

Medicinska edukacija/ PRIČA O KANCERSKOM BOLU
Medical education CANCER PAIN STORY

Correspondence to:

Dusica Stamenkovic, MD, PhD,
Departement of Anesthesiology,
Military Medical Academy, Belgrade,
Serbia
Tel: +381 11 3608 252
Mob: +381 63 8452 107
E-mail: dusicastamenkovic@yahoo.com

Dušica Stamenković

Klinika za anesteziologiju i intenzivnu terapiju, Vojnomedicinska
akademija, Beograd, Srbija

Sažetak

Ključne reči

Neoplazma, Bol, akutni, hronični, Bol
percepcija, nocicepcija, Proboj bola

Key words

Neoplasms, Pain, acute, chronic, Pain
perception, nociception, Breakthrough
pain

Kancerski bol je značajan upozoravajući znak bolesti, može ukazati na postojanje maligniteta, a u terminalnoj fazi bolesti značajno pogoršava kvalitet života. Učestalost i jačina kancerskog bola rastu sa evolucijom bolesti. Kancerski bol je kod velikog broja pacijenata neadekvatno lečen.

Iako je složen multidimenzionalni fenomen, nedostaje „zlatni standard” za procenu adekvatnosti terapije kancerskog bola. Model koštanog kancerskog bola je ukazao na ključne događaje vezane za razvoj kancerskog koštanog bola u ljudskoj populaciji. Nociceptore aktiviraju multimodalni stimuli: tumorske ćelije i tumor udružene ćelije (makrofagi, neutrofil, T limfociti), prostaglandini i endotelini ekstracelularni protoni. Eksperimentalni kancerski bol je ukazao i na problem periferne i centralne senzitivizacije. Kancerski bol se može smatrati „hibridnim” bolom sa nociceptivnom, inflamatornom i neuropatskom komponentom.

Primena adekvatne terapije zavisi od poznavanja mehanizma nastajanja kancerskog bola.

UVOD

Kancerski bol je jedan od elemenata maligne bolesti koji utiče na kvalitet života pacijenata. Pored toga, kancerski bol je značajan upozoravajući znak bolesti, i u 28% slučajeva prvi ukaže na postojanje maligniteta (1). Podaci vezani za kancerski bol ukazuju da je reč o ozbiljnom problemu jer učestalost i jačina kancerskog bola rastu sa evolucijom bolesti. Prema literaturnim podacima 30-50% pacijenata ima osrednji do snažan kancerski bol, a 75-95% pacijenata ima snažan kancerski bol u terminalnoj fazi bolesti koji značajno pogoršava kvalitet života (1). Na žalost, kod 45% pacijenata kancerski bol je neadekvatno lečen.

Kancerski bol je složen multidimenzionalni fenomen sa prisustvom fizičke, funkcionalne, socijalne, emocionalne i duhovne komponente. Iako je jasno da postoje mnogi problemi, nedostaje “zlatni standard” u terapiji kancerskog bola (2).

MEHANIZAM NASTANKA KANCERSKOG BOLA

Eksperimentalni modeli kancerskog bola su u prošlosti bili bazirani na sistemskom ubrizgavanju malignih ćelija, što nije davalo značajne pomake u odgonetanju mehanizma njegovog nastanka. Tek 1999. godine Schwei i saradnici su predstavili model primarnog ili metastatskog koštanog tumora (3). Njihova studija se bavila ubrizgavanjem ćelija

osteolitičnog sarkoma u intermedularni sloj femura miša i praćenjem promena na kosti (3). Na ovaj način razjašnjeni su osnovni problemi vezani za promene u kostima u toku razvoja tumora i uticaj na jačinu i kvalitet bola. Na ovom modelu je uvideno da postoji invazivna destrukcija kosti i tumorska invazija periosteuma (3).

