

Hanna Kucia

Poradnia Leczenia Bólu, Samodzielny Publiczny Szpital Kliniczny im. prof. W. Orłowskiego CMKP

Leczenie bólu u pacjenta z drobnokomórkowym rakiem płuca i towarzyszącą polineuropatią po chemioterapii

Pain management in patient with microcellular lung cancer and accompanying peripheral neuropathy induced by chemotherapy

Streszczenie

Artykuł przedstawia przypadek 76-letniego mężczyzny leczonego z powodu drobnokomórkowego raka płuca prawego. U chorego zastosowano 4 cykle chemioterapii oraz profilaktyczne naświetlenia ośrodkowego układu nerwowego z dobrym skutkiem, a następnie przekazano pod opiekę lekarza rodzinnego. Pacjent w stanie ogólnym dobrym, został skierowany do poradni leczenia bólu z powodu silnego zespołu bólowego (NRS 9–10) o charakterze neuropatycznym w zakresie dolnej połowy ciała. U chorego rozpoznano polineuropatię po chemioterapii. Zastosowana w poradni terapia pozwoliła na zredukowanie dolegliwości do poziomu NRS 3–4.

Medycyna Paliatywna w Praktyce 2016; 10, 1: 37–40

Słowa kluczowe: rak drobnokomórkowy płuca, neuropatia obwodowa po chemioterapii, ból neuropatyczny, leczenie

Abstract

This report describes a case of a 76-year-old man suffering from microcellular right lung cancer. Four chemotherapy cycles and prophylactic radiotherapy of the central nervous system were applied with good outcome and the patient was subsequently directed to a general practitioner. The patient in good condition was admitted to the Outpatient Pain Clinic because of severe mostly neuropathic pain syndrome of the lower part of the body (NRS 9–10). Chemotherapy induced peripheral neuropathy was recognized in the patient. The treatment applied helped reduce the intensity of pain to the level of NRS 3–4.

Medycyna Paliatywna w Praktyce 2016; 10, 1: 37–40

Key words: microcellular lung cancer, chemotherapy induced peripheral neuropathy, neuropathic pain, treatment

Adres do korespondencji: dr n. med. Hanna Kucia
Poradnia Leczenia Bólu
Samodzielny Publiczny Szpital Kliniczny im. prof. W. Orłowskiego CMKP
ul. Czerniakowska 231, 00–416 Warszawa
e-mail: hannak@onet.pl



Medycyna Paliatywna w Praktyce 2016; 10, 1, 37–40
Copyright © Via Medica, ISSN 1898–0678

Wstęp

Pacjenci cierpiący na chorobę nowotworową doświadczają bólu zarówno o ostrym, jak i przewlekłym charakterze, jak również zróżnicowanym patomechanizmie. Źródłem bólu jest najczęściej choroba podstawowa, ale także liczne procedury diagnostyczne i lecznicze oraz schorzenia współistniejące [1]. Jednym z powikłań systemowej terapii nowotworów jest obwodowa neuropatia po chemioterapii (CIPN, *chemotherapy-induced peripheral neuropathy*), której częstość ocenia się na 3–7% w przypadku leczenia jednym cytostatykiem i nawet do 38% przy politerapii [2]. Jest to niejednorodna jednostka chorobowa, gdyż mechanizm uszkodzającego działania cytostatyków na obwodowy układ nerwowy różni się w zależności od preparatu. Natomiast objawy choroby oraz ich lokalizacja pozostają podobne, niezależnie od zastosowanego leku. Neuropatię po chemioterapii należy różnicować z zespołem paranowotworowym, postępującą chorobą nowotworową (np. przerzutami do kręgosłupa i układu nerwowego) czy też innym współistniejącym zespołem bólowym, bólami korzeniowymi w przebiegu dyskopatii. Podstawą leczenia bólu w tej jednostce chorobowej jest zrównoważona farmakoterapia w oparciu o leki przeciwbólowe i koanalgetyki, zgodnie z aktualnymi zaleceniami postępowania w bólu neuropatycznym [3].

Opis przypadku

Mężczyzna, lat 76, w dobrym stanie ogólnym, został skierowany do poradni leczenia bólu przez lekarza rodzinnego z podejrzeniem polineuropatii w zakresie kończyn dolnych po zastosowanej chemioterapii.

