

# Patofiziologija karcinomskog bola

## Pathophysiology of cancer pain

Jelena Vukelić<sup>1\*</sup>, Renata Dobrila-Dintinjana<sup>2</sup>, Stjepko Pleština<sup>3</sup>

**Sažetak.** Bol je neugodno osjetno i emocionalno iskustvo, udruženo s aktualnim ili potencijalnim oštećenjem tkiva ili opisano u uvjetima takvog oštećenja. Karcinomski bol dijeli se u: nociceptivni, neuropatski i inflamatorni. Nociceptivni bol nastaje podraživanjem nociceptora koji predstavljaju periferne receptore za bol. Neuropatski bol nastaje zbog oštećenja perifernog ili središnjeg živčanog sustava, bez istodobnog podražaja nociceptora. Bol je subjektivan osjećaj, stoga dvije osobe mogu različito doživjeti podražaj jednakog intenziteta. Različita percepcija bola objašnjava se različitom aktivacijom analgezijskog sustava koji nadzire provođenje bolnih impulsa u središnji živčani sustav. Cilj ovoga rada je prikazati patofiziološki mehanizam bola kod onkoloških pacijenata.

**Ključne riječi:** analgezija; bol; karcinom

**Abstract.** Pain is an unpleasant sensory and emotional experience associated with actual or potential tissue damage or described in terms of such damages. Cancer pain is divided into: nociceptive, neuropathic and inflammatory. Nociceptive pain occurs by irritation of nociceptors that are peripheral pain receptors. Neuropathic pain is caused by damage to the peripheral or central nervous system, without simultaneous stimulation of nociceptors. Pain is a subjective feeling, and consequently two person can experience different stimuli of equal intensity. Different perception of pain is explained by the different activation of analgesic system which monitors conduction of pain impulses in the central nervous system. The objective of this paper is to present the pathophysiological mechanism of pain in cancer patients.

**Key words:** analgesia; cancer; pain

<sup>1</sup> Klinika za otorinolaringologiju i kirurgiju glave i vrata, KBC Rijeka, Rijeka

<sup>2</sup> Klinika za radioterapiju i onkologiju, KBC Rijeka, Rijeka

<sup>3</sup> Klinika za onkologiju, KBC Zagreb, Zagreb

Primljeno: 11. 9. 2014.

Prihvaćeno: 15. 12. 2014.

**\*Dopisni autor:**

Jelena Vukelić, dr. med.  
Klinika za otorinolaringologiju i kirurgiju  
glave i vrata, KBC Rijeka  
Krešimirova 42, 51 000 Rijeka  
e-mail: [jl.vukelic@gmail.com](mailto:jl.vukelic@gmail.com)

<http://hrcak.srce.hr/medicina>

## UVOD

Prema definiciji Međunarodnog udruženja za proučavanje bola (engl. *International Association for the Study of Pain*; IASP) bol je neugodno osjetno i emocionalno iskustvo, udruženo s aktualnim ili potencijalnim oštećenjem tkiva ili opisano u uvjetima takvog oštećenja<sup>1</sup>. U posljednjim desetljećima ostvaren je napredak u polju neuroanatomije, neurofiziologije i neurofarmakologije koji je doveo do novih spoznaja o perifernom i

Bol je neugodno osjetno i emocionalno iskustvo i subjektivan osjećaj. Karcinomski bol dijeli se u nociceptivni, neuropatski i inflamatorni. Različita percepcija bola uvjetovana je različitom aktivacijom analgezijskog sustava.

središnjem živčanom sustavu i njihovoj ulozi u osjetu bola<sup>2-4</sup>. Cilj ovoga rada je ukazati na specifičnosti i značaj patofiziologije karcinomskog bola.