Model koštanog kancerskog bola koji odgovara ključnim događajima vezanim za razvoj kancerskog koštanog bola u ljudskoj populaciji je prikazan u ovoj studiji. Schwei i saradnici su ovom studijom dali značajan doprinos razjašnjenja fenomena kancerskog bola, pokazali širinu destrukcije izazvane koštanim tumorom, senzorne inervacije kostiju, reakcije na bol i neurohemijske promene u kičmenoj moždini i primarnim aferentnim neuronima koji mogu biti značajni u nastanku i održavanju kancerskog bola (3). Klinička primenljivost ove studije leži u činjenici da tumori dojke, pluća, ovarijuma i prostate najčešće metastaziraju u kosti (4).

U aktiviranju nociceptora kod kancerskog bola značajnu ulogu imaju tumorske ćelije i tumor udružene ćelije (makrofagi, neutrofil, T limfociti), prostaglandini i endotelini. Tumorske ćelije luče prostaglandine, citokine, epidermalni faktor rasta (GF), transformišući GF, trombocitni GF koji ekscitiraju primarne aferentne nociceptore (5,6). Makrofagi, koji predstavljaju 20 do 30% ćelija u tumoru luče faktor tumorske nekroze (tumor necrosis factor (TNF)) i inter-

leukin-1 koji eksitiraju primarne aferentne neurone (5,7). Nociceptore aktiviraju multimodalni stimuli: ekstracelularni protoni, endothelin-1 (ET-1), interleukini (IL1, IL6), prostaglandini (PG) i TNF.

Novija saznanja ukazuju da su angiogeneza i rast tumora vezani za COX-2 receptore i peptid endotelin-1 (8,9).

Eksperimentalni kancerski bol je ukazao i na problem periferne senzitivacije (3). Uočeno je da kod miševa sa koštanim tumorom, nebolni stimuli dovode do vezivanja supstance P sa receptorima za neurokinin-1 na neuronima u kičmenoj moždini kao i ekspresije c-fos proteina u neuronima u kičmenoj moždini (10, 11,12).

Dodatni faktor u nastanku kancerskog bola je tumorom izazvana distenzija i razaranje senzornih vlakana. Tumor zahvata nerve i oštećuje ih mehanički, kompresijom, ishemijom i direktnom proteolizom. Sami tumori retko imaju direktnu nervnu inervaciju, i ukoliko su prisutni uglavnom je reč o inervaciji krvnih sudova (13).

Centralna senzitivacija je posledica značajnih neurohemijskih promena na nivou segmenata kičmene moždine u sklopu razvoja hroničnog kancerskog bola (14). Informacije od primarnih aferentnih neurona koji inervišu kancerom zahvaćenu kost stižu u segmente kičmene moždine. Promene na nivou kičmene moždine manifestuju se kao hipertrofija astrocita i up-regulacija prohiperalgezičkog peptida dinorfina (15). Descendentni putevi modulacije bola igraju značajnu ulogu u pojačavanju ili inhibiciji pacijentove percepcije bola (14).

Evolucija kancerskog bola prati progresiju tumora, promene koje se dešavaju uslovljavaju bol koji se može delimično kupirati određenim lekovima. Razaranje kosti koje vodi u patološke frakture kostiju i hiperkalcijemiju, manifestuje se snažnim bolom, praćenim "probojem bola" pri pokretu i podizanju tereta (16,17). Dodatno, danas se zna da je intenzitet destrukcije kosti proporcionalan jačini i učestalosti javljanja "proboja bola" (18).

Smatra se da održavanju kancerskog bola doprinose tumor oslobođeni protoni i acidoza. Kada tumor nadraže svoju vaskularizaciju dolazi do ishemije i apoptoze tumorskih ćelija čime se oslobađaju protoni. Osteoklastično razaranje kostiju potencirano različitim faktorima rasta, je odgovorno za stvaranje acidoze ekstracelularne sredine (19). Jonski kanali na pojedinim nociceptorima (TRPV1, ASIC-3-acid sensing ion channel-3) su osetljivi na acidozu (20). Dodatno, tumor udružene inflamatorne ćelije napadaju tumorsko tkivo i oslobađaju intraćelijske jone nakon apoptoze. Ovo objašnjava terapijski efekat osteoprotegrina i bifosfonata na osteoklaste i osteoblaste (17).

