

Artykuł poglądowy

Renata Zajązkowska¹, Jerzy Wordliczek^{1,2}, Wojciech Leppert³¹Kliniczny Oddział Anestezjologii i Intensywnej Terapii nr 1 Szpitala Uniwersyteckiego w Krakowie²Klinika Leczenia Bólu i Opieki Paliatywnej Katedry Chorób Wewnętrznych i Gerontologii Uniwersytetu Jagiellońskiego³Katedra i Klinika Medycyny Paliatywnej, Uniwersytet Medyczny im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu

Mechanizmy i zespoły bólu neuropatycznego u chorych na nowotwór

Streszczenie

U chorych na nowotwór pojawienie się bólu neuropatycznego jest zazwyczaj następstwem naciekania struktur ośrodkowego lub obwodowego układu nerwowego przez rozrastający się guz pierwotny lub zmianę przerzutową, śródoperacyjnego uszkodzenia struktur układu nerwowego (zespoły przetrwałego bólu pooperacyjnego), toksycznego działania stosowanych w terapii choroby nowotworowej radio- i chemioterapii lub też reakcji autoimmunologicznych (zespoły paranowotworowe). Chorzy na nowotwór z racji często współistniejącej w tej grupie chorych immunosupresji są grupą podwyższonego ryzyka rozwoju zakażeń, w tym infekcji wirusem *Herpes zoster*, które mogą prowadzić do rozwoju zespołu przewlekłego bólu neuropatycznego (neuralgii popółpaścowej). Ponadto u pacjenta z chorobą nowotworową mogą występować zespoły bólu neuropatycznego, na przykład bolesna neuropatia cukrzycowa, które były obecne u pacjenta jeszcze przed rozpoznaniem u niego choroby nowotworowej.

Medycyna Paliatywna w Praktyce 2014; 8, 2: 66–73

Słowa kluczowe: ból neuropatyczny po chemioterapii, ból neuropatyczny po radioterapii, przetrwałe zespoły bólu pooperacyjnego, ból fantomowy

Wstęp

Ból neuropatyczny jest rodzajem bólu patologicznego, który rozwija się w następstwie uszkodzenia lub choroby somatosensorycznej części układu nerwowego [definicja Międzynarodowego Towarzystwa Badania Bólu (IASP, *International Association for the Study of Pain*) z 2008 roku]. U chorych na nowotwór do rozwoju bólu neuropatycznego dochodzi najczęściej z powodu:

- naciekania struktur ośrodkowego lub obwodowego układu nerwowego przez rozrastający się guz pierwotny lub zmianę przerzutową;
- śródoperacyjnego uszkodzenia struktur układu nerwowego (zespoły przetrwałego bólu pooperacyjnego);
- toksycznego działania stosowanych w terapii choroby nowotworowej radio- i chemioterapii;
- reakcji autoimmunologicznych (zespoły paranowotworowe).

Chorzy na nowotwór są także z racji często występującej immunosupresji grupą podwyższonego ryzyka rozwoju zakażeń, w tym infekcji wirusem *Herpes zoster*, które mogą prowadzić do rozwoju przewlekłego bólu neuropatycznego. Należy ponadto zaznaczyć, że u części pacjentów wyleczonych z choroby nowotworowej ból neuropatyczny może przetrwać i w istotnym stopniu obniżać jakość życia przez wiele lat. W badaniu obserwacyjnym, którym objęto 240 chorych leczonych chemioterapią z powodu nowotworu piersi, stwierdzono, że 18% pacjentek uznanych za wyleczone odczuwało przewlekły ból o charakterze neuropatycznym [1].

Biorąc pod uwagę przyczyny i patomechanizm, ból neuropatyczny towarzyszący chorobie nowotworowej można podzielić na:

- ból neuropatyczny bezpośrednio związany z chorobą nowotworową wywołany przez:
 - ucisk lub naciekanie struktur ośrodkowego układu nerwowego (OUN) przez nowotwór,

Adres do korespondencji: dr n. med. Renata Zajązkowska
Kliniczny Oddział Anestezjologii i Intensywnej Terapii nr 1
Szpitala Uniwersyteckiego w Krakowie,
ul. Kopernika 50, 31–501 Kraków
e-mail: renia356@poczta.onet.pl



Medycyna Paliatywna w Praktyce 2014; 8, 2, 66–73
Copyright © Via Medica, ISSN 1898–0678

- ucisk lub naciekanie struktur obwodowego układu nerwowego przez nowotwór,
- zespoły paranowotworowe;
- ból neuropatyczny wywołany leczeniem przeciwnowotworowym:
 - zespoły przetrwałego bólu pooperacyjnego spowodowane śródoperacyjnym uszkodzeniem struktur układu nerwowego,
 - zespoły bólu neuropatycznego spowodowane uszkodzeniem struktur układu nerwowego przez radioterapię,
 - zespoły bólu neuropatycznego spowodowane uszkodzeniem struktur układu nerwowego przez chemioterapię;
- ból neuropatyczny współistniejący z chorobą nowotworową (np. neuralgia po półpaścu);
- ból neuropatyczny niezwiązany z chorobą nowotworową (np. polineuropatia cukrzycowa).

