

## Ból nowotworowy o wielorakim umiejscowieniu – opis przypadku

### *Multiple location cancer pain – case study*

Tomasz Dzierżanowski

Hospicjum Onkologiczne FHO w Warszawie

### Streszczenie

Omówiono przypadek dotyczący pacjenta z chłoniakiem, u którego występował jednocześnie ból trzewny oraz neuropatyczny w trzech różnych lokalizacjach. Poruszono problem częstego pominięcia w diagnostyce bólu nowotworowego jednoczesnego występowania bólu o różnej etiologii i lokalizacji. Omówiono strategię leczenia bólu neuropatycznego połączeniem leku opioidowego, pregabaliny i trójcyklicznego leku przeciwdepresyjnego. Zwrócono uwagę na znaczenie oksykodonu jako przykładu leku opioidowego o wysokiej skuteczności zarówno w bólu trzewnym, jak i neuropatycznym.

**Słowa kluczowe:** ból nowotworowy, ból o wielorakiej lokalizacji, ból neuropatyczny, oksykodon, pregabalina.

### Abstract

In this case of a patient with lymphoma, concomitant visceral and neuropathic pain in three different locations were diagnosed. There has been raised the frequent problem of undiagnosed occurrence of pain of different etiology and location simultaneously. There has been discussed the strategy of polytherapy of neuropathic pain using opioid, pregabalin and tricyclic antidepressant. The attention has been paid oxycodone as the example of the opioid of very high efficacy both in visceral, as well as in neuropathic pain.

**Key words:** cancer pain, multiple location pain, neuropathic pain, oxycodone, pregabalin.

Adres do korespondencji:

Tomasz Dzierżanowski, Hospicjum Onkologiczne FHO, ul. Pileckiego 105,  
02-781 Warszawa, tel. +48 60 133 40 01, e-mail: praktyka@adiutus.pl

### OPIS PRZYPADKU

Pacjent w wieku 39 lat, z chłoniakiem leczonym od półtora roku chemioterapią, został objęty domową opieką paliatywną po wykluczeniu z dalszego leczenia przeciwnowotworowego. W badaniu histopatologicznym stwierdzono chłoniak rozlany z dużych komórek B z limfocytów aktywowanych (*diffuse large B-cell lymphoma* – DLBCL). Badania obrazowe wykazały dobrze unaczyniony guz wielkości 100 mm obejmujący pęcherz moczowy i prostatę, liczne powiększone węzły chłonne: okołoaortalne, biodrowe wspólne, zewnętrzne i wewnętrzne, udowe i pachwinowe. Ponadto w badaniu tomograficznym wykryto zmianę ogniskową w prawej półkuli mózdzku o wymiarach 32 × 30 × 26 mm, zmianę ogniskową w kręgach Th4–5 oraz obecność komórek chłoniaka w płynie mózgowo-rdzeniowym. Badanie dwufazowe rezonansu magnetycznego głowy nie

potwierdziło zmian ogniskowych w obrębie mózgowia. Z powodu narastającego wodonercza u pacjenta wyloniono obustronną nefrostomię. W badaniu podmiotowym stwierdzono znaczne obniżenie nastroju, utratę zainteresowań i popędów oraz zaburzenia snu. Ponadto chory skarżył się na spadek masy ciała z 60 do 50 kg.

Pomimo przyjmowanych silnych leków przeciwbólowych (patrz niżej) u pacjenta występował ból o różnym charakterze, w następujących lokalizacjach:

- silny ból w podbrzuszu, tępy, rzutuujący się w miejscu guza naciekającego narządy miednicy,
- umiarkowany rozlany ból w śródbrzuszu i nadbrzuszu, opasujący w miejscu rzutowania się konglomeratów węzłów chłonnych,
- skrajnie silny ból prawej kończyny dolnej, wzdłuż nerwu kulszowego, opisywany jako szarpiący, rozrywający, z alodynią i towarzyszącym porażeniem wiotkim, występujący przy próbie zmiany

ułożenia ciała; z powodu tego bólu pacjent pozostawał od trzech dni nieruchomo na plecach w obawie przed jego wystąpieniem.

