central

Moreland LW, St Clair EW. *Rheum Dis Clin North Am* 1999;25(1):153-91; Yaksh TL, Wallace MS. In: Brunton L et al (eds). *Goodman and Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics*. 12<sup>e</sup> éd. (version en ligne). McGraw-Hill; New York, NY: 2010.



# Opiïdes utilisés pour les douleurs cancéreuses



- Morphine
- Oxycodone
- Hydroxymorphone
- Méthadone
- Tapentadol
- Fentanyl
- Buprénorphine

- Tramadol
- Tilidine/naloxone
- Codéine

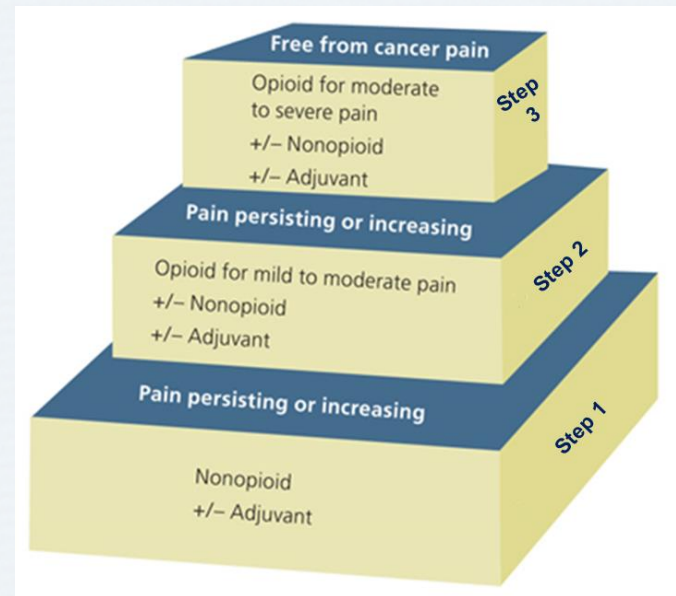
# Mythes sur les opioïdes

- **Les opioïdes sont associés à l'addiction dans la douleur cancéreuse**
- **La tolérance limite l'utilisation des opioïdes chez les patients cancéreux**
- **Les opioïdes sont dangereux à cause de la dépression respiratoire chez les patients cancéreux**



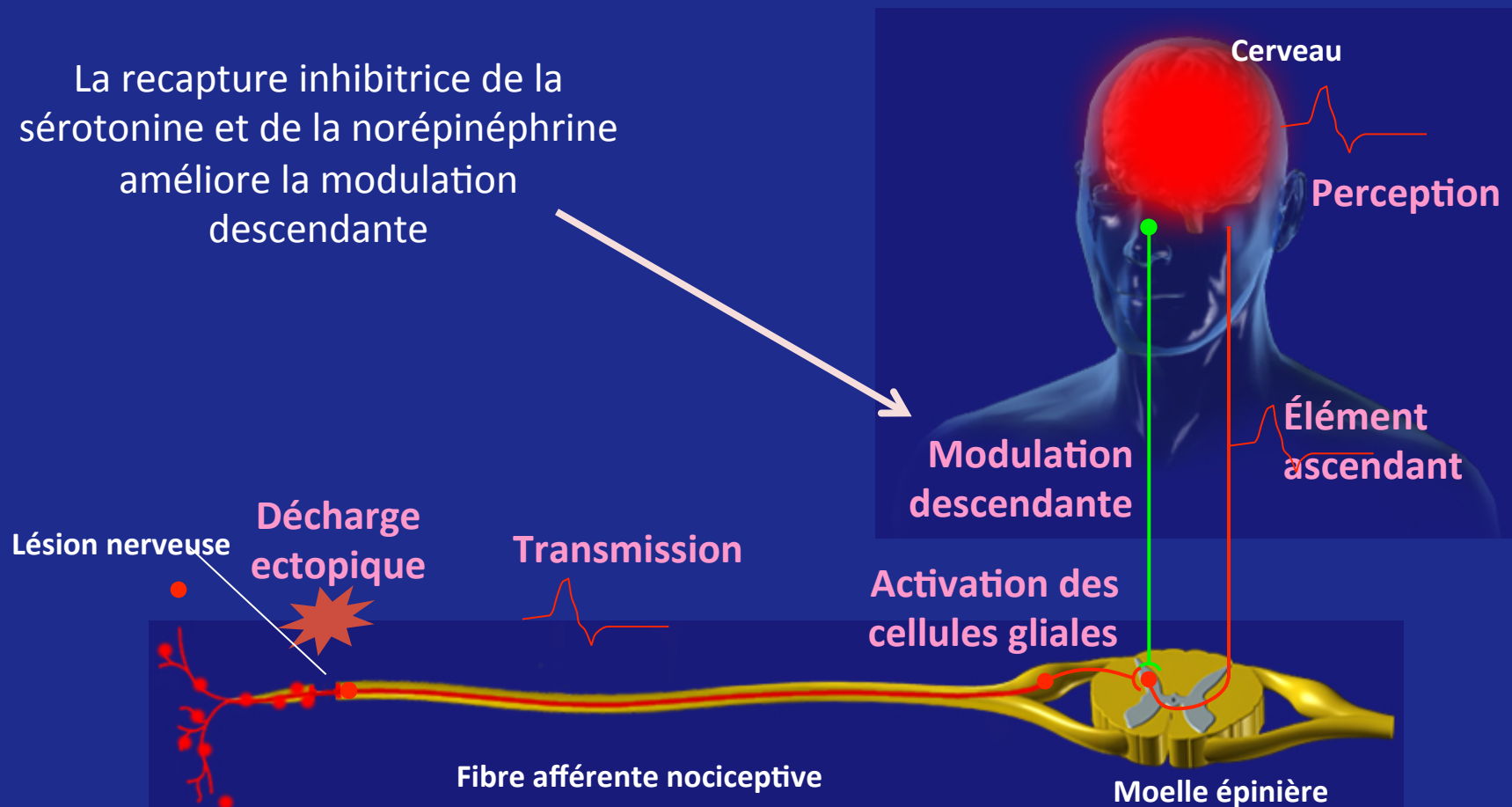
# Traitement adjuvant de la douleur cancéreuse