Ból neuropatyczny związany bezpośrednio z chorobą nowotworową

Ucisk lub naciekanie przez guz/przerzut nowotworowy czaszki lub struktur ośrodkowego układu nerwowego

Bolesne neuralgie nerwów czaszkowych

Bolesne neuralgie nerwów czaszkowych rozwijają się najczęściej w przebiegu pierwotnych nowotworów głowy i szyi (szczególnie nosogardła), zmian przerzutowych do mózgu lub kości czaszki (dotyczy to najczęściej nowotworów płuc i prostaty) lub rozsiewu do przestrzeni podpajęczynówkowej. W przypadku przerzutów do kości czaszki, szczególnie do kości podstawy czaszki, główne objawy to stały, zlokalizowany ból spowodowany destrukcją kości oraz deficyty neurologiczne związane z postępującym uszkodzeniem nerwów czaszkowych. Nerwy czaszkowe są najczęściej wciągnięte w proces nowotworowy na poziomie środkowego lub tylnego dołu czaszki. W przypadku zmian nowotworowych lub przerzutów zlokalizowanych w obrębie środkowego dołu czaszki objawy obejmują przede wszystkim parestezje, dyzestezje i zdrętwienie twarzy w obszarze unerwienia drugiej lub trzeciej gałęzi nerwu trójdzielnego z towarzyszącymi napadami rwącego, szarpiącego, zazwyczaj bardzo silnego bólu. Gdy proces patologiczny obejmuje nerw językowo-gardłowy, ból jest zlokalizowany w obrębie ucha, podstawy języka, okolicy migdałków, kąta żuchwy lub wyrostka sutkowatego, z możliwym promieniowaniem do szyi lub ramienia. Mogą mu towarzyszyć porażenie podniebienia, strun głosowych, mięśnia mostkowo-obojęczkowo-sutkowego lub mięśnia czworobocznego oraz zespół Hornera. Czasami silnym napadom bólu towarzyszą omdlenia [2].

Ucisk rdzenia kręgowego

Zmiany przerzutowe powodujące ucisk rdzenia kręgowego stwierdza się u 5–8% pacjentów chorych na nowotwór. Towarzyszą one najczęściej zaawansowanemu stadium raka piersi, płuca i gruczołu krokowego. Szerzą się drogą krwionośną, z płynem mózgowo-rdzeniowym oraz przez ciągłość z przestrzeni przykręgowej. W 70% przypadków ucisk ma miejsce w odcinku piersiowym rdzenia kręgowego, w 20% dotyczy lędźwiowego odcinka rdzenia kręgowego, w 10% odcinka szyjnego. Ucisk na kilku poziomach stwierdza się u około 20% chorych [3].

Ból to pierwszy objaw u 89% pacjentów z uciskiem rdzenia kręgowego. Jest on spowodowany zajęciem trzonów kręgow, uciskiem lub naciekaniami korzeni nerwów rdzeniowych (*radicular pain*) lub samych nerwów rdzeniowych (*funicular pain*). W przypadku zajęcia trzonów kręgow chorzy cierpią z powodu miejscowego bólu, zlokalizowanego na poziomie ucisku rdzenia kręgowego, który nasila się przy chodzeniu i obciążaniu kręgosłupa. Destrukcji trzonów kręgow przez proces nowotworowy towarzyszą objawy niestabilności kręgosłupa mogące doprowadzić do patologicznych złamań oraz wzmożone napięcie mięśni, ścięgien i więzadeł, które również często stanowi przyczynę bardzo przykrych dolegliwości bólowych [4]. Ból korzeniowy ma najczęściej ostry, strzelający charakter, o większym natężeniu w godzinach nocnych. Ból spowodowany uciskiem nerwów rdzeniowych jest najczęściej palącym bólem z towarzyszącymi zaburzeniami czucia typu parestezji, dyzestezji, hipostezji lub anestezji, a jego lokalizacja obejmuje obszar unerwienia zajętego nerwu. W późniejszym okresie może dołączyć się dysfunkcja układu autonomicznego lub zaburzenia czynności zwieraczy [5].

Rozsiew do przestrzeni podpajęczynówkowej

Rozsiew do opon mózgowych (*meningeal carcinomatosis*) może być następstwem rozprzestrzeniania się komórek nowotworowych z płynem mózgowo-rdzeniowym lub zmian przerzutowych. Komórki nowotworowe mogą rozprzestrzeniać się także drogą krwionośną przez naczynia opony pajęczej. Szacuje się, że u 5–10% pacjentów z rozsianą chorobą nowotworową (najczęściej u chorych z nowotworem piersi, płuc, chłoniakami lub czerniakami) może wystąpić rozsiew do opon mózgowych.

Pacjenci cierpią najczęściej z powodu bólów głowy (30–74%), neuropatii nerwów czaszkowych oraz radikulopatii. Bóle głowy mogą mieć bardzo duże nasilenie i występują łącznie z innymi objawami podrażnienia opon mózgowo-rdzeniowych, takimi jak: nudności, wymioty, światłowstręt i sztywność karku.

Należy zaznaczyć, że u 74% pacjentów z rozsiewem do opon mózgowych współistnieją zmiany przerzutowe w mózgu. Spośród tych chorych połowa cierpi z powodu silnych bólów głowy będących konsekwencją wzmożonego ciśnienia śródczaszkowego. Inny, dość często występujący objaw u pacjentów z *meningeal carcinomatosis* to ból korzeniowy promieniujący do pośladka lub do uda, który występuje u około jednej trzeciej chorych [6].