Nakon oštećenja perifernih nerava dolazi do oslobađanja faktora rasta: nervni GF (NGF), glijalni neurotrofni faktor (glial-derived neurotrophic factor (GDNF)) i hepatocitni faktor rasta (hepatocyte growth factor (HGF)). Faktori rasta mogu biti specifični za lokalizaciju tumora ili tkivo.

U fazi destrukcije kostiju bol je posledica dejstva prohiperalgezičkih prostaglandina i endotelina, tako da se preporučuju inhibitori enzima ciklooksigenaze (COX)-2 i antagonisti endotelina (atrasentan) (21). Kompresija i razaranje nerava su odgovorni za neuropatsku komponentu bola, gde

je gabapentin najčešće proučavan lek (22). U fazi proliferacije i hipertrofije osteoklasta, primena bifosfonata i osteoprotegrina snižava bol (23). Blokatori TRPV1 i ASIC se primenjuju u situaciji invazija tumorskih ćelija i razvoja kisele sredine (24). U slučaju kompromitovanja mehaničke jačine kosti, što se manifestuje razaranjem periosta i dovodi do pojave bola pri pokretu, primenjuju se antagonisti ATP receptora (25, 26).

Kancerski bol se smatra „hibridnim” bolom sa nociceptivnom, inflamatornom i neuropatskom komponentom (27). Kancerski neuropatski bol (cancer-related neuropathic pain (CRNP)) se javlja kod jedne trećine pacijenata sa hroničnim kancerskim bolom (28).

BOLNI SINDROMI

Bol se javlja kod 50-70% pacijenata sa anti-kancer terapijom i 64-80% pacijenata sa uznapredovalim karcinomom (29, 30). U proceni pacijenata sa kancerskim bolom značajne su karakteristike bola vezane za patofiziologiju njegovog nastanka i bolni sindrom kao i evaluacija uticaja bola na patnju pacijenta. Bolni sindromi definišu udruženost karakteristika bola i fizičkih znakova kao posledice bolesti ili njene terapije. Kod bolnih sindroma neophodno je poznavanje njihove etiologije i patofiziologije, jer to utiče na prognozu i terapiju.

Akutni bolni sindromi su povezani sa dijagnostičkim i terapijskim procedurama i javljaju se u 15-25% slučajeva. A hronični bolni sindromi su posledica direktnog efekta tumora. U kliničkoj praksi preovlađuje 22 tipa bolnih sindroma. Veliki broj pacijenata (92.5%) pati od jednog ili više tipova bola izazvanog direktno tumorom, a 21% pacijenata ima bol prouzrokovan primenom anti-kancerskom terapijom (29).

Kancerski bol ima određene karakteristike uključivši jačinu i kvalitet bola. Somatski bol je najčešće oštar, probadajući ili pritiskajući. Visceralni bol je difuzan, u formi kolike. Neuropatski bolovi su u formi žarenja i lacinatni. Analiza kancerskog bola podrazumeva utvrđivanje njegove lokalizacije, propagacije, temporalnog odnosa i hroniciteta. Na primer, bolne koštane metsataze mogu se manifestovati stalnim bolom ili spontanim/incidentalnim intermitentnim bolom.

Pristup pacijentu sa kancerskim bolom je složen i pored uobičajne anamneze i pregleda pacijenta, podrazumeva proučavanje medicinske dokumentacije i preduzimanje dopunskih ispitivanja. U toku ispitivanja mora biti sprovedena terapija bola i procena bola putem skala bola.

Akutni bolni sindromi mogu biti udruženi sa dijagnostičkim procedurama, terapijskim analgetskim procedurama, antikancerskom terapijom i infekcijom. Hronični bolni sindrom su posledica direktnog efekta tumora. Danas je poznato da 25% pacijenata ima dva ili više tipova bola, 71% somatski bol, 39% neuropatski bol i 34% visceralni bol (30). Najčešće je bol posledica promena na kosti ili kompresije nervnih struktura. Hronični bolni sindromi mogu biti fokalni, multifokalni (multiple metastaze) i generalizovani (hematološki maligniteti). Bol u leđima zbog progresije metastaza pršljenkog tela u epiduralni prostor praćen je u 30-50% pacijenata parezom ili kod 10-20% pacijenata plegijom (30).

