

Leczenie bólu neuropatycznego opornego na leczenie u pacjentki chorej na złośliwy nowotwór osłonek nerwów obwodowych ogona końskiego

Treatment of treatment-resistant neuropathic pain in a patient with malignant peripheral nerve sheath tumour of the cauda equina

Anna Klimczak¹, Beata Jadwiga Stypuła-Ciuba², Marta Kulpa^{3,4}, Elwira Góraj²

¹Klinika Nowotworów Tkanek Miękkich i Kości oraz Czerniaków, NIO-PIB, Warszawa, Polska

²Klinika Diagnostyki Onkologicznej, Kardiologii i Medycyny Paliatywnej, NIO-PIB, Warszawa, Polska

³Studium Psychologii Zdrowia, Warszawski Uniwersytet Medyczny, Warszawa, Polska

⁴Poradnia Psychoonkologii NIO-PIB, Warszawa, Polska

Streszczenie

W pracy przedstawiono przypadek chorej na złośliwy nowotwór osłonek nerwów obwodowych ogona końskiego z bólem neuropatycznym opornym na leczenie. Stosowano wiele leków o różnych mechanizmach działania i zabiegowe metody leczenia bólu. Trudny do kontrolowania ból był powodem skierowania pacjentki pod opiekę Poradni Leczenia Bólu i Medycyny Paliatywnej. U pacjentki zastosowano zabiegowe metody leczenia bólu i rotację leków przeciwbólowych, a także objęto chorą wsparciem psychologicznym i fizjoterapeutycznym. Dzięki zastosowaniu interdyscyplinarnej terapii uzyskano kontrolę bólu i zdecydowaną poprawę jakości życia. Równolegle realizowano leczenie onkologiczne. Podejście wielospecjalistyczne wpłynęło na wydłużenie życia pacjentki, mimo niekorzystnego rokowania w tym podtypie mięsaka i tej lokalizacji, oraz pozwoliło zwiększyć samoobsługę w podstawowych czynnościach życiowych. Pacjentka obecnie jest w stanie stabilnym, bez wznowy choroby nowotworowej, pod opieką hospicjum domowego, Poradni Leczenia Bólu i Medycyny Bólu oraz Poradni Onkologicznej NIO-PIB w Warszawie.

Słowa kluczowe: ból neuropatyczny, poradnia leczenia bólu, MPNST (złośliwy nowotwór osłonek nerwów obwodowych), NRS (numeryczna skala bólu).

Abstract

We present a case of a patient with malignant peripheral nerve sheath tumour of the cauda equina with treatment-resistant neuropathic pain in which multiple drug rotations and interventional methods of pain treatment were used. Difficult to control pain was the reason for referral of the patient to the care of the Pain Treatment and Palliative Medicine Clinic. The patient was treated with surgical methods of pain treatment and a rotation of analgesics, as well as psychological and physiotherapeutic support. The interdisciplinary approach to the treatment of the patient led to good pain control and a significant improvement in the quality of life. Concurrently, the patient underwent oncological treatment. The multidisciplinary approach increased the patient's lifespan, despite the unfavourable prognosis of this sarcoma subtype and its location, and it allowed an increase in self-service of basic life functions. The patient is currently in a stable condition, without recurrence of cancer, and she is under the care of a home hospice and the Pain Treatment and Pain Medicine Clinic and the NIO-PIB Oncology Clinic in Warsaw.

Key words: neuropathic pain, pain management clinic, MPNST (malignant peripheral nerve sheath tumour), NRS (numerical rating scale).

Adres do korespondencji:

Beata Jadwiga Stypuła-Ciuba, Klinika Diagnostyki Onkologicznej, Kardiologii i Medycyny Paliatywnej, NIO-PIB, ul. Roentgena 5, Warszawa, Polska, e-mail: bciuba@coi.waw.pl

WSTĘP

W pracy opisano przebieg leczenia 41-letniej pacjentki chorej na złośliwy nowotwór osłonek nerwów obwodowych (ang. *malignant peripheral nerve sheath tumor* – MPNST) ogona końskiego. Terapię prowadzono od grudnia 2016 r. do lipca 2017 r., stosując chemioterapię według schematu EI: vepesid (VP-16) – 150 mg, ifosfamid (IF-HD) – 2,5 g (dzień 1–5) w cyklu co 21 dni. Chora była leczona chemioterapią o założeniu adjuwantowym [1, 2].

