

# Eziopatogenesi del dolore oncologico negli animali da compagnia

## RIASSUNTO

Nell'uomo, il dolore è un sintomo che frequentemente accompagna le patologie oncologiche. Data la similitudine tra uomo e animali nei percorsi neurofisiologici e nei meccanismi patogenetici alla base dell'insorgenza del dolore, è verosimile ipotizzare che anche i pazienti veterinari affetti da neoplasie provino dolore.

Il dolore oncologico deriva generalmente dall'invasione e dal conseguente danno a carico dei tessuti somatici, viscerali e nervosi da parte della massa tumorale e dalla reazione infiammatoria che ne consegue, ma può anche essere secondario alle terapie antineoplastiche o alle comuni procedure diagnostiche.

Gli eventi fondamentali che concorrono alla genesi del dolore oncologico sono estremamente vari, e possono essere così riassunti: 1) rilascio di mediatori pro-infiammatori da parte delle cellule ematopoietiche, immunitarie e tumorali, che attivando le vie algogene possono determinare sensibilizzazione periferica e centrale; 2) instaurarsi di fenomeni apoptotici e aumento dell'attività degli osteoclasti (in caso di tumori ossei), che comportano abbassamento del pH e conseguente attivazione di nocicettori; 3) danno tissutale e conseguente rilascio di fattori di crescita, che contribuiscono all'attivazione delle fibre afferenti primarie; 4) crescita tumorale, che determina infiltrazione di tessuti somatici e viscerali e compressione di terminali nervosi afferenti.

La conoscenza dell'eziopatogenesi del dolore è indispensabile per un corretto approccio diagnostico e per poter scegliere dei protocolli analgesici appropriati da adottare via via che la patologia e il dolore ad essa connesso progrediscono.

## INTRODUZIONE

Una delle principali conseguenze delle patologie neoplastiche è ben testimoniata in un libro di John Steinbeck, *The Grapes of Wrath* (I frutti dell'ira), in cui il personaggio principale, Sairy Wilson, malato di cancro in fase terminale, si definisce come "dolore coperto di pelle". In effetti i pazienti umani affetti da patologie oncologiche spesso lamentano la presenza di dolore.<sup>1,2</sup>

In uno studio condotto da Larue e coll. nel 1995 in Francia, è stato evidenziato come il dolore oncologico è presente nel 30-60% dei pazienti al momento della diagnosi e nel 55-95% durante gli stadi avanzati della malattia neoplastica.<sup>1</sup> Da una successiva meta-analisi, è emerso che circa il 70% di pazienti umani con patologie tumorali avanzate presentava dolore.<sup>2</sup>

Data la similitudine nei percorsi neurofisiologici e nei meccanismi patogenetici alla base dell'insorgenza del dolore tra uomo e animali<sup>3</sup>, è verosimile che anche i pazienti oncologici veterinari provino dolore.

Nonostante sia stato ipotizzato che almeno il 30% degli animali affetti da patologie oncologiche presenti dolore<sup>4,5</sup>, ad oggi non esistono studi in grado di quantificare oggettivamente la prevalenza del dolore neoplastico negli animali da compagnia. Non tutte le patologie neoplastiche sono associate a presenza di dolore;<sup>6</sup> i tumori che più frequentemente possono dare origine a dolore intenso sono osteosarcomi, tumori pancreatici, neoplasie a carico del sistema nervoso, della pelle o del tratto genito-urinario. Inoltre, la sensibilità al dolore varia da individuo a individuo, ed il grado di dolore può modificarsi durante il decorso della malattia. In particolare, durante i primi stadi della patologia oncologica, e successivamente a procedure diagnostiche ed interventi chirurgici volti all'escissione della massa neoplastica, il dolore oncologico può essere acuto; con l'evolversi della patologia il dolore oncologico spesso diventa cronico. Transitori episodi di esacerbazione (dolore episodico o *breakthrough pain*) sono stati riportati.<sup>7</sup> Tutto ciò rappresenta una sfida diagnostica e terapeutica impegnativa per il medico. In medicina veterinaria tale sfida è ancor più complessa, poiché gli animali non possono comunicare verbalmente la localizzazione, l'intensità e la durata del dolore percepito. Il principale problema nel controllo del dolore oncologico negli animali è pertanto il suo riconoscimento clinico, in quanto, proprio per la sua complessità, esso spesso non è associato a modificazioni univoche e costanti. La comparsa di comportamenti anomali (es. frequenti cambiamenti di posizione, riduzione delle normali attività dell'animale, insistente lambimento di un'area corporea, zoppia, riduzione dell'appetito, tendenza all'isolamento, disturbi del sonno e dell'appetito, rallentamento psicomotorio, stipsi e disturbi comportamentali quali aggressività, depressione, autolesionismo), deve sempre far sospettare la presenza di dolore.<sup>8,9</sup> Il dolore oncologico non ha funzioni protettive ma rappresenta una condizione clinica debilitante, che influisce negativamente sulla qualità della vita dell'animale.<sup>10,11</sup> Per questo il suo trattamento ha sia ragioni mediche che etiche.