Z powodu znacznego cierpienia mężczyzna nie był w stanie skupić uwagi, dlatego zastosowano łatwiejszą w percepcji skalę Likerta zamiast skali numerycznej NRS (0–10).

Pacjent bezwiednie oddawał małe ilości stolca do pieluchy, przy czym od 3 dni nie było wypróżnienia.

W badaniu przedmiotowym stwierdzono stan ciężki, zachowany pełny kontakt słowno-logiczny, znaczne obniżenie nastroju, wyniszczenie, błądność powłok, na skórze okolicy krzyżowej niedużą odleżynę II stopnia; źrenice równe, okrągłe, symetryczne, prawidłowo reagujące na światło; podsychającą śluzówkę jamy ustnej; nad polami płuc szmer oddechowy pęcherzykowy prawidłowy; czynność serca miarową 115/min, tony głośne, ciśnienie tętnicze 120/72 mm Hg, SpO<sub>2</sub> 98%; brzuch miękki w nadbrzuszu, niebolesny palpacyjnie, bez objawów otrzewnowych, ze słyszalną perystaltyką; wyczuwalne twarde konglomeraty w całym podbrzuszu i śródbrzuszu, wyłonioną obustronną nefrostomię, założony cewnik Foleya; obrzęki nie występowały. W badaniu neurologicznym stwierdzono zaburzenia czucia kończyn górnych i dolnych, niedowład wiotki obu kończyn dolnych, bardziej nasilony w kończynie prawej, porażenie nerwu VII prawego.

W badaniu morfologii krwi wykonanym 2 dni przed pierwszą wizytą widoczna była znaczna pancytopenia z neutropenią: RBC 2,21 M/ $\mu$ l, Hb 7,21 g/dl, MCV 95,9 fl, WBC 0,47 K/ $\mu$ l, NEU% 7,6% (N: 25-60%), PLT 130 K/ $\mu$ l. W badaniu biochemicznym nie stwierdzono zaburzeń elektrolitowych ani zaburzeń wydolności nerek.

Przed objęciem opieką pacjent przyjmował leki: talidomid 100 mg/dobę, fentanyl 100  $\mu$ g/godz. w systemie transdermalnym, morfinę 10 mg (Sevredol 1/2 tabletki) w razie bólu epizodycznego, deksametazon 20 mg/dobę przez 5 dni, omeprazol 20 mg/dobę, nifedypinę 800 mg/dobę i megestrol 20 ml/dobę. W związku z nasileniem się bólu wezwano poprzedniej nocy pogotowie ratunkowe. Pacjent otrzymał wówczas petydynę ze słabym skutkiem.

Rozpoznano zaburzenia depresyjne, nieuśmierzony ból nocyceptywny w podbrzuszu i nadbrzuszu, ból neuropatyczny prawej kończyny dolnej, wyniszczenie nowotworowe oraz umiarkowanego stopnia odwodnienie.

Do leczenia włączono: klomipraminę SR w dawce 75 mg/dobę, pregabalinę – 150 mg/dobę, deksametazon – 4 mg/dobę *p.o.*, paracetamol – 3 g/dobę. Utrzymano fentanyl w dawce 100  $\mu$ g/godz. i zwiększono dawkę morfiny do 40 mg *p.o.* w przypadku bólu epizodycznego. Włączono również metoklo-

pramid (3  $\times$  1 tabletki), laktulozę (3  $\times$  15 ml) i leczenie żywieniowe (preparaty: Forticare, Supportan, Protifar). Zalecono pneumatyczny materac przeciwodleżynowy i skierowano pacjenta do szpitala w celu wyrównania ciężkich niedoborów morfologicznych krwi oraz odwodnienia. Po trzydniowej hospitalizacji, podczas której podano 2 j. koncentratu krwinek czerwonych oraz uzupełniono niedobory wodno-elektrolitowe, pacjent powrócił do domu.

