

PATOFIZJOLOGIA BÓLU I CHARAKTERYSTYCZNE CECHY BÓLU W NOWOTWORACH GŁOWY I SZYI

PATOPHYSIOLOGY OF PAIN AND CLINICAL CHARACTERISTIC OF PAIN IN HEAD AND NECK CANCER

Michał Żyła¹, Stanisław Bień^{1, 2}

¹ Dział Otolaryngologii Chirurgii Głowy i Szyi

Świętokrzyskie Centrum Onkologii w Kielcach

Kierownik Działu: prof. dr hab. n. med. Stanisław Bień

² Zakład Rehabilitacji Równowagi i Słuchu, Instytut Fizjoterapii

Wydział Nauk o Zdrowiu Uniwersytetu Humanistyczno-Przyrodniczego Jana Kochanowskiego w Kielcach

Kierownik Zakładu: prof. dr hab. n. med. Stanisław Bień

STRESZCZENIE

Ból jest zarówno fizjologicznym doznaniem czuciowym, dzięki któremu jesteśmy ostrzegani o potencjalnym uszkodzeniu tkanek naszego ciała, jak i objawem w wielu stanach chorobowych. Problematyka bólu, jak również sposobów jego uśmierzenia, znana jest człowiekowi od początków medycyny. Ból jest częstym objawem w zaawansowanej chorobie nowotworowej, przy czym mechanizmy bólu nowotworowego są zróżnicowane. W ostatnich dziesięcioleciach, dzięki coraz doskonalszym technikom w badaniach elektrofizjologicznych, biochemicznych czy z zakresu biologii molekularnej, dokonano się znaczny postęp wiedzy o powstawaniu, przewodzeniu i percepcji bodźców bólowych. Wyniki tych badań pozwalają klasyfikować ból na szereg typów, co w praktyce klinicznej przekłada się na zróżnicowane metody jego leczenia. Udowodniono, że długotrwałe występowanie bólu ostrego powoduje wiele niekorzystnych zjawisk w obrębie obwodowych i ośrodkowych dróg bólowych, co prowadzi do powstania bólu przewlekłego, czyli niebędącego bezpośrednim wynikiem działania bodźców uszkadzających. Ból przewlekły, znacznie trudniejszy w leczeniu, powoduje wiele niekorzystnych skutków medycznych, społecznych i ekonomicznych. Zrozumienie mechanizmów patofizjologicznych pozwala w części przypadków wyeliminować przyczynę powstania bólu, w części zaś na optymalne leczenie. Ból towarzyszący nowotworom głowy i szyi, ma swoje wyróżniające, specyficzne cechy.

Słowa kluczowe: ból, patofizjologia, ból ostry, ból przewlekły, choroba nowotworowa, nowotwory głowy i szyi.

SUMMARY

The pain is a physiological phenomenon, which gives warning of potential tissue damage, as well as it is a symptom of different diseases. The problem of pain, and its elimination is a matter of medicine along the ages. The pain is a common symptom of an advanced cancer disease, where its backgrounds and mechanisms are diverse. In the last decades, due to a progress in electro physiology, biochemistry, and molecular biology, the understanding of arising, transduction and perception of pain is much better understood. The pain is classified into different types, what in a clinical practice may differentiate a treatment options. It is proved that a long standing pain causes numerous negative effects in peripheral and central nervous pathways, leading to the phenomenon of chronic pain, not directly related to a peripheral injuring stimulus. The chronic pain, much more difficult to combat, may lead to numerous medical, social and economic side effects. Better understanding of pain patophysiology may allow in some cases to eliminate, in some to treat pain with better effect. The pain due to head and neck cancer, has its specific, distinguishing features.

Key words: pain, patophysiology, acute pain, chronic pain, cancer, head and neck cancer.

DEFINICJA

Mimo że ból jest jednym z najbardziej powszechnych doznań czuciowych, trudno podać jego prostą, a zarazem uniwersalną definicję. Ból określane jest jako nieprzyjemne wrażenie czuciowe i emocjonalne, związane z działaniem bodźca aktualnie lub poten-

cjalnie uszkadzającego tkanki organizmu, bądź opisywanego w tych kategoriach. Pomimo ogromnej wagi, jaką przywiązuje się do problemu walki z bólem (analgezja), w wielu przypadkach leczenie nie jest wystarczające lub włączane jest zbyt późno. Według amerykańskich statystyk jedynie w 25% przypadków bólów pooperacyjnych bądź nowotworowych le-

czenie analgetyczne prowadzone jest prawidłowo [1]. W Polsce rocznie notuje się ponad 5000 nowych zachorowań na raka głowy i szyi (termin ten obejmuje wszystkie złośliwe nowotwory nabłonkowe górnego odcinka drogi oddechowej i pokarmowej), a skuteczność leczenia zawarta jest w granicach 35–40%. [2]. Pozostali chorzy w paliatywnym etapie swojej choroby w większości przypadków wymagają leczenia analgetycznego. Przypuszcza się, że ok. 75% pacjentów z zaawansowaną chorobą nowotworową odczuwa ból, z czego u 1/3 jego natężenie uniemożliwia wykonywanie codziennych czynności [3]. Dane te są niepełne, bo bardzo trudno o obiektywną ocenę w skali badań populacyjnych. Jeszcze mniej wiemy, jaka jest skala częstości występowania, stopnia nasilenia i charakteru bólu związanego z procesem leczenia nowotworu, czy pozostającego jako przejściowy bądź trwały efekt niepożądany po skutecznym leczeniu choroby nowotworowej.