**Giorgia della Rocca, Alessandra Di Salvo,  
Alice Catanzaro, Luca Mechelli**

Centro di Studio sul Dolore Animale (CeSDA)

Facoltà di Medicina Veterinaria

Università degli Studi di Perugia

“Articolo ricevuto dal Comitato di Redazione il 10/04/2012 ed accettato per la pubblicazione dopo revisione il 11/12/2012”.

Scopo del presente articolo è di illustrare i principali meccanismi alla base dello sviluppo del dolore oncologico. La comprensione dei meccanismi eziogenetici del dolore oncologico è infatti essenziale per poter instaurare ed adattare un'efficace terapia antalgica.

### EZIOPATOGENESI DEL DOLORE ONCOLOGICO

Se si esclude il dolore fisiologico (dolore allarme), in cui i meccanismi fisiopatogenetici che lo contraddistinguono sono abbastanza semplici e privi di ripercussioni significative sulla funzione del sistema nervoso sensitivo, i meccanismi alla base dello sviluppo del dolore infiammatorio e neuropatico (dolore patologico) sono estremamente complessi, prevedendo una successione di eventi molecolari, cellulari e biochimici che finiscono per modificare sia la fisiologia che la morfologia del sistema nervoso sensitivo.<sup>12,13</sup> Il dolore è un evento estremamente dinamico che se non adeguatamente e tempestivamente controllato può sviluppare fenomeni di sensibilizzazione nervosa (periferica o centrale) che si traducono in un abbassamento della soglia di attivazione dei nocicettori ed in un implemento del *firing* neuronale e della conseguente stimolazione ascendente. Tale sensibilizzazione è clinicamente rappresentata da iperalgesia (aumento della percezione algica a seguito dell'applicazione di uno stimolo nocicettivo) o in casi più severi da allodinia (comparsa di dolore a seguito di uno stimolo innocuo). Se i fenomeni di sensibilizzazione perdurano nel tempo, a causa del perdurare e dell'evolvere della patologia sottostante, o dell'inefficacia del trattamento antalgico, il dolore può diventare cronico, ossia persiste anche nel caso il danno tissutale sia risolto.<sup>14</sup>

La patogenesi del dolore originante da tumore osseo è stata studiata in un modello murino.<sup>15</sup> Tale modello ha consentito di definire gli eventi che sono alla base del dolore neoplastico. Alla genesi di tale dolore concorrerebbero in successione numerosi eventi, quali:

- A) il rilascio di mediatori pro-algici
- B) la diminuzione del pH extracellulare
- C) il rilascio di fattori di crescita
- D) l'invasione tissutale e la diretta compressione dei terminali nervosi da parte della neoplasia

#### A) Rilascio di mediatori pro-algici

Le cellule tumorali e quelle immunitarie associate alla neoplasia sono in grado di rilasciare numerosi mediatori pro-algici [prostaglandine, endoteline, citochine, bradichinina, *epithelial growth factor* (EGF), *nerve growth factor* (NGF), *transforming growth factor* (TGF), *platelet-derived growth factor* (PDGF) etc.],<sup>16,24</sup> in grado di attivare i nocicettori periferici.