W 9. dniu opieki stan ogólny mężczyzny znacznie się poprawił. Pacjent zgłosił normalizację snu, apetytu i wypróżnień, poprawę samopoczucia i nastroju. Zauważył istotną ulgę w odczuwaniu bólu w podbrzuszu (NRS 2–3) oraz sporadycznie (1–2 razy na dzień) występujące bóle epizodyczne prawej kończyny dolnej. Ustąpił częściowo lęk przed bólem, a pacjent zaczął samodzielnie poruszać się w obrębie łóżka. Utrzymano dotychczasowe leczenie przeciwbólowe, podając: fentanyl (Matrifen – 100  $\mu$ g/godz. przezkórnie, morfina – 40 mg (Sevredol 2 tabletki) 30 min przed zabiegiem pielęgnacyjnym, paracetamol – 3  $\times$  1 g, pregabalinę (Lyrica) – 2  $\times$  75 mg oraz klomipraminę (Anafranil 75 SR) – 1  $\times$  75 mg.

W kolejnych dniach ból nocyceptywny niemal całkowicie ustąpił (NRS 0–2). Pozostał jednakże epizodyczny ból neuropatyczny o średnim nasileniu. Z uwagi na współwystępowanie u pacjenta bólu trzewnego oraz neuropatycznego, a także na preferencje pacjenta i rodziny dokonano zamiany fentanylu na oksykodon z nieznacznym zmniejszeniem dawki – 120 mg, początkowo w dwóch dawkach, ale z uwagi na zauważony ból końca dawki po kilku dniach podawano lek w trzech dawkach podzielonych. W kolejnych dniach ból neuropatyczny niemal całkowicie ustąpił, a pacjent rozpoczął samodzielne poruszanie się na wózku po mieszkaniu.

Pomimo klinicznie ciężkiego stanu pacjenta oraz progresji choroby i postępującego wyniszczenia stopień sprawności wg Karnofsky'ego po zastosowanym leczeniu wzrósł z 20% do 60%. Uzyskano ustąpienie dolegliwości bólowych, objawów depresji, zwiększenie aktywności życiowej (spacery, spotkania ze znajomymi).

W 59. dniu zwiększono dawkę deksametazonu (do 8 mg/dobę) z powodu nasilenia się bólu opasującego w nadbrzuszu, szczególnie po dłuższym przebywaniu w pozycji siedzącej. Po tej modyfikacji dawki steroidu oraz utrzymaniu dotychczasowego leczenia uzyskano następującą ocenę bólu:

- ból w podbrzuszu NRS 1–2, nasilający się do NRS 4 w pozycji siedzącej,
- ból w nadbrzuszu NRS 3–4, występujący wyłącznie w pozycji siedzącej,
- ból prawej kończyny dolnej NRS 2.

Uznano takie oceny za wynik optymalny.

W okresie pozostawiania pacjenta pod opieką paliatywną wystąpiło nawracające krwawienie

z nefrostomii, które ustąpiło po włączeniu cyklonaminy (etamsylatu). Następowła dalsza anemizacja ze zmniejszeniem stężenia hemoglobiny do 5,8 g/dl, co było przyczyną dwóch trzydniowych hospitalizacji w celu przetoczenia preparatów krwiopochodnych. Problemem klinicznym była również drożdżycza błony śluzowej jamy ustnej i gardła oraz infekcja bakteryjna dróg moczowych.

Pacjent zmarł w 90. dniu opieki, dwa dni po nagłym pogorszeniu stanu ogólnego na skutek ciężkiej niedokrwistości.

