

Ból neuropatyczny u chorego z nowotworem złośliwym dwunastnicy naciekającym narządy sąsiednie – opis przypadku

Neuropathic pain in patient with duodenal carcinoma infiltrating adjacent organs – case report

Marcin Janecki^{1,2}, Joanna Janecka², Artur Pakosz^{1,2}, Magdalena Sagan¹

¹Zakład Medycyny i Opieki Paliatywnej, Katedra Pielęgniarstwa, Śląski Uniwersytet Medyczny w Katowicach

²NZOZ Hospicjum Miłosierdzia Bożego w Gliwicach

Streszczenie

Ból neuropatyczny pozostaje wyzwaniem zarówno diagnostycznym, jak i terapeutycznym, a wielu pacjentów cierpi z powodu bólu, który jest oporny na obecnie stosowane leczenie. W niniejszej pracy omówiono przypadek chorego z rzadkim pierwotnym rakiem gruczołowym dwunastnicy, naciekającym narządy sąsiednie oraz powodującym silne dolegliwości bólowe jamy brzusznej, o zmiennym charakterze. Opisano strategie i możliwości leczenia bólu neuropatycznego oraz trudności diagnostyczne wynikające ze zmiany charakteru bólu pierwotnie nociceptywnego na neuropatyczny.

Słowa kluczowe: ból nowotworowy, ból neuropatyczny, pierwotny rak dwunastnicy.

Abstract

Neuropathic pain is a great diagnostics and therapeutic challenge and still many patients have pain that is refractory to known treatment. The case of the patient with rare primary duodenal adenocarcinoma infiltrating the adjacent organs and with severe abdominal pain of changeable origin has been described. There were different neuropathic pain's treatment strategies and options along with diagnostic problems of pain originally nociceptive switching into neuropathic one discussed.

Key words: cancer pain, neuropathic pain, primary duodenal cancer.

Adres do korespondencji:

Marcin Janecki, Zakład Medycyny i Opieki Paliatywnej, Śląski Uniwersytet Medyczny, ul. Medyków 12, 40-752 Katowice, e-mail: janeckimarcin@op.pl

WPROWADZENIE

Ból neuropatyczny, zgodnie z aktualnymi wytycznymi, definiuje się jako „ból powstający w wyniku bezpośredniego uszkodzenia lub choroby dotyczącej układu somatosensorycznego” [1, 2]. Może go wywołać szereg chorób i sytuacji, poczynając od porazowego uszkodzenia włókien nerwowych, kompresji nerwów (jak w przypadku choroby nowotworowej), neuropatii spowodowanych chorobami metabolicznymi (jak cukrzyca), a kończąc na chorobach ośrodkowego układu nerwowego (OUN), takich jak udar czy stwardnienie rozsiane (SM). Ból neuropatyczny jest jedną z tych sytuacji klinicznych, które doprowadzają do powstania przewlekłego zespołu bólowego. Najważniejszym elemen-

tem bólu neuropatycznego jest występowanie kombinacji utraty czucia i paradoksalnej przeculicy w bolącej okolicy [3, 4]. Najnowsze dostępne badania pokazują, że ból neuropatyczny wpływa w znacznym stopniu na związaną ze zdrowiem jakość życia pacjentów (*health related quality of life – HRQoL*), ograniczając ich najważniejsze możliwości właściwego funkcjonowania (fizycznego i emocjonalnego) oraz niesie ze sobą ogromne koszty społeczne [2, 5].

Patofizjologiczne podłoże bólu neuropatycznego jest złożone i nie do końca poznane. Konsekwencją uszkodzenia włókna nerwowego jest dośrodkowa sensytyzacja, obserwowana w miejscu uszkodzenia, w komórkach zwojów rogów tylnych rdzenia kręgowego oraz w połączeniach synaptycznych dośrodkowych dróg czuciowo-ruchowych. Powsta-

jące w ten sposób impulsy nerwowe prowadzą do wystąpienia dolegliwości bólowych [2–4].