- Peut être utilisé avec d'autres médicaments à n'importe quel niveau de l'échelle de l'OMS
- Exemples
  - Antidépresseurs
  - Anticonvulsifs
  - Myorelaxants
  - Bisphosphonates
  - Inhibiteurs des canaux calciques



# La modulation de la douleur par les antidépresseurs

La recapture inhibitrice de la sérotonine et de la norépinéphrine améliore la modulation descendante



# Effets indésirables des antidépresseurs

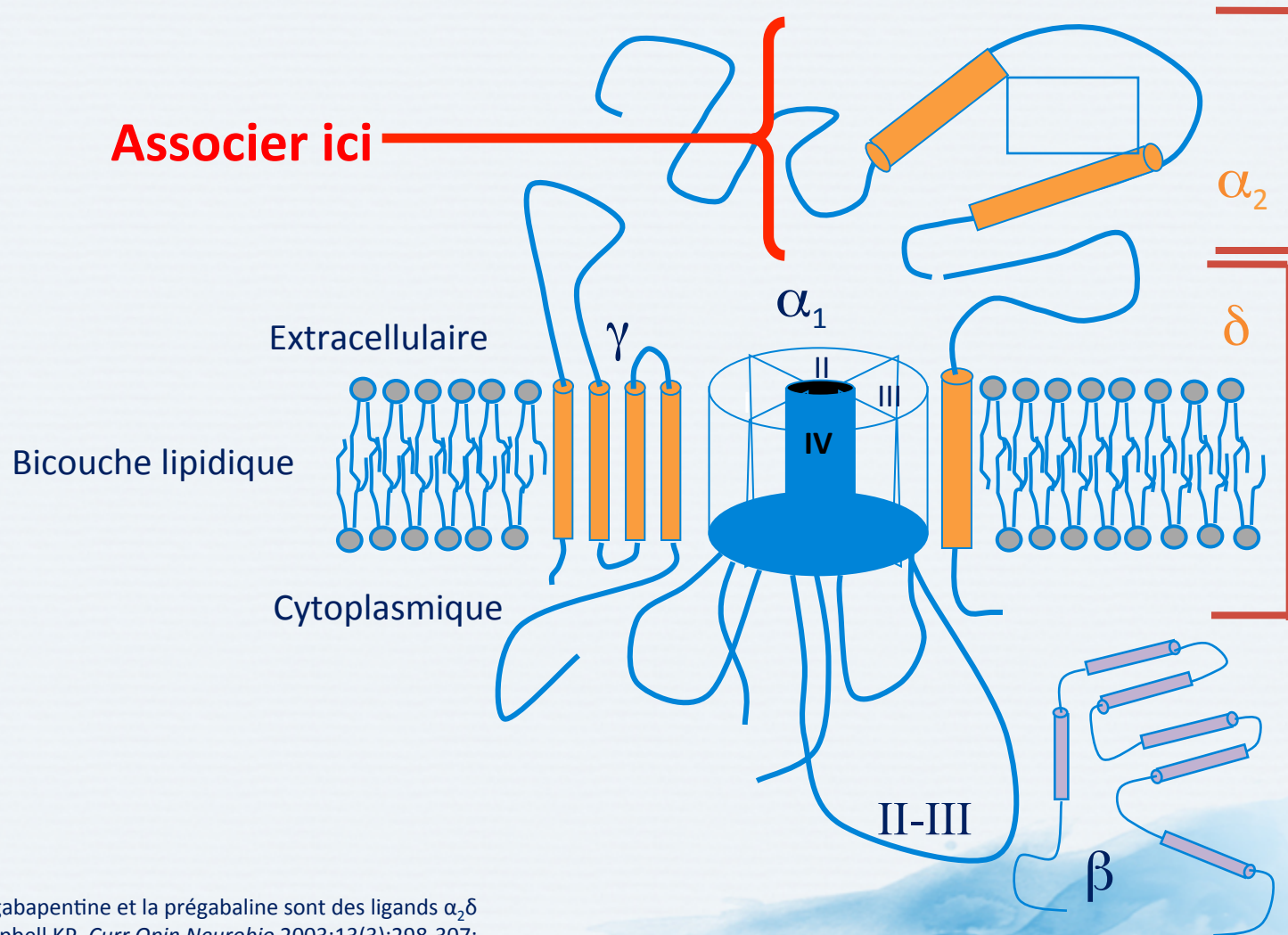
Système	TCA	IRSN
Systeme digestif	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Constipation</li> <li>• Bouche sèche</li> <li>• Rétention urinaire</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Constipation</li> <li>• Diarrhée</li> <li>• Bouche sèche</li> <li>• Nausées</li> <li>• Appétit réduit</li> </ul>
SNC	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Troubles cognitifs</li> <li>• Étourdissements</li> <li>• Somnolence</li> <li>• Sédation</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Étourdissements</li> <li>• Somnolence</li> </ul>
Cardiovasculaire	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Hypotension orthostatique</li> <li>• Palpitations</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Hypertension</li> </ul>
Autres	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Vision trouble</li> <li>• Chutes</li> <li>• Démarche perturbée</li> <li>• Transpiration</li> <li>• Impuissance</li> <li>• Libido réduite</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Enzymes hépatiques élevées</li> <li>• Niveau de glucose élevé dans le plasma</li> <li>• Transpiration</li> <li>• Impuissance</li> <li>• Libido réduite</li> </ul>