## OMÓWIENIE

W opisanym przypadku zmierzono się z problemem współwystępowania bólu o różnym charakterze i lokalizacji oraz optymalnego doboru leków i ich dawek. Już w trakcie pierwszej wizyty okazało się, że pomimo regularnego przyjmowania wysokiej dawki leku opioidowego (100  $\mu$ g/godz. fentanylu oraz doraźnie morfina doustnie), pacjent cierpi z powodu bólu zlokalizowanego w trzech różnych miejscach. Pierwszy z nich, w podbrzuszu – w miejscu guza naciekającego narządy miednicy, miał typowe cechy nocycyptywnego bólu trzewnego. Drugi – opasujący w śródbrzuszu i nadbrzuszu, był również bólem nocycyptywnym, pochodził najprawdopodobniej z konglomeratów węzłów chłonnych i nasilał się w miarę ich powiększania się oraz pociągania, szczególnie w pozycji siedzącej. Trzeci ból natomiast był typowym bólem neuropatycznym, o typie epizodycznym, wynikającym z bezpośredniego uszkodzenia nerwu kulszowego przez masę guza. Towarzyszyły mu neuropatia czuciowa i ruchowa oraz niedowład kończyn dolnych, większy po stronie kończyny bolesnej. Co więcej, ustalono, że ból neuropatyczny pojawiał się niemal wyłącznie przy próbie zmiany pozycji. Takie rozróżnienie trzech postaci bólu było krytyczne dla przyjęcia właściwej strategii leczenia.

Występowanie bólu jednocześnie w różnych lokalizacjach dotyczy 70–80% pacjentów, zwłaszcza w przypadku występowania przerzutów nowotworowych. W badaniu z udziałem 2266 pacjentów onkologicznych, 39% osób zgłaszało ból w dwóch, a 31% w trzech i więcej miejscach [1].

W opisanym przypadku zastosowanie fentanylu w systemie transdermalnym w dawce 100  $\mu$ g/godz. okazało się nieskuteczne, a pacjent – jak wyznał w trakcie jednej z kolejnych wizyt – od kilku miesięcy odczuwał bardzo silne bóle. Stało się tak prawdopodobnie z dwóch powodów. Pierwszy to nierozpoznanie więcej niż jednego rodzaju bólu i potraktowanie zgłaszanej dolegliwości po prostu jako bólu nowotworowego. Z drugiej strony nie zastosowano się do zasad leczenia bólu nowotworo-

wego wg drabiny WHO [2], a w szczególności do łącznego podawania leków adiuwantowych z opioidami, co jest częstym błędem [3]. Modyfikacja leczenia polegała na podaniu takich leków i w tym wypadku była to klomipramina – trójcykliczny lek przeciwdepresyjny, oraz pregabalina – lek przeciwdrgawkowy. Klomipramina została włączona ze względu na zaburzenia depresyjne, jednakże jej wybór nie był przypadkowy. Trójcykliczne leki przeciwdepresyjne mają bowiem spośród wszystkich antydepresantów udowodnione działanie w bólu neuropatycznym [4]. Takiego działania nie wykazują na przykład selektywne inhibitory wychwytu zwrotnego serotoniny (*selective serotonin reuptake inhibitors* – SSRI) [5]. Wybór starszej generacji leków w tym wypadku był zatem rozwiązaniem obliczonym na podwójne działanie: przeciwdepresyjne oraz przeciwbólowe.