W konsekwencji „nieumiejętnego” lub nieleczono-bólu występuje wiele niekorzystnych zjawisk, m.in. psychologiczne (rozdrażnienie, strach, depresja, zaburzenia poznawcze, zaburzenia snu i szeroko rozumiane cierpienie), medyczne (powstanie bólu przewlekłego, częstsze powikłania choroby podstawowej), ekonomiczne (wysokie koszty leczenia, niepełnosprawności czy bezrobocie). Proces optymalnego leczenia bólu, w tym bólu w chorobie nowotworowej, jest przedmiotem stałego doskonalenia, co wyraża się zarówno w coraz lepszych lekach przeciwbólowych, nowych nefarmakologicznych metodach leczenia bólu, jak i w stale aktualizowanych standardach i zaleceniach terapeutycznych [4]. Zagadnienia omówione w tym artykule będą dotyczyć zarówno ogólnej patofizjologii, jak i problemu bólu w nowotworach głowy i szyi.

Typy bólu

Opierając się na aktualnej wiedzy rozróżniamy trzy główne typy bólu:

- ostry (receptorowy, nocyceptywny),
- przewlekły (neurogeny, patologiczny),
- psychogeny.

Ból ostry, który w szerszych granicach określić można jako zjawisko fizjologiczne, związany jest z pobudzeniem bólowych zakończeń nerwowych (nocyceptorów).

Ból przewlekły (nie nocyceptywny) jest wynikiem patologicznych zmian w budowie i funkcjonowaniu obwodowego i/lub ośrodkowego układu nerwowego, na skutek dokonanego silnego uszkodzenia tkanek, lub patomechanizmów zachodzących w neuronach drogi czucia bólu.

Ból psychogeny rozpoznajemy, gdy brak jest obiektywnych cech patologii, która mogłaby tłum-

czyć doświadczenie bólu oraz obserwowane zachowanie [5].

U pacjentów z chorobą nowotworową spotkać możemy wszystkie wyżej wymienione postacie bólu, często współistniejące obok siebie.

Patomechanizm bólu ostrego

Ból jest tu związany z aktywacją zakończeń nerwowych drogi bólowej (nocyceptorów). Ból ostry określane jest jako krótkotrwały, intensywny ból powstały w tkankach w wyniku zadziałania bodźca uszkodzającego. Posiada on funkcje ostrzegawcze i ochronne przed bodźcami nocyceptywnymi pochodzącymi zarówno z wnętrza organizmu, jak i środowiska zewnętrznego. Odczuwany ból wymusza ograniczenie aktywności, przez co eliminuje ryzyko dalszych uszkodzeń i ułatwia zdrowienie. Ból nocyceptywny na drodze odruchowej uaktywnia część autonomiczną układu nerwowego (np. wzrost rzutu i przyspieszenie akcji serca oraz przyspieszenie i pogłębienie oddechu) [6] oraz wzmacnia napięcie mięśni szkieletowych (pobudzenie motoneuronów rogów przednich rdzenia kręgowego), ułatwiając atawistyczną reakcję ucieczki. Proces powstawania bodźca nocyceptywnego obejmuje 4 etapy:

- transdukcję,
- przewodzenie neuronalne,
- modulację,
- percepcję, tworząc tzw. wstępującą drogę bólową.

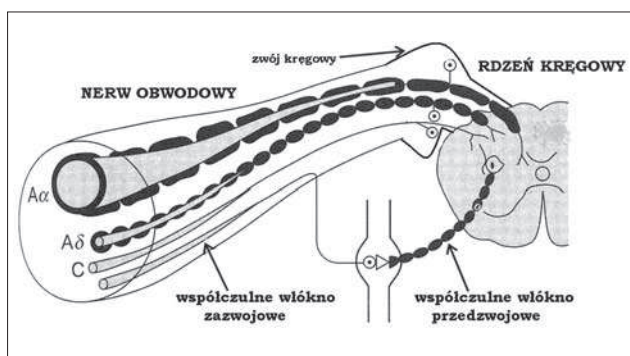
Transdukcja jest to zamiana bodźca uszkodzającego na impuls elektryczny na poziomie receptorów (nocyceptorów), którymi są wolne zakończenia włókien neuronów czuciowych. Nocyceptory zlokalizowane są w niemal wszystkich tkankach organizmu. Nocyceptory powierzchniowe znajdują się w skórze i układzie ruchu człowieka, a nocyceptory trzewne w narządach wewnętrznych. Na podstawie badań morfologicznych podzielono je w zależności od rodzaju odbieranego bodźca (mechaniczny, termiczny bądź chemiczny) na:

- A delta mechanoreceptory,
- C-polimodalne nocyceptory oraz
- tzw. uśpione nocyceptory (sleeping / silent nociceptors) [7].