Wywiad

Pacjent z wieloletnim wywiadem palenia tytoniu (100 „paczolat”) leczony od kilku lat z powodu przewlekłej choroby obturacyjnej płuc pierwszego stopnia, z przed laty przebyłą gruźlicą. Choroby towarzyszące: niedostłuch obustronny, łagodny przerost prostaty, zmiany zwyrodnieniowe kręgosłupa. W listopadzie 2012 roku u chorego rozpoznano nowotwór płuca prawego (rak drobnokomórkowy). Zastosowano 4 cykle chemioterapii (karboplatyna w dawce 1 × 350 mg, etopozyd w dawce 1 × 170 mg/3 dni), a następnie profilaktyczne napromienianie na obszar ośrodkowego układu nerwowego (łącznie dawka: 30 Gy). Po zakończonym leczeniu pacjenta przekazano pod dalszą opiekę lekarza rodzinnego, który skierował chorego do poradni leczenia bólu z powodu narastających dolegliwości bólowych.

Przebieg leczenia

Podczas pierwszej wizyty (4 lipca 2013 r.) chory znajdował się w średnim stanie ogólnym. Nie zgłaszał duszności, kaszel występował sporadycznie. Pacjent skarżył się na obniżenie nastroju i brak apetytu, bez znaczącego spadku wagi. Dominującym objawem był stały ból dolnej połowy ciała, głównie skóry (okolice krocza, pośladki, kończyny dolne, zwłaszcza podudzia, stopy). Ból miał charakter ostry, rwący, piekący, z towarzyszącą nadwrażliwością na dotyk, skurczami, sztywnością stóp, okresowo towarzyszył mu silny świąd, który pojawił się jeszcze przed rozpoznaniem choroby nowotworowej. Na skórze podudzi okresowo pojawiało się zaczerwienienie i pokrzywka. Początkowo (listopad 2012 r.) natężenie bólu było niewielkie — 3–4 punkty w skali numerycznej (NRS, *numerical rating scale*). Obecnie podstawowe natężenie bólu chory oceniał na NRS 6–7, a w momencie największego nasilenia na NRS 9–10. Dolegliwości bólowe miały znaczny wpływ na pogorszenie jakości życia, uniemożliwiały samodzielne wykonywanie codziennych podstawowych czynności oraz efektywny sen. W ramach diagnostyki neurologicznej wykonano badanie przewodnictwa nerwowego w zakresie nerwów łydkowych i strzałkowych kończyn dolnych, w którym stwierdzono graniczne wartości przewodzenia we włóknach nerwów kończyny dolnej prawej o charakterze łagodnej aksonopatii lub zmian związanych z wiekiem. Ponieważ w trakcie leczenia (marzec 2014 r.) pacjent zgłosił pojawienie się nowego rodzaju bólu w okolicy lędźwiowej kręgosłupa wykonano kontrolny rezonans magnetyczny (MR, *magnetic resonance*) kręgosłupa odcinka L-S, w którym uwidoczniono dokanałowe szerokopodstawne wypukliny krążków międzykręgowych L2-S1 oraz zwyrodnieniowo-wytwórcze zmiany w stawach międzywyrostkowych L4-S1. Nie wykazano ognisk patologicznego wzmocnienia kontrastowego w obrębie badanych struktur (10 kwietnia 2014 r.). Do leczenia włączono niesteroidowe leki przeciwzapalne, okresowo zwiększano dawkę tramadolu z paracetamolem i/lub tramadolu w tabletkach o przedłużonym działaniu. Również w tym samym czasie pojawił się piekący ból i drętwienie lewej połowy twarzy bez towarzyszących odchyłań w badaniu neurologicznym. Pacjent zaczął skarżyć się na dużą senność w ciągu dnia, zaburzenia pamięci, nastroju (płaczliwość), dyskretne zaburzenia równowagi. W wykonanym MR głowy z kontrastem (kwiecień 2014 r.) uwidoczniono kompleksy nerwów VII i VIII oraz pozostałe struktury kątów mostowo-mózdkowych bez uchwytanych zmian. Obraz opisano jako mogący odpowiadać zmianom w przebiegu leukoencefalopatii naczyniowo-pochodnej lub

niedokrwiennej oraz zmianom w przebiegu zespołu paranowotworowego. Nie wykazano zmian typowych dla ognisk metastatycznych. Na polecenie neurologa włączono leki poprawiające krążenia mózgowe, zmniejszono do minimalnych skutecznych dawek inne leki, mogące mieć wpływ na zaburzenia równowagi i funkcji poznawczych. Ból twarzy stopniowo uległ wyciszeniu, chory zgłaszał wyraźną ulgę po miejscowym zastosowaniu maści z niesteroidowym lekiem przeciwzapalnym. Podczas terapii w poradni uzyskano stałe złagodzenie dolegliwości bólowych dolnej połowy ciała do poziomu NRS 3–4, świąd występuje okresowo i jest ograniczony do okolicy podudzi. Chory przesypia bez bólu całą noc, utrzymuje stałą masę ciała oraz ma dobry apetyt. Jednak ze względu na utrzymujące się pomimo leczenia i narastające w ciągu kilku miesięcy zaburzenia równowagi zlecono kontrolny MR głowy z kontrastem, w którym uwidoczono hiperdensyjną zmianę o wymiarach 35 × 33 mm otoczoną niewielką strefą obrzęku, ulegającą niejednorodnemu wzmocnieniu (marzec 2016 r.). Zmianę zakwalifikowano jako pierwotną lub o charakterze metastatycznym. Chorego skierowano do pilnej konsultacji onkologicznej celem ukierunkowanego leczenia.