Najważniejszym lekiem w terapii adiuwantowej, obok steroidu, była jednak pregabalina (Lyrica). Leczenie rozpoczęto od małej dawki (2  $\times$  75 mg), jednakże wynikało to z faktu wyniszczenia i stosunkowo niedużej masy ciała pacjenta, a później – z osiągnięcia dobrego efektu przeciwbólowego. W przypadku braku skuteczności należy zwiększać dawkę do skutecznej, maksymalnie 600 mg/dobę. W tym wypadku efekt pojawił się już w pierwszych dniach od rozpoczęcia leczenia, a dawka 150 mg/dobę okazała się bardzo skuteczna i nie było konieczności jej zwiększania. Należy zaznaczyć, iż nie można zawsze oczekiwać równie dobrego efektu przy tak małych dawkach. W opublikowanym w 2009 r. przeglądzie systematycznym *the Cochrane Collaboration* [6] wykazano zależność skuteczności od dawki pregabaliny. Dla dawki 150 mg/dobę liczba pacjentów, których należy poddać leczeniu, aby uzyskać jeden dodatkowy korzystny punkt końcowy (*number-needed-to-treat* – NNT) wyniosła 6,9 (95% CI: 4,8–13), natomiast dla dawki 600 mg – 3,9 (95% CI: 3,1–5,1). Dane te dotyczą monoterapii w bólu o etiologii głównie nienowotworowej. W przypadku połączenia pregabaliny z opioidem wykazano wysoką skuteczność także niższych dawek [13] (co zostało omówione w dalszej części), dlatego można rozpocząć leczenie od dawki 2  $\times$  50 mg.

Warto zwrócić uwagę na doraźne zastosowanie morfiny u tego pacjenta. Zalecona pierwotnie dawka 10 mg nie mogła być skuteczna. Stosując przyjętą zasadę wyliczenia dawki leku ratunkowego, powinno się podać 1/6 dobowej dawki leku podstawowego. W tym przypadku lekiem podstawowym był fentanyl w dawce 100  $\mu$ g/godz., co odpowiada w przybliżeniu dawce 270 mg/dobę morfiny. Przyjęto zatem dawkę 40 mg (dwie tabletki Sevredolu) jako skuteczną.

Można dyskutować nad skutecznością dołączonego do terapii paracetamolu w dawce 3 g/dobę. Jest

to jednak klasyczne powiązanie z lekiem opioidowym i leczeniem adiuwantowym.

Warto podkreślić niezwykle szkodliwe następstwa nieoptymalnego leczenia przewlekłego bólu. U opisanego pacjenta pojawił się silny „paraliżujący” lęk przed wystąpieniem kolejnego epizodu bólu. Z obawy przed cierpieniem pacjent przez 3 doby nie poruszył się i w następstwie wytworzyła się odleżyna w okolicy krzyżowej. Jakość życia była skrajnie niska, pacjent przebywał wyłącznie w łóżku, ograniczył aktywność życiową, unikał kontaktów towarzyskich i rodzinnych, wystąpiły zaburzenia depresyjne, obniżył się znacznie stopień sprawności. To cierpienie nałożyło się na inne ciężkie dolegliwości wynikające z postępu choroby, pomimo iż pacjent przyjmował zalecane leki.

