

Monika Rucińska

Katedra Onkologii, Uniwersytet Warmińsko-Mazurski w Olsztynie

Dlaczego leczenie przeciwnowotworowe jest bolesne?

Streszczenie

Ból występujący u chorych na nowotwory może być spowodowany samym nowotworem, powikłaniami choroby nowotworowej, takimi jak wyniszczenie oraz diagnostyką i leczeniem onkologicznym, na które składa się leczenie miejscowe — chirurgiczne i radioterapia oraz systemowe — chemioterapia, hormonoterapia i leczenie celowane. Wszystkie te rodzaje terapii onkologicznej mogą powodować powstanie bólu, zarówno ostrego, jak i przewlekłego, utrzymującego się przez miesiące, a nawet lata po zakończeniu leczenia. Ból stanowiący powikłanie leczenia onkologicznego powinien być rozpoznany i leczony zgodnie z odpowiednimi wytycznymi. Nieodpowiednio leczony ból związany z terapią onkologiczną pogłębia cierpienie chorego, może stać się przyczyną zaburzeń psychicznych, depresji i odstąpienia od dalszego leczenia.

Medycyna Paliatywna w Praktyce 2013; 7, 3–4: 91–94

Słowa kluczowe: ból, leczenie onkologiczne

Człowiek zdrowy nie zastanawia się nad swoim ciałem, nie odczuwa go w jakiś specjalny sposób, zazwyczaj nie rozważa, jak ono funkcjonuje, z czego się składa, co mu jest potrzebne. Ciało stanowi integralną część postrzegania przez osobę siebie jako człowieka, jest podstawowym elementem tożsamości fizycznej, ale jest jakoby „nieobecne”. Jak powiedział R. Leriche: „zdrowie jest milczeniem ciała”. Sytuacja ta zmienia się diametralnie w przypadku choroby, a w szczególności bólu. Jeżeli pojawia się choroba, człowiek odczuwa ją w swoim ciele i swoim ciałem. Ból mówi o tym, co się dzieje w ciele, jest sygnałem czegoś złego, co spotkało ciało — uszkodzenia, zaburzenia funkcjonowania (ból nocycyptywny). Ten rodzaj bólu, zwany fizjologicznym, odgrywa przede wszystkim rolę informacyjną i ostrzegawczo-ochronną i pozwala zachować ciału integralność i homeostazę. Uszkodzenie samego układu nerwowego prowadzi do powstania zaburzeń w odbieraniu, przewodzeniu i odczuwaniu bodźców niekoniecznie będących bólowymi (ból neuropatyczny). Ból może pojawić się też bez fizycznego powodu jako stan emocjonalny — jedynie

odnoszony do uszkodzenia tkanek (ból psychogeny). Te dwa ostatnie rodzaje bólu zwane są bólem patologicznym, gdyż nie odgrywają roli ochronnej i nie prowadzą do pobudzenia układu współczulnego i wewnątrzwydzielniczego. Ból ogniskuje zainteresowanie człowieka na swoim ciele. Przy dużym nasileniu lub długim trwaniu bólu człowiek wręcz „staje się” bólem. Ból jest doświadczeniem właściwym temu, który je doświadcza, możliwym do zakomunikowania, lecz niemożliwym do dzielenia z innymi [1].

Ból w chorobie nowotworowej jest szczególny i jako taki jest opisywany oddzielnie od innych rodzajów bólu. Ból ten zdecydowanie nie ma już funkcji informacyjnej i ostrzegawczej. Stanowi jedynie niepotrzebne cierpienie i przypomina o aktualnej lub przebytej chorobie nowotworowej. Ból występujący u chorych na nowotwory może być spowodowany samym nowotworem, powikłaniami choroby, takimi jak wyniszczenie oraz diagnostyką i leczeniem onkologicznym.

Samo rozpoznanie choroby nowotworowej niesie ze sobą silne emocje. Rak kojarzy się ze śmiercią i bólem. Leczenie onkologiczne postrzegane jest jako

Adres do korespondencji: Monika Rucińska
Katedra Onkologii, Uniwersytet Warmińsko-Mazurski w Olsztynie
al. Wojska Polskiego 37, 10–288 Olsztyn
tel. i faks: (89) 539 83 10, e-mail: m_rucinska@poczta.onet.pl



Medycyna Paliatywna w Praktyce 2013; 7, 3–4, 91–94

Copyright © Via Medica, ISSN 1898–0678

„ciężkie”, obarczone wieloma działaniami ubocznymi, bolesne. Chorzy wręcz czekają na wystąpienie powikłań leczenia, w tym bólu. Powszechnym jest przekonanie, że operacja, napromienianie, chemioterapia „muszą boleć”. I rzeczywiście, ze swojej natury, leczenie onkologiczne jest bolesne — wywołuje zarówno bóle receptorowe (somatyczne i trzewne), jak i neuropatyczne, a dodatkowo doznania te pogłębia występowanie bólu psychogenego.