## VRSTE KARCINOMSKOG BOLA

Karcinomski bol može biti posredovan različitim patofiziološkim mehanizmima te se ovisno o tome dijeli na nociceptivni, neuropatski i inflamatorni bol<sup>5</sup>. Složenost karcinomskog bola očituje se već u činjenici da objedinjuje sva tri mehanizma<sup>6</sup>. Nociceptivni bol nastaje podraživanjem nociceptora koji predstavljaju periferne receptore za bol. Receptore mogu stimulirati kemijski, mehanički i toplinski podražaji koji izazivaju bol<sup>7</sup>. Do sada je najveći broj istraživanja vezanih uz toplinske receptore proveden na receptorima iz TRP porodice (engl. *Transient receptor potential*)<sup>8-9</sup>. TRPV 1 (engl. *transient receptor potential cation channel subfamily V member 1*) receptor aktivira se povišenjem temperature iznad 43 °C, ali ujedno i vezivanjem kapsaicina i alil izotiocijanata<sup>10</sup>. TRPV1 receptore mogu podražiti i endogeni ligandi poput niskog pH, N-arahidonil-dopamina i endokanabinoidnog anadamida<sup>11</sup>. Podražaj TRPV1 receptora izaziva bol žarećeg karaktera. Druga uloga TRPV1 receptora je termoregulacija te bi njihova blokada uzrokovala hipertermiju<sup>12</sup>. Dosadašnjim istraživanjima nije se uspjelo selektivno djelovati na funkciju TRPV1 receptora, stoga je ograničena mogućnost upotrebe antagonista TRPV 1 recep-

tora u svrhu postizanja analgezije. S obzirom na to da se antagonistima nije uspio postići zadovoljavajući učinak analgezije, počeli su se istraživati agonisti TRPV1 receptora, od kojih se najveća pozornost pridaje kapsaicinu. Mehanizam njegova djelovanja posredovan je dugotrajnim podraživanjem receptora i posljedičnim smanjenjem osjeta bola<sup>13</sup>.

Osjet bola je uz TRPV1 receptore posredovan i TRPV2 (engl. *transient receptor potential cation channel subfamily V member 2*) i TRPV3 receptorima (engl. *transient receptor potential cation channel subfamily V member 3*)<sup>14</sup>. Nociceptore osim navedenog toplinskog podražaja mogu podražiti i kemijski podražaji. Taj mehanizam se najčešće vidi u sklopu upalnog procesa u kojem dolazi do razaranja tkiva i otpuštanja brojnih upalnih čimbenika iz makrofaga, mastocita i neutrofila<sup>15</sup>. Značajka svake upale je nastanak edema. Upravo u tom segmentu očituje se kompleksnost karcinomskog bola jer je bol istovremeno izazvan pomoću kemijskih čimbenika, ali s obzirom na djelovanje edema i pomoću mehaničkih čimbenika<sup>15</sup>. Razlikujemo dvije vrste nociceptora: mehaničke i polimodalne<sup>12</sup>. Odlike mehaničkih receptora su: visok prag podražaja i odgovor na jak mehanički podražaj. Impuls im provode vlakna tipa A koja su mijelizirana i brzo provode osjet bola<sup>7</sup>. Ona posreduju provođenje bola koji doživljavamo kao dobro lokaliziran ubodni bol. Za razliku od njih polimodalni receptori provode bol putem vlakna tipa C. Vlakna su nemijelizirana i znatno sporije provode osjet bola u odnosu na A vlakna. Podražajem polimodalnih receptora osjećamo tup i neoštro lokaliziran bol<sup>7</sup>.

Osjet bola nastaje na periferiji i zatim se prenosi do centara u mozgu. Za to su odgovorna vlakna za bol koja ulaze u leđnu moždinu kroz spinalne ganglije i stražnje korijene spinalnih živaca. Njihove sinapse nalaze se u dorzalnoj sivoj tvari. Obje vrste vlakana, A i C, postsinaptički prelaze ispred središnjeg kanala leđne moždine. Na tom nivou odvajaju se A i C vlakna. A vlakna formiraju neospinotalamički put, a C vlakna palospinotalamički put<sup>5-6,15</sup>. Neospinotalamički put provodi brz i kratak osjet bola, dok paleospinotalamički put provodi spori bol. Oba puta završavaju u talamičkim jezgrama. Neospinotalamički put završava na ventroposterolateralnim talamičkim jezgrama,

otkud se impuls prenosi u somatosenzorno područje I i II parijetalnog korteksa. Paleospinotalamički put završava u intralaminarnim jezgrama talamusa, odakle slijede difuzne kortikalne projekcije k frontalnom, temporalnom i parijetalnom moždanom području<sup>5-6,15</sup>.

Neuropatski bol nastaje zbog oštećenja perifernog ili središnjeg živčanog sustava, bez istodobnog podražaja nociceptora<sup>12</sup>. Može biti izazvan primjenom neurotoksične kemoterapije.