Leczenie przed przyjęciem do poradni:

- tramadol podawany w postaci o przedłużonym działaniu (2 × 100 mg),
- tramadol/paracetamol (do 3 × 37,5/325 mg),
- tyzanidyna (1 × 4 mg),
- leki zażywane z powodu chorób towarzyszących: salbutamol, salmeterol, hesperydyna, nimesulid (1 × 1 saşetka 0,1 g), ibuprofen (400 mg doraźnie w niekontrolowanych dawkach).

Leczenie włączone w poradni:

- tramadol podawany w postaci o przedłużonym działaniu (2 × 100 mg, utrzymano, a następnie zmniejszono dawkę do 2 × 50–100 mg w zależności od nasilenia dolegliwości),
- gabapentyna — włączono (w stopniowo wzrastających dawkach do 200 × 200 × 200 mg), a następnie zamieniono na pregabalinę (2 × 75 mg) ze względu na działania niepożądane: senność, zaburzenia poznawcze, zaburzenia równowagi),
- tolperyzon (1–2 × 150 mg),
- lornoksykam (1–2 × 8 mg), nimesulid (1 × 1 saşetka 0,1 g) — doraźnie w przypadku zaostrzenia dolegliwości bólowych kręgosłupa,
- pantoprazol (20 mg rano),
- amitryptylina — włączono (w stopniowo zwiększanej dawce 10–30 mg/noc), a następnie zamieniono na mirtazapinę (1 × 30 mg/noc),
- octan megestrolu (1 × 1 miarka),

- morfina (w roztworze doustnym) — przy sporadycznej duszności nieustępującej po lekach wziewnych,
- lidokaina podawana w postaci plastrów w 5-procentowym roztworze 1 × 12 godz. na okolicę podudzi,
- hydrokortyzon (maść) — na skórę okolic podudzi.

Dyskusja

Systemowa terapia przeciwnowotworowa polega na podawaniu choremu cytostatyków, które uszkadzają szybko proliferujące komórki, hamują podziały komórkowe, aktywują szlaki apoptozy. Leki te szczególnie silnie działają na narządy, których komórki ulegają częstym podziałom, dlatego działania uboczne cytostatyków manifestują się głównie w obrębie przewodu pokarmowego, skóry i układu krwiotwórczego [4]. Również zakończenia włókien nerwowych i komórki pomocnicze obwodowego układu nerwowego są na leki tego typu bardzo wrażliwe, jednak mechanizm zależnej od cytostatyków neuropatii (CIPN) nie został do końca poznany. Do najbardziej charakterystycznych objawów CIPN należą: drętwienia dystalnych części kończyn, zaburzenia czucia dotyku, ciepła i zimna, zaburzenia funkcji motorycznych o różnym stopniu nasilenia. Opisywane dolegliwości zwykle odczuwane są symetrycznie, często towarzyszy im ból o charakterze neuropatycznym w postaci pieczenia, palenia, strzelania czy uczucia rażenia prądem. W przypadku większości chemioterapeutyków nasilenie CIPN zależy od całkowitej przyjętej przez pacjenta dawki leku, dlatego najczęściej stosowanym sposobem zabezpieczenia chorych przed wystąpieniem tego jatrogennego powikłania jest ograniczenie leczenia [4, 5]. Objawy CIPN mogą pojawiać się w trakcie leczenia lub kilka tygodni, a nawet miesięcy po jego zakończeniu. Wykonywane często w celu potwierdzenia diagnozy i oceny nasilenia schorzenia badania przewodnictwa nerwowego lub badania elektromiograficzne nie dostarczają wiarygodnych informacji, gdyż ogniskują się na patologii większych włókien nerwowych lub złącza nerwowo-mięśniowego, a opisywany zespół objawów ma swą przyczynę w zmianach chorobowych w obrębie cienkich włókien obwodowych. Większe znaczenie przypisuje się badaniu potencjałów wywołanych, a przede wszystkim biopsji nerwów obwodowych [5]. W przypadku opisanym w niniejszej pracy do leczenia zastosowano pochodną platyny — karboplatinę (w umiarkowanych dawkach), która wykazuje znacznie mniejszą neurotoksyczność niż cisplatyna powodująca wystąpienie neuropatii nawet u około 30% chorych. W omawianym przypadku dolegliwości bólowe pojawiły się wkrótce po rozpoczęciu chemioterapii i dotyczyły nie tylko skóry