# Traitement anticonvulsif de la douleur cancéreuse

- Bloqueurs des canaux sodiques
- Ligands  $\alpha_2\delta$



# Les ligands $\alpha_2\delta$ s'associent à la sous-unité $\alpha_2\delta$ des canaux calciques dépendants du voltage



Remarque : la gabapentine et la prégabaline sont des ligands  $\alpha_2\delta$

Arikkath J, Campbell KP. *Curr Opin Neurobio* 2003;13(3):298-307;

Catterall WA. *J Bioenerg Biomembr* 1996;28(3):219-30; Gee NS et al. *Biol Chem* 1996;271(10):5768-76..

# Effets indésirables des ligands $\alpha_2\delta$

Système	Effets indésirables
Système digestif	<ul style="list-style-type: none"><li>• Bouche sèche</li></ul>
SNC	<ul style="list-style-type: none"><li>• Étourdissements</li><li>• Somnolence</li></ul>
Autres	<ul style="list-style-type: none"><li>• Asthénie</li><li>• Céphalée</li><li>• Œdème périphérique</li><li>• Prise de poids</li></ul>

Les ligands  $\alpha_2\delta$  comprennent la gabapentine et la prégabaline.

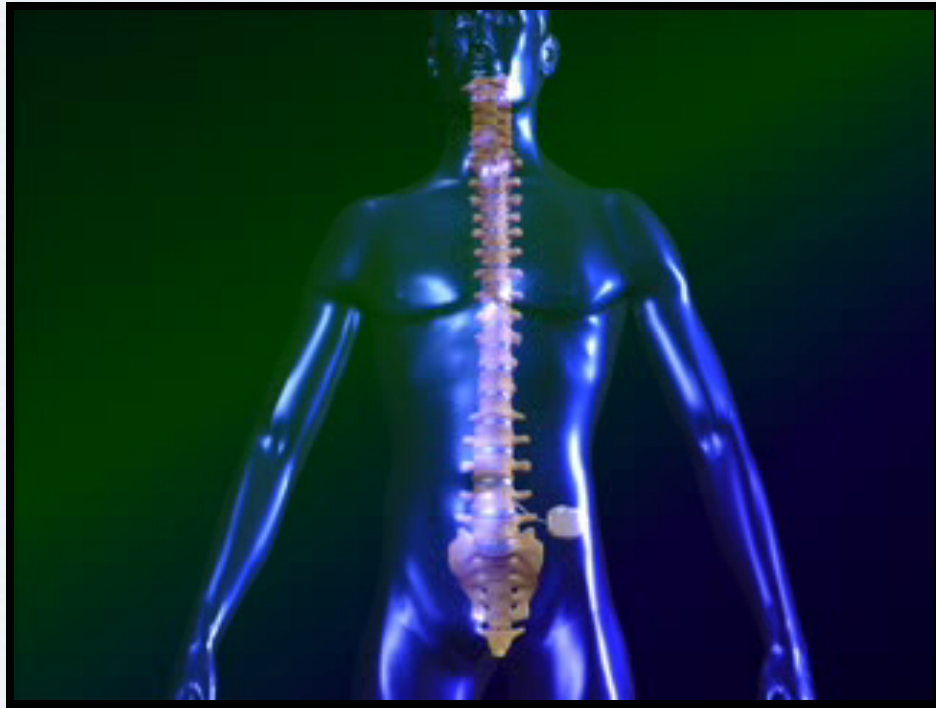
SNC = système nerveux central

Attal N, Finnerup NB. *Pain Clinical Updates* 2010;18(9):1-8.

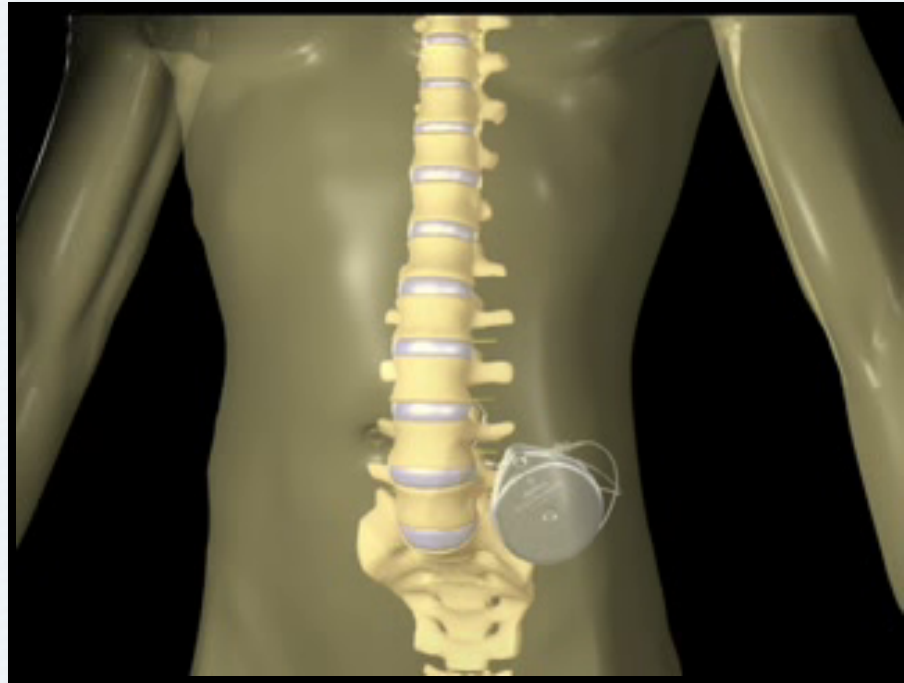
# Traitements invasifs de la douleur cancéreuse