Te ostatnie mają znacznie wyższy próg pobudzenia i reagują dopiero pod wpływem silnie działającego bodźca. Jeśli działający bodziec uszkodza tkanki, dochodzi do uwolnienia substancji chemicznych (takich m.in., jak potas, wapń, ATP) oraz wydzielania przez napływające w to miejsce komórki „stanu zapalnego” szeregu enzymów, toksyn czy cytokin (m.in. bradykininy, TNF alfa, prostaglandyny E1 i E2, czy interleukiny 1 i 6) [7]. Substancje te aktywują nocyceptory na drodze bezpośredniej (pobudzenie receptorów błonowych) lub poprzez ich „uwrażliwienie” na działanie

innych bodźców [8]. Jednym z najlepiej poznanych neurotransmiterów biorących udział w transdukcji i obwodowym przewodzeniu bólu jest substancja P (SP – substance P). Jest to neuropeptyd wydzielany przez pobudzone komórki nerwowe drogi bólowej (zarówno neurony ośrodkowe, jak i obwodowe), ale również przez komórki układu immunologicznego – makrofagi, eozynofile, limfocyty i komórki dendrytyczne. Charakteryzuje go powinowactwo do receptora NK-1, którego aktywacja, na poziomie neuronów w rogach tylnych rdzenia kręgowego, powoduje reakcję prozapalną i zwiększa wydzielanie innych neurotransmitterów, m.in. tlenku azotu, co nasila przewodzenie bodźców bólowych wstępującą drogą analgetyczną.

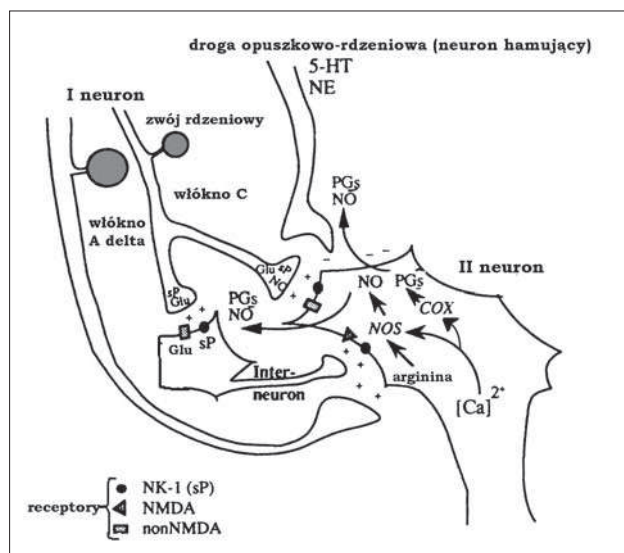
Po powstaniu bodźca bólowego (zamianie sygnału chemicznego na sygnał bioelektryczny) przebiega on do komórek rogów tylnych rdzenia kręgowego (II neuron) drogą dwóch rodzajów włókien nocyceptywnych – A delta (zmielinizowane, szybko przewodzące) i C (bezmielinowe, wolno przewodzące).



Ryc. 1. Drogi przewodzenia bodźców bólowych w obrębie nerwów obwodowych

Według: [7].

Aktywacja włókien A delta jest odpowiedzialna za odczuwanie bólu przeszywającego, kłującego, dobrze zlokalizowanego. Aktywacja włókien C jest odczuwana jako ból tępy, piekący, słabo zlokalizowany. Ciała neuronów dla włókien A delta i C znajdują się w zwoju korzenia tylnego (DRG – dorsal root ganglion) bądź w zwojach czuciowych odpowiednich nerwów czaszkowych, tj. V, VII, IX, X. Ważną rolę w przewodzeniu bólu poprzez kolejne neurony w obrębie OUN (ośrodkowy układ nerwowy) odgrywa pobudzenie receptorów NMDA (N-metylo-D-asparaginowy) i AMPA (alfa-amino-3-hydroksy-5-metylo-4-izoksazopropionowy), które są wszechobecne w obrębie wstępującej drogi analgetycznej. Agonistami tych receptorów są aminy biogenne (np. kwas glutaminowy, asparaginowy) wydzielane głównie przez pobudzone zakończenia presynaptyczne włókien C nocyceptorów obwodowych, co stanowi element dodatniego sprzężenia zwrotnego w procesie przewodzenia bodźców bólowych.