OPIS PRZYPADKU

W 1996 r. pacjentka w wieku 14 lat została zoperowana z powodu guza L4-L5 (meningoma G1), odbyła radioterapię na obszar L4-L5 i uzyskano remisję choroby na wiele lat. Od 2012 r. postępował u pacjentki odrost zmiany na poziomie L2-L3, ponownie przeszła operację resekcji guza (meningoma G1). W lutym 2016 r. z powodu wznowy na poziomie L2-L3 i L3-L5 guz usunięto częściowo (anaplastic meningoma WHO G III), a w grudniu 2016 r. przeprowadzono re-laminektomia L2-L3 z częściowym usunięciem zmiany ogniskowej w obrębie ogona końskiego. W badaniu histologiczno-patologicznym – MPNST, *high grade*, całość obrazu mikroskopowego i klinicznego (neurofibromatoza typu 2, guz związany z nerwami okolicy krzyżowo-ogonowej), stwierdzono, że obraz może odpowiadać mięsakowi typu MPNST G2.

W 2017 r. kobieta objęta została opieką Poradni Leczenia Bólu z powodu trudnego do opanowania

bólu. W diagnostyce zastosowano pogłębiony wywiad, badanie podmiotowe i przedmiotowe oraz badanie neurologiczne. Do oceny nasilenia bólu zastosowano 10-punktową skalę NRS (ang. *numerical rating scale* – numeryczna skala bólu), a do oceny bólu neuropatycznego zastosowano skalę DN4 (fr. *douleur neuropathique en 4 questions*) [1, 3] (tab. 1).

W chwili przyjęcia pacjentka była w stanie ogólnym średnim, ECOG 2 (WHO 2), z odchylen w badaniu neurologicznym stwierdzono niedowład wiotki w obrębie kończyn dolnych. Chora zgłaszała ból lewej kończyny dolnej oraz krocza nasilający się podczas mikcji i defekacji, o charakterze mieszanym somatyczno-neuropatycznym NRS 5–7, w skali DN4 – 7 punktów. Jakość życia oceniano za pomocą kwestionariusza EORTC QLQ C-30 (wersja 3.0) [4]. Pacjentka zgłaszała lęk przed progresją choroby, bólem oraz postępującą niepełnosprawnością. Stan społeczny – w związku małżeńskim, matka dwójki dzieci w wieku szkolnym. Pacjentka poruszała się na wózki inwalidzkim, wymagała samocewnikowania ze względu na porażenie mięśni zwieraczy. Chora zgłaszała niepokój o siebie i swoją rodzinę. Przewlekły silny ból spowodował u pacjentki rozwój zaburzeń reaktywno-depresyjnych, obniżenie nastroju i napędu psychoruchowego, zaburzenia snu nocnego, anhedonię, występowanie myśli rezygnacyjnych. W związku z obserwowanymi objawami włączono wsparcie psychoonkologiczne i psychiatryczne oraz zastosowano fizjoterapię [4, 5]. Wsparcie psychoonkologiczne kontynuowano przez cały czas pobytu pacjentki na oddziale, a następnie kontynuowano terapię psychologiczną i konsultację

Tabela 1. Kwestionariusz do oceny bólu neuropatycznego DN4 [1, 3]

Pytanie	Tak	Nie
Wywiad z pacjentem		
1. Czy ból charakteryzuje się jednym lub kilkoma cechami poniżej		
Pieczenie		
Bolesne odczucie zimna		
Wrażenie rażenia prądem		
2. Czy ból charakteryzuje się jednym lub kilkoma cechami poniżej na tym samym obszarze		
Mrowienie		
Kłucie		
Drętwienie		
Swędzenie		
Badanie pacjenta		
3. Czy ból jest zlokalizowany w obszarze, w którym badanie wykazuje		
Ostabienie czucia dotyku		
Ostabienie czucia przy kłuciu		
4. Czy ból jest wywołany lub nasila się pod wpływem potarcia pędzelkiem		
Więcej niż 4 odpowiedzi pozytywne sugerują rozpoznanie bólu neuropatycznego		

Kwestionariusz wypełnia lekarz. Istotny jest wywiad, zaburzenia czucia i wynik oceny na podstawie kwestionariusz DN4

psychiatryczną w trybie ambulatoryjnym w trakcie wizyt kontrolnych w Poradni Leczenia Bólu.