Nel cane, ma non nel gatto, i carcinomi - come quello a cellule di transizione, renale, squamoso,

prostatico, nasale e mammario -, i polipi rettili, l'osteosarcoma, l'adenocarcinoma intestinale ed il melanoma orale, sono stati associati ad un'elevata espressione dell'enzima ciclossigenasi 2 (COX-2),<sup>25</sup> una delle due isoforme di COX responsabili della sintesi di prostaglandine. Nell'uomo, diversi tumori, incluso il cancro alla prostata, esprimono elevati livelli di endoteline.<sup>18,26</sup> In particolare, i livelli di tali peptidi sono stati direttamente correlati alla severità del dolore nel paziente con tumore prostatico.<sup>27</sup> Prostaglandine, endoteline, ma anche citochine, bradichinina, EGF, NGF, TGF, PDGF sono rilasciati direttamente dalle cellule tumorali e da quelle immunitarie associate alla neoplasia.<sup>9,28</sup> Essi, attivando i nocicettori periferici, permettono la conduzione dello stimolo dolorifico al midollo spinale attraverso le fibre A $\delta$  e C. Inoltre, il nocicettore attivato rilascia altri peptidi e neurotrasmettitori (glutammato, sostanza P, *calcitonine-gene-related peptide*, ATP) con il compito di facilitare l'interazione tra i mediatori pro-algici ed i nocicettori, e di promuovere il rilascio di ulteriori fattori dalle cellule non-neuronali vicine e dai tessuti vascolari (infiammazione neurogena). Tale processo è alla base dei fenomeni di sensibilizzazione periferica e iperalgesia.<sup>13,14</sup> Infatti, la continua stimolazione nocicettoriale può comportare modificazioni traslazionali e trascrizionali (fosforilazione di recettori e aumento dell'espressione di geni che codificano per recettori e canali ionici voltaggio-dipendenti), che abbassano la soglia di attivazione dei nocicettori, con conseguente aumento della risposta agli stimoli.<sup>13,14</sup> Il continuo e persistente arrivo di stimoli nocicettivi al midollo spinale, che comporta il progressivo reclutamento di recettori AMPA e NMDA che rispondono al glutammato, unitamente all'azione facilitatoria delle prostaglandine nel rilascio di mediatori eccitatori quali sostanza P e glutammato, aumenta l'eccitabilità dei neuroni del corno dorsale del midollo (sensibilizzazione centrale) così che anche fibre sensitive a bassa soglia normalmente attivate dal tocco delicato della pelle (fibre A $\beta$ ) riescono ad attivare i neuroni del corno dorsale del midollo spinale provocando dolore (allodinia).<sup>13,14</sup> L'insorgenza dei fenomeni di sensibilizzazione in corso di dolore neoplastico è stata confermata in topi con tumori ossei, dove la palpazione del femore coinvolto da neoplasia, che in condizioni normali non induce dolore, provoca forte dolorabilità.<sup>29</sup>

#### B) Diminuzione del pH extracellulare

L'acidosi locale è dovuta all'aumentata concentrazione extracellulare di ioni H<sup>+</sup> che fa seguito sia ai fenomeni infiammatori sopradetti, sia ai fenomeni ischemici e/o apoptotici delle cellule tumorali conseguenti all'aumento delle dimensioni della massa neoplastica stessa cui non sempre fa seguito una proporzionale vascolarizzazione.<sup>30</sup> La riduzione del pH comporta l'attivazione di recettori sensibili al

H<sup>+</sup>, quali *transient receptor potential vanilloid 1* (TRPV1) e *acid-sensing ion channel 3* (ASIC3), espressi sulla membrana dei nocicettori.<sup>31,32</sup> Più precisamente, TRPV1 viene attivato da pH < 6,0; mentre l'attivazione di ASIC3 è più complessa ed è strettamente dipendente dalla co-espressione di altri recettori ASIC sullo stesso nocicettore.<sup>33</sup> Il coinvolgimento di TRPV1 e ASIC3 facilita ulteriormente la stimolazione nervosa e facilita la percezione del dolore. In corso di neoplasia ossea tale fenomeno è particolarmente evidente, stante anche il ruolo giocato dagli osteoclasti [cellule multinucleate deputate al riassorbimento osseo e al mantenimento di un ambiente extracellulare a pH acido (4,0-5,0)], che nel corso di questa patologia vanno incontro a proliferazione ed iperplasia.<sup>34</sup>