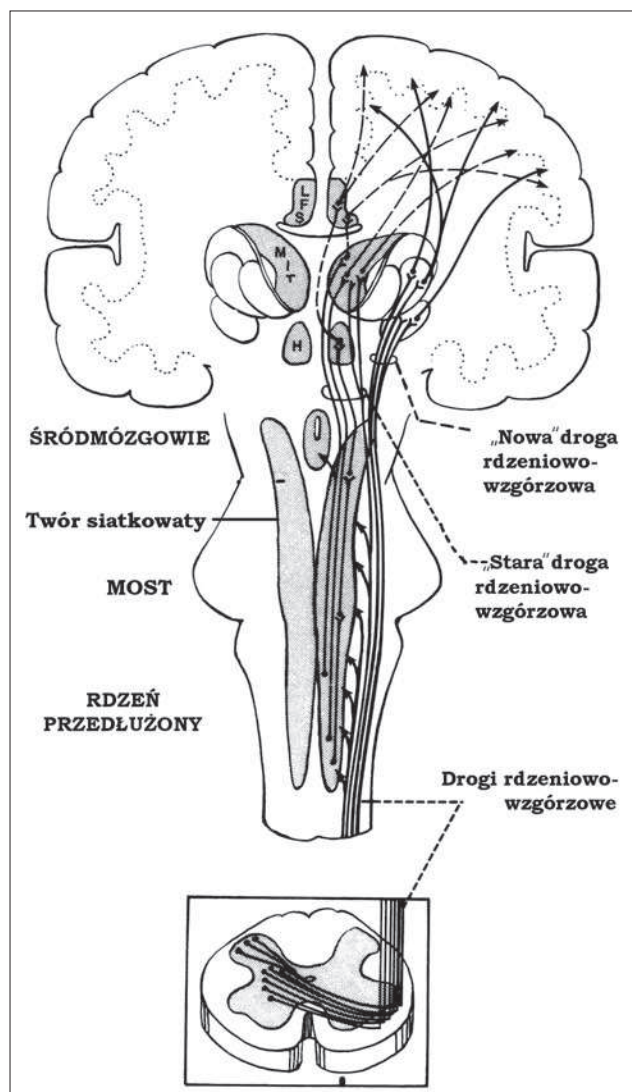


Ryc. 2. Uproszczony schemat przedstawiający procesy zachodzące w rogach tylnych rdzenia kręgowego wpływające na transmisję bólu. NO – tlenek azotu, NOS – syntetaza tlenku azotu, COX – cyklooksigenaza, PGs – prostaglandyny, sP – substancja P, Glu – kwas glutaminowy, 5HT – receptory serotonergiczne, NE – receptory noradrenergiczne Według: Prithvi Raj P, Hero JC. Pain control in head and Neck tumors. W: Comprehensive management of head and neck tumors. Red. SE Thawley, WR Panje, JG Batsakis, RD Lindberg. WB Saunders Com, Philadelphia 1999; 15–44.

Z neuronów rogów tylnych rdzenia kręgowego przewodzenie impulsów bólowych do „wyższych pięt” OUN odbywa się dwiema głównymi drogami, tzw. nową rdzeniowo-wzgórzową (neospinothalamic tract) oraz „starą” drogą rdzeniowo-wzgórzową (paleospinothalamic tract). Tę pierwszą tworzą głównie włókna A delta biegnące przez wzgórze do kory czuciowej mózgu. Służy ona do określenia lokalizacji i intensywności bodźców bólowych. „Stara” droga rdzeniowo-wzgórzowa, którą tworzą głównie włókna C, biegnąc z rdzenia rozgałęzia się, dochodząc do wielu struktur wchodzących w skład układu limbicznego i pnia mózgu. Pobudzenie tych struktur jest odpowiedzialne za „afektywne składniki” bólu (depresja, cierpienie itp.) [9].

Ostatecznie bodźce nocyceptywne docierają do odpowiednich topograficznie ośrodków bólowych w korze czuciowej mózgu, gdzie zachodzi ich percepcja, czyli odpowiednia interpretacja i reakcja na bodziec.

Przewodzenie impulsów bólowych z nocyceptorów do czuciowych ośrodków korowych jest modulowane przez impulsację hamującą, poprzez zstępującą drogę bólową (antynocyceptywną). Rozpoczyna się ona w strukturach pnia mózgu, biegnąc do rdzenia kręgowego. Jej pobudzenie powoduje wydzielanie neuroprzekazników hamujących do neuronów rogów tylnych rdzenia kręgowego, co podwyższa próg reakcji elektrofizjologicznej i zmniejsza w ten sposób



Ryc. 3. Główne drogi przewodzenia bólu w obrębie ośrodkowego układu nerwowego

Według: Prithvi Raj P, Hero JC. Pain control in head and Neck tumors. W: Comprehensive management of head and neck tumors. Red. SE Thawley, WR Panje, JG Batsakis, RD Lindberg. WB Saunders Com, Philadelphia 1999; 15–44.

przewodzenie bólu drogą wstępującą. W procesie przewodzenia bodźców drogą antynocyceptywną bierze udział szereg receptorów na błonach neuronów, takich jak: receptory opioidowe, serotonergiczne, GABAergiczne, cholinergiczne czy adrenergiczne. Wiele współcześnie stosowanych leków analgetycznych działa przeciwbólowo poprzez zmianę aktywności neuronów zstępującej drogi bólowej.