Pacjentka jest pod stałą opieką Poradni Leczenia Bólu od 23 stycznia 2017 r. oraz odbywa badania kontrolne raz na 3 miesiące oraz badania obrazowe aktualnie raz w ciągu 6–8 miesięcy.

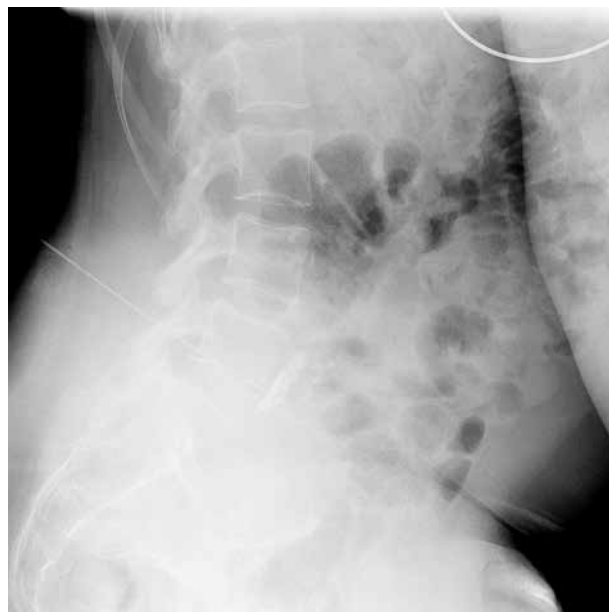
W ramach opieki w Poradni Leczenia Bólu (od stycznia 2017 r.) u chorej zastosowano następujące leczenie: gabapentyna 3 × 600 mg, dihydrokodeina 2 × 120 mg, paracetamol 3 × 500 mg, dodatkowo morfina szybko działająca ½ lub 1 tabletkę w razie bólu; od kwietnia 2017 r. zwiększono dawkę gabapentyny do 3 × 900 mg, następnie zamieniono na pregabalina 2 × 300 mg [6, 7].

W grudniu 2017 r. u pacjentki wystąpiły nasilone dolegliwości bólowe o charakterze somatyczno-neuropatycznym w odcinku kręgosłupa lędźwiowo-krzyżowego z promieniowaniem do lewej kończyny dolnej, w skali NRS 10. Silny ból spowodował ponownie wystąpienie objawów depresyjno-lękowych. U pacjentki wykonano blokadę poprzez rozwór kości krzyżowej, podając 41% lignokainę i steryd. Zabieg wykonano w warunkach szpitalnych w ramach hospitalizacji w Klinice Diagnostyki Onkologicznej i Kardioonkologii i Medycyny Paliatywnej NIO-PIB. Z powodu ponownego nasilenia dolegliwości bólowych (NRS 10) utrzymujących się od miesiąca wykonano neuroлизę splotu podbrzusznego górnego (ryc. 1) z zastosowaniem 75% alkoholu etylowego i sterydu (10 stycznia 2018 r.), uzyskując obniżenie bólu o 2–3 punkty w skali NRS. Zastosowano również rotację leków przeciwbólowych oraz zmianę leków adjuwantowych (włączono leki przeciwłękowe i przeciwdepresyjne) w celu zoptymalizowana kontroli bólu [5, 7, 8]. Chora była objęta wsparciem psychologicznym oraz prowadzono rehabilitację ruchową w ramach hospitalizacji.

Od 17 do 29 stycznia 2018 r. pacjentka oprócz leczenia bólu była pod opieką onkologiczną. Zastosowano radioterapię stereotaktyczną techniką wysokokonformalną luków dynamicznych z modulacją intensywności dawki fot. X 6 MV z 2 luków na obszar:

- kości kręgosłupa lędźwiowo-krzyżowego z zachowaniem odpowiednich marginesów, stosując dawkę frakcyjną 3 Gy/iz.80% do dawki całkowitej 30 Gy/iz.80%;
- nacieku nowotworowego z zachowaniem odpowiednich marginesów, stosując dawkę frakcyjną 4,85 Gy/iz.80% do dawki całkowitej 48,5 Gy/iz.80% [7, 8].