Maligna brahijalna plexopatija predstavlja posledicu infiltracija brahijalnog plexusa. Visceralni bolni sindromi su vezani za šuplje organe ili širenje kapsule solidnih organa (sindrom distenzije jetre). Retroperitonealni bolni sindromi zahvataju duboke somatske strukture. Pelvični bolni sindrom se javlja kod peritonealne karcinomatose i opstrukcije uretera.

PROBOJ BOLA

Jedan od problema terapije kancerskog bola je pojava iznenadnog snažnog bola prilikom pokreta ili nevezano za neku radnju koji se naziva „proboj bola”. Kod ove pojave treba biti oprezan i razlučiti da li je u pitanju problem dužine trajanja analgetskog efekta („end-of-dose failure”) ili pravi proboj bola („breakthrough pain”).

Bol karakterističan za proboj bola je heterogeni fenomen koji može biti somatski (pokretom-ne/izazvan bol (voljni-/nevoljni)), neuropatski (pokretom-ne/izazvan bol (voljni-/nevoljni)) i visceralni bol (voljni/nevoljni). Prisustvo „proboja bola” ukazuje na snažniji bolni sindrom i povezan je sa većom učestalošću bolom izazvanog funkcionalnog poremećaja i psihološkog distresa. Literatura ukazuje na potrebu daljeg istraživanja ovog fenomena i utvrđivanje efektivnijih terapijskih rešenja (16).

TRETMAN KANCERSKOG BOLA

Terapija malignog bola je bazirana na neurobiološkim karakteristikama kancerskog bola. Bol prouzrukovana destrukcijom kosti ili invazijom perifernih nerava su dva tipa kancerskog bola koje je najteže lečiti, a oni na žalost

čine oko 75% svih tipova kancerskog bola (31). „Proboj bola” dodatno pogoršava inače teško opšte stanje pacijenta (32). Opioidi sa naglaskom na individualni pristup svakom pacijentu uz adjuvante predstavljaju najčešći medikamentozni tretman pacijenta, ali postoji podatak da do 20% pacijenata ima komplikovan kancerski bol koji nije jednostavno smanjiti (32, 33). Prema literaturnim podacima 70% pacijenata zahteva tretman opioidima koji podrazumeva kombinaciju brzo i sporo delujućih formulacija u cilju snižavanja jačine bola i perioda „proboja” bola (34). Prednost se daje transdermalnim formama, naročito kod starijih pacijenata (35). Savremeni trendovi nalažu ispitivanje neurostimulativnih i neuroinhibitornih metoda na centralni nervni sistem koji bi doprineli poboljšanju efekta egzogenih opioida (34).

ZAKLJUČAK

Adekvatna procena bola podrazumeva i upoznavanje sa odnosom simptoma bolesti i kvaliteta života. Vrlo je značajno definisanje bolnog sindroma. Primena adekvatne terapije zavisi od poznavanja mehanizma nastajanja kancerskog bola i neurobioloških promena u određenoj fazi bolesti.

Abstract

Cancer pain is important part of complex state and responsible for significant morbidity, disability and psychological disturbances. Cancer pain progresses with main disease. Unfortunately, severe cancer pain is under treated in huge number of patients all over the world. Although cancer pain is multidimensional phenomenon; there is no “golden standard” for effective therapeutic strategies. Murine model of bone cancer pain was crucial in understanding changes that produce painful state. Multimodal stimuli activate nociceptors: including tumor cells, tumor accompanying cells, prostaglandins, endothelins and extracellular protons. Moreover, development of peripheral and central sensitization was revealed. Cancer pain is considered as “hybrid” pain including nociceptive, inflammatory and neuropathic component. Cancer pain mechanism knowledge is crucial in adequate pain management. Pain treatment is planned on individual bases implementing contemporary known facts about neurobiological changes and matching available medications.