Zjawisko sensytyzacji obwodowej i ośrodkowej

Długotrwały „ostry ból” może wywoływać szereg zmian w obwodowym i ośrodkowym układzie nerwowym sprzyjających przedłużonemu odczuwaniu bólu oraz jego niekorzystnym następstwom. Pod wpływem przedłużonego działania bodźca uszkadzającego tkanki w nocyceptorach zachodzi szereg procesów, z których najważniejsze to obni-

żenie progu odczuwania bólu (alodynia), nasilenie reakcji na bodziec bólowy (hiperalgezia) oraz pojawienie się samoistnej (patologicznej) aktywności nocyceptorów [10]. W znacznym stopniu do powstania tych zjawisk przyczynia się neuroprzekaźnik – substancja P (SP), odpowiedzialna za przewodzenie impulsów bólowych do neuronów znajdujących się w rogach tylnych rdzenia kręgowego. SP jest również wydzielana antydromowo (wstecznie) w okolice zakończeń nocyceptorów w uszkodzonej tkance, powodując rozszerzenie lokalnych naczyń krwionośnych oraz zwiększenie migracji komórek układu immunologicznego do miejsca uszkodzenia i wydzielanie tam mediatorów stanu zapalnego. To z kolei nasila wydzielanie substancji P, co powoduje powstanie dodatniego sprzężenia zwrotnego, czyli tzw. błędnego koła bólowego w zakończeniach nocyceptorów. Proces ten jest pierwszym etapem patologicznego zjawiska określanego jako sensytyzacja obwodowa (pierwotna).

W świetle nowych badań okazało się, że wiele zjawisk patologicznych zachodzących w obwodowej części drogi bólowej związanych jest z bezpośrednim wpływem mediatorów stanu zapalnego na nocyceptory (zjawisko bólu zapalnego) [6]. Konsekwencją tego zjawiska może być stałe patologiczne pobudzenie nocyceptorów i występowanie bólu, pomimo braku działania bodźców uszkadzających (nocyceptywnych) na tkanki. Pojawienie się tego zjawiska związane jest m.in. z aktywacją „uśpionych” nocyceptorów (silent nocyceptors) oraz „uwrażliwieniem” nocyceptorów przez substancje chemiczne powstałe w wyniku uszkodzenia tkanek oraz wydzielanych przez komórki „stanu zapalnego” [11]. W badaniach laboratoryjnych na zwierzętach wykazano zablokowanie hiperalgezji poprzez zastosowanie antagonisty interleukiny 1 [7].

Obecność receptorów opioidowych w stanie nieaktywnym stwierdzono także na zakończeniach nerwowych neuronów czuciowych (nocyceptorach) i na błonach komórkowych komórek stanu zapalnego. Wykazano, że w wyniku stanu zapalnego receptory opioidowe ulegają aktywacji, a leki opioidowe wykazują działanie obwodowe przeciwbólowe i przeciwzapalne (hamowanie wydzielania cytokin zapalnych i substancji P). Otwiera to nowe perspektywy leczenia bólu, gdzie miejscowe zastosowanie leków opioidowych, nieprzekraczających bariery krew–mózg, pozwalałoby uzyskać działanie przeciwbólowe u pacjentów z przewlekłym bólem bez skutków ubocznych działania opioidów na OUN [7].

Długotrwałe pobudzenie nocyceptorów nie tylko uruchamia dodatkowe mechanizmy generujące ból, lecz skutkuje również zmianami na poziomie transkrypcji genomu. Zwiększoną ekspresję protoonko-

genu c-fos pod wpływem przedłużającej się stymulacji bólowej można uznać za marker świadczący o aktywności bólowej nocyceptorów [7]. Zjawisko sensytyzacji obwodowej (pierwotnej) jest pierwszym ogniwem łańcucha zmian doprowadzających do powstawania bólu przewlekłego. Następtwem sensytyzacji obwodowej jest zjawisko sensytyzacji ośrodkowej. Sensytyzację definiujemy jako zespół zmian biochemicznych i fizjologicznych w OUN, będących efektem patologicznych zmian w nocyceptorach. Długo trwająca impulsacja z nerwów obwodowych wywołuje szereg patologicznych zmian w II neuronie wstępującej drogi bólowej [12]. Bardzo ważną rolę w procesie powstawania sensytyzacji ośrodkowej odgrywają tutaj receptory NMDA i AMPA znajdujące się na zakończeniach postsynaptycznych neuronów rogów tylnych rdzenia. Długotrwałe pobudzenie tych receptorów powoduje szereg reakcji biochemicznych w cytoplazmie neuronów ośrodkowych drogi bólowej, jak również w transkrypcji ich genomu. Wykładnikiem tych zmian jest obniżenie progu przewodzenia bodźców bólowych i w konsekwencji reakcja bólowa na bodźce podprogowe oraz powstanie nadwrażliwości na bodźce bólowe. Zwiększona aktywność neuronów obwodowych prowadzi do zwiększenia liczby receptorów NMDA i AMPA na błonie postsynaptycznej oraz zwiększonego wydzielania w obrębie synapsy gazowego neuroprzekaźnika – tlenku azotu (NO). To z kolei wywołuje zwrotne pobudzenie błony presynaptycznej do wydzielania amin biogennych i w efekcie sprzężenia zwrotnego dodatniego (wind up theory), swoistego błędnego koła reakcji bólowej, już na poziomie rdzenia kręgowego. Zmiana aktywności komórek rogów tylnych rdzenia kręgowego pod wpływem pobudzenia rec. NMDA i AMPA może trwać różnie – od kilku dni aż do zmiany tej aktywności w sposób trwały [6]. Innym zjawiskiem jest poszerzenie obszaru nadwrażliwości na ból w wyniku dyfuzji NO i „rekrutacji” kolejnych, sąsiadujących neuronów w rogach tylnych rdzenia kręgowego, co prowadzi do poszerzenia obszaru odczuwania bólu poza obszar pierwotnie uszkodzony [7].