Pacjentka była dodatkowo konsultowana neurologicznie. W badaniu neurologicznym potwierdzono głęboką paraparezę kończyn dolnych, zwłaszcza lewej kończyny dolnej z niedoczulicą w obrębie obu stóp i zniesieniem funkcji zwieraczy. Zmiany te (adekwatne do opisywanych zmian w badaniach obrazowych w kanale kręgowym w odcinku lędź-



Ryc. 1. Zabieg neuroлизы splotu podbrzusznego

Źródło: Zdjęcie z Clininet (system informatyczny szpitalny, 5 stycznia 2018 r.)

wiowym kręgosłupa) były spowodowane pierwotną lokalizacją choroby nowotworowej. Guz uciskający na struktury nerwowe w odcinku lędźwiowo-krzyżowym przekładał się na trudny do opanowania ból metodami farmakologicznymi, dlatego dalsze postępowanie w leczeniu bólu polegało na wykorzystaniu radioterapii i metod blokady zewnątrzoponowej oraz neuroлизы splotu podbrzusznego górnego. Dokonano modyfikacji leczenia farmakologicznego bólu. Zastosowano następujące leki: morfina – ciągły wlew podskórny 180 mg na dobę, oxycodone hydrochloride + naloxone hydrochloride 2 × 20/10 mg, pregabalina 2 × 300 mg, methadone 30 ml + 30 ml + 40 ml, duloxetine 60 mg, clonazepam 0,5–1 mg, fentanyl podśluzówkowy 200 mcg w razie bardzo silnego bólu, max 3 × na dobę [7–9].

Zastosowano wspomaganie dietetyczne: doustne preparaty żywieniowe proteinowe (ONS) jako wsparcie dietetyczne – 2 × dziennie. Po zastosowaniu wielospecjalistycznego leczenia uzyskano satysfakcjonującą kontrolę bólu, średnie natężenie bólu wynosiło 3–4 punktów w skali NRS oraz dobrą jakość życia. Pacjentka została wypisana z oddziału z zaleceniem zgłoszenia się pod opiekę hospicjum, ale nadal pozostawała pod opieką Poradni Leczenia Bólu i Poradni Onkologicznej [10].

Pacjentka była ponownie hospitalizowana w 2020 r. na oddziale nefrologicznym z powodu zaostrzenia przewlekłej niewydolności nerek w stadium IV w mechanizmie zanerkowym i nawracających stanów gorączkowych. U pacjentki stwierdzono również zmiany odleżynowe III stopnia w okolicy kości krzyżowej. W trakcie pobytu wykonano wymianę

nefrostomii obustronnej oraz przetoczono KKCz z powodu silnej niedokrwistości. Podczas przyjęciu pacjentka była w stanie ogólnym średnim, z uogólnionymi limfatycznymi i hydrostatycznymi obrzękami kończyn dolnych. W badaniach laboratoryjnych stwierdzono wysokie parametry stanu zapalnego (sepsa), w posiewie moczu z nefrostomii lewej i pęcherza (nerka prawa afunkcyjna) uzyskano wzrost *Acinetobacter baumannii*, podobny patogen wyhodowano też z odleżyny okolicy L-S. Na oddziale modyfikowano leczenie diuretyczne, stosowano leczenie szerokospektralną antybiotykoterapią (meropenem i vankomycyną), włączono gentamycynę według antybiogramu, uzyskując poprawę kliniczną i miejscową odleżyny. Z powodu niewydolności nerek od 29 listopada 2020 r. pacjentka została poddana hemodializie przy użyciu cewnika tymczasowego (implantacja do prawej żyły szyjnej wewnętrznej). W dniu 22 grudnia 2020 r. implantowano cewnik permanentny i zakwalifikowano do przewlekłej dializoterapii [9, 11].