Choroba nowotworowa dotycząca jelita cienkiego należy do schorzeń rzadkich, a częstość jej występowania nie przekracza 2,5% wszystkich przypadków nowotworów przewodu pokarmowego. Najczęstszą postacią histologiczną jest rak gruczołowy, chociaż w ostatnich latach szybko rośnie liczba potwierdzanych rakowiaków. Pierwotne guzy jelita cienkiego umiejscawiają się w dwunastnicy, znacznie rzadziej w jelicie czczym i krętym. Ból towarzyszący nowotworom dwunastnicy nie należy do częstych objawów, zwłaszcza w początkowym etapie rozwoju choroby, a za jedną z możliwych przyczyn jego występowania uważa się naciekanie struktur sąsiednich (w tym zwojów nerwowych, trzustki) przez komórki nowotworowe oraz efekt masy guza. Nacieki komórek nerwowych przez komórki nowotworowe dotyczą nie tylko powierzchni włókna nerwowego, ale również *perineurium* i *endoneurium*, usadawiając się w pobliżu komórek Schwanna i aksonów. Powoduje to wiele zmian w funkcjonowaniu włókna nerwowego, doprowadzając w ostateczności do epizodów bólu [6–8].

OPIS PRZYPADKU

Pacjent, lat 51, został skierowany do Poradni Opieki Paliatywnej z powodu przewlekłych dolegliwości bólowych jamy brzusznej w przebiegu zaawansowanego raka gruczołowego dwunastnicy w październiku 2009 r. We wrześniu 2008 r. wykonano zabieg resekcji dwunastnicy i głowy trzustki, śródoperacyjnie stwierdzając guz części zstępującej dwunastnicy o średnicy 3 cm oraz guz głowy trzustki o średnicy 2 cm. W badaniu histopatologicznym uwidoczniło się utkanie raka gruczołowego z punktem wyjścia w dwunastnicy (*Adenocarcinoma mediocre differentiatum partim mucinosum G2 exulceratum*). W 2009 r. (w marcu i lipcu) dwukrotnie usunięto zmiany guzowate w obrębie powłok jamy brzusznej, penetrujące w kierunku ścian żołądka, lewego płata wątroby i pętli jelitowych (zmiany o wielkości 10 cm × 7 cm i 7 cm × 6 cm). Przez cały ten okres pacjent był pod kontrolą poradni chirurgicznej. W styczniu 2010 r. w wykonanej kontrolnej tomografii komputerowej jamy brzusznej uwidoczniło się ponownie dwie guzowate zmiany stanowiące rozsiew procesu nowotworowego do powłok jamy brzusznej i śródbrzusznowo. W lutym 2010 r. pacjent otrzymał paliatywną radioterapię do dawki całkowitej 20 Gy na obszar przerzutów. Podczas badań kontrolnych, przeprowadzonych w celu ustalenia dalszego postępowania z pacjentem, w maju 2010 r. w badaniu ultrasonograficznym jamy brzusznej uwidoczniło się 4 kolejne zmiany gu-

zowate (w powłokach i okolicy nerki prawej). Wykonane zdjęcia radiologiczne klatki piersiowej w projekcji PA i bocznej uwidoczniły rozsiew procesu nowotworowego do obu płuc. Dodatkowo w badaniu podmiotowym – rozpoznana od czasu operacji cukrzyca oraz wieloletnie nadciśnienie tętnicze (obecnie chory nie stosuje żadnych leków).