Na leczenie onkologiczne składa się leczenie miejscowe — chirurgiczne i radioterapia oraz systemowe — chemioterapia, hormonoterapia i leczenie celowane. Wszystkie te rodzaje terapii onkologicznej mogą powodować powstanie bólu, zarówno ostrego, jak i przewlekłego.

Leczenie operacyjne w onkologii to często rozległe zabiegi, w trakcie których usuwa się nie tylko sam guz, ale cały narząd, czasami wraz z przylegającymi tkankami i narządami oraz okoliczne węzły chłonne. Doprowadza to do powstania naturalnych bólów somatycznych spowodowanych uszkodzeniem tkanek powierzchniowych: skóry, tkanki podskórnej, błon śluzowych oraz tkanek głębokich: mięśni, powięzi, więzadeł, okostnej. Na skutek zgniatania i/lub rozciągania struktur trzewnych, pociągania i/lub skręcenia krezki oraz rozwijających się w miejscu interwencji chirurgicznej zmian zapalnych pojawiają się bóle trzewne spowodowane skurczem mięśni gładkich. Operacje onkologiczne to też często amputacje (piersi, kończyn). Tego typu zabiegi są przyczyną czucia i bólów fantomowych. Doznania te powstają na skutek urazu nerwu, tworzenia się nerwiaków, które wykazują spontaniczną i patologiczną aktywność w następstwie mechanicznej lub chemicznej stymulacji (zwiększona ekspresja kanałów sodowych). Może pojawić się też ból samego kikuta. Uszkodzenia nerwów, do czego dochodzi w trakcie operacji onkologicznych, prowadzą do powstania szczególnych zespołów bólowych zależnych od rodzaju zabiegu i lokalizacji zmian: zespół po operacji szyi — uszkodzenie splotu szyjnego, zespół po mastektomii — uszkodzenie nerwu międzybrowo-ramiennego, zespół po torakotomii — uszkodzenie nerwów międzybrowowych, zespół po nefrektomii — uszkodzenie nerwów skórnych [2].

Zabiegi onkologiczne kończą się często pozostawieniem dużej blizny, czemu mogą towarzyszyć zrosty tkankowe, powodujące utrzymujące się przez miesiące lub nawet lata bóle o charakterze neuropatycznym.

Przewlekły ból pooperacyjny (trwający powyżej 3 miesięcy) najczęściej występuje po amputacjach (55–85%), torakotomii (30–50%), mastektomii (20–50%), histerektomii (30%), kolektomii (30%) [3–5]. W przypadku 5–10% tych bólów pacjenci określają je na poziomie 5 w skali VAS.

Drugim rodzajem leczenia miejscowego w onkologii jest radioterapia. Działanie promieniowania jonizującego na komórki opiera się na dwóch mechanizmach: bezpośrednim i pośrednim. W mechanizmie bezpośrednim wolny elektron powstały wskutek absorpcji fotonu lub promieniowania cząsteczkowego bezpośrednio uszkadza najbardziej wrażliwe struktury komórkowe, takie jak DNA, błona komórkowa. W mechanizmie pośrednim struktury komórki uszkodzone są przez wolne rodniki powstałe na skutek radiolizy wody. W obu przypadkach dochodzi do zmian chemicznych (przerywanie wiązań, depolimeryzacja, polimeryzacja) i biochemicznych (zaburzenia syntezy DNA i RNA, zaburzenia enzymatyczne), co z kolei powoduje zmiany biologiczne w komórce. Upośledzeniu ulega proces podziału komórek, część komórek ginie. Zjawiska te dotyczą wszystkich komórek będących w obszarze napromieniania, nie tylko komórek nowotworowych, ale i komórek zdrowych. Ryzyko uszkodzenia zdrowych tkanek wzrasta w przypadku kojarzenia radioterapii z chemioterapią. Poszczególne tkanki charakteryzują się różną wrażliwością na napromienianie.

Wyróżniamy powikłania radioterapii wczesne (powstające w trakcie leczenia i utrzymujące się kilka miesięcy po jego zakończeniu) oraz późne (powstające kilka miesięcy lub nawet lat po zakończeniu leczenia). Do bolesnych odczynów popromiennych wczesnych zaliczamy głównie reakcję skórnią i błon śluzowych. Na skórze na skutek napromieniania może rozwinąć się rumień, owrzodzenie, do czego może dołączyć się infekcja potęgująca dolegliwości bólowe. Stan zapalny błon śluzowych dotyczy niemal wszystkich pacjentów poddanych radykalnej wysokodawkowej radioterapii. Pierwszym objawem jest rumień, dochodzi do uszkodzenia śródbłonna naczyń, obrzęku błony śluzowej, krwawień, zakażenia bakteryjnego i grzybiczego. Zmiany te dotyczą błon śluzowych we wszystkich napromienianych obszarach, zależnie od lokalizacji leczonego nowotworu. Pacjenci mogą więc z tego powodu odczuwać silne bóle jamy ustnej, gardła, krtani, przełyku, jelit, odbytu, pęcherza moczowego, cewki moczowej, pochwy [6, 7].