### C) Rilascio di fattori di crescita

Fattori di crescita, come NGF ed il *glial-derived neurotrophic factor* (GDNF), vengono rilasciati dai tessuti infiltrati e danneggiati dalla neoplasia.<sup>35</sup> Essi, assieme ai mediatori pro-algici rilasciati dalle cellule tumorali ed immunitarie, contribuiscono all'attivazione dei nocicettori periferici ed ai fenomeni di iperalgesia.<sup>9,28</sup>

### D) Invasione tissutale e diretta compressione dei terminali nervosi da parte della neoplasia

Conseguentemente alla crescita della massa tumorale, i tessuti somatici, viscerali o nervosi sono invasi dalla massa neoformata. L'invasione da parte della massa tumorale di cute, muscoli, ossa e articolazioni, e la concomitante attivazione delle fibre sensitive ivi presenti, danno origine al dolore oncologico di origine somatica. Il dolore oncologico somatico di solito è correlato all'estensione del danno tissutale, ed è causato dal rilascio di mediatori infiammatori (in grado di attivare le fibre A $\delta$  e C) e dalla compromissione diretta di dette fibre.<sup>8,9</sup>

Il coinvolgimento di strutture profonde (torace, addome o pelvi) da parte della massa tumorale è responsabile dello sviluppo del dolore oncologico di origine viscerale. L'ostruzione di organi cavi, la distensione delle pareti, la distensione della capsula del pancreas o del fegato o del mesentere operati dalla massa tumorale, possono determinare stiramento meccanico acuto delle strutture viscerali, ischemia di una porzione del viscere o reazione infiammatoria antineoplastica o post-necrotica, tutte situazioni che conducono alla stimolazione dei nocicettori (anche in questo caso fibre A $\delta$  e C) presenti in tali strutture. In particolare, l'invasione tumorale dei visceri cavi può determinare, oltre alla risposta infiammatoria, anche una condizione compressiva di un canale che trasporta un liquido organico, come un dotto biliare o un uretere, per cui il liquido ristagna a monte dell'ostruzione, producendo una distensione del canale. Questa abnorme distensione delle strutture cave o canalicolari provo-

ca una contrazione spastica della muscolatura delle pareti, responsabile di dolori definiti "colici". Nel caso di visceri parenchimosi (come il fegato), l'invasione tumorale può comportare un aumento di volume del viscere con dolore da distensione della capsula di rivestimento. Molti tumori che coinvolgono gli organi interni sono "silenti" fino a quando eventi di natura ischemica, compressiva o ostruttiva non raggiungono livelli tali da rendersi responsabili della comparsa di dolore viscerale.<sup>8,9</sup>

La crescita di un tumore in prossimità di strutture nervose può comprimere le fibre nervose, comportando inizialmente ischemia o demielinizzazione senza o con minimo danno a carico dell'assone e del connettivo di sostegno (*neuropressia*); se prolungata, tale compressione può esitare in danni nervosi gravi e permanenti, quali *assonotmesi* (discontinuazione strutturale dell'assone, senza danno al connettivo di supporto) o *neotmesi* (completa discontinuazione dell'assone e del connettivo di supporto, che impediscono la ricrescita neurale).<sup>7</sup> In ogni caso, la compressione di fibre nervose con funzione motoria porta alla comparsa di deficit neurologico; la compressione di fibre nervose con funzione sensitiva porta alla comparsa di dolore neuropatico; la compressione di fibre nervose con funzione mista porta alla comparsa dolore e deficit neurologico. In caso di compressione di fibre appartenenti al sistema nervoso simpatico il dolore originante viene definito come *sympathetically-maintained pain*.<sup>12</sup> Tale dolore è percepito in linea con l'innervazione vascolare simpatica più che in relazione alla distribuzione metamerica della fibra coinvolta dal danno.<sup>9,28</sup>

