

Magdalena Krzyżak-Jankowicz¹, Robert Jankowicz²

¹Katedra i Klinika Anestezjologii i Intensywnej Terapii Uniwersytet Medyczny im. Piastów Śląskich we Wrocławiu

²Hospicjum Dobre Ośrodki Medycyny Paliatywnej i Hospicyjnej Będkowo sp. z o.o.

Leczenie bólu przewlekłego u chorego wyleczonego z nowotworu — opis przypadku

Chronic pain treatment in a cancer survivor — a case study

Streszczenie

Ból u pacjentów po przebytej chorobie nowotworowej stanowi istotny problem kliniczny, ponieważ mogą oni odczuwać ból z powodu przyczyn niezwiązanych z nowotworem, i który wystąpił lub uległ nasileniu po zastosowanej terapii przeciwnowotworowej. Większość dolegliwości bólowych występujących u chorych wyleczonych z nowotworu jest jednak wywołana leczeniem przeciwnowotworowym. Chemioterapia, radioterapia, chirurgia, hormonoterapia i inne metody leczenia nowotworów mogą spowodować ból o znacznym natężeniu.

W artykule przedstawiono opis przypadku 61-letniego chorego z rozpoznaniem czerniaka naczyniówki oka, leczonego chirurgicznie i poddanego radioterapii, które spowodowały przewlekły ból twarzy. Zastosowane leczenie farmakologiczne: oksykodon z naloksonem, pregabalina i duloksetyna zapewniło zadowalający efekt przeciwbólowy.

Medycyna Paliatywna w Praktyce 2017; 11, 3: 118–121

Słowa kluczowe: ból, farmakoterapia, oksykodon, pregabalina, duloksetyna

Abstract

Pain in cancer survivors is a major and growing problem. As with all patients, cancer survivors may experience pain from common conditions unrelated to cancer. In addition, survivors may experience comorbid chronic pain acquired or exacerbated during cancer treatment. However, most chronic pain in cancer survivors is treatment related. Chemotherapy, radiotherapy, surgery, hormonal therapy and other treatments, in combination or alone, have the potential to lead to severe persistent pain.

This paper presents a case of 61 year-old cancer survivor (from melanoma malignum chorioideae), who was treated with surgery and radiotherapy and as consequence of the management he suffered from chronic facial pain. Pain was managed with oxycodone/naloxon prolonged release tablets, pregabalin and duloxetine with good pain control.

Medycyna Paliatywna w Praktyce 2017; 11, 3: 118–121

Key words: pain, pharmacotherapy, oxycodone, pregabalin, duloxetine

Adres do korespondencji: Magdalena Krzyżak-Jankowicz

Katedra i Klinika Anestezjologii i Intensywnej Terapii

Uniwersytet Medyczny im. Piastów Śląskich we Wrocławiu

ul. Borowska 213, 50–556 Wrocław

e-mail: magdalena.krzyzak-jankowicz@umed.wroc.pl

Medycyna Paliatywna w Praktyce 2017; 11, 3, 118–121

Copyright © Via Medica, ISSN 1898–0678



Wstęp

Obserwowana w ostatnich latach coraz większa świadomość społeczna, rozwój metod diagnostycznych i terapeutycznych, skutkuje zwiększeniem odsetka wyleczeń w grupie chorych na nowotwory. Należy jednak zdawać sobie sprawę z faktu, iż znaczny odsetek chorych po zakończeniu terapii przyczynowej może nadal cierpieć z powodu objawów fizycznych i psychicznych, obniżających jakość życia.

Przeгляд badań z ostatnich 20 lat pozwala stwierdzić, iż średnio jedna trzecia chorych, u których zakończono leczenie przeciwnowotworowe cierpi z powodu bólu [1]. W większości przypadków współczynnik chorobowości związany z bólem u pacjentów wyleczonych z nowotworu zmniejsza się wraz z wydłużeniem czasu od zakończenia terapii i nawrotu choroby. Zgodnie z wynikami badania przeprowadzonego wśród chorych na nowotwory głowy i szyi, 77% badanych zgłaszało obecność bólu w okresie pierwszych 6 miesięcy, 5,6% po 6 do 12 miesiącach i 4% w okresie 13–23 miesięcy po zakończeniu radioterapii [1, 2].

Chory po zakończonym powodzeniem leczeniu przeciwnowotworowym może cierpieć na częste zespoły bólowe niezwiązane z nowotworem lub jego leczeniem [3]. Jednakże większość przewlekłych zespołów bólowych u ozdowieńców wykazuje związek z przebytym leczeniem. Leczenie chirurgiczne, chemioterapia, radioterapia, hormonoterapia i leczenie bisfosfonianami mogą powodować przewlekłe zespoły bólowe [3–5].