Ból przewlekły

Ból przewlekły to długotrwały, nawracający ból bez ewidentnych cech urazu tkanek lub stałego pobudzenia receptorów bólowych (nocyceptorów). Ból przewlekły rozpoznajemy, gdy trwa dłużej niż 3 miesiące bez uchwytnej klinicznie przyczyny lub utrzymuje się po ustąpieniu czynnika drażniącego czy wygojeniu się tkanek [6]. W odróżnieniu od bólu ostrego prowadzone badania kliniczne nie wykazały biologicznej przydatności tego rodzaju bólu.

Psychologicznymi elementami współtowarzyszącymi dla tego rodzaju bólu są depresja, lęk lub

inne zaburzenia afektywne. Ból przewlekły pociąga za sobą pojawienie się przewlekłych objawów wegetatywnych (spadek apetytu, apatia, zaburzenia snu, drażliwość, spadek libido, zdenerwowanie). Główną przyczyną występowania tych „objawów dodatkowych” bólu przewlekłego jest przewodzenie analgetyczne „starą” drogą rdzeniowo-wzgórzową. U podstaw bólu przewlekłego leżą zjawiska sensytyzacji ośrodkowej i obwodowej. Zjawiska występujące w bólu przewlekłym zaburzają również działanie drogi bólowej zstępującej, co w konsekwencji prowadzi do wzmożonej aktywności neuronów drogi nocyceptywnej. Wyżej wymienione cechy pozwalają stwierdzić, że ból przewlekły nie jest długotrwałą postacią „ostrego bólu”. Nie jest już zależny od działania czynnika uszkodzającego i można by go nazwać chorobą „samą w sobie”.

Ból nowotworowy

Dolegliwości bólowe w przebiegu choroby nowotworowej mogą być spowodowane zarówno przez bezpośredni efekt choroby (ucisk lub naciekanie tkanek przez guz pierwotny lub przerzut, współistnienie stanu zapalnego w owrzodzeniu nowotworowym), jak i wystąpić w wyniku stosowanego leczenia (chirurgii, radioterapii, chemioterapii). Może to być zarówno ból nocyceptywny (powierzchnowy bądź trzewny), jak i ból neuropatyczny. O ile typowy ból nocyceptywny powierzchniowy jest dobrze zlokalizowany, pulsujący, rwący, to pobudzenie nocyceptorów trzewnych powoduje dolegliwości bólowe słabo zlokalizowane o głębokim, tępych charakterze powiązane z nudnościami, wymiotami, nierzadko z promieniowaniem do określonego obszaru skóry, tzw. ból odniesiony. Zjawisko odniesienia bólu ma swoje podłoże w „niewłaściwej” interpretacji przez korę mózgową źródła pochodzenia bodźców bólowych. Ma to związek z konwergencją drogi nocyceptywnej powierzchniowej i trzewnej na poziomie rdzenia kręgowego. Inna teoria wiąże powstanie bólu odniesionego jako antydromowej (wstecznej) aktywacji nocyceptorów skórnych przez pobudzone bólowo włókna trzewne [7]. Co więcej, w obszarze skóry, gdzie pojawia się ból odniesiony, występuje również nadwrażliwość na bodźce dotykowe (hype-ralgezia).

Ból neuropatyczny jest jedną z form bólu przewlekłego, gdzie nie dochodzi do stymulacji nocyceptorów, a powstający ból jest wynikiem urazu obwodowego i/lub ośrodkowego układu nerwowego. Ból neuropatyczny dotyczy ok. 4% pacjentów z chorobą nowotworową [6], a jego przyczyną jest najczęściej ucisk lub naciekanie guza nowotworowego na nerwy obwodowe, korzenie nerwów rdzeniowych, rdzeń kręgowy, rzadziej mózg („ból centralny”). Ból neuropatyczny

tyczny może też wystąpić po radioterapii (neuropatie popromienne) bądź chemioterapii (np. winkrystyna, cisplatyna), jako przejściowe lub trwałe działanie niepożądane. Ból neuropatyczny opisywany jest jako stały, tępy ból (charakter „żelaznego uścisku”) z dołączającymi się napadami pieczenia i wrażeniem przebiegania prądu pod skórą. W badaniu elektrofizjologicznym może przybierać postać spontanicznych wyładowań w neuronach bólowych (analogicznie do wyładowań padaczkowych). Objawy takie nasuwają podejrzenie bólu neuropatycznego nawet przy klinicznym braku dowodów uszkodzenia układu nerwowego [6].