Przy przyjęciu do Poradni Opieki Paliatywnej pacjent był w stanie ogólnym średnio dobrym, stopień sprawności oceniono u niego na 80% w skali Karnofsky'ego. Chory uskarżał się na dolegliwości bólowe w obrębie jamy brzusznej zlokalizowane w nadbrzuszu, stałe, tępe, zaciskające, promieniujące do kręgosłupa w odcinku piersiowo-lędźwiowym. Natężenie bólu pacjent ocenił według 11-punktowej (0–10) *Numerycznej skali bólu (Numeric Rating Scale – NRS)* na 3–4. Okresowo ból zmieniał swój charakter i był przez chorego opisywany jako przeszywający, kłujący, bez zaburzeń czucia w bolącym obszarze. Dodatkowo pacjent zgłosił występowanie w ostatnim tygodniu 3–5 epizodów bólu przebijającego idiopatycznego na dobę o charakterze zaciskającym i natężeniu do 10 w skali NRS. Parametry życiowe w chwili przyjęcia kształtowały się następująco: tętno mierzone 90 min, ciśnienie tętnicze krwi 140/85 mm Hg, liczba oddechów 12/min. Z odchyień od normy w badaniu przedmiotowym zanotowano keloidowo zmienione blizny po operacjach w obrębie jamy brzusznej oraz kulisty opór patologiczny prawej połowy jamy brzusznej pomiędzy łukiem żebrowym a pępkiem.

Na podstawie przeprowadzonej diagnostyki bólu zakwalifikowano dolegliwości bólowe chorego jako ból receptorowy trzewny z możliwą niewielką komponentą bólu neuropatycznego. Do wcześniej przyjmowanych przez chorego leków (ketoprofen w dawce 200 mg/dobę, pantoprazol 40 mg/dobę, insuliny: ludzka, neutralna – 46 j.m. podskórnie w trzech dawkach podzielonych i ludzka, izofanowa – 12 j.m. podskórnie w jednej dawce na noc) dołączono tramadol krótko działający (*immediate release – IR*) w dawce 300 mg/dobę, 50 mg tramadolu IR w razie bólu przebijającego oraz osłonowo metoklopramid w dawce 30 mg/dobę w przypadku wystąpienia nudności. Podczas kolejnych wizyt kontrolnych chory zgłaszał brak skuteczności leczenia przeciwbólowego, a nawet wzrost natężenia bólu do 5–6 w skali NRS, pomimo zwiększenia dobowej dawki tramadolu do 400 mg, a następnie zamiany leku opioidowego na morfinę IR w dawce 60 mg/dobę. Równocześnie zaobserwowano zdecydowaną zmianę charakteru zgłaszanych dolegliwości bólowych. Chory opisywał swój ból jako piekący, palący i przeszywający. Obszar bólu pozostał ten sam – śródbrzusze oraz okolica piersiowa i lędźwiowa kręgosłupa. W badaniu przedmiotowym stwierdzono zaburzenia czucia charakteryzujące się nie-

doczulić obwodową oraz przeczulić i alodynią mechaniczną w centralnym obszarze występowania bólu. Dolegliwości nasilały się również w trakcie aktywności fizycznej pacjenta. Na podstawie kwestionariusza DN4 chory uzyskał 5 punktów. Rozpoznano dolegliwości bólowe neuropatyczne. Skorygowano leczenie przeciwbólowe – dołączono amitryptylinę w dawce miareczkowanej do 50 mg/dobę, gabapentynę w dawce 300 mg/dobę, paracetamol w dawce 3 g/dobę, zwiększono dawkę morfiny do 120 mg/dobę w postaci preparatu o kontrolowanym uwalnianiu (SR). Ból przebijający zabezpieczono preparatem morfiny IR w dawce 20 mg. Równocześnie zmniejszono dawki insuliny neutralnej do 30 j.m. podskórnie na dobę oraz włączono leki przeciwnadciśnieniowe (kontrolne RR 170/100 mm Hg) – perindopril 5 mg/dobę i betaksolol 10 mg/dobę. Ostatecznie dawkę gabapentyny zwiększono do 1200 mg/dobę, ale dopiero kolejna zmiana opioidu, tym razem z morfiny na metadon, pozwoliła na uzyskanie znaczącego postępu w kontroli dolegliwości bólowych. Dawkę metadonu miareczkowano od 15 mg/dobę do skutecznej 30 mg/dobę. Chory oceniał natężenie swojego bólu na 2 w skali NRS. Powyższe, stabilne dawki leków chory otrzymywał do czasu przeprowadzenia radioterapii paliatywnej na obszar zmian przerzutowych w obrębie jamy brzusznej. Aby utrzymać kontrolę natężenia bólu na poziomie 2–3 w skali NRS (akceptowalnym dla chorego), zwiększono dawkę metadonu do 36 mg/dobę oraz gabapentyny do 1500 mg/dobę. Pacjent nadal znajduje się pod opieką Poradni Opieki Paliatywnej.