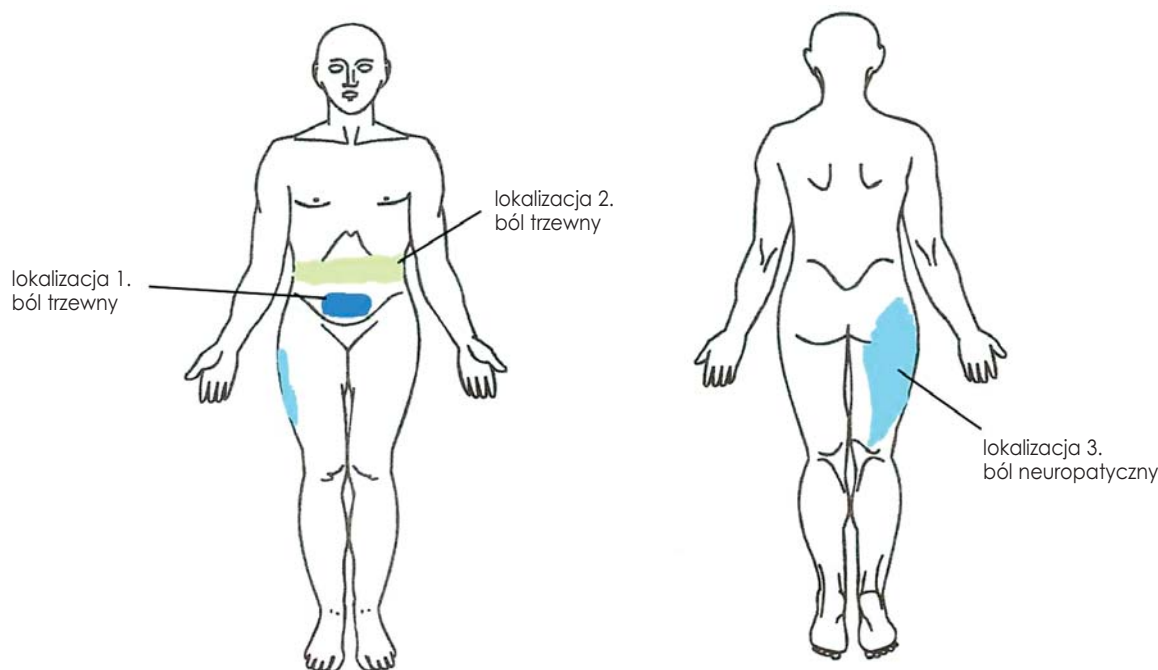
Po dołączeniu do fentanylu leków adiuwantowych, to jest pregabaliny i klomipraminy, uzyskano dobry efekt przeciwbólowy, zarówno w zakresie bólu neuropatycznego epizodycznego w prawej kończynie dolnej, jak i nocyceptywnego umiejscowionego w podbrzuszu i śródbrzuszu. Pełny efekt przeciwbólowy osiągnięto jednak u tego pacjenta dopiero po zamianie fentanylu na oksykodon. Fentanyl to lek bardzo skuteczny w leczeniu bólu nowotworowego, w tym również w przypadku bólu neuropatycznego [7, 8], jednak jego skuteczność w bólu neuropatycznym jest ograniczona.

Oksykodon wydawał się w tym przypadku lekiem optymalnym ze względu na wysoką skuteczność zarówno w bólu trzewnym, jak i neuropatycznym. Trzeba zaznaczyć, że na decyzję o konwersji

fentanylu na oksykodon, podobnie jak i na pozostałe decyzje lecznicze, miały wpływ preferencje pacjenta i jego rodziny. Pacjent, zachęcony dobrym efektem przeciwbólowym, powrócił do większej aktywności życiowej, takiej jak spacerowanie, spotkania towarzyskie, i spędzał więcej czasu z dziećmi.

Skuteczność oksykodonu w monoterapii bólu neuropatycznego jest dobrze udokumentowana badaniami kontrolowanymi placebo [9–11] oraz w porównaniu z gabapentyną [12]. Niedawno opublikowano wyniki dotyczące skuteczności terapii skojarzonej oksykodonem z pregabalina. Przeprowadzono wielośrodkowe, otwarte, prospektywne badanie [13] w grupie 409 pacjentów z bólem neuropatycznym, w którym porównano terapię oksykodonem z pregabalina i oksykodonem w monoterapii. W badaniu wzięli udział pacjenci z różnego rodzaju bólem neuropatycznym, ale z wykluczeniem bólu nowotworowego. Trzeba jednakże zauważyć, że rzadko włącza się pacjentów onkologicznych do badania nad bólem neuropatycznym ze względu na mieszany model bólu i możliwość zafalszowywania wyników. Aż 91,2% pacjentów określiło terapię oksykodonem z pregabalina jako „skuteczną” lub „bardzo skuteczną”. Oceniono stopień obniżenia natężenia bólu. W przypadku terapii łączonej (oksykodon plus pregabalina) natężenie bólu obniżyło się średnio o 80%, istotnie statystycznie bardziej ( $p = 0,003$ ) niż w przypadku monoterapii zarówno oksykodonem (obniżenie o 76%), jak i monoterapii pregabalina (46%). Dodatkowym efektem było obniżenie dawki obu leków w terapii kombinowanej,

Ryc. 1. Graficzne przedstawienie lokalizacji bólu





o 22% dla oksykodonu i o 51% dla pregabaliny. Poprawa jakości życia po zastosowaniu oksykodonu z pregabalina w porównaniu z monoterapią którymkolwiek z tych leków była większa ( $p = 0,0009$ ).