Ucisk lub naciekanie przez guz/przerzut nowotworowy obwodowego układu nerwowego

Ucisk lub naciekanie struktur obwodowego układu nerwowego przez proces nowotworowy może wystąpić w postaci pleksopatii lub mononeuropatii.

Pleksopatie u chorych na nowotwór

Najczęściej obserwowane pleksopatie nowotworowe to:

- pleksopatia splotu szyjnego;
- pleksopatia splotu ramiennego;
- pleksopatia splotu lędźwiowo-krzyżowego.

Nowotworowe pleksopatie splotu szyjnego rozwijają się najczęściej w przebiegu pierwotnych nowotworów głowy i szyi oraz zmian przerzutowych do szyjnych węzłów chłonnych. Ból w tych przypadkach ma zazwyczaj przeszywający lub dyzestetyczny charakter, lokalizację w okolicy ucha i karku (w przypadku zajęcia nerwów usznego większego i mniejszego), przedniej okolicy szyi i barku (nerw poprzeczny szyi, nadłopatkowy) lub zuchwy, nasila się przy ruchach głowy i połykaniu. Mogą mu towarzyszyć inne objawy, na przykład zespół Hornera lub porażenie nerwu przeponowego.

W nowotworowej pleksopatii splotu ramiennego ból jest pierwszym objawem u 84% pacjentów. Poprzedza on zazwyczaj, czasami o kilka miesięcy, wystąpienie czuciowych i ruchowych deficytów neurologicznych. Ból jest zlokalizowany w barku, ramieniu, przedramieniu, dłoni lub w obrębie pachy, a jego natężenie znacząco rośnie podczas ruchu kończyną. Ma on charakter bólu neuropatycznego z towarzyszącym odrętwieniem, allodynią, hiperestezją, parestezjami i dyzestezjami. Występuje najczęściej w przypadku przerzutów raka piersi do pachowych węzłów chłonnych, chłoniaków oraz guza Pancoasta.

Nowotworowa pleksopatia splotu lędźwiowo-krzyżowego towarzyszy najczęściej chłoniakom, nowotworom jelita grubego i odbytnicy, szyjki macicy i mięsakom. Jej głównym objawem klinicznym jest bardzo silny, zazwyczaj parzący lub strzelający ból. W jednej trzeciej przypadków patologia dotyczy górnej części splotu (L1–L4), a ból jest zlokalizowany

w podbrzuszu, dolnej części pleców, okolicy talerza biodrowego oraz przednio-bocznej powierzchni uda. W połowie przypadków patologia dotyczy dolnej części splotu (L5–S3), a ból obejmuje pośladki lub okolicę krocza, z promieniowaniem do tylnobocznej powierzchni uda lub do łydki. Ból, podobnie jak w innych pleksopatiach nowotworowych, poprzedza pojawienie się czuciowych i ruchowych deficytów neurologicznych oraz wystąpienie zaburzeń funkcji zwieraczy [7].

Mononeuropatie nowotworowe

Najczęściej występującą mononeuropatią towarzyszącą chorobie nowotworowej jest neuropatia nerwów międzyżebrowych, wtórna do zmian przerzutowych w obrębie żeber lub ściany klatki piersiowej. Zmiany przerzutowe do żeber i w ich następstwie złamania patologiczne najczęściej występują w przebiegu nowotworów piersi, prostaty, żołądka, jelita grubego i szpiczaka mnogiego. Najczęstszym objawem mononeuropatii jest ból w obszarze unerwienia zajętego nerwu międzyżebrowego, który nasila się podczas głębokiego oddychania, kaszlu, kichania, ruchu i zmiany pozycji ciała [8].

Zespoły paranowotworowe

Obejmują one różnorodne pod względem klinicznym zespoły neurologiczne u pacjentów chorych na nowotwór, u których proces nowotworowy jest zlokalizowany poza układem nerwowym i które nie są związane z miejscową aktywnością nowotworu lub obecnością zmian przerzutowych. Ich przyczynę stanowią prawdopodobnie reakcja autoimmunologiczna przeciwko antygenom onkoneuronalnym obecnym na powierzchni komórek nowotworowych, ale także na powierzchni niektórych komórek układu nerwowego. Odpowiedź immunologiczna ustroju kieruje się przeciwko antygenowi onkoneuronalnemu na powierzchni komórek nowotworowych oraz komórek nerwowych, co powoduje rozwój określonych zespołów paranowotworowych.

Ocenia się, że u około 80% pacjentów przyczyną zespołów paranowotworowych jest rak płuca, najczęściej drobnokomórkowy, rzadziej chłoniaki i nowotwory ginekologiczne. Najczęstsza postać — obwodowa polineuropatia — może mieć charakter polineuropatii czuciowej, ruchowej, czuciowo-ruchowej i autonomicznej.

Zespoły paranowotworowe stanowią ważną grupę schorzeń, ponieważ mogą być pierwszym objawem niemeo klinicznie nowotworu, a także wskaźnikiem skuteczności leczenia i przydatnym czynnikiem prognostycznym (wystąpienie zespołu paranowotworowego wiąże się z gorszym rokowaniem) [9].