- Recommandés uniquement pour certains patients en cas d'échec des traitements pharmacologiques et autres
- Entités disponibles :
  - Traitement par injections
  - Traitement neurolyptique
  - Administration intrathécale des médicaments
  - Neuromodulation

# Pompe intrathécale

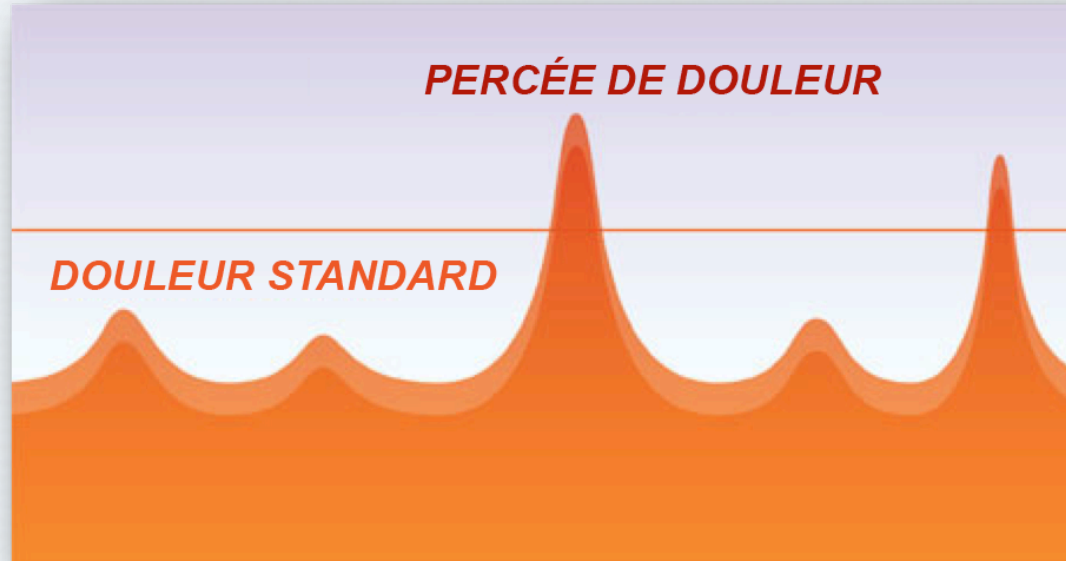


# Pompe intrathécale



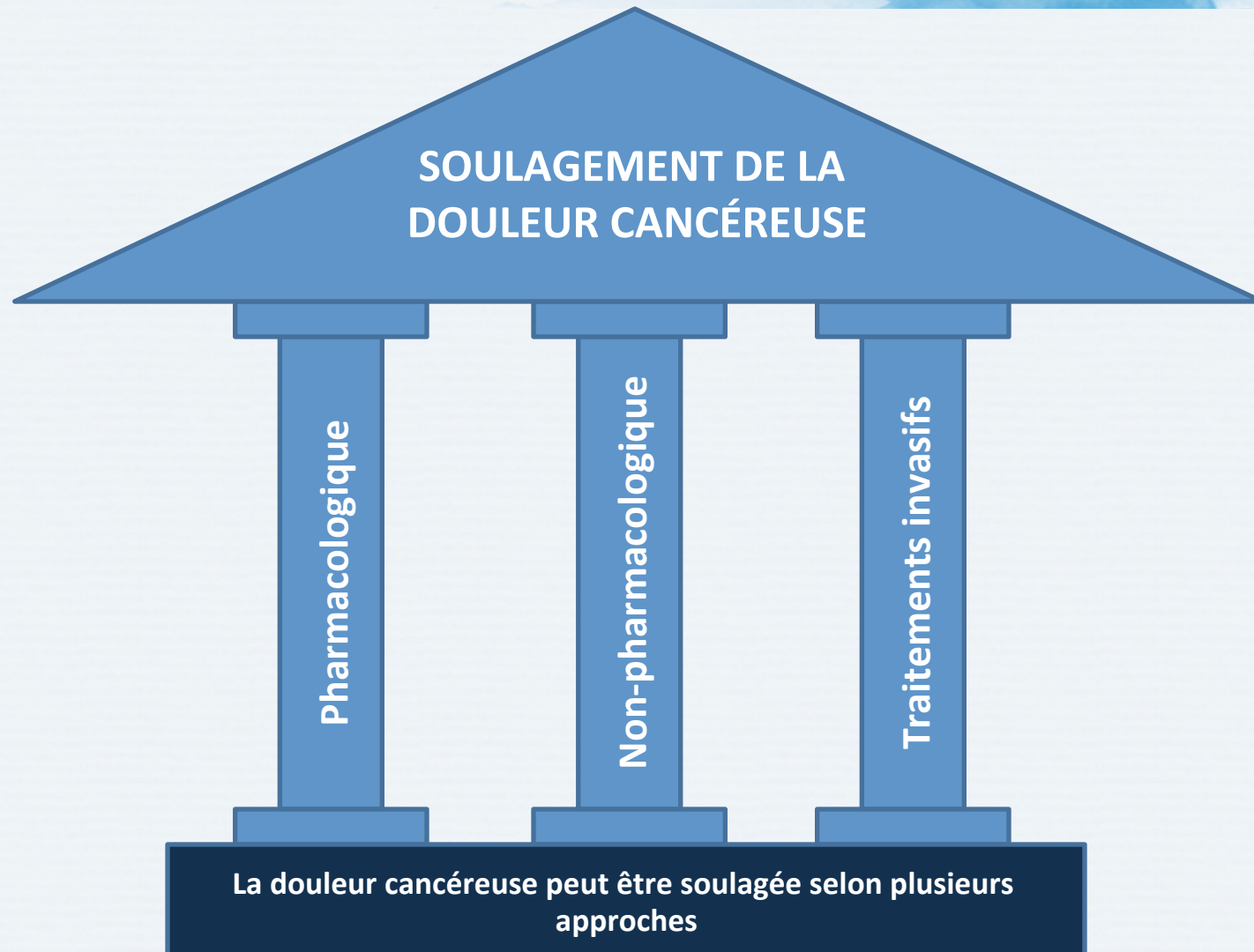
# Qu'est-ce qu'une percée de douleur?