OMÓWIENIE

Dla wielu pacjentów ból neuropatyczny jest zdecydowanie trudniejszy do akceptacji i dobrej kontroli niż ból nocycyptywny. Dodatkowo ostatnio rośnie świadomość ogromnych obciążeń, jakie niesie pacjentowi ból neuropatyczny – jest to nie tylko efekt leczenia i związanych z nim działań niepożądanych leków, ale przede wszystkim całościowy wpływ na jakość życia chorych.

Ból neuropatyczny, pomimo ogromnego postępu w poszukiwaniu i znajomości jego podłoża patofizjologicznego, pozostaje nadal ogromnym wyzwaniem zarówno diagnostycznym, jak i terapeutycznym. Wśród wielu przyczyn wystąpienia bólu neuropatycznego można znaleźć takie, które są związane z wystąpieniem choroby nowotworowej i jej leczeniem – kompresja pni, splotów, korzeni nerwowych, jatrogenne uszkodzenia będące np. wynikiem operacji chirurgicznej, radioterapii i chemioterapii. Znajomość i używanie prostych narzędzi diagnostycznych, takich jak skala DN4,

może pozwolić na szybkie i trafne rozpoznanie bólu neuropatycznego, a tym samym umożliwić właściwsze leczenie dolegliwości [9]. Skuteczne leczenie bólu neuropatycznego jest, niestety, bardzo często niemożliwe, pomimo stosowania rekomendowanych terapii farmakologicznych. Tylko niewielki odsetek pacjentów uzyskuje znaczące zmniejszenie natężenia dolegliwości bólowych, a u około dwóch trzecich kontrola bólu jest zdecydowanie niewystarczająca [2, 3]. Dlatego też ciągle trwają poszukiwania nowych form terapii skierowanych na zmniejszenie nadpobudliwości włókien nerwowych (poprzez blokowanie nadmiernie aktywnych kanałów jonowych), bezpośrednie blokowanie pobudzenia (via receptory glutaminowe) czy przywracanie prawidłowego fenotypu i metabolizmu neuronalnego (neurotrofyny) [10]. W obecnie obowiązujących standardach i rekomendacjach leczenia bólu neuropatycznego do leków pierwszego rzutu są zaliczane trójcykliczne leki przeciwdepresyjne (TCA, amitryptylina, nortryptylina, desipramina), blokery wychwytu zwrotnego serotoniny i norepinefryny (SNRI, duloksetyna, wenlafaksyna), ligandy pojednostki α_2 - δ kanału wapniowego (pregabalina, gabapentyna) oraz plastry z 5-procentową lidokainą. Leki opioidowe pozostają lekami drugiego rzutu, poza kilkoma szczególnymi sytuacjami. Jedną z nich jest neuropatyczny ból nowotworowy [2–4].