Ból neuropatyczny wywołany leczeniem przeciwnowotworowym

Zespoły przetrwałego bólu pooperacyjnego

Przetrwały ból pooperacyjny (PBP) to przewlekły, patologiczny ból, który rozwija się w związku z przebytym zabiegiem operacyjnym i utrzymuje się dłużej niż 3 miesiące pomimo prawidłowego wygojenia się tkanek. Jest trudny do leczenia, często oporny na leczenie standardowe, o złożonym mechanizmie powstawania i niejednorodny w swych objawach klinicznych. Najczęściej wynika ze śródoperacyjnego uszkodzenia struktur ośrodkowego lub obwodowego układu nerwowego. Należy jednak pamiętać, że szczególnie w grupie pacjentów chorych na nowotwór wiele dodatkowych czynników, takich jak: lęk, depresja, katastrofizacja, brak wsparcia bliskich osób, poczucie osamotnienia i braku wpływu na swoją sytuację życiową, zwiększają prawdopodobieństwo jego rozwoju [10]. Zespoły przetrwałego bólu pooperacyjnego u chorych na nowotwór rozwijają się najczęściej po zabiegach torakotomii, mastektomii lub amputacji kończyn [11].

Ból po torakotomii

Przetrwały ból po torakotomii jest jednym z najczęściej występujących zespołów PBP. Występuje z częstością około 50% w przypadku klasycznego dostępu tylnobocznego, zdecydowanie rzadziej (w 31%) przy zastosowaniu technik wideotorakoskopowych. Tak wysoki odsetek PBP w przypadku torakotomii wynika z dużej traumatyzacji tkanek koniecznej do uzyskania dostępu do narządów klatki piersiowej, szczególnie retrakcji i resekcji żeber oraz częstego uszkodzenia nerwów międzyżebrowych, które przebiegają wzdłuż dolnej krawędzi żeber. U około 12% chorych poddawanych torakotomii ból występuje przed operacją i jest to grupa wysokiego ryzyka rozwoju PBP.

Ból zlokalizowany zazwyczaj w obszarze unerwienia uszkodzonego nerwu międzyżebrowego ma charakter ciągły, piekący lub palący, z napadami przerywanego, ostrego, kłującego bólu wyzwalanego lub nasilanego przez dotyk lub ruch. Natężenie bólu zazwyczaj stopniowo się zmniejsza w miarę upływu czasu. Należy jednak podkreślić, że w sytuacji kiedy ból, zwłaszcza w okolicy blizny po torakotomii, zaczyna się nasilać lub pojawia się w okresie kilku miesięcy od zabiegu operacyjnego, należy zawsze wziąć pod uwagę nawrót choroby nowotworowej [12].

Ból po mastektomii

Ból po mastektomii jest częstym zespołem PBP. Występuje u około 30% pacjentek po prostej mastektomii, odsetek ten wzrasta nawet do 50% w przypadku mastektomii z usunięciem węzłów chłonnych pach-

wych. Szczególnie często występuje u kobiet, u których poza procedurą chirurgiczną w leczeniu choroby nowotworowej, zastosowano także radioterapię lub chemioterapię oraz u pacjentek, u których po mastektomii przeprowadzono operacje rekonstrukcyjne piersi.

Przewlekłe dolegliwości bólowe w tej grupie mają najczęściej charakter bólu neuropatycznego i są następstwem śródoperacyjnego uszkodzenia nerwu międzyżebrowo-ramiennego, splotu ramiennego lub powstania nerwiaka. Uszkodzenie nerwu międzyżebrowo-ramiennego jest przyczyną bólu o charakterze palenia lub pieczenia z towarzyszącą allodynią, hipostezią i hiperalgezią w obszarze unerwienia nerwu, to jest na bocznej ścianie klatki piersiowej i przyśrodkowej powierzchni ramienia. W przypadku uszkodzenia struktur splotu ramiennego najczęściej występujące objawy stanowią ból, parestezje lub deficyty ruchowe z zakresu uszkodzonej części splotu. Przetrwały ból po mastektomii może być umiejscowiony również w obszarze blizny pooperacyjnej i tę postać bólu charakteryzuje allodynia, która często uniemożliwia noszenie protezy piersi. U 7–13% operowanych chorych przewlekły zespół bólowy po amputacji piersi przybiera postać bólu fantomowego.

Okazuje się, że zastosowanie chemio- i radioterapii w okresie pooperacyjnym zdecydowanie zwiększa ryzyko rozwoju PBP po mastektomii. Przetrwały ból po mastektomii występuje także częściej u chorych, u których wykonano rozległe usunięcie węzłów chłonnych pachowych oraz u których dochodzi do rozwoju powikłań pooperacyjnych, na przykład infekcji czy włóknienia [13].

Ból po amputacji

Ból po amputacji jest najlepiej poznany i najdokładniej opisanym zespołem PBP. Jego częstość szacuje się obecnie na 60–80% wśród chorych po amputacji kończyny, 7–13% pacjentek po zabiegu mastektomii oraz do 18% u chorych po zabiegu resekcji odbytnicy z powodu raka. Prawdopodobieństwo wystąpienia bólu po amputacji jest wyższe u chorych, którzy doświadczyli bólu przed amputacją, zwłaszcza jeśli ból miał znaczne nasilenie i trwał długo przed amputacją.