Chez les patients cancéreux, une percée de douleur fait généralement référence à une poussée transitoire de la douleur dans le cadre d'une douleur chronique autrement stable soulagée au moyen d'opioïdes





# Soulagement de la douleur cancéreuse



# Soulagement d'une percée de la douleur

- Les médicaments pour la percée de la douleur peuvent être
  - Un opioïde oral ou parentéral à libération immédiate
  - Une combinaison d'opioïdes et d'autres éléments
  - Une préparation de fentanyl transmucoal à déclenchement rapide

# Soulagement d'une douleur osseuse métastatique

- Voici les entités
  - Traitements de modification de la maladie
  - Radiothérapie
  - Bisphosphates
  - Traitements symptomatiques
    - AINS n.s./coxibs
    - Stéroïdes
    - Opioides

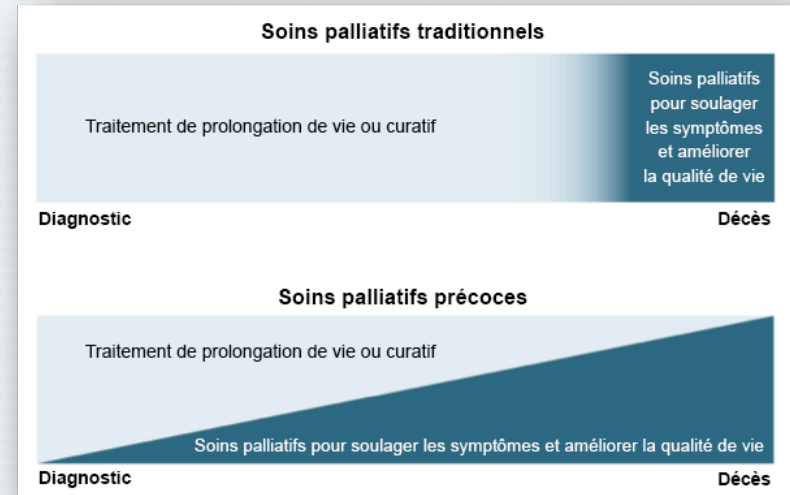
# Sélection de lignes directrices sur le soulagement de la douleur cancéreuse

Organisation	Pays d'origine	Année
Organisation mondiale de la santé <sup>1</sup>		1996
Fédération nationale des Centres de lutte contre le cancer <sup>2</sup>	France	2002
Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN) <sup>3</sup>	Écosse	2008
RAND Corporation <sup>4</sup>	É.-U.	2008
Groupe d'experts du soulagement de la douleur cancéreuse d'Action Cancer Ontario <sup>5</sup>	Canada	2012
Société européenne d'oncologie médicale <sup>6</sup>	Europe	2012
Association européenne de soins palliatifs <sup>7</sup>	Europe	2012
National Comprehensive Cancer Network	É.-U.	2014

1. Organisation mondiale de la santé. Organisation mondiale de la santé; 1996. 2. Krakowski I *et al.* *Br J Cancer*. 2003;89(Suppl 1):S67-S72; 3. Scottish Intercollegiate Guidelines Network. Control of pain in adults with cancer. A national clinical guideline. Disponible à : <http://www.sign.ac.uk/pdf/SIGN106.pdf>. Accès le 20 mai 2015; 4. Dy SM *et al.* *J Clin Oncol*. 2008;26(23):3879-85; 5. Cancer Care Ontario. Cancer-related pain management. Disponible à : <https://www.cancercare.on.ca/common/pages/UserFile.aspx?fileId=44127>. Accès le 20 mai 2015; 6. Ripamonti CI *et al.* *Ann Oncol*. 2012;23 Suppl 7:vii139-54; 7. Caraceni A *et al.* *Lancet Oncol*. 2012;13:e58-68; 8. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines®) Adult Cancer Pain. Version 2.2014. Disponible à : <http://oralcancerfoundation.org/treatment/pdf/pain.pdf>. Accès le 20 mai 2015.

# Soins palliatifs

- Les soins palliatifs doivent être intégrés **tôt** dans la stratégie de soulagement du cancer
- Les soins doivent être gérés par une équipe spécialisée et multidisciplinaire de prestataires de soins de santé
- L'accent doit être mis sur la qualité de vie du patient et celle de sa famille



**Des soins palliatifs précoces donnent de meilleurs résultats pour les patients et les soignants, permettent d'améliorer les symptômes, la qualité de vie et la satisfaction des patients et réduisent le poids pour les soignants.**



# Messages-clés

- La douleur cancéreuse est un état courant
- La douleur cancéreuse affecte gravement et de façon négative la qualité de vie
- La douleur cancéreuse est un fardeau important pour le patient et pour sa famille
- Une évaluation attentive est un préalable au soulagement efficace de la douleur cancéreuse
- Le soulagement de la douleur cancéreuse exige une approche multidisciplinaire
- La plupart des douleurs cancéreuses peuvent être soulagées de façon sûre et efficace à l'aide de traitements de combinaison avec des opioïdes
- Un patient cancéreux ne doit pas souffrir inutilement