Uszkodzenie nerwów obwodowych (przerwanie włókien, ucisk) może prowadzić w pierwszym neuronie drogi bólowej do zmian o charakterze sensytyzacji obwodowej, a w konsekwencji, na poziomie OUN do zmian o typie sensytyzacji ośrodkowej z patologicznym pobudzeniem receptorów NMDA (wind up theory). Z uwagi na wszechobecność receptorów NMDA w OUN przewlekły ból neuropatyczny może manifestować się jako patologiczna aktywność w każdym miejscu ośrodkowej drogi bólowej. Zmiany te powodują powstanie układów wzajemnych pobudzeń i dodatnich sprzężeń zwrotnych obejmujących coraz to wyższe części drogi bólowej w OUN i tracą z czasem możliwość samodzielnego powrotu do stanu prawidłowego, utrwalając ten stan patologiczny. Najnowsze badania nad bólem neuropatycznym potwierdzają, że istnieje możliwość wprowadzenia leków analgetycznych działających w innym mechanizmie niż obecnie stosowane „typowe” leki przeciwbólowe [7]. Z uwagi na złożony charakter połączeń pomiędzy poszczególnymi ośrodkami w obrębie mózgu, odpowiedzialnymi za czucie bólu, patologie w ich obrębie mogą prowadzić do powstania złożonych postaci bólu neuropatycznego, np. bólu fantomowego czy bólu talamicznego – odpornych na typowe leczenie przeciwbólowe. Uszkodzenia ostatniego ogniwa percepcji bólu, czyli kory czuciowej, rzadko wywołuje doznania bólowe, a raczej zaburzenia w jego odbieraniu – najczęściej pod postacią zmniejszonej lub nieprawidłowej odpowiedzi na bodźce bólowe.

Ból towarzyszący nowotworom głowy i szyi

Poszczególne grupy nowotworów mają swoją specyficzną charakterystykę w odniesieniu do problemu bólu. W nowotworach głowy i szyi wyraża się to szeregiem specyficznych objawów bólowych, zespołów i współzależności wynikających ze złożonej budowy, specyficznej funkcji górnego odcinka drogi oddechowej i pokarmowej, jak też z bogatego unerwienia czuciowego w obrębie górnego odcinka drogi oddechowej i pokarmowej. Ból zależy w pierwszym

rzędzie od lokalizacji i zaawansowania nowotworu, ale też od charakteru wzrostu guza. Z reguły nowotwór przebiegający z nacieczeniem w głąb i owrzodzeniem (rak płaskonabłonkowy) częściej i w większym stopniu staje się przyczyną bólu niż guz o wzroście rozprężającym (chłoniak, przerzuty do węzłów regionalnych).

Ból w wyniku stymulacji nocycceptorów w błonie śluzowej i podśluzowej – jest to najczęściej ból piekący, dobrze lokalizowany i często związany z odruchowym bólem neuralgicznym (np. otalgia w raku migdałka czy zachyłka gruszkowatego), co tłumaczyć można poszerzeniem obszaru odczuwania bólu w obrębie tego samego nerwu czuciowego.

Ból w miejscu owrzodzenia i wtórnej infekcji może być wynikiem drażnienia zakończeń nerwowych kwaśnymi składnikami diety, ostrymi przyprawami czy alkoholem, ale częściej jest wynikiem wtórnej infekcji w miejscu owrzodzenia. Tkanka nekrotyczna, a często resztki pokarmu w jamie owrzodzenia są doskonałą pożywką dla flory drobnoustrojów (nie tylko bakterii, ale też grzybów i pierwotniaków), stanowiących naturalną florę saprofityczną prawidłowej błony śluzowej jamy ustnej i gardła (kieszonki zębowe, krypty migdałków, grzbietowa powierzchnia języka). Drobnoustroje te, w miejscu owrzodzenia, stają się źródłem zapalenia i stymulacji zakończeń bólowych poprzez toksyny bakteryjne i cytokiny stanu zapalnego. Ból nasila się wyraźnie przy próbie ruchu struktur objętych owrzodzeniem (akcie połykania czy ruchach artykulacyjnych). Stąd też owrzodzenie w miejscach o małej ruchomości (ściana policzka czy podniebienie twarde) jest mniej bolesne od owrzodzenia w obrębie języka, szczeliny językowo-migdałkowej czy zachyłka gruszkowatego.

Ból neuropatyczny w wyniku ucisku czy naciekania gałęzi nerwowych jest częściej określany tu mianem neuralgii. Charakterystyczne dla regionu głowy i szyi bóle tego typu to:

- neuralgia n. językowego (rak ruchomej części języka, rak dna jamy ustnej),
- neuralgia n. żuchwowego (rak wyrostka zębo-
dołowego żuchwy, szczeliny językowo-migdałkowej; łuku podniebiennie-językowego),
- neuralgia n. szczękowego (rak masywu szczękowo-sitowego),
- neuralgia n. trójdzielnego (rak nosowej części gardła),
- neuralgia n. językowo-gardłowego (rak migdałka podniebiennego, rak podstawy języka),
- neuralgia splotu barkowego (zaawansowane przerzuty do węzłów chłonnych szyi).