Ból fantomowy pacjenci najczęściej opisują jako rwący, palący, pulsujący, ściskający, bywa też porównywany do klucia nożem, a dotyczy nieistniejącej, amputowanej kończyny, piersi czy odbytnicy. Jego natężenie jest bardzo zróżnicowane: u niektórych chorych ból może być ledwie zauważalny, natomiast u innych jest dręczący i dokuczliwy, uniemożliwia podjęcie jakiegokolwiek aktywności, zaburza sen i wypoczynek. Część pacjentów doświadcza ponadto spontanicznych ruchów kikutu o różnym nasileniu, od nieznacznych, ledwo widocznych drżeń po wyraźne, silne skurcze. Badanie czucia u tych chorych często wykazuje obszary hipostezi, hiperalgezi i allodynii [14].

Ból fantomowy zlokalizowany w narządach trzewnych może współistnieć z zaburzeniami czynnościowymi, na przykład parciem na mocz lub stolec.

Ból neuropatyczny po radioterapii

Radioterapia stosowana w leczeniu choroby nowotworowej może być przyczyną bólu neuropatycznego w następstwie uszkodzenia struktur ośrodkowego (najczęściej rdzenia kręgowego) lub obwodowego (przede wszystkim splotu ramiennego lub łędźwiowo-krzyżowego) układu nerwowego. Zespoły te obserwuje się na szczęście coraz rzadziej dzięki postępowi technologicznemu umożliwiającemu stosowanie coraz nowocześniejszych aparatów do radioterapii, skutecznie zabezpieczających pacjenta przed przekroczeniem maksymalnej dawki promieniowania oraz oszczędzających otaczające zmianę nowotworową zdrowe tkanki.

Ból jest wczesnym objawem u około 15% pacjentów z uszkodzeniem rdzenia kręgowego w następstwie stosowania radioterapii choroby nowotworowej. Uszkodzenie to może przybierać postać podostrej mielopatii, która rozwija się zazwyczaj w kilka tygodni lub miesięcy po napromienieniu (najczęściej nowotworów głowy i szyi oraz chłoniaka Hodgkina), a dotyczy przede wszystkim szyjnego odcinka rdzenia kręgowego. Przewlekła mielopatia jest późnym powikłaniem napromieniania rdzenia kręgowego. Wystąpienie bólu poprzedza zazwyczaj pojawienie się innych objawów neurologicznych, a jego lokalizacja obejmuje dermatomy na poziomie uszkodzenia i poniżej. U części pacjentów może rozwinąć się zespół Brown-Sequarda lub mogą wystąpić objawy całkowitego poprzecznego uszkodzenia rdzenia kręgowego [15].

Najczęstszymi zespołami uszkodzenia struktur obwodowego układu nerwowego w następstwie radioterapii stosowanej w leczeniu choroby nowotworowej są pleksopatie splotu ramiennego i łędźwiowo-krzyżowego. Pleksopatia splotu ramiennego przejawia się najczęściej bólem połączonym z mieszanym, czuciowo-ruchowym (parestezje lub dyzestezje; osłabienie, niedowład) deficytem kończyny górnej o różnym nasileniu. Uszkodzenie to rozwija się częściej u pacjentów, u których poza radioterapią w leczeniu choroby nowotworowej stosowano chemioterapię.

Niezwykle istotną rolę dla dalszych losów pacjenta odgrywa ocena kliniczna pod kątem rozróżnienia między pleksopatią spowodowaną naciekiem lub zmianą przerzutową od postaci, której przyczyną pleksopatii splotu ramiennego jest radioterapia choroby nowotworowej. Pleksopatia spowodowana napromienianiem częściej dotyczy górnej części splotu ramiennego, przede wszystkim w zakresie dystrybucji korzeni C5–C7, podczas gdy uszkodzenie splotu ramiennego,

którego przyczyną jest wznowa lub przerzut nowotworu prowadzi zazwyczaj do rozwoju postępującego deficytu neurologicznego z zakresu unerwienia korzeni C8–Th1. U pacjentów z pleksopatią spowodowaną miejscowym rozrostem lub zmianą przerzutową ból pojawia się zazwyczaj wcześniej i ma większe nasilenie niż ból spowodowany uszkodzeniem splotu w następstwie stosowanej radioterapii. Istotnie wyższy odsetek chorych z przerzutowym uszkodzeniem splotu ramiennego wykazuje równoczesne zajęcie przestrzeni podpajęczynówkowej z klinicznymi tego konsekwencjami [16].

Uszkodzenie splotu łędźwiowo-krzyżowego spowodowane radioterapią zdarza się stosunkowo rzadko. Najczęściej wynika z uszkodzenia tego splotu przez implanty radowe zakładane do jamy macicy w leczeniu raka szyjki macicy. Wśród zazwyczaj obserwowanych objawów można wymienić parestezje, osłabienie i ból dotyczące kończyn dolnych, które ujawniają się zazwyczaj w 2–3 miesiące po zastosowaniu radioterapii. Obserwowane zmiany są zazwyczaj obustronne, a u ich podłoża leżą w głównej mierze odwracalne zmiany demielinizacyjne. Rzadziej przyczyną uszkodzenia splotu łędźwiowo-krzyżowego jest naciekanie tego splotu przez rozwijający się w sąsiednich tkankach nowotwór lub destrukcja splotu przez zmianę przerzutową. W tym przypadku ból jest bardziej stałym objawem i ma zazwyczaj większe nasilenie niż w przypadku uszkodzenia popromiennego [17].