Anche l'aumento di volume di eventuali linfonodi coinvolti da un processo neoplastico può determinare fenomeni compressivi a carico di midollo e radici nervose, così come la formazione di metastasi a livello di vertebre o di tessuti circostanti.<sup>8,9</sup> In alcune situazioni i tumori sono identificati dall'organismo come corpi estranei, e ciò può essere la causa di neuropatie paraneoplastiche, che danno origine a dolore neuropatico. È stato postulato che l'espressione di antigeni onconeuronali da parte delle cellule tumorali possa risultare in fenomeni di auto-immunità; quando il tumore si sviluppa, l'organismo produce anticorpi per combatterlo, legandosi ad esso e favorendo la distruzione delle cellule tumorali. Tali anticorpi possono reagire in maniera crociata con epitopi presenti nel normale tessuto nervoso, risultando in un attacco nei confronti di quest'ultimo.<sup>36</sup>

### ULTERIORI CAUSE DI DOLORE IN CORSO DI PATOLOGIE ONCOLOGICHE

Svariati agenti chemioterapici sono stati associati a neuropatie periferiche accompagnate da dolore

e danno neurologico nell'uomo.<sup>37-42</sup> Il tassolo presenta attività citotossica attraverso la sua abilità di interferire con la funzione dei microtubuli inducendo polimerizzazione della tubulina e determinando una neuropatia periferica dose-dipendente.<sup>40</sup> Anche i composti del platino (es. cisplatino e carboplatino) sono stati associati allo sviluppo di neuropatie periferiche dose-dipendenti nell'uomo: il cisplatino sembra essere più neurotossico del carboplatino.<sup>42</sup> La capacità della vincristina di indurre nell'uomo neuropatie periferiche si attesta tra il 50 e il 100%.<sup>41</sup> Essendo questi principi attivi utilizzati anche in oncologia veterinaria, è verosimile pensare che anche negli animali essi possano provocare neuropatie periferiche con conseguente danno neurologico e dolore. Le manifestazioni cliniche possono essere più tenui o meno severe poiché gli animali sottostanno a terapie anti-neoplastiche per periodi di tempo più brevi rispetto agli uomini. Tuttavia, la possibile insorgenza di neuropatie iatrogene deve essere considerata. Inoltre, l'associazione di più agenti chemioterapici, pratica peraltro comune in medicina veterinaria, può aggravare o accelerare l'induzione delle manifestazioni neuropatiche.<sup>8,9</sup> Ciò nonostante, al momento non ci sono pubblicazioni che riportino l'incidenza di tali neuropatie nel cane e nel gatto. Altri effetti collaterali comuni all'uso di chemioterapici possono essere ulteriore fonte di dolore per il paziente: coliti e doxorubicina,<sup>43</sup> costipazione e vincristina,<sup>44</sup> cistite emorragica sterile e ciclofosfamide,<sup>45</sup> etc. Inoltre, lo stravasamento perivenoso di alcuni di essi (es. vincristina) può causare dolore da necrosi tissutale.

Anche la radioterapia può rendersi responsabile, oltre che di dolore acuto dovuto agli effetti a breve termine delle radiazioni a carico delle cellule a rapido turn-over (che esitano in enteriti, esofagiti, mucositi, dermatiti, ecc.), dello sviluppo di neuropatie periferiche e quindi di dolore neuropatico. Gli effetti tardivi delle radiazioni sono infatti rivolti ai tessuti stabili o perenni o a lenta proliferazione, come l'oligodendroglioma, le cellule di Schwann, l'endotelio dei tubuli renali e l'endotelio vascolare, rendendosi responsabili dell'insorgenza di neuropatie periferiche post-radiazioni. In genere l'assone dei neuroni periferici non è particolarmente coinvolto dal danno, mentre le cellule di sostegno, come le cellule di Schwann, sono più vulnerabili alle radiazioni ionizzanti. Le radiazioni possono anche coinvolgere i tessuti che circondano i nervi periferici determinando lo sviluppo di una fibrosi accerchiante nei confronti dei tronchi nervosi. Tale fibrosi e la conseguente compressione delle fibre nervose sembra rappresentare la principale causa eziologica delle neuropatie periferiche a medio o lungo termine da radioterapia.<sup>46</sup>

Infine, va ricordato come le terapie immunosoppressive possano rendere alcuni pazienti a maggior rischio di infezioni secondarie e di complica-

zioni di vario genere, a loro volta possibili cause di dolore.