LITERATURA

1. Portenoy RK, Lesage P: Management of cancer pain. *Lancet*. 1999 ;353(9165):1695-700.
2. de Wit R, van Dam F, Loonstra S, Zandbelt L, van Buuren A, van der Heijden K, Leenhouts G, Huijjer Abu-Saad H: The Amsterdam Pain Management Index compared to eight frequently used outcome measures to evaluate the adequacy of pain treatment in cancer patients with chronic pain. *Pain*. 2001;91(3):339-49.
3. Schwei MJ, Honore P, Rogers SD, Salak-Johnson JL, Finke MP, Ramnaraine ML, Clohisy DR, Mantyh PW: Neurochemical and cellular reorganization of the spinal cord in a murine model of bone cancer pain. *J Neurosci*. 1999;19(24):10886-97.
4. Luger NM, Honore P, Sabino MA, Schwei MJ, Rogers SD, Mach DB, Clohisy DR, Mantyh PW: Osteoprotegerin diminishes advanced bone cancer pain. *Cancer Res*. 2001;61(10):4038-47.
5. Woolf CJ, Allchorne A, Safieh-Garabedian B, Poole S: Cytokines, nerve growth factor and inflammatory hyperalgesia: the contribution of tumour necrosis factor alpha. *Br J Pharmacol*. 1997;121(3):417-24.
6. Xu Q, Zhang XM, Duan KZ, Gu XY, Han M, Liu BL, Zhao ZQ, Zhang YQ: Peripheral TGF- β 1 signaling is a critical event in bone cancer-induced hyperalgesia in rodents. *J Neurosci*. 2013;33(49):19099-111.
7. Sorkin LS, Xiao WH, Wagner R, Myers RR: Tumour necrosis factor-alpha induces ectopic activity in nociceptive primary afferent fibres. *Neuroscience*. 1997;81(1):255-62.
8. Jiang J, Dingleline R: Prostaglandin receptor EP2 in the crosshairs of anti-inflammation, anti-cancer, and neuroprotection: Trends Pharmacol Sci. 2013;34(7):413-23.
9. Bendinelli P, Maroni P, Matteucci E, Luzzati A, Perrucchini G, Desiderio MA: Microenvironmental stimuli affect Endothelin-1 signaling responsible for invasiveness and osteomimicry of bone metastasis from breast cancer. *Biochim Biophys Acta*. 2013 Dec 27. pii: S0167-4889(13)00442-4.
10. Honore P, Rogers SD, Schwei MJ, Salak-Johnson JL, Luger NM, Sabino MC, Clohisy DR, Mantyh PW: Murine models of inflammatory, neuropathic and cancer pain each generates a unique set of neurochemical changes in the spinal cord and sensory neurons. *Neuroscience*. 2000;98(3):585-98.
11. Muñoz M, Coveñas R: Neurokinin-1 receptor: a new promising target in the treatment of cancer. *Discov Med*. 2010;10(53):305-13.
12. Hunt SP, Mantyh PW: The molecular dynamics of pain control. *Nat Rev Neurosci*. 2001;2(2):83-91.
13. O'Connell JX, Nanthakumar SS, Nielsen GP, Rosenberg AE: Osteoid osteoma: the uniquely innervated bone tumor. *Mod Pathol*. 1998;11(2):175-80.
14. Honoré P, Schwei J, Rogers SD, Salak-Johnson JL, Finke MP, Ramnaraine ML, Clohisy DR, Mantyh PW: Cellular and neurochemical remodeling of the spinal cord in bone cancer pain. *Prog Brain Res*. 2000;129:389-97.
15. Ji RR, Berta T, Nedergaard M: Glia and pain: Is chronic pain a gliopathy? *Pain*. 2013;154 Suppl 1. doi: 10.1016/j.pain.2013.06.022.
16. Portenoy RK, Payne D, Jacobsen P: Breakthrough pain: characteristics and impact in patients with cancer pain. *Pain*. 1999;81(1-2):129-34.
17. Fulfaro F, Casuccio A, Ticozzi C, Ripamonti C: The role of bisphosphonates in the treatment of painful metastatic bone disease: a review of phase III trials. *Pain*. 1998;78(3):157-69.