Ból neuropatyczny po chemioterapii

Najczęstszą postacią indukowanego przez chemioterapię choroby nowotworowej zespołu bólowego jest obwodowa polineuropatia (CIPN, *chemotherapy-induced peripheral neuropathy*). Występuje ona u 3–7% pacjentów w przypadku monoterapii i do 38% w przypadku stosowania chemioterapii skojarzonej. Może powodować przykre dolegliwości bólowe i cierpienie pacjentów w istotnym stopniu obniżające jakość ich życia. Z racji wywoływania nieakceptowalnych objawów niepożądanych może także stanowić czynnik ograniczający możliwość zastosowania chemioterapii [18].

Obwodowa neuropatia występuje jako objaw niepożądany wielu stosowanych w chemioterapii choroby nowotworowej leków, między innymi pochodnych platyny (cisplatyny, karboplatyny i oksaliplatyny), alkaloidów *vinca* (winkrystyny), paklitakselu i bortezomibu [19]. Leki te, oddziałując na włókna nerwowe, zmieniają amplitudę potencjału czynnościowego i szybkość przewodnictwa w aksonach. Procesy te są następstwem aktywacji wielu błonowych kanałów jonowych, w tym kanałów sprzężonych z receptorem NMDA w zwoju rdzeniowym i rogu tylnym rdzenia

kręgowego. W konsekwencji tego dochodzi do generowania przez cytotoksyczne chemioterapeutyki tak zwanej fali wapniowej w neuronach i aktywacji II układu sygnałów (PKC, NO, ROX), co prowadzi między innymi do aktywacji mikrogleju i astrocytów, a w efekcie do rozwoju bólu neuropatycznego. Inne mechanizmy działania uszkodzającego neurony obwodowe, które dotyczą cisplatyny, oksaliplatyny, paklitakselu, obejmują zaburzenia czynności mitochondriów (wakuolizacja i degradacja) [20].

Pochodne platyny

Pochodne platyny powodują poprzeczne wiązania nici DNA, co wywołuje uszkodzenie komórek i ich martwicę. Ból pojawia się zazwyczaj kilka tygodni od rozpoczęcia chemioterapii, jednak niekiedy występuje nawet po kilku miesiącach po jej zakończeniu. Początkowo obserwuje się ból i parestezje w dystalnych częściach kończyn, które mogą ulec istotnemu nasileniu ze współistniejącymi objawami ataksji czuciowej. W ostrym okresie neurotoksyczności wymienionym powyżej objawom mogą towarzyszyć skurcze mięśni. Niekiedy obserwuje się występowanie objawu Lhermitte'a (uczucie przechodzenia „prądu elektrycznego”, w dół kręgosłupa przy pochyleniu głowy). Cisplatyna może również powodować zaburzenia czynności OUN (bóle głowy, drgawki, encefalopatię, ubytki neurologiczne). Ryzyko wystąpienia powyższych objawów wzrasta u chorych uprzednio napromienianych na okolicę mózgowia [21]. W porównaniu z cisplatyną i oksaliplatyną obwodowa neuropatia występuje rzadziej i po dłuższym czasie leczenia karboplatiną. Zazwyczaj objawy pojawiają się po kilku kursach leczenia tym lekiem.

W przeciwieństwie do innych chemioterapeutyków oksaliplatyna powoduje bolesną neuropatię, która pojawia się niedługo po podaniu leku. U pacjentów obserwuje się bolesne parestezje zlokalizowane wokół ust, krtani (sporadycznie dochodzi do skurczu krtani i zaburzeń oddychania) i w kończynach oraz znaczną nadwrażliwość na zimno. Ponadto u około 90% pacjentów występuje ostry i przemijający zespół charakteryzujący się obecnością bolesnych skurczów, parestezji, dyzestezji, które są „wyzwalane” podczas napadu bólu [22].

Alkaloidy Vinca

Winkrystyna powoduje bolesną neuropatię charakteryzującą się obecnością drętwienia (zwłaszcza w okolicy ust), mrowienia (lub świądu) i uczucia palenia/pieczenia w dłoniach i/lub stopach oraz zaburzenia odruchów głębokich okolic kostek. Mechanizm toksycznego działania winkrystyny polega na uszkodzeniu struktury mikrotubul. Niekiedy występuje bardziej na-

silona poliradikulopatia przypominająca zespół Guillaína-Barrégo, zazwyczaj przy przekroczeniu łącznej dawki leku 4 mg. Rzadkim (< 1% przypadków) powikłaniem leczenia winkrystyną u dzieci jest porażenie strun głosowych, wymagające zastosowania intubacji dotchawiczej i oddechu zastępczego. Oprócz neuropatii obwodowej podczas stosowania alkaloidów Vinca mogą wystąpić zaburzenia motoryczne kończyn utrudniające chorym poruszanie się [18].

Inne syntetyczne alkaloidy również, chociaż rzadziej, mogą wywołać neuropatię obwodową. Dotyczy to często stosowanej winorelbiny (zaburzenia czucia i parestezje występują u około 20% leczonych chorych). Powikłaniem stosowania tej grupy leków może być również neuropatia układu autonomicznego, którą cechuje występowanie między innymi zaparcia stolca. Windezyna obok objawów podobnych do efektów winkrystyny może wywołać zespół Guillaina-Barrégo [18].