Wobec stwierdzonej progresji do schyłkowej niewydolności nerek, nawracających posocznic o punkcie wyjścia z układu moczowego (4 urosepsy w ciągu ostatnich 12 miesięcy) w ramach konsylium urologiczno-nefrologicznego i onkologicznego pacjentkę zakwalifikowano do nefrektomii prawostronnej, którą wykonano 30 grudnia 2020 r. na oddziale urologicznym [11]. Pomimo tak ciężkiego przebiegu choroby i zdarzeń współistniejących udało się uzyskać stabilizację stanu ogólnego pacjentki oraz satysfakcjonujący poziom jakości życia przekładający się na względnie dobre funkcjonowanie fizyczne i psychiczne oraz w rodzinie i społeczeństwie. Pacjentka nie pracuje zawodowo ze względu na znaczną niepełnosprawność. Chora oraz jej rodzina przez cały okres leczenia współpracuje w procesie terapeutycznym z zespołem wielodyscyplinarnym i stosuje się do zaleceń medycznych. Pomimo niepewnego rokowania chora uruchomiła adaptacyjne strategie radzenia sobie z chorobą i stresem wynikającym z choroby, co było bardzo pomocne we współpracy pacjentki z personelem medycznym. Pacjentka nadal pozostaje pod opieką Poradni Leczenia Bólu i Poradni Onkologicznej NIO-PIB, hospicjum domowego oraz objęta jest programem przewlekłych hemodializ.

DYSKUSJA

W pracy przedstawiono przebieg leczenia pacjentki objętej opieką Poradni Leczenia Bólu i Poradni Onkologicznej oraz hospicjum domowego. U pacjentki zdiagnozowano ból z przewagą komponenty neuropatycznej. W opisywanym przypadku etiologię bólu neuropatycznego stanowi postępujący ból neuropatyczny, przetrwały ból pooperacyjny oraz

następstwa zastosowanego leczenia onkologicznego (chemio- i radioterapia). Charakterystyczne objawy bólu opisywane były przez pacjentkę jako rwący, klujący, przeszywający oraz często piekący. Nasilenie bólu osiągało poziom wysoki i bardzo wysoki.

Zgodnie z definicją zaproponowaną w 2020 r. przez Międzynarodowe Towarzystwo Badania Bólu (International Association for the Study of Pain – IASP) ból neuropatyczny powstaje w wyniku bezpośredniego uszkodzenia lub choroby somatosensorycznej części układu nerwowego (UN). Jest to rodzaj bólu patologicznego. Zwykle ma charakter przewlekły i jest oporny na proste analgetyki nieopiodowe (NLPZ, paracetamol, metamizol). Ból jest zawsze osobistym doświadczeniem, na które w różnym stopniu wpływają czynniki biologiczne, psychologiczne i społeczne. Opisywany przypadek kliniczny trafnie odzwierciedla złożoną definicję bólu i konieczność holistycznego podejścia terapeutycznego do pacjenta, dzięki czemu możliwe jest osiągnięcie kontroli bólu.

Zgodnie z wytycznymi leczenia bólu neuropatycznego zastosowano u chorej leki I linii, leki przeciwdrgawkowe (gabapentyna z późniejszą zamianną na pregabalinę) oraz lek z grupy inhibitorów wychwytu zwrotnego serotoniny i noradrenaliny – duloksetynę (SNRI) [10]. Wybrano duloksetynę ze względu na fakt, że wykazuje korzystniejszy profil bezpieczeństwa w porównaniu z trójpierścieniowymi lekami przeciwdepresyjnymi (TLPD) oraz że stwierdzono zaburzenia reaktywno-depresyjne. Pacjentka wymagała zastosowania dodatkowych technik interwencyjnych leczenia bólu, dokanałowego podawania sterydów oraz neurolizy (zabieg neurodestrukcyjny). Skuteczność zabiegów była satysfakcjonująca. Różnią się one poziomem bezpieczeństwa i rodzajem objawów ubocznych. Ważne są: współpraca z onkologami, lekarzami specjalistami medycyny paliatywnej oraz edukowanie lekarzy, jakie są wskazania do wyżej wymienionych procedur w celu wdrożenia korzystnego czasu do ich przeprowadzenia w terapii leczenia bólu u chorego na nowotwór, aby uzyskać dobry efekt analgetyczny [7–9].