Non va poi dimenticato che il dolore può essere provocato anche da procedure diagnostiche (biopsia del midollo osseo, puntato midollare o linfonodale, paracentesi, toracocentesi, ecc.).<sup>9,12</sup>

Tra le cause di dolore oncologico, va infine considerato il dolore dovuto ad uno stato di debilitazione cronica che fa seguito alla malattia neoplastica, e quello dovuto alla presenza di processi patologici concomitanti, non necessariamente correlati alla malattia neoplastica, come, nei soggetti anziani, la presenza di patologie osteoarticolari.<sup>47</sup>

## CONSIDERAZIONI CONCLUSIVE

In corso di patologie oncologiche, il dolore è un sintomo che, almeno in medicina umana, viene frequentemente riportato. Quando presente, viene descritto come acuto, cronico o intermittente; può essere lieve, moderato, severo o straziante; somatico, viscerale, neuropatico o misto. Il dolore può rappresentare il diretto risultato di un tumore primario (per invasione, compressione, distruzione tissutale), di metastasi (es.: a livello osseo, meningeo, pleurico) o di sindromi paraneoplastiche. Esso può inoltre essere aggravato da procedure diagnostiche o terapeutiche.

L'intensità del dolore è correlata con la dimensione del tumore, e quindi con l'estensione del danno dei tessuti coinvolti dal processo patologico, e con la sua localizzazione. Nell'uomo, e probabilmente anche negli animali, i tumori o le lesioni metastatiche a carico di ossa, tessuto nervoso e pancreas sono ritenuti tra i più dolorosi; tuttavia la notevole variabilità interindividuale rende difficile effettuare generalizzazioni. Inoltre, poiché la gravità del dolore è dinamica, e cioè riflette il decorso della condizione patologica e l'efficacia delle terapie effettuate, è essenziale effettuare valutazioni ripetute del dolore, tenendo presente i possibili processi patogenetici che sono alla base della sua evoluzione. La conoscenza di tali processi può senz'altro aiutare il medico veterinario nella scelta di protocolli analgesici più efficaci, con ovvie ripercussioni positive sul benessere del paziente.

### Parole chiave

*Dolore oncologico, eziologia, patogenesi.*

## ■ Etiopathogenesis of cancer pain in companion animals

### Summary

Pain is one of the most common symptoms in patients with cancer.

Given the similarity between neurophysiological pathways and pathogenetic mechanisms under-

lying the onset of pain in humans and animals, it is likely that veterinary patients with cancer experience pain.

Cancer pain is generally produced by invasion of somatic, visceral and nervous tissues by the neoplasia and by the consequent inflammatory response; however it can also be secondary to anti-neoplastic therapy or diagnostics procedures.

The main events contributing to cancer pain are: 1) release of pro-inflammatory mediators, which activate the pain pathways causing peripheral and central sensitization; 2) establishment of apoptotic events and increase of osteoclastic activity (in bone tumours), that results in pH reduction and ac-

tivation of nociceptors; 3) release of growth factors, produced by tumour growth and by consequent tissues invasion; 4) compression of the afferent nerve terminals by the tumour growth.

Knowledge of the etiopathogenesis of a disease is essential for a correct diagnostic and therapeutic approach, thus it is very important to know how cancer pain arises and develops. This facilitates the appropriate choice of therapeutic protocols, which have to be progressively modified according to the progression of the pathology.