# References

- American Cancer Society. Opioid pain medicines. Available at: <http://www.cancer.org/treatment/treatmentsandsideeffects/physicalsideeffects/pain/paindiary/pain-control-opioid-pain-medicines>. Accessed February 23, 2015.
- Arikkath J, Campbell KP. Auxiliary subunits: essential components of the voltage-gated calcium channel complex. *Curr Opin Neurobio*. 2003; 13(3):298-307.
- Attal N, Finnerup NB. Pharmacological management of neuropathic pain. *Pain Clinical Updates*. 2010;18(9):1-8.
- Bardou M, Barkun AN. Preventing the gastrointestinal adverse effects of nonsteroidal anti-inflammatory drugs: from risk factor identification to risk factor intervention. *Joint Bone Spine*. 2010;77(1):6-12.
- Baron R *et al*. Neuropathic pain: diagnosis, pathophysiological mechanisms, and treatment. *Lancet Neurol*. 2010; 9(8):807-19.
- Bennett M. The LANSS Pain Scale: the Leeds assessment of neuropathic symptoms and signs. *Pain*. 2001; 92(1-2):147-57.
- Bouhassira D *et al*. Comparison of pain syndromes associated with nervous or somatic lesions and development of a new neuropathic pain diagnostic questionnaire (DN4). *Pain*. 2005;114(1-2):29-36.
- Boyce-Rustay JM, Jarvis MF. Neuropathic pain: models and mechanisms. *Curr Pharm Des*. 2009;15(15):1711-6.
- British Pain Society. Cancer pain management. Available at: [https://www.britishpainsociety.org/static/uploads/resources/files/book\\_cancer\\_pain.pdf](https://www.britishpainsociety.org/static/uploads/resources/files/book_cancer_pain.pdf). Accessed February 24, 2015.
- Brune K. In: Kopf A *et al* (eds). Guide to Pain Management in Low-Resource Settings. International Association for the Study of Pain; Seattle, WA: 2010.
- Cancer Care Ontario. Cancer-related pain management. Available at: <https://www.cancercare.on.ca/common/pages/UserFile.aspx?fileId=44127>. Accessed 20 May, 2015.
- Caraceni A, Hanks G, Kaasa S *et al*. Use of opioid analgesics in the treatment of cancer pain: evidence-based recommendations from the EAPC. *Lancet Oncol*. 2012;13:e58-68.
- Catterall WA. Molecular properties of sodium and calcium channels. *J Bioenerg Biomembr*. 1996;28(3):219-30.
- Clark D. 'Total pain', disciplinary power and the body in the work of Cicely Saunders, 1958-1967. *Soc Sci Med*. 1999;49(6):727-36.
- Cleeland CS, Ryan KM. Pain assessment: global use of the Brief Pain Inventory. *Ann Acad Med Singapore*. 1994;23(2):129-38.
- Clemens KE, Klaschik E. Symptomatic therapy of dyspnea with strong opioids and its effect on ventilation in palliative care patients. *J Pain Symptom Manage*. 2007;33(4):473-81.

# References

- Deandrea S, Montanari M, Moja L, Apolone G. Prevalence of undertreatment in cancer pain. A review of published literature. *Ann Oncol*. 2008;19(12):1985-91.
- Dray A. Neuropathic pain: emerging treatments. *Br J Anaesth*. 2008; 01(1):48-58.
- Dy SM, Asch SM, Naeim A *et al*. Evidence-based standards for cancer pain management. *J Clin Oncol*. 2008;26(23):3879-85.
- Edwards JE, McQuay HJ. Dipyrrone and agranulocytosis: what is the risk? *Lancet*. 2002;360(9344):1438.
- Fallon MT. Neuropathic pain in cancer. *Br J Anaesth*. 2013;111(1):105-11.
- Farrar JT *et al*. Clinical importance of changes in chronic pain intensity measured on an 11-point numerical pain rating scale. *Pain*. 2001;94(2):149-58.
- Felson DT. Developments in the clinical understanding of osteoarthritis. *Arthritis Res Ther*. 2009;11(1):203.
- Forde G, Stanos S. Practical management strategies for the chronic pain patient. *J Fam Pract*. 2007;56(8 Suppl Hot Topics):S21-30.
- Freyenhagen R *et al*. painDETECT: a new screening questionnaire to identify neuropathic components in patients with back pain. *Curr Med Res Opin*. 2006;22(10):1911-20.
- Freyenhagen R, Baron R. The evaluation of neuropathic components in low back pain. *Curr Pain Headache Rep*. 2009;13(3):185-90.
- Gabriel SE *et al*. Risk for serious gastrointestinal complications related to use of nonsteroidal anti-inflammatory drugs. A meta-analysis. *Ann Intern Med*. 1991;115(10):787-96.
- García Rodríguez LA, Hernández-Díaz S. The risk of upper gastrointestinal complications associated with nonsteroidal anti-inflammatory drugs, glucocorticoids, acetaminophen, and combinations of these agents. *Arthritis Res*. 2001;3(2):98-101.
- García Rodríguez LA, Jick H. Risk of upper gastrointestinal bleeding and perforation associated with individual non-steroidal anti-inflammatory drugs. *Lancet*. 1994;343(8900):769-72.
- Gatchel RJ *et al*. The biopsychosocial approach to chronic pain: scientific advances and future directions. *Psychol Bull*. 2007;133(4):581-624.
- Gee NS *et al*. The novel anticonvulsant drug, gabapentin (Neurontin), binds to the alpha2delta subunit of a calcium channel. *Biol Chem*. 1996;271(10):5768-76.
- Gilron I *et al*. Neuropathic pain: a practical guide for the clinician. *CMAJ*. 2006;175(3):265-75.
- Girgis A, Lambert S, Johnson C *et al*. Physical, psychosocial, relationship, and economic burden of caring for people with cancer: a review. *J Oncol Pract*. 2013; 9(4): 197-202.
- Goudas LC, Bloch R, Gialeli-Goudas M *et al*. The epidemiology of cancer pain. *Cancer Invest*. 2005;23(2):182-90.
- Gourlay GK. Advances in opioid pharmacology. *Support Care Cancer*. 2005;13(3):153-9.
- Grosser T *et al*. In: Brunton L *et al* (eds). Goodman and Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics. 12th ed. (online version). McGraw-Hill; New York, NY: 2010.