Taksany

Neurotoksyczność taksanów ujawnia się bardzo często i może być przyczyną konieczności ograniczenia dawki lub odstawienia cytostatyku. Wiąże się ona z zaburzeniem transportu neurotransmiterów i składników neuronu. Paklitaksel indukuje proces neurotoksyczności, który manifestuje się występowaniem neuropatii z obecnością drętwienia (zwłaszcza w okolicy ust) oraz mrowienia (lub świądu) i uczucia palenia/pieczenia zazwyczaj w dłoniach i/lub kończynach dolnych. Może również pojawić się osłabienie, bóle mięśniowe i stawowe. U większości pacjentów dolegliwości ustępują w ciągu kilku miesięcy po zakończeniu leczenia. Natomiast u chorych, u których lek spowodował degenerację i zanik aksonów nerwów obwodowych, ból może mieć charakter przewlekły. Neurotoksyczność może występować częściej i mieć większe nasilenie podczas równoczesnego leczenia paklitakselem i cisplatyną [23]. Neurotoksyczność występująca po podaniu docetakselu jest zjawiskiem rzadszym — dotyczy około 10% leczonych chorych — i zazwyczaj o mniejszym nasileniu. Zmiany mikroskopowe są podobne do tych, które występują podczas i po leczeniu paklitakselem.

Bortezomid

Obwodowa neuropatia występuje już podczas pierwszego podania bortezomidu, ale nasilenie dolegliwości bólowych osiąga zazwyczaj *plateau* i nie obserwuje się narastania ich natężenia [18]. Natomiast zarówno bortezomid, jak i L-asparaginaza wywołują ból trzewny będący następstwem indukowanych przez te leki ostrego zapalenia trzustki, neuropatii splotów trzewnych (krezkowych) oraz występujących w ich następstwie zaburzeń perystaltyki przewodu pokarmowego [24].

Talidomid

Obwodowa neuropatia występuje zazwyczaj po kilku miesiącach leczenia talidomidem. Objawy obejmują najczęściej uczucie drętwienia i mrowienia oraz bólu w obrębie rąk i stóp [18].

Inne leki

Długotrwałe leczenie hormonalne kobiet chorych na raka piersi antyestrogenami (tamoksifen) i inhibitorami aromatazy (anastrozol, letrozol, eksemestan) może zwiększać ryzyko wystąpienia osteoporozy, bólu kostnego i stawów. Oddzielną grupę leków stosowanych w terapii niektórych nowotworów stanowią hematopoetyczne czynniki wzrostu (HGF, *hematopoietic growth factors*). Szacuje się, że ból występuje u około 20% pacjentów leczonych czynnikami stymulującymi kolonie granulocytów (G-CSF, *granulocyte colony-stimulating factors*) i ma on najczęściej charakter bólu kostnego w następstwie ekspansji macierzy hematopoetycznej i sensytyzacji zakończeń nerwowych zlokalizowanych w szpiku kostnym. Z kolei terapia z zastosowaniem bisfosfonianów może być źródłem silnego bólu i cierpienia chorych w następstwie rozwoju martwicy kości żuchwy [25].

Ból neuropatyczny pośrednio związany z chorobą nowotworową lub leczeniem

Zakażenia

Chorzy na nowotwór z racji często współistniejącej w tej grupie chorych immunosupresji są grupą podwyższonego ryzyka rozwoju zakażeń, w tym infekcji wirusem *Herpes zoster*, które mogą prowadzić do rozwoju zespołu przewlekłego bólu neuropatycznego. Szacuje się, że u 1–2% chorych na nowotwór dochodzi na różnych etapach choroby nowotworowej do infekcji tym wirusem, natomiast aż u 25–50% chorych na nowotwór w następstwie ostrej infekcji wywołanej przez *Herpes zoster* rozwija się neuralgia popółpaścowa [26].

Ból neuropatyczny niezwiązany z chorobą nowotworową

U pacjenta z chorobą nowotworową mogą występować zespoły bólu neuropatycznego, na przykład bolesna neuropatia cukrzycowa lub zespoły bólowe dolnego odcinka kręgosłupa, które były obecne u pacjenta jeszcze przed rozpoznaniem u niego choroby nowotworowej. Należy także pamiętać, że w zaawansowanej fazie choroby nowotworowej, u wyniszczonego pacjenta z zanikiem mięśni oraz upośledzoną funkcją ścięgien i więzadeł, co prowadzi między innymi

do niestabilności kręgosłupa i ucisku na struktury układu nerwowego, stymulacja bólowa podczas ruchu lub prób uruchomienia pacjenta może mieć istotnie wyższe natężenie [27].