kończyn, ale również okolicy krocza i pośladków. Świąd, który towarzyszył powyższym objawom, chory odczuwał niedługo przed rozpoznaniem choroby nowotworowej. Wydaje się, że przyczyną bólu mogło być zarówno CIPN, jak i zaostrzenie bólu w przebiegu wielopoziomowej dyskopatii w odcinku lędźwiowo-krzyżowym kręgosłupa, co potwierdziło wykonane wówczas badanie MR, wykluczające współistnienie zmian przerzutowych w obrębie kręgosłupa czy też rdzenia kręgowego. W diagnostyce różnicowej należałoby również uwzględnić współistnienie u chorego zespołu paranowotworowego. Różnicowanie opiera się głównie na analizie przebiegu klinicznego i epidemiologii, gdyż badania laboratoryjne polegające na poszukiwaniu przeciwciał charakterystycznych dla tego zespołu, badania płynu mózgowo-rdzeniowego czy biopsja nerwów nie dają wyników rozstrzygających [4]. Zespół paraneoplastyczny występuje rzadko, daje objawy niesymetryczne, częściej dotyczące kończyn górnych i okolicy twarzy. U 30% leczonych występuje CIPN, objawy są symetryczne i dotyczą częściej kończyn dolnych, a dolegliwości w okolicy twarzy mają charakter przemijający [4, 5].

Postępowanie profilaktyczne w przypadku CIPN polega na ograniczeniu dawki cytostatyku, a tym samym na zmniejszeniu działania przeciwnowotworowego. Leczenie CIPN jest trudne i często nieskuteczne ze względu na nieodwracalny charakter uszkodzenia drobnych włókien nerwowych [6]. W farmakoterapii stosuje się preparaty zalecane w leczeniu innych postaci bolesnych neuropatii: trójpierścieniowe leki przeciwdepresyjne, gabapentynę, pregabalinę, inhibitory wychwytu zwrotnego serotoniny i noradrenaliny (wenlafaksynę, duloksetynę), oraz słabe (tramadol) i silne opioidy (zwłaszcza oksykodon) [3]. W aplikacji miejscowej stosuje się lidokainę i kapsaicynę. Randomizowane

badania z użyciem miejscowej aplikacji mieszaniny żelowej: ketaminy, amitryptyliny i baklofenu wykazały jej niewielką skuteczność, a systemowa toksyczność takiego połączenia nie została jeszcze poznana [7].

W przypadku omawianego pacjenta uzyskano znaczne zmniejszenie dolegliwości (NRS 3–4) i poprawę komfortu życia, a dalsze postępowanie powinno obejmować głównie terapię onkologiczną ukierunkowaną na leczenie zmian przerzutowych w ośrodkowym układzie nerwowym oraz leczenie przeciwbólowe.

Piśmiennictwo

1. Krajnik M. Zasady oceny bólu u chorego na nowotwór. W: Chory na nowotwór — kompendium leczenia bólu. Malec-Milewska M., Krajnik M., Wordliczek J. (red.). Medical Education, Warszawa 2013: 33–43.
2. Zajackowska R., Malec-Milewska M., Adamczyk A. Charakterystyka kliniczna i leczenie bólu neuropatycznego u chorego na nowotwór. W: Chory na nowotwór — kompendium leczenia bólu. Malec-Milewska M., Krajnik M., Wordliczek J. (red.). Medical Education, Warszawa 2013: 413–433.
3. Szczudlik A., Dobrogowski J., Wordliczek J. i wsp. Rozpoznanie i leczenie bólu neuropatycznego: przegląd piśmiennictwa i zalecenia Polskiego Towarzystwa Badania Bólu i Towarzystwa Neurologicznego — część pierwsza. *Ból* 2014; 15: 8–18.
4. Rucińska M., Malec-Milewska M., Krajnik M. Ból proceduralny i ból spowodowany leczeniem przeciwnowotworowym. W: Chory na nowotwór — kompendium leczenia bólu. Malec-Milewska M., Krajnik M., Wordliczek J. (red.). Medical Education, Warszawa 2013: 447–460.
5. Brzeziński K. Obwodowa neuropatia wywołana chemioterapią. Część I. Patofizjologia. *Współczesna Onkol.* 2012; 16: 79–85.
6. Brzeziński K. Obwodowa neuropatia wywołana chemioterapią. Część II. Zapobieganie. *Współczesna Onkol.* 2012; 16: 262–265.
7. Pachman D.R., Watson R., Lustberg J.C. Management options for established chemotherapy peripheral neuropathy. *Support. Care Cancer* 2014; 22: 2281–2295.