U chorych leczonych chirurgicznie może rozwinąć się przetrwały ból pooperacyjny (PPSP, *persistent post-surgical pain*) [6], który rozpoznawany jest, gdy ból utrzymuje się po zabiegu powyżej 2–3 miesięcy. PPSP wykazuje wiele cech bólu neuropatycznego — u chorych często obserwuje się napadowy ból spontaniczny oraz hiperalgeję i parestezje [4]. PPSP często rozwija się u pacjentek, u których przeprowadzono zabieg amputacji piersi, u chorych poddawanych zabiegom w obrębie klatki piersiowej i amputacji kończyn [4–6].

Powikłania po radioterapii klasyfikowane są jako wczesne i późne. Późne powikłania rozwijają się w szerokim przedziale czasowym — mogą wystąpić po 6 miesiącach lub po wielu latach od zakończenia leczenia [2, 3]. Radioterapia powoduje przewlekłe dolegliwości bólowe najczęściej w wyniku uszkodzenia kości, powodując osteoradionekrozę lub uszkodzenia nerwów w postaci pleksopatii [3, 4, 7–9]. Po radioterapii miednicy mniejszej ból może być wywołany przewlekłym zapaleniem pęcherza moczowego i błony śluzowej odbytnicy [1, 5].

Najczęstszy zespół bólowy wywołany przez chemioterapię stanowi polineuropatia obwodowa (CIPN,

chemotherapy-induced peripheral neuropathy) [3–5]. Ból w przebiegu polineuropatii obwodowej jest zazwyczaj zlokalizowany symetrycznie, ma charakter mrowienia, palenia lub drętwienia. Obwodowa polineuropatia jest często zależna od dawki cytostatyków i nie zawsze odwracalna [3, 4]. Chemioterapia może także powodować przewlekłe zespoły bólowe stawów (artralgia), mięśni (mialgia) i kości (osteonekroza) [5].

Opis przypadku

Pacjent lat 61, z rozpoznaniem w 2014 roku czerdniakiem naczyńówki oka lewego z naciekaniem zewnątrzgałkowym, po leczeniu operacyjnym wytrzewienia gałki ocznej (egzenteracji oczodołu lewego) i po radykalnej radioterapii (techniką IMRT napromieniono łożę guza do dawki 63 Gy/T), został skierowany przez lekarza rodzinnego w marcu 2016 roku do Poradni Leczenia Bólu. Zastosowanie radioterapii spowodowało przewlekłą ranę oczodołu z wytworzeniem przetoki do zatoki szczękowej lewej. Nawracające zapalenia zatoki szczękowej wymagały wielokrotnej antybiotykoterapii. Ze względu na rozwój osteoradionekrozy i przewlekłej niegojącej się rany oczodołu chorego nie zakwalifikowano do zabiegu plastyki oczodołu i założenia protezy. Choroby współistniejące to przewlekły nikotynizm i nadciśnienie tętnicze.

W chwili przyjęcia pacjent zgłaszał dolegliwości bólowe pojawiające się około godzin południowych, które nasilały się w czasie dnia do późnych godzin nocnych. Natężenie bólu w skali numerycznej (*Numerical Rating Scale*, NRS; od 0 do 10) wynosiło 7–8, z incydentami zaostrzeń do 10. Ból zlokalizowany w obrębie lewego oczodołu, lewej skroni, szczęki i lewej części czoła o charakterze palenia i mrowienia, barwnie określane przez pacjenta jako „mrówki chodzące po głowie w rozgrzanych butach”.

W badaniu fizykalnym stwierdzono niedoczulicę skóry lewej połowy czoła i pogranicza czołowo-ciemieniowego po stronie lewej, przeczulicę oczodołu i okolicy ujścia przetoki do zatoki szczękowej, znaczną ilość ropnej wydzieliny na ścianach oczodołu lewego. Skóra policzka lewego była zaczerwieniona i nadmiernie ucieplona. W badaniach dodatkowych nie stwierdzono cech wznowy choroby nowotworowej. W badaniu tomografii komputerowej oczodołów opisano ubytki kostne (destrukcja przyśrodkowej i bocznej ściany lewego oczodołu oraz sitowia).