Piśmiennictwo

1. Reyes-Gibby C.C., Morrow P.K., Buzdar A., Shete S. Chemotherapy-induced peripheral neuropathy as a predictor of neuropathic pain in breast cancer patients previously treated with paclitaxel. *J. Pain* 2009; 10: 1146–1150.
2. Fitzgibbon D.R., Chapman C.R. Cancer pain: assessment and diagnosis. W: Loeser J.D., Butler S.H., Chapman C.R., Turk D.C. (red.). *Bonica's management of pain*. Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia 2001; 623–658.
3. Loblaw D.A., Perry J., Chambers A., Laperriere N.J. Systematic review of the diagnosis and management extradural spinal cord compression: the Cancer Care Ontario Practice Guidelines Initiative's Neuro-Oncology Disease Site Group. *J. Clin. Oncol.* 2005; 23: 2028–2037.
4. Janjan N., Lin E., McCutcheon I. i wsp. Vertebral metastases and spinal cord compression. In: Walsh D, editor. *Palliative medicine*. Saunders-Elsevier, Philadelphia 2009; 1247–1260.
5. Zajączkowska R., Malec-Milewska M., Adamczyk A. Charakterystyka kliniczna i leczenie bólu neuropatycznego u chorych na nowotwór. W: Malec-Milewska M., Krajnik M., Wordliczek J. (red.). *Chory na nowotwór*. Medical Education, Warszawa 2013; 413–433.
6. Van Horn A., Chamberlain M.C. Neoplastic meningitis. *J. Support Oncol.* 2012; 10: 45–53.
7. Jaekle K.A. Neurologic manifestations of neoplastic and radiation-induced plexopathies. *Semin. Neurol.* 2010; 30: 254–262.
8. Griffo Y., Obbens E.A. Neurological complications. W: Walsh D. (red.). *Palliative medicine*. Saunders-Elsevier, Philadelphia 2009; 1237–1240.
9. Blaes R., Tschernatsch M. Paraneoplastic neurological disorders. *Expert Rev. Neurother.* 2010; 10: 1559–1568.
10. Niraj G., Rowbotham D.J. Persistent postoperative pain: where are we now? *Br. J. Anaesth.* 2011; 107: 25–29.
11. Kehlet H., Jensen T.S., Woolf C.J. Persistent postsurgical pain: risk factors and prevention. *Lancet* 2006; 367: 1618–1625.
12. Perkins F., Ballantyne J. Postsurgical pain syndromes. W: Stannard C., Kalso E., Ballantyne J. (red.). *Evidence-based chronic pain management*. Wiley-Blackwell, Chichester 2010; 194–203.
13. Vadivelu N., Schreck M., Lopez J. i wsp. Pain after mastectomy and breast reconstruction. *Am. Surg.* 2008; 74: 285–296.
14. Probstner D., Thuler L.C., Ishikawa N.M., Alvarenga R.M. Phantom limb phenomena in cancer limb amputees. *Pain Pract.* 2010; 10: 249–256.
15. Rinne M.L., Lee E.Q., Wen P.Y. Central nervous system complications of cancer therapy. *J. Support Oncol.* 2012; 10: 133–141.
16. Gosk J., Rutowski R., Reichert P., Rabczyński J. Radiation-induced brachial plexus neuropathy — aetiopathogenesis, risk factors, differential diagnostics, symptoms and treatment. *Folia Neuropathol.* 2007; 45: 26–30.
17. Dahele M., Davey P., Reingold S., Shun W.C. Radiation-induced lumbo-sacral plexopathy (RILSP): an important enigma. *Clin. Oncol. (R Coll. Radiol.)* 2006; 18: 427–428.
18. Farquhar-Smith P. Chemotherapy-induced neuropathic pain. *Curr. Opin. Support Palliat. Care* 2011; 5: 1–7.
19. Wolf S., Barton D., Kottschade L., Grothey A., Loprinzi C. Chemotherapy induced peripheral neuropathy: preven-

- tion and treatment strategies. *Eur. J. Cancer* 2008; 44: 1507–1515.
20. Jaggi A.S., Singh N. Mechanisms in cancer-chemiotherapeutic drug-induced peripheral neuropathy. *Toxicology* 2012; 291: 1–9.
 21. Kelland L. The resurgence of platinum-based cancer chemotherapy. *Nat. Rev. Cancer* 2007; 8: 573–584.
 22. Pasetto L.M., D'Andrea M.R., Rossi E., Monfardini S. Oxaliplatin-related neurotoxicity: how and why? *Crit. Rev. Oncol. Hematol.* 2006; 59: 159–168.
 23. Dougherty P.M., Cata J.P., Cordella J.V., Burton A., Weng H.R. Taxol-induced sensory disturbance is characterized by preferential impairment of myelinated fiber function in cancer patients. *Pain* 2004; 109: 132–142.
 24. Flores-Calderón J., Exiga-González E., Morán-Villota S., Martín-Trejo J., Yamamoto-Nagano A. Acute pancreatitis in children with acute lymphoblastic leukemia treated with L-asparaginase. *J. Pediatr. Hematol. Oncol.* 2009; 31: 790–793.
 25. Zajączkowska R., Wordliczek J. Ból neuropatyczny u chorych na nowotwór stan wiedzy na rok 2014. *Terapia* 2014; 4: 47–54.
 26. Dworkin R.H., Johnson R.W., Breuera J. i wsp. Recommendations for the management of herpes zoster. *Clin. Infect. Dis.* 2007, 44: 1–26.
 27. Wordliczek J., Zajączkowska R. Mechanisms in Cancer Pain. W: Hanna M., Zylicz B. (red.). *Cancer Pain*. Springer, London–Heidelberg–New York 2013; 47–70.