# References

- Hamerschlak N, Cavalcanti AB. Neutropenia, agranulocytosis and dipyrrone. *Sao Paulo Med J.* 2005;123(5):247-9.
- IASP. Breakthrough pain in cancer patients. Available at: [http://www.iasp-pain.org/files/Content/ContentFolders/Publications2/PainClinicalUpdates/Archives/PCU06-1\\_1390263807201\\_21.pdf](http://www.iasp-pain.org/files/Content/ContentFolders/Publications2/PainClinicalUpdates/Archives/PCU06-1_1390263807201_21.pdf). Accessed February 23, 2015.
- IASP. Taxonomy. Available at: <http://www.iasp-pain.org/Taxonomy>. Accessed February 24, 2015.
- Institute of Medicine. *Relieving Pain in America: A Blueprint for Transforming Prevention, Care, Education, and Research.*; National Academies Press; Washington, DC: 2011.
- International Association for the Study of Pain. Faces Pain Scale – Revised. Available at: <http://www.iasp-pain.org/Content/NavigationMenu/GeneralResourceLinks/FacesPainScaleRevised/default.htm>. Accessed: July 15, 2013.
- Iverson RE *et al.* Practice advisory on pain management and prevention of postoperative nausea and vomiting. *Plast Reconstr Surg.* 2006;118(4):1060-9.
- Jasiecka A, Maślanka T, Jaroszewski JJ. Pharmacological characteristics of metamizole. *Pol J Vet Sci.* 2014;17(1):207-14.
- Jensen TS *et al.* A new definition of neuropathic pain. *Pain.* 2011;152(10):2204-5.
- Julius D *et al.* In: McMahon SB, Koltzenburg M (eds). *Wall and Melzack's Textbook of Pain.* 5<sup>th</sup> ed. Elsevier; London, UK: 2006.
- Katz NP, Adams EH, Benneyan JC *et al.* Foundations of opioid risk management. *Clin J Pain.* 2007;23(2):103-18.
- Krakowski I, Theobald S, Balp L *et al.* Summary version of the Standards, Options and Recommendations for the use of analgesia for the treatment of nociceptive pain in adults with cancer (update 2002). *Br J Cancer.* 2003; 89(Suppl 1): S67-S72.
- Kumar R, Mehra RD, Ray SB. L-type calcium channel blockers, morphine and pain: Newer insights. *Indian J Anaesth.* 2010; 54(2): 127-31.
- Lampl C, Likar R. Metamizole (dipyrrone): mode of action, drug-drug interactions, and risk of agranulocytosis. *Schmerz.* 2014;28:584-90.
- Loblaw DA, Laperriere NJ. Emergency treatment of malignant extradural spinal cord compression: an evidence-based guideline. *J Clin Oncol.* 1998;16(4): 1613-24.
- Luckett T, Davidson PM, Green A *et al.* Assessment and management of adult cancer pain: a systematic review and synthesis of recent qualitative studies aimed at developing insights for managing barriers and optimizing facilitators within a comprehensive framework of patient care. *J Pain Symptom Manage.* 2013;46(2):229-53.
- Lussier D, Huskey AG, Portenoy RK. Adjuvant analgesics in cancer pain management. *Oncologist.* 2004;9(5):571-91.
- Mattia A, Coluzzi F. What anesthesiologists should know about paracetamol (acetaminophen). *Minerva Anesthesiol.* 2009;75(11):644-53.