Na dalszym etapie leczenia z powodu braku efektu analgetycznego (utrzymujący się ból na poziomie 7–10 NRS) włączono silne leki opiodowe z III stopnia drabiny analgetycznej, początkowo morfina we wlewie ciągłym, a następnie zamiannę na oksykodon. Oksykodon został zastosowany ze względu na fakt, że poza działaniem na receptory μ -opiodowe (MOR) jest także agonistą receptora κ -opiodoid i selektywnie pobudza te receptory na rogach tylnych rdzenia kręgowego. Jest skuteczny w leczeniu bólu neuropatycznego. Pomimo zastosowanego leczenia, u chorej nie uzyskano satysfakcjonującego efektu analgetycznego. Z powodu narastających parametrów niewydol-

ności nerek oraz braku pełnej kontroli bólu neuropatycznego włączono metadon. Metadon jest agonistą receptora opioidowego MOR/ μ oraz jest umiarkowanym antagonistą receptora NMDA, agonistą receptora μ i δ , inhibitorem wychwytu zwrotnego serotoniny i w mniejszym stopniu noradrenaliny, dzięki czemu jest bardzo skuteczny w leczeniu bólu neuropatycznego opornego na leczenie innymi opioidami [10].

W podejściu zintegrowanym zastosowano u chorej również leczenie wspomagające, które obejmowało rehabilitację, fizjoterapię oraz psychoterapię.

WNIOSKI

Kluczowa w przedstawionej sytuacji była indywidualizacja leczenia oraz aktywny udział pacjentki w podejmowaniu decyzji. Jednocześnie na całość leczenia i osiągnięcie terapii miało wpływ nastawienie chorej oraz zespołowa współpraca specjalistów w zakresie swojej wiedzy i umiejętności [11]. Należy podkreślić, że pacjentka nadal pozostaje pod Opieką Poradni Leczenia Bólu i Poradni Onkologicznej, hospicjum domowego oraz objęta jest programem przewlekłych hemodializ. Należy podkreślić wagę istotnego wsparcia rodziny, determinację pacjentki oraz stawianie kolejnych celów.

Autorki deklarują brak konfliktu interesów.

PIŚMIENNICTWO

1. 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.
2. Ciałkowska-Rysz A, Dzierżanowski T. Ból neuropatyczny u pacjenta z naciekiem nowotworowym okolicy łądźwiowo-krzyżowej – opis przypadku. *Med Paliat* 2012; 4: 229-231.
3. Dobrogowski J, Wordliczek J, M. Kocot-Kępska. *Kliniczna ocena chorego z bólem*. W: *Ból*. Wydawnictwo Medyczne Termedia, Poznań 2020, 29-36.
4. Dzierżanowski T, Ciałkowska-Rysz A. Zasady postępowania w zaostřeníach bólu u chorych na nowotwory. *Med Paliat* 2016; 8: 1-8.
5. Dzierżanowski T, Ciałkowska-Rysz A. Postępowanie w zaostřeníach przewlekłego bólu nowotworowego na podstawie opisu przypadku. *Med Paliat* 2015; 7: 276-279.
6. EORTC Quality of Life Group. All rights reserved. Version 3.0, 2008 r.
7. Góraj E. Leki przeciwbólowe stosowane powierzchniowo i przezskórnienie. X Zjazd Polskiego Towarzystwa Badań Bólu. *Medycyna Bólu* 2019.
8. Góraj E. Zastosowanie technik interwencyjnych w leczeniu opornego bólu nowotworowego, część I. Centralne zabiegi neurodestrukcyjne. *Med Paliat* 2020; 12: 56-61.
9. Góraj E. Zastosowanie technik interwencyjnych w leczeniu opornego bólu nowotworowego, część II. Techniki dokanalowego podania leków. *Med Paliat* 2020; 12: 99-105.
10. Malec-Milewska M, Sękowska A. *Dekalog diagnostyki i leczenia bólu neuropatycznego*. ITEM Publishing, Warszawa 2020.
11. Toczek-Wasiak A, Sałata B, Dzierżanowski T. Zakażenie układu moczowego w opiece paliatywnej. *Med Paliat* 2022; 14: 1-10.