W przypadku powyżej opisanego pacjenta rozpoznano pierwotnego raka gruczołowego dwunastnicy, obejmującego całą grubość ściany i naciekającego głowę trzustki (potwierdzone po leczeniu operacyjnym). W momencie rozpoznania nowotwór był już rozsiany również do odległych narządów, o czym świadczą kolejne pojawiające się zmiany przerzutowe. Dolegliwości bólowe stały się dla chorego dokuczliwe po drugiej operacji usunięcia guza w obrębie powłok brzusznych. Przeprowadzona podczas pierwszej wizyty chorego w Poradni Opieki Paliatywnej diagnostyka bólu wskazała na jego receptorowe pochodzenie, a komponent neuropatyczny był raczej niepewny lub niewielki. Jednakże podczas kolejnych wizyt chory zgłaszał całkowity brak skuteczności zastosowanego leczenia – w tym przypadku tramadolu. Równocześnie wywiad oraz badania bólu pozwoliły zaobserwować zjawisko zmiany charakteru zgłaszanego przez pacjenta bólu na neuropatyczny. Diagnostykę bólu neuropatycznego przeprowadzono przy użyciu bardzo prostego w wykonaniu i nieobciążającego czasowo kwestionariusza DN4, który w opinii autorów doskonale sprawdza się w warunkach poradni opieki paliatywnej. Istnieje znaczne prawdopodobieństwo, że ból u pacjenta był od początku bólem mieszanym, przy czym komponent receptorowy był zdecydowanie silniej odczuwany przez chorego. Zastosowanie leku z II szczebla drabiny analgetycz-

nej pozwoliło na opanowanie bólu o tym charakterze, jednak mimo że tramadol jest wymieniany wśród leków opioidowych o skutecznym działaniu w uśmierzaniu bólu neuropatycznego, w tym konkretnym przypadku monoterapia nie była skuteczna. Chory zaczął odczuwać mocniej ból o charakterze neuropatycznym. W momencie jego rozpoznania zastosowano leczenie skojarzone lekami pierwszego rzutu – amitryptyliną (TCA), gabapentyną (ligand podjednostki α_2 - δ kanału wapniowego), nadal podawano tramadol, który następnie zastąpiono morfiną. Zastosowanie amitryptyliny było podyktowane nie tylko działaniem przeciwbólowym, ale wynikało także z jej działania przeciwdepresyjnego (nastroj chorego z powodu nieskuteczności leczenia przeciwbólowego oraz postępu choroby nowotworowej znacznie się obniżył). Dalsze podnoszenie dawek tego leku ograniczono ze względu na ryzyko wystąpienia działań niepożądanych. Gabapentynę wymiaremowano do dawki 1200 mg/dobę, co stanowi jedną trzecią dopuszczalnej dawki dobowej. Nie zanotowano działań niepożądanych ze strony tego leku, tym niemniej koszty terapii zdecydowanie ograniczyły możliwości dalszego podnoszenia jego dawki. Morfinę w postaci długo działającej stosowano w dawce wysokiej jak na standardy leczenia bólu neuropatycznego [2]. Również w przypadku tego leku chory nie zgłaszał działań niepożądanych, ale równocześnie zaproponowane leczenie nie przyniosło oczekiwanych efektów. W tej sytuacji sugerowano zmianę morfiny na metadon. Dobową dawkę morfiny przeliczono jak 7,75 : 1, co dawało 15,48 mg metadonu [11–13]. Zastosowano 15 mg/dobę w 3 dawkach podzielonych, co okazało się zupełnie nieskuteczne i wymagało dalszej korekty i miareczkowania dawki „w górę”. W sytuacji opisywanego pacjenta skuteczny okazał się przelicznik dawki morfiny : metadon jak 1 : 4. Taki przelicznik można również znaleźć w dostępnej literaturze, tym niemniej ze względów bezpieczeństwa (wpływ metadonu na czas QT, potencjał odwrócenia tolerancji na inne opioidy) słuszne wydaje się rozpoczęcie podawania leku od dawki relatywnie niższej [12]. Połączenie amitryptyliny, gabapentyny i metadonu okazało się skuteczne w zadowalającej kontroli dolegliwości bólowych. Przewaga metadonu nad morfiną w przypadku opisanego chorego mogła wynikać ze znanego i opisywanego efektu antagonistycznego w stosunku do receptora NMDA (N-metylo-D-asparaginyanu) [14, 15]. Dobłą kontrolę bólu (natężenie oceniane przez pacjenta nie wynosiło więcej niż 2 w skali NRS) utrzymano przez 3 miesiące. W tym czasie nie korygowano żadnych dawek stosowanych leków, nastrój chorego się poprawił, nie zanotowano działań niepożądanych stosowanej terapii, poza wzrostem potliwości. W tym czasie chory otrzymał również paliatywną radioterapię. Około

3 tygodnie później chory zgłosił po raz kolejny wzrost natężenia dolegliwości bólowych o charakterze neuropatycznym (NRS = 4) w dotychczasowej lokalizacji. Zwiększono dawkę metadonu do 36 mg/dobę oraz gabapentyny do 1500 mg/dobę, co pozwoliło odzyskać dobrą i akceptowalną przez chorego kontrolę bólu (NRS = 2).