Przed zgłoszeniem do Poradni chory stosował następujące leczenie przeciwbólowe: tramadol o przedłużonym uwalnianiu 3 razy dziennie 150 mg, wenlafaksynę 75 mg, doraźnie paracetamol z kodeiną (500 mg + 30 mg) i ketoprofen do 200 mg na dobę. Leczenie było nieskuteczne, ponadto występowały

zaburzenia perystaltyki jelitowej i zaparcie stolca. Wcześniej chory stosował buprenorfinę w plastrach w dawce 35 µg/godz., jednak leczenie przerwano z powodu działań niepożądanych. Przez okres 2 dni przed wizytą chory stosował kolejną antybiotykoterapię systemowo z powodu nawrotu zapalenia zatoki szczękowej.

Sytuację rodzinną chory określił jako dobrą. Pacjent nie ujawniał cech depresji lub zaburzeń lękowych. Wynik badania Szpitalnej Skali Lęku i Depresji (HADS, *Hospital Anxiety and Depression Scale*): objawy lęku 9 — wartość graniczna, objawy obniżonego nastroju 4 — brak cech obniżonego nastroju.

Odstawiono dotychczas stosowane leki przeciwbólowe. Zalecono oksykodon z naloksonem (10 mg + 5 mg) 2 razy dziennie, którego dawkę w razie braku poprawy chory mógł zwiększyć do 15 mg 2 razy dziennie (1 tabletka po 10 mg + 5 mg i 1 tabletka po 5 mg + 2,5 mg). Choremu umożliwiono kontakt telefoniczny z lekarzem i zalecono dawki ratunkowe 5 mg zawiesiny oksykodonu o natychmiastowym uwalnianiu podawane drogą doustną, pregabalinę 2 razy dziennie 75 mg z planowanym zwiększaniem dawki, bupropion 150 mg na dobę przez 7 dni, następnie 2 razy dziennie 150 mg, witaminę E 400 mg 3 razy dziennie, witaminę A+E (30 tys. j.m. + 70 mg) raz dziennie, magnez 120 mg na dobę, witaminę C 1000 mg na dobę, witaminę B6 100 mg na dobę, miejscowo żel solcoseryl oraz maść z metronidazolem, neomycyną i witaminą A.

W trakcie drugiej wizyty pacjent podawał zmniejszenie natężenia bólu głowy i oczodołu do 2–3 punktów w skali NRS, jednak dopiero po zastosowaniu dawki 15 mg oksykodonu 2 razy dziennie. Konieczne okazało się doraźnie podawanie roztworu doustnego oksykodonu 1–2 razy dziennie. Zaparcie stolca ustąpiło, chory zgłaszał niewielką senność w czasie dnia oraz częste wybudzanie w nocy z „natłokiem myśli” utrudniających ponowne zaśnięcie. Zalecono stopniowe zwiększenie dawki pregabaliny z wyższą dawką wieczorną: 75 mg rano, 150 mg wieczorem, następnie 150 mg rano, 225 mg wieczorem. Kontynuowano leczenie oksykodonom z naloksonem, suplementację witamin i magnezu oraz leczenie miejscowe, zakończono podawanie bupropionu, ponieważ chory nadal palił papierosy.

Podczas kolejnej wizyty (po 3 miesiącach od pierwszej) natężenie bólu było zmienne, jednak okresami — zwłaszcza w godzinach wieczornych, ulegało nasileniu do 5–6 punktów w skali NRS. Ból w okolicy czoła miał charakter mrowienia, a w okolicy szczęki piekący, poprawie uległa jakość snu, ustąpiła senność w czasie dnia. Dawkę pregabaliny zwiększono ze 150 mg rano i 225 mg wieczorem do 225 mg 2 razy dziennie.

Z powodu braku poprawy efektu przeciwbólowego zalecono dołączenie duloksetyny, początkowo w dawce 30 mg dziennie, przy dobrej tolerancji leczenia dawkę leku zwiększono do 60 mg na dobę. Po podaniu duloksetyny chory zgłosił znaczną poprawę, zdecydowanie rzadziej istniała konieczność stosowania dawek ratunkowych oksykodonu. Stan miejscowy oczodołu uległ poprawie, jednak nadal konieczna jest staranna pielęgnacja i okresowa antybiotykoterapia ogólna.

Omówienie

Przedstawiono opis 61-letniego chorego ze złożonym zespołem bólowym o przeważającej komponentie neuropatycznej. Ból neuropatyczny jest częsty u pacjentów poddawanych radioterapii głowy i szyi — występuje u około 73% chorych, najczęściej wykazuje charakter palący i negatywnie wpływa na jakość życia chorych [2].