18. Adami S: Bisphosphonates in prostate carcinoma. *Cancer*. 1997;80(8 Suppl):1674-9.
19. Clohisy DR, Ramnaraine ML: *J Orthop Res* 1998; 16:660-666.
20. Lebovitz EE, Keller JM, Kominsky H, Kaszas K, Maric D, Iadarola MJ: Positive allosteric modulation of TRPV1 as a novel analgesic mechanism. *Mol Pain*. 2012 Sep 21;8:70. doi: 10.1186/1744-8069-8-70.
21. Shao N, Wang Y, Jiang WY, Qiao D, Zhang SG, Wu Y, Zhang XX, Wang JL, Ding Y, Feng NH: Immunotherapy and endothelin receptor antagonists for treatment of castration-resistant prostate cancer. *Int J Cancer*. 2013;133(7):1743-50.
22. Lee SK, Dawson J, Lee JA, Osman G, Levitin MO, Guzel RM, Djamgoz MB: Management of cancer pain: 1. Wider implications of orthodox analgesics. *Int J Gen Med*. 2014;7:49-58.
23. Luger NM, Honore P, Sabino MA, Schwei MJ, Rogers SD, Mach DB, Clohisy DR, Mantyh PW: Osteoprotegerin diminishes advanced bone cancer pain. *Cancer Res*. 2001;61(10):4038-47.
24. Premkumar LS, Abooj M: TRP channels and analgesia. *Life Sci*. 2013;92(8-9):415-424.
25. Magni G, Ceruti S: P2Y purinergic receptors: new targets for analgesic and antimigraine drugs. *Biochem Pharmacol*. 2013;85(4):466-477.
26. Alves LA, Bezerra RJ, Faria RX, Ferreira LG, da Silva Frutuoso V: Physiological roles and potential therapeutic applications of the P2X7 receptor in inflammation and pain. *Molecules*. 2013;18(9):10953-72.
27. Benowitz S: Causes of pain investigated at molecular level. *J Natl Cancer Inst*. 2000;92(11):868-70.
28. Garzón-Rodríguez C, Lyras L, Gayoso LO, Sepúlveda JM, Samantas E, Pelzer U, Bowen S, van Litsenburg C, Strand M: Cancer-related neuropathic pain in out-patient oncology clinics: a European survey. *BMC Palliat Care*. 2013;12(1):41
29. Caraceni A, Portenoy RK: An international survey of cancer pain characteristics and syndromes. IASP Task Force on Cancer Pain. International Association for the Study of Pain. *Pain*. 1999;82(3):263-74.
30. Mantyh PW. Cancer pain: causes, consequences and therapeutic opportunities. In McMahon SB, Koltzenburg M. (eds.): *Wall and Melzack's Textbook of Pain*, 5th edition, Philadelphia, Elsevier, 2006, pp.1087-1098.
31. Foley KM: Advances in cancer pain. *Arch Neurol*. 1999;56(4):413-7.
32. Zampi M, Morabito A, Salvato F, Vinciguerra A: Breakthrough pain: the importance of baseline analgesic regimen with opioids. *Transl Med UniSa*. 2012;3:62-6.
33. Mercadante S: Managing difficult pain conditions in the cancer patient. *Curr Pain Headache Rep*. 2014;18(2):395.
34. Plante GE, VanItallie TB: Opioids for cancer pain: the challenge of optimizing treatment. *Metabolism*. 2010; 59 Suppl 1:S47-52.
35. Pergolizzi J, Böger RH, Budd K, Dahan A, Erdine S, Hans G, Kress HG, Langford R, Likar R, Raffa RB, Sacerdote P: Opioids and the management of chronic severe pain in the elderly: consensus statement of an International Expert Panel with focus on the six clinically most often used World Health Organization Step III opioids (buprenorphine, fentanyl, hydromorphone, methadone, morphine, oxycodone). *Pain Pract*. 2008;8(4):287-313.