Podsumowując – u pacjentów z chorobą nowotworową, cierpiących z powodu bólu o mieszanym charakterze, niezmiernie ważna jest właściwa diagnostyka bólu. Zastosowanie leczenia zgodnie z rekomendacjami i zaleceniami daje szansę skutecznej jego kontroli przy akceptowalnych dla chorego działaniach niepożądanych.

PIŚMIENNICTWO

1. Treede R.D., Jensen T.S., Campbell J.N. i wsp. Neuropathic pain: redefinition and a grading system for clinical and research purposes. *Neurology* 2008; 70: 1630-1635.
2. Dworkin R.H., O'Connor A.B., Audette J. i wsp. Recommendations for the pharmacological management of neuropathic pain: an overview and literature update. *Mayo Clin Proc* 2010; 85: S3-14.
3. Finnerup N.B., Sindrup S.H., Jensen T.S. The evidence for pharmacological treatment of neuropathic pain. *Pain* 2010; 150: 573-581.
4. Jensen T.S., Madsen C.S., Finnerup N.B. Pharmacology and treatment of neuropathic pains. *Curr Opin Neurol* 2009; 22: 467-474.
5. Gustorff B., Dorner T., Likar R. i wsp. Prevalence of self-reported neuropathic pain and impact on quality of life: a prospective representative survey. *Acta Anaesthesiol Scand* 2008; 52: 132-136.
6. Moon Y.W., Rha S.Y., Shin S.J. i wsp. Adenocarcinoma of the small bowel at a single Korean institute: management and prognosticators. *J Cancer Res Clin Oncol* 2010; 136: 387-394.
7. Chang H.K., Yu E., Kim J. i wsp. Adenocarcinoma of the small intestine: a multi-institutional study of 197 surgically resected cases. *Hum Pathol* 2010; 41: 1087-1096.
8. Ceyhan G.O., Bergmann F., Kadihasanoglu M. i wsp. Pancreatic neuropathy and neuropathic pain – a comprehensive pathomorphological study of 546 cases. *Gastroenterology* 2009; 136: 177-186 e171.
9. Bouhassira D., Attal N., Alchaar H. i wsp. Comparison of pain syndromes associated with nervous or somatic lesions and development of a new neuropathic pain diagnostic questionnaire (DN4). *Pain* 2005; 114: 29-36.
10. Dray A. Neuropathic pain: emerging treatments. *Br J Anaesth* 2008; 101: 48-58.
11. Fine P.G., Portenoy R.K. Establishing “best practices” for opioid rotation: conclusions of an expert panel. *J Pain Symptom Manage* 2009; 38: 418-425.
12. Knotkova H., Fine P.G., Portenoy R.K. Opioid rotation: the science and the limitations of the equianalgesic dose table. *J Pain Symptom Manage* 2009; 38: 426-439.
13. Shaheen P.E., Walsh D., Lasheen W. i wsp. Opioid equianalgesic tables: are they all equally dangerous? *J Pain Symptom Manage* 2009; 38: 409-417.
14. Terpening C.M., Johnson W.M. Methadone as an analgesic: a review of the risks and benefits. *W V Med J* 2007; 103: 14-18.
15. Sotgiu M.L., Valente M., Storchi R. i wsp. Cooperative N-methyl-D-aspartate (NMDA) receptor antagonism and mu-opioid receptor agonism mediate the methadone inhibition of the spinal neuron pain-related hyperactivity in a rat model of neuropathic pain. *Pharmacol Res* 2009; 60: 284-290.