Przeżycia pacjentów leczonych z powodu nowotworów złośliwych znacznie się wydłużają, a pacjenci żyjący dłużej mają większe ryzyko rozwoju późnych powikłań leczenia, szczególnie radioterapii. Późne powikłania niekiedy znacznie pogarszają jakość życia zarówno chorych, jak i osób żyjących bez czynnej choroby nowotworowej. Późnym powikłaniem radioterapii jest włóknienie tkanek, co często pociąga za sobą występowanie przewlekłego bólu. Ze strony kości dochodzi do martwicy i złamań patologicznych.

Szczególnie podanie wysokiej dawki jednorazowej, tak jak dzieje się to w przypadku radioterapii stereotaktycznej guzów pierwotnych i przerzutowych płuca, może spowodować bolesne uszkodzenia kości — w tym przypadku żeber.

Jednym z późnych bolesnych powikłań radioterapii jest neuropatia obwodowa spowodowana radioterapią. Ryzyko wystąpienia powikłań po radioterapii w obrębie nerwów rośnie z czasem. Przyczyną neuropatii obwodowej może być bezpośrednie uszkodzenie włókien nerwowych; uszkodzenie drobnych naczyń krwionośnych, co powoduje niedotlenienie nerwów; ucisk na nerwy spowodowany powstałym na skutek radioterapii zwłóknieniem tkanki łącznej w bezpośrednim sąsiedztwie nerwów i splotów nerwowych. Uszkodzona przez napromienianie tkanka łączna uzupełniana jest włóknikiem. Taka zwłókniała tkanka jest mniej elastyczna, bardziej spoista i sama uciska na nerwy, które powinna chronić od nacisku. Najczęściej występuje uszkodzenie splotu ramiennego, do czego może dochodzić w sytuacjach, gdy napromienia się węzły chłonne nadobojczykowe i pachowe. Najczęściej powikłanie to rozwija się u osób napromienianych z powodu raka piersi, raków regionu głowy i szyi, raków szczytu płuca i chłoniaków. Częstość występowania tego powikłania jest bardzo różna w poszczególnych opracowaniach i waha się od 1,7% przy stosowaniu współczesnych technik radioterapii aż do 73% wśród pacjentek napromienianych w latach sześćdziesiątych wysokimi dawkami frakcyjnymi [8, 9]. Najczęściej występującymi objawami uszkodzenia splotu ramiennego są parestezje, uczucie drętwienia i mrowienia w kończynie górnej (szczególnie dotyczące kciuka i palca wskazującego), zaburzenia czucia, osłabienie siły mięśniowej. Ból nie jest dominującym objawem, występuje u około połowy chorych z popromiennym uszkodzeniem splotu ramiennego.

U niektórych chorych występuje tzw. przewlekły ból po radioterapii utrzymujący się przez lata. Przykładem takiego bólu jest ból okolicy miednicy po radioterapii nowotworów narządu rodowego, dotyczy około 20% pacjentek [9, 10]. Patomechanizm tego bólu nie jest do końca wyjaśniony, może być spowodowany różnorodnymi popromiennymi powikłaniami, takimi jak przewlekłe popromienne zapalenie jelit, odbyticy, pęcherza moczowego i cewki moczowej, uszkodzenie korzeni nerwowych na poziomie kręgosłupa lędźwiowego, włóknienie splotu lędźwiowo-krzyżowego, mielopatia, popromienne uszkodzenie tkanek okolicy krocza, osteoradioneekroza. Ból ten jest bardzo uciążliwy i znacząco wpływa na jakość życia [10].

Podobnie jak radioterapia, chemioterapia może powodować uszkodzenia błon śluzowych ze wszystkimi tego konsekwencjami, włącznie z silnym bólem.