### ZAKLJUČAK

Bol je subjektivni osjećaj, stoga dvije osobe mogu različito doživjeti podražaj jednakog intenziteta. Činjenica o različitoj percepciji bola objašnjava se različitom aktivacijom analgezijskog sustava koji nadzire provođenje bolnih impulsa u središnji živčani sustav. Analgezijski sustav počinje u sivoj tvari oko akvaedukta i periventrikularnih područja u mezencefalonu i gornjem dijelu ponsa<sup>1</sup>. Od tuda impuls putuje u veliku jezgru rafe i retikularnu paragigantocelularnu jezgru u lateralnom dijelu produljene moždine. Neuroni iz tog područja prenose impuls do stražnjeg roga leđne moždine, gdje se nalazi kompleks za inhibiciju bola. Analgezijski sustav svoje učinke ostvaruje pomoću endogenih opijata među kojim se izdvajaju encefalini, endorfini i dinorfini<sup>14</sup>. Učinci encefalina posredovani su pomoću pre i postsinaptičke inhibicije ulaznih vlakana za bol, tipa A i C te inhibicijom lučenja tvari P koja je odgovorna za prijenos bolnih impulsa s periferija u središnji živčani sustav<sup>11</sup>. U posljednje vrijeme zamjera se WHO modelu dizala, prema kojem se provodi terapija bola, da je možda prejednostavan i da ne sagledava sve aspekte bola<sup>17</sup>. Patogenetski mehanizmi karcinomskog bola izuzetno su značajni te bi ovisno o njima trebalo korigirati terapijske smjernice, kako bismo što kvalitetnije liječili pacijente.

**Izjava o sukobu interesa:** Autori izjavljuju da ne postoji sukob interesa.

### LITERATURA

1. Raj PP. Taxonomy and classification of pain. In: Niv D, Kreitler S, Diego B, Lamberto A (eds). *The Handbook of Chronic Pain*. Nova Biomedical Books; 2007.
2. Willis WD Jr. *The Pain System: The Neural Basis of Nociceptive Transmission in the Mammalian Nervous System*. Basel: Karger, 1985;1-346.
3. Besson JM, Chaouch A. Peripheral and spinal mechanisms of nociception. *Physiol Rev* 1987;67:67-186.
4. Fields HL. *Pain: Mechanisms and Management*. New York: McGraw-Hill, 1987;1-416.
5. Guyton AC, Hall JE. *Medicinska fiziologija*. 11. izd. Zagreb: Medicinska naklada, 2006;598-609.
6. Regan JM, Peng P. Neurophysiology of cancer pain. *Cancer Control* 2000;7:111-9.
7. Dobrila-Dintinjana R, Dobrila M, Luzer J. Controversies and dilemmas in the treatment of malignant pain. *Period Biol* 2011;113:265-7.
8. Clapham DE, Julius D, Montell C, Schultz G. International Union of Pharmacology. XLIX. Nomenclature and structure-function relationships of transient receptor potential channels. *Pharmacol Rev* 2005;57:427-50.
9. Vennekens R, Owsianik G, Nilius B. Vanilloid transient receptor potential cation channels: an overview. *Curr Pharm Des* 2008;14:18-31.
10. Everaerts W, Gees M, Alpizar YA, Farre R, Leten C, Apretre A et al. The capsaicin receptor TRPV1 is a crucial mediator of the noxious effects of mustard oil. *Curr Biol* 2011;21:316-21.
11. Cortright DN, Szallasi A. Biochemical pharmacology of the vanilloid receptor TRPV1. *Eur. J. Biochem* 2004;271:1814-9.
12. Gava NR, Bannon AW, Surapaneni S, Hovland DN Jr, Lehto SG, Gore A et al. The vanilloid receptor TRPV1 is tonically activated in vivo and involved in body temperature regulation. *J Neurosci* 2007;27:3366-74.
13. Knotkova H, Pappagallo M, Szallasi A. Capsaicin (TRPV1 Agonist) therapy for pain relief: farewell or revival?. *Clin J Pain* 2008;24:142-54.
14. Dhaka A, Viswanath V, Patapoutian A. Trp ion channels and temperature sensation. *Annu Rev Neurosci* 2006;29:135-6.
15. Gamulin S, Marušić M i suradnici. *Patofiziologija*. 4. izd., Zagreb: Medicinska naklada, 1998;323-41.
16. Woolf CJ, Ma Q. Nociceptors-noxious stimulus detectors. *Neuron* 2007;55:353-64.
17. Burton AW, Hamid B. Current challenges in cancer pain management: does the WHO ladder approach still have relevance?. *Expert Rev Anticancer Ther* 2007;7:1501-2.