U opisanego chorego wystąpiły dwa powikłania stanowiące następstwa leczenia nowotworu: PPSP i osteoradioneekroza. Pooperacyjna radioterapia należy do czynników zwiększających ryzyko wystąpienia PPSP [7]. Osteoradioneekroza stanowi częste powikłanie występujące u chorych leczonych wysokimi dawkami promieniowania, głównie w obrębie kości twarzoczaszki i może pojawiać się jako postać wczesna w okresie 2 lat po zakończeniu radioterapii oraz jako postać późna [8, 9]. Osteoradioneekroza występuje w postaci otwartej, niegojącej się rany, często z wtórnym zakażeniem i obrzękiem twarzy [10]. Długotrwała antybiotykoterapia ogólna i miejscowa oraz terapia antyoksydantami, w tym witaminą E, a także systematyczna pielęgnacja rany należą do głównych metod leczenia [9, 10]. Obiecujące wyniki uzyskano w badaniach przeprowadzonych we Francji stosując wielomiesięczne leczenie witaminą E z pentoksyfiliną i klodronianem [10]. U opisywanego pacjenta rozważyć można włączenie pentoksyfiliny, natomiast rozszerzenie farmakoterapii o klodronian nie było zasadne, ponieważ chory otrzymywał wcześniej bisfosfoniany.

U chorych wyleczonych z nowotworu z bólem neuropatycznym leki pierwszego wyboru stanowią pregabalina i gabapentyna [11–14]. U przedstawionego pacjenta zastosowano leczenie pregabalina, którą ze względu na znaczne nasilenie bólu połączono z terapią oksykodonom. W wieloośrodkowym badaniu przeprowadzonym we Włoszech wśród pacjentów z bólem neuropatycznym, połączenie takie okazało się skuteczniejsze, w porównaniu do leczenia wyłącznie pregabalina i pozwoliło na zmniejszenie dawki leku [15]. U omawianego chorego brak poprawy po innych lekach i nasilenie bólu powyżej 5 w skali NRS czyniło zasadnym zastosowanie opioidów, jednak zgodnie

z zaleceniami leczenia bólu u chorych wyleczonych z nowotworu, opioidy należy stosować ostrożnie [3–5,11].

Początkowo planowano zastosowanie jednego adjuwantu analgetycznego, jednak ze względu na współwystępowanie uzależnienia od nikotyny dołączono bupropion, który jest wybiórczym inhibitorem zwrotnego wychwytu noradrenaliny i dopaminy stosowanym w leczeniu depresji i nikotynizmu. Choć bupropion nie należy do leków pierwszej linii stosowanych w leczeniu bólu neuropatycznego, niektóre wyniki badań okazały się obiecujące [16, 17]. Niestety, u przedstawionego chorego bupropion prawdopodobnie nie wykazywał efektu analgetycznego, ponadto nie spowodował rezygnacji pacjenta z palenia papierosów.

Obok leków przeciwdrgawkowych w terapii bólu neuropatycznego stosować można leki przeciwdepresyjne, z których najskuteczniejszym i najbezpieczniejszym wydaje się być duloksetyna [2,11–14]. Skuteczność duloksetyny oceniano, między innymi u chorych z polineuropatią po chemioterapii [11, 12]. Dodanie drugiego koanalgetyku (w tym przypadku duloksetyny do pregabaliny) jest uzasadnione, jeśli odpowiedź na pierwszy lek jest niezadowalająca [14].

Konflikt interesów

Autorzy deklarują brak konfliktu interesów.