Po chemioterapii mogą występować bolesne mialgie i artralgie. Jednak najbardziej uciążliwymi dla pacjentów są neuropatie spowodowane uszkodzeniem nerwów obwodowych [11]. Pierwszymi objawami neuropatii po leczeniu cytostatykami są drętwienia dystalnych części kończyn, do czego dołącza się uczucie łaskotania, swędzenia, mrowienia, palenia kończyn, ostatecznie wrażenie osłabienia kończyn. Dochodzi do zaburzeń odczuwania dotyku, ciepła i zimna. Mogą pojawić się poważne zaburzenia motoryczne utrudniające codzienne funkcjonowanie. Dolegliwościom tym często towarzyszą objawy bólu neuropatycznego (pieczenie, palenie, strzelanie, uczucie rażenia prądem). Neuropatie obwodowe są wywoływane przez różne cytostatyki, np. pochodne platyny, alkaloidy barwinka, taksany. Mechanizm powstawania tego powikłania jest złożony i nie do końca poznany [11, 12]. Pochodne platyny (cisplatyna, oksaliplatyna, karboplatyna) wiążą się z DNA komórek zwoju rdzeniowego i prowadzą do ich apoptozy; wiążą się też z mitochondrialnym DNA neuronów, co prawdopodobnie doprowadza do ich obumierania. Środki działające hamująco na tworzenie mikrotubul wrzeciona podziałowego (alkaloidy barwinka: winkrystyna, winblastyna, winorelbina) wpływają również na zależny od mikrotubuli transport aksonalny — dochodzi do zaburzeń funkcjonalnych i strukturalnych aksonu, aż do jego śmierci. Także nadmierna stabilizacja mikrotubul wrzeciona mitotycznego w przypadku stosowania taksanów (doce-taksel, paklitaksel) powoduje zaburzenia w aksonie i w konsekwencji uszkodzenie obwodowych części. Zaburzenia te dotyczą szczególnie cienkich bezmielino-wych włókien nerwowych. Aksony o większej długości wykazują większą wrażliwość — jest to zgodne z typowym przebiegiem neuropatii, która rozpoczyna się od dystalnych części kończyn dolnych. W przypadku stosowania niektórych cytostatyków pojawiają się bóle mięśniowe (leki alkilujące, antymetaboly).

Hormonoterapia stosowana w leczeniu nowotworów piersi i raka gruczołu krokowego może być źródłem bólu wywołanego osteoporozą.

Ból o charakterze neuropatycznym może być powodowany tzw. wysypką trądzikopodobną będącą powikłaniem leczenia celowanego (cetuximab, panitumumab).

Ból stanowiący powikłanie leczenia onkologicznego powinien być odpowiednio leczony, tak jak każdy ból w chorobie nowotworowej. Zasady postępowania nie różnią się od ogólnych wytycznych leczenia bólu zarówno ostrego, jak i przewlekłego. Nieodpowiednio leczony ból związany z terapią onkologiczną pogłębia cierpienie chorego, może stać się przyczyną zaburzeń psychicznych, depresji i odstąpienia od dalszego leczenia.

Piśmiennictwo

1. Muller A., Lehr D. Sposób wyrażania bólu. W: Saint-Maurice C., Muller A., Meynasier J. (red.). *Ból. Diagnostyka, leczenie i prewencja*. Gebethner i S-ka, Warszawa 1998; 33–41.
2. Jarosz J., Hilgier M. Leczenie bólów nowotworowych. Czelej, Lublin 1997; 135.
3. Akkaya T, Ozkan D. Chronic post-surgical pain. *Agri* 2009; 21: 1–9.
4. Kehlet H., Jensen T.S., Woolf C.J. Persistent postsurgical pain: risk factors and prevention. *Lancet*. 2006; 367: 1618–1625.
5. Jung B.F, Ahrendt G.M., Oaklander A.L., Dworkin R.H. Neuropathic pain following breast cancer surgery: proposed classification and research update. *Pain*. 2003; 104: 1–13.
6. Shih A., Miaskowski C., Dodd M.J., Stotts N.A., MacPhail L. Mechanisms for radiation-induced oral mucositis and the consequences. *Cancer Nurs*. 2003; 26: 222–229.
7. Wong P.C., Dodd M.J., Miaskowski C. i wsp. Mucositis pain induced by radiation therapy: Prevalence, severity, and use of self-care behaviors. *J. Pain Symptom. Manage.* 2006; 32: 27–37.
8. Gałecki J., Hicer-Grzenkiewicz J., Grudzień-Kowalska M., Michalska T., Załucki W. Radiation-induced brachial plexopathy and hypofractionated regimens in adjuvant irradiation of patients with breast cancer—a review. *Acta Oncol.* 2006; 45: 280–284.
9. Delanian A., Lefaix J.L., Pradat P.F. Radiation-induced neuropathy in cancer survivors. *Radiother. Oncol.* 2012; 105: 273–282.
10. Vistad I., Cvancarova M., Kristensen G.B., Fossa S.D. A study of chronic pelvic pain after radiotherapy in survivors of locally advanced cervical cancer. *J. Cancer Surviv.* 2011; 5: 208–216.
11. Brzeziński K. Polineuropatia wywołana chemioterapią. Część I. Patofizjologia. *Współczesna Onkol.* 2012; 16: 79–85.
12. Windebank A.J., Grisold W. Chemotherapy-induced neuropathy. *J. Peripheral Nerv. Syst.* 2008; 13: 27–46.