U opisywanego pacjenta oksykodon w połączeniu z pregabalina okazał się bardzo skuteczny, praktycznie wyeliminował epizody bólu neuropatycznego oraz zmniejszył konieczność stosowania dawek ratunkowych morfiny. Warto nadmienić, że dodatkowo zmniejszono dawkę ekwianalgetyczną opioidów o ok. 1/3, przy lepszym efekcie przeciwbólowym. Choć dołączenie pregabaliny do fentanylu okazało się skuteczne, to połączenie z oksykodonem również potwierdziło dobre wyniki terapeutyczne cytowanego wyżej badania, przy obniżonej dawce ekwianalgetycznej oksykodonu.

## PODSUMOWANIE

W diagnostyce bólu nowotworowego niezbędne jest rozpatrzenie różnych lokalizacji oraz charakterystyki dolegliwości bólowych osobno. Uznaną strategią w przypadku bólu neuropatycznego jest politerapia z zastosowaniem leku opioidowego, trójcyklicznych leków przeciwdepresyjnych i przeciwdrgawkowych. Oksykodon jest skuteczny w leczeniu bólu trzewnego, a także w przypadku bólu neuropatycznego, szczególnie w połączeniu z pregabalina.

## PIŚMIENNICTWO

1. Grond S., Zech D., Diefenbach C. i wsp. Assessment of cancer pain: a prospective evaluation in 2266 cancer patients referred to a pain service. *Pain* 1996; 64: 107-114.
2. World Health Organization. Cancer pain relief. (2 ed.) WHO, Geneva 1995.
3. Grond S., Radbruch L., Meuser T. i wsp. Assessment and treatment of neuropathic cancer pain following WHO guidelines. *Pain* 1999; 79: 15-20.
4. Max M.B., Culnane M., Schafer S.C. i wsp. Amitriptyline relieves diabetic neuropathy pain in patients with normal or depressed mood. *Neurology* 1987; 37: 589-596.
5. Max M.B., Lynch S.A., Muir J. i wsp. Effects of desipramine, amitriptyline, and fluoxetine on pain in diabetic neuropathy. *N Engl J Med* 1992; 326: 1250-1256.
6. Moore R.A., Straube S., Wiffen P.J. i wsp. Pregabalin for acute and chronic pain in adults. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2009, Issue 3.
7. DelleMijn P.L., van Duijn H., Vanneste JA. Prolonged treatment with transdermal fentanyl in neuropathic pain. *J Pain Symptom Manage* 1998; 4: 220-229.
8. Agarwal S., Polydefkis M., Block B. i wsp. Transdermal fentanyl reduces pain and improves functional activity in neuropathic pain states. *Pain Med* 2007; 8: 554-562.
9. Watson C.P., Babul N. Efficacy of oxycodone in neuropathic pain. A randomised trial in postherpetic neuralgia. *Neurology* 1998; 50: 1837-1841.
10. Gimbel J.S., Richards P., Portenoy R.K. Controlled-release oxycodone for pain in diabetic neuropathy. *Neurology* 2003; 60: 927-934.
11. Watson C.P., Moulin D., Watt-Watson J. i wsp. Controlled-release oxycodone relieves neuropathic pain: a randomized controlled trial in painful diabetic neuropathy. *Pain* 2003; 105: 71-78.
12. Dworkin R.H., Barabano R.L., Tyring S.K. i wsp. A randomized, placebo-controlled trial of oxycodone and of gabapentin for acute pain in herpes zoster. *Pain* 2009; 142: 209-217.
13. Gatti A., Sabato A.F., Occhioni R. i wsp. Controlled release oxycodone and pregabalin in the treatment of neuropathic pain: results of a multicenter Italian study. *Eur Neurol* 2009; 61: 129-137.