Piśmiennictwo

- van den Beuken-van Everdingen MHJ, de Rijke JM, Kessels AG, et al. Prevalence of pain in patients with cancer: a systematic review of the past 40 years. *Ann Oncol.* 2007; 18(9): 1437–1449, doi: [10.1093/annonc/mdm056](https://doi.org/10.1093/annonc/mdm056), indexed in Pubmed: [17355955](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17355955/).
- Epstein JB, Wilkie DJ, Fischer DJ, et al. Neuropathic and nociceptive pain in head and neck cancer patients receiving radiation therapy. *Head Neck Oncol.* 2009; 1: 26, doi: [10.1186/1758-3284-1-26](https://doi.org/10.1186/1758-3284-1-26), indexed in Pubmed: [19594943](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19594943/).
- van den Beuken-van Everdingen M. Chronic pain in cancer survivors: a growing issue. *J Pain Palliat Care Pharmacother.* 2012; 26(4): 385–387, doi: [10.3109/15360288.2012.734908](https://doi.org/10.3109/15360288.2012.734908), indexed in Pubmed: [23216187](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23216187/).
- Brown MRd, Ramirez JD, Farquhar-Smith P. Pain in cancer survivors. *Br J Pain.* 2014; 8(4): 139–153, doi: [10.1177/2049463714542605](https://doi.org/10.1177/2049463714542605), indexed in Pubmed: [26516548](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26516548/).
- Glare PA, Davies PS, Finlay E, et al. Pain in cancer survivors. *J Clin Oncol.* 2014; 32(16): 1739–1747, doi: [10.1200/JCO.2013.52.4629](https://doi.org/10.1200/JCO.2013.52.4629), indexed in Pubmed: [24799477](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24799477/).
- Bruce J, Quinlan J. Chronic Post Surgical Pain. *Rev Pain.* 2011; 5(3): 23–29, doi: [10.1177/2049463711100500306](https://doi.org/10.1177/2049463711100500306), indexed in Pubmed: [26526062](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26526062/).
- Jain Pn, Padole D, Bakshi S. Prevalence of acute neuropathic pain after cancer surgery: A prospective study. *Indian J Anaesth.* 2014; 58(1): 36–42, doi: [10.4103/0019-5049.126788](https://doi.org/10.4103/0019-5049.126788), indexed in Pubmed: [24700897](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24700897/).
- Nguyen MT, Billington A, Habal MB. Osteoradionecrosis of the skull after radiation therapy for invasive carcinoma. *J Craniofac Surg.* 2011; 22(5): 1677–1681, doi: [10.1097/SCS.0b013e31822e5f83](https://doi.org/10.1097/SCS.0b013e31822e5f83), indexed in Pubmed: [21959411](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21959411/).
- Rathy R, Sunil S, Nivia M. Osteoradionecrosis of mandible: Case report with review of literature. *Contemp Clin Dent.* 2013; 4(2): 251–253, doi: [10.4103/0976-237X.114882](https://doi.org/10.4103/0976-237X.114882), indexed in Pubmed: [24015021](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24015021/).
- Delanian S, Chatel C, Porcher R, et al. Complete restoration of refractory mandibular osteoradionecrosis by prolonged treatment with a pentoxifylline-tocopherol-clodronate combination (PENTOCLO): a phase II trial. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2011; 80(3): 832–839, doi: [10.1016/j.ijrobp.2010.03.029](https://doi.org/10.1016/j.ijrobp.2010.03.029), indexed in Pubmed: [20638190](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20638190/).
- Paice JA, Portenoy R, Lacchetti C, et al. Management of Chronic Pain in Survivors of Adult Cancers: American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline. *J Clin Oncol.* 2016; 34(27): 3325–3345, doi: [10.1200/JCO.2016.68.5206](https://doi.org/10.1200/JCO.2016.68.5206), indexed in Pubmed: [27458286](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27458286/).
- Fallon MT. Neuropathic pain in cancer. *Br J Anaesth.* 2013; 111(1): 105–111, doi: [10.1093/bja/aet208](https://doi.org/10.1093/bja/aet208), indexed in Pubmed: [23794652](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23794652/).
- Szczudlik A, Dobrogowski J, Wordliczek J, et al. Rozpoznanie i leczenie bólu neuropatycznego: przegląd piśmiennictwa i zalecenia Polskiego Towarzystwa Badania u i Towarzystwa Neurologicznego – część pierwsza. *Ból.* 2014; 14(2): 8–18.
- Szczudlik A, Dobrogowski J, Wordliczek J, et al. Rozpoznanie i leczenie bólu neuropatycznego: przegląd piśmiennictwa i zalecenia Polskiego Towarzystwa Badania u i Towarzystwa Neurologicznego – część druga. *Ból.* 2014; 14(3): 8–21.
- Gatti A, Sabato AF, Occhioni R, et al. Controlled-release oxycodone and pregabalin in the treatment of neuropathic pain: results of a multicenter Italian study. *Eur Neurol.* 2009; 61(3): 129–137, doi: [10.1159/000186502](https://doi.org/10.1159/000186502), indexed in Pubmed: [19092248](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19092248/).
- Semenchuk MR, Sherman S, Davis B. Double-blind, randomized trial of bupropion SR for the treatment of neuropathic pain. *Neurology.* 2001; 57(9): 1583–1588, indexed in Pubmed: [11706096](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11706096/).
- Semenchuk MR, Davis B. Efficacy of sustained-release bupropion in neuropathic pain: an open-label study. *Clin J Pain.* 2000; 16(1): 6–11, indexed in Pubmed: [10741812](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10741812/).