# References

- Mayo Foundation for Medical Education and Research. Comprehensive Pain Rehabilitation Center Program Guide. Mayo Clinic; Rochester, MN: 2006.
- McDonald AA, Portenoy RK. How to use antidepressants and anticonvulsants as adjuvant analgesics in the treatment of neuropathic cancer pain. *J Support Oncol*. 2006;4:43-52.
- McMahon SB, Koltzenburg M (eds). Wall and Melzack's Textbook of Pain. 5<sup>th</sup> ed. Elsevier; London, UK: 2006.
- McNicol E, Strassels SA, Goudas L *et al*. NSAIDs or paracetamol, alone or combined with opioids, for cancer pain. *Cochrane Database Syst Rev*. 2005 Jan 25; (1):CD005180.
- Meera A. Pain and opioid dependence: is it a matter of concern. *Indian J Palliat Care*. 2011; 17(Suppl): S36-S38.
- Mercadante S. Malignant bone pain: pathophysiology and treatment. *Pain*. 1997;69(1-2):1-18.
- Moreland LW, St Clair EW. The use of analgesics in the management of pain in rheumatic diseases. *Rheum Dis Clin North Am*. 1999;25(1):153-91.
- National Comprehensive Cancer Network. NCCN Guidelines. Adult Cancer Pain. 2014. Available at: <http://oralcancerfoundation.org/treatment/pdf/pain.pdf>. Accessed February 24, 2015.
- Nersesyan H, Slavin KV. Current approach to cancer pain management: Availability and implications of different treatment options. *Ther Clin Risk Manag*. 2007;3(3):381-400.
- Oliveira KG, von Zeidler SV, Podestá JR *et al*. Influence of pain severity on the quality of life in patients with head and neck cancer before antineoplastic therapy. *BMC Cancer*. 2014;14:39.
- Parikh RB, Kirch RA, Smith TJ, Temel JS. Early specialty palliative care--translating data in oncology into practice. *N Engl J Med*. 2013;369(24):2347-51.
- Portenoy RK. Treatment of cancer pain. *Lancet*. 2011;377(9784):2236-47.
- Reisine T, Pasternak G. In: Hardman JG *et al* (eds). Goodman and Gilman's: The Pharmacological Basics of Therapeutics. 9<sup>th</sup> ed. McGraw-Hill; New York, NY: 1996.
- Ripamonti CI, Santini D, Maranzano E *et al*. Management of cancer pain: ESMO Clinical Practice Guidelines. *Ann Oncol*. 2012;23 Suppl 7:vii139-54.
- Rolke R, Birklein F. Neuropathischer Schmerz bei Tumorerkrankungen. *Der Neurologe und Psychiater*. 2010;12:44-8.
- Ross E. Moving towards rational pharmacological management of pain with an improved classification system of pain. *Expert Opin Pharmacother*. 2001;2(1): 1529-30.
- Salmerón-García A, Navas N, Martín A *et al*. Determination of tramadol, metamizole, ropivacaine, and bupivacaine in analgesic mixture samples by HPLC with DAD detection. *J Chromatogr Sci*. 2009;47(3):231-7.
- Schiff D, O'Neill BP, Wang CH, O'Fallon JR. Neuroimaging and treatment implications of patients with multiple epidural spinal metastases. *Cancer*. 1998;83(8): 1593-601.

# References

- Schmidt BL, Hamamoto DT, Simone DA *et al.* Mechanism of Cancer Pain. *Mol Interv.* 2010;10(3):164-78.
- Schmidt H, Cleeland CS, Bauer A *et al.* Symptom burden of cancer patients: validation of the German M. D. Anderson Symptom Inventory: a cross-sectional multicenter study. *J Pain Symptom Manage.* 2015;49(1):117-25.
- Scholz J, Woolf CJ. Can we conquer pain? *Nat Neurosci.* 2002; 5(Suppl):1062-7.
- Schweizerhof M, Stösser S, Kurejova M *et al.* Hematopoietic colony-stimulating factors mediate tumor-nerve interactions and bone cancer pain. *Nat Med.* 2009;15(7):802-7.
- Scottish Intercollegiate Guidelines Network. Control of pain in adults with cancer. A national clinical guideline. Available at: <http://www.sign.ac.uk/pdf/SIGN106.pdf>. Accessed 20 May, 2015.
- Sist T, Miner M, Lema M. Characteristics of postradical neck pain syndrome: a report of 25 cases. *J Pain Symptom Manage.* 1999;18:95-102.
- Smith TJ, Temin S, Alesi ER *et al.* American Society of Clinical Oncology provisional clinical opinion: the integration of palliative care into standard oncology care. *J Clin Oncol.* 2012;30(8):880-7.
- Sokka T, Pincus T. Poor physical function, pain and limited exercise: risk factors for premature mortality in the range of smoking or hypertension, identified on a simple patient self-report questionnaire for usual care. *BMJ Open.* 2011;1(1):e000070.
- Temel JS, Greer JA, Muzikansky A *et al.* Early palliative care for patients with metastatic non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med.* 2010;363(8):733-42.
- Trelle S *et al.* Cardiovascular safety of non-steroidal anti-inflammatory drugs: network meta-analysis. *BMJ.* 2011;342:c7086.
- Trescot AM *et al.* Opioid pharmacology. *Pain Physician* 2008; 11(2 Suppl):S133-53.
- van den Beuken-van Everdingen MH, de Rijke JM, Kessels AG *et al.* Prevalence of pain in patients with cancer: a systematic review of the past 40 years. *Ann Oncol.* 2007;18(9):1437-49.
- Vane JR, Botting RM. New insights into the mode of action of anti-inflammatory drugs. *Inflamm Res.* 1995;44(1):1-10.
- Verdu B *et al.* Antidepressants for the treatment of chronic pain. *Drugs.* 2008;68(18):2611-2632.
- Walk D *et al.* Quantitative sensory testing and mapping: a review of nonautomated quantitative methods for examination of the patient with neuropathic pain. *Clin J Pain.* 2009;25(7):632-40.
- Webster LR. Breakthrough pain in the management of chronic persistent pain syndromes. *Am J Manag Care.* 2008;14(5 Suppl 1):S116-22.
- Woolf CJ. Central sensitization: implications for the diagnosis and treatment of pain. *Pain.* 2011;152(3 Suppl):S2-15.



# References

World Health Organization. Cancer pain relief. Second edition. With a guide to opioid availability. Available at: <http://whqlibdoc.who.int/publications/9241544821.pdf>. Accessed February 23, 2015.

World Health Organization. WHO's cancer pain ladder for adults. Available at: <http://www.who.int/cancer/palliative/painladder/en/>. Accessed February 23, 2015.

Yaksh TL, Wallace MS. In: Brunton L *et al.* (eds). Goodman and Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics. 12th ed. (online version). McGraw-Hill; New York, NY: 2010.

Zaza C, Baine N. Cancer pain and psychosocial factors: a critical review of the literature. *J Pain Symptom Manage.* 2002;24(5):526-42.

Zylla D, Kuskowski MA, Gupta K, Gupta P. Association of opioid requirement and cancer pain with survival in advanced non-small cell lung cancer. *Br J Anaesth.* 2014 Oct 10. pii: aeu351. [Epub ahead of print]