**Key words**

*Cancer pain, etiology, pathogenesis.*

**BIBLIOGRAFIA**

1. Larue F, Colleau SM, Bresseur, Cleeland CS: Multicenter study of cancer pain and its treatment in France. *Br Med J* 310:1034-1037, 1995.
2. van den Beuken-van Everdingen MHJ, de Rijke JM, Kessels AG, Schouten HC, et al: Prevalence of pain in patients with cancer: a systematic review of the past 40 years. *Ann Oncol* 18: 1437-1449, 2007.
3. Grant D: Concepts of pain management in animals. In: *Pain management in small animals*. Ed D Grant, China, Elsevier, 2006, pp 1-19.
4. Lascelles BDx: Relief of chronic cancer pain. In: *BSAVA Manual of Canine and Feline Oncology*, Ed JM Dobson, BDx Lascelles. Quedgeley, Gloucester, Blackwell, 2003a, pp 137-151.
5. Lascelles BDx: Interaction of Pain and Cancer and Principles of Alleviation of Cancer Pain in Dogs and Cats. 21st Annual American College of Veterinary Internal Medicine Forum, North Carolina (USA), 2003b.
6. Portenoy RK, Lesage P: Management of cancer pain. *Lancet* 353:1695-1700, 1999.
7. Fonda D: Dolore cronico. In: *Dolore e analgesia negli animali*. Ed. D Fonda, Milano, Point Veterinaire Italie, 2009, pp 321-339.
8. de Lorimier LP, Fan TM: Understanding and Recognizing Cancer Pain in Dogs and Cats. *Vet Med* 100(5):352-362, 2005.
9. Fox SF: Pathophysiology of cancer pain. In: *Chronic pain in small animal medicine*. Ed SF Fox. London, Manson Publishing, 2010, pp 97-112.
10. Lester P, Gaynor JS: Management of cancer pain. *Vet Clin North Am Small Anim Pract* 30:951-966, 2000.
11. Robertson SA: What is pain? *J Am Vet Med Assoc* 221:202-205, 2002.
12. Orlandini G: Elementi di fisiopatologia del dolore. In: *La semeiotica del dolore: i presupposti teorici e la pratica clinica*. Ed G Orlandini. Roma, Delfino A. editore, 2005, pp 31-149.
13. Woolf CJ: Pain: Moving from Symptom Control toward Mechanism-Specific Pharmacologic Management. *Ann Intern Med* 140:441-451, 2004.
14. Latremoliere A, Woolf CJ: Central Sensitization: A Generator of Pain Hypersensitivity by Central Neural Plasticity. *J Pain* 10(9):895-926, 2009.
15. Schwei M J, Honore P, Rogers S D et al: Neurochemical and cellular reorganization of the spinal cord in a murine model of bone cancer pain. *J Neurosci* 19(24):10886-10897, 1999.
16. Nielsen OS, Munro AJ, Tannock IF: Bone metastases: pathophysiology and management policy. *J Clin Oncol* 9(3):509-524, 1991.
17. Davar G: Endothelin-1 and metastatic cancer pain. *Pain Med* 2(1):24-27, 2001.
18. Nelson JB, Carducci MA: The role of endothelin-1 and endothelin receptor antagonists in prostate cancer. *BJU International* 85(Suppl 2):45-48, 2000.
19. Oprea A, Kress M: Involvement of the proinflammatory cytokines tumor necrosis factor-alpha, IL-1 beta, and IL-6 but not IL-8 in the development of heat hyperalgesia: effects on heat-evoked calcitonin gene-related peptide release from rat skin. *J Neurosci* 20(16):6289-6293, 2000.
20. Watkins LR, Goehler LE, Relson J, et al: Mechanisms of tumor necrosis factor-alpha (TNF-alpha) hyperalgesia. *Brain Res* 692(1-2):244-250, 1995.
21. Stoscheck CM, King LE Jr: Role of epidermal growth factor in carcinogenesis. *Cancer Res* 46 (3):1030-1037, 1986.
22. Poon RT, Fan ST, Wong J: Clinical implications of circulating angiogenic factors in cancer patients. *J Clin Oncol* 19(4):1207-1225, 2001.
23. Roman C, Saha D, Beauchamp R: TGF-beta and colorectal carcinogenesis. *Microsc Res Tech* 52(4):450-457; 2001.
24. Silver BJ 1992 Platelet-derived growth factor in human malignancy. *Biofactors* 3(4):217-227.
25. Hayes A: Cancer, cyclo-oxygenase an nonsteroidal anti-inflammatory drugs - can we combine all three. *Vet Comp Onc* 5:1-13, 2007.
26. Kurbel S, Kurbel B, Kovacic D et al: Endothelin-secreting tumors and the idea of the pseudoectopic hormone secretion in tumors. *Med Hypotheses* 52(4):329-333, 1999.
27. Nelson JB, Hedican SP, George DJ et al: Identification of endothelin-1 in the pathophysiology of metastatic adenocarcinoma of the prostate. *Nat Med* 1(9):944-999, 1995.
28. Mantyh PW: Cancer pain: causes, consequences and therapeutic opportunities. In: *Wall e Melzack's: Textbook of pain*. Ed. SB McMahon, M Koltzemburg. China, Elsevier, 2006, pp 1087-1097.
29. Hunt SP, Mantyh PW. The molecular dynamics of pain control. *Nat Rev Neurosci* 2:83-91, 2001.
30. Helmlinger G, Skell A, Dellian M et al: Acid production in glycolysis-impaired tumors provides new insights into tumor metabolism. *Clin Cancer Res* 8(4):1284-1291, 2002.
31. Caterina MJ, Schumacher MA, Tominaga M, et al: The capsaicin receptor: a heat-activated ion channel in the pain pathway. *Nature* 389(6653):816-824, 1997.
32. Olson TH, Riedel MS, Vulchanova L, et al: An acid sensing ion channel (ASIC) localizes to small primary afferent neurons in rats. *Neuroreport* 9(6):1109-1113, 1998.
33. Lingueglia E, Weille JR, Basilana F, et al: A modulatory subunit of acid sensing ion channels in brain and dorsal root ganglion cells. *J Biol Chem* 272:29778-29783, 1997.
34. Clohisey DR, Perkins SL, Ramnaraine ML: Review of cellular mechanisms of tumor osteolysis. *Clin Orthop* 373:104-114, 2000.
35. Boucher TJ, McMahon SB: Neurotrophic factors and neuropathic pain. *Curr Opin Pharmacol* 1(1):66-72, 2001.
36. Antoine JC, Camdessanche JP: Paraneoplastic peripheral neuropathies. *Rev Neurol (Paris)* 160(2):188-98, 2004.
37. Quasthoff S, Hartung H: Chemotherapy-induced peripheral neuropathy. *J Neurol* 249:9-17, 2002.
38. Xiao WH, Bennett GJ: Chemotherapy-evoked neuropathic pain: Abnormal spontaneous discharge in A-fiber and C-fiber primary afferent neurons and its suppression by acetyl-L-carnitine. *Pain* 135(3):262-70 2008.
39. Pachman DR, Barton DL, Watson JC, et al: Chemotherapy-induced peripheral neuropathy: prevention and treatment. *Clin Pharmacol Ther* 90(3):377-87, 2011.
40. Chen X, Green PG, Levine JD: Abnormal muscle afferent function in a model of Taxol chemotherapy-induced painful neuropathy. *J Neurophysiol* 106(1):274-9, 2011.
41. Park BY, Park SH, Kim WM, et al: Antinociceptive Effect of Memantine and Morphine on Vincristine-induced Peripheral Neuropathy in Rats. *Korean J Pain* 23(3):179-85, 2010.
42. Brouwers EE, Huitema AD, Boogerd W, et al: Persistent neuropathy after treatment with cisplatin and oxaliplatin. *Acta Oncol* 48(6):832-41, 2009.
43. Olgivie GK, Richardson RC, Curtis CR et al: Acute and short-term toxicoses associated with the administration of doxorubicin to dogs with malignant tumors. *J Am Vet Med Assoc* 195 (11):1584.7, 1989.
44. Panshankar FD, Season JH, McNamara J et al: Acute constipation in children receiving chemotherapy for cancer. *J Pediatr Hematol Oncol* 33(7):e300-3, 2011.
45. Marshall A, McGrath C, Torigan D et al: Low-dose cyclophosphamide associated with hemorrhagic cystitis in a breast cancer patient. *Breast J* 18(3): 272-5, 2012.
46. Azinovic I, Calvo FA, Puebla F, et al: Long-term normal tissue effects of intraoperative electron radiation therapy (IOERT): late sequelae, tumor recurrence, and second malignancies. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 49:597-604, 2001.
47. Urban D, Cherny N, Catane R: The management of cancer pain in the elderly. *Crit Rev Oncol Hematol* 73:176-183, 2010.