Ból w wyniku naciekania kości jest zjawiskiem wtórnym, jako że w samej tkance kostnej nie ma praktycznie nocycceptorów. W praktyce uporczywe

bóle, jakie obserwujemy w sytuacji objęcia kości naciekiem nowotworowym, albo są związane z uciskiem na gałęzie nerwowe (jak w przypadku naciekania n. żuchwowego przy guzie trzonu żuchwy), albo występują w przebiegu wtórnego do nacieku zapalenia kości i stymulacji zakończeń bólowych w okostnej. Podobnie nowotwory rozwijające się w kości (np. szpiczak) czy przerzuty do tkanki kostnej (np. w raku piersi) cechują się bardzo dużą bolesnością, jako wynik drażnienia nocycceptorów trzewnych okostnej.

Praktyka kliniczna zna szereg typowych obrazów bólów promieniujących w nowotworach głowy i szyi, często wyprzedzających na tygodnie rozwój pełnoobjawowej choroby nowotworowej:

- tępe bóle lokalizowane w okolicy potylicy i karku; często pierwszy objaw procesu nowotworowego z naciekaniami kości podstawy czaszki (przerzuty do kości podstawy czaszki; rak nosowej części gardła),
- tępe bóle w okolicy potylicy, karku, szczytu głowy, często promieniujące do barku, ze współistniejącymi objawami dysfunkcji nerwów czaszkowych IX, X, XI i XII (w różnych kombinacjach objawów), mogą świadczyć o nacieku nowotworowym w okolicy otworu żyły szyjnej,
- ból promieniujący do ucha, żuchwy, szczęki – może być objawem raka migdałka, szczeliny językowo-migdałkowej, krtani i krtaniowej części gardła.
- ból lokalizowany poza gałką oczną i bóle głowy, połączone z niedowładem (podwójne widzenie) n. VI – mogą świadczyć o nacieku nowotworu w obrębie zatoki klinowej i stoku.

Osobno wymienić należy bóle będące niepożądanym, ubocznym efektem prowadzonej terapii nowotworów głowy i szyi.

Ból w pierwszych godzinach i dniach po przeprowadzonych operacjach wymaga bardzo indywidualnej terapii przeciwbólowej, ale na ogół pacjenci dobrze reagują na standardowe leki (zgodnie z zasadami drabiny analgetycznej). Znacznie trudniejsze w terapii są bóle poresekcyjne o typie neuropatycznym. Typowym przykładem są bóle będące powikłaniem radykalnej operacji węzłów chłonnych szyi, gdzie doszło do uszkodzenia, czy zbliznowaceń w obrębie gałęzi splotu barkowego. W części tych przypadków trudno jest zróżnicować, czy ból jest jedynie wynikiem neuropatii, czy też wznowy nowotworu. W części tych przypadków późne zespoły bólowe są wynikiem zaburzeń ruchomości barku i niedowładu związanego z uszkodzeniem n. XI.

Często, mimo wyleczenia nowotworu, utrzymująca się neuralgia w zakresie gałęzi n. trójdzielnego – po operacjach onkologicznych w obrębie twarzo-

szaszki, jest trudnym do opanowania problemem terapeutycznym.

W trakcie radioterapii stosowanej jako leczenie radykalne bądź po radioterapii uzupełniającej leczenie chirurgiczne stopień dolegliwości bólowych związanych z wczesnym odczynem popromiennym może zmusić do nieplanowanych przerw w leczeniu. Zdarza się, że pacjent przerywa leczenie z uwagi na żywe odczyny bólowe związane z odczynem oparzeniowym błony śluzowej. Stopień odczynów popromiennych jest jeszcze wyższy u pacjentów otrzymujących jednocześnie radioterapię i chemioterapię. Ponieważ żywe odczyny bólowe ograniczają czy wręcz uniemożliwiają prawidłowe odżywianie, coraz częściej u chorych wymagających skojarzonej radiochemioterapii planowo wykonywana jest czasowa gastrostomia. Odległe w czasie zespoły bólowe po radioterapii mają charakter bólów neuropatycznych – częściej są wynikiem ucisku gałęzi nerwowych poprzez proces bliznowaty (radiofibrosis), rzadziej jako popromienne uszkodzenie nerwów obwodowych.

W praktyce leczenia nowotworów głowy i szyi zespoły bólowe związane ze stosowaną chemioterapią praktycznie nie występują. Tym niemniej należy pamiętać, że stosowane leki – (cisplatyna) mogą jako efekt niepożądany, prowadzić do bólów neuropatycznych.

Dla pełnego obrazu zespołów bólowych towarzyszących nowotworom masywu szczękowo-sitowego czy nosowej części gardła należy wymienić bóle wynikające z zamknięcia przez toczący się proces nowotworowy połączeń zatok przynosowych z jamami nosa czy zamknięcia trąbki słuchowej w raku nosowej części gardła. W takiej sytuacji dochodzić może do współistnienia zapalenia zatok przynosowych czy zapalenia ucha środkowego, co może skierować postępowanie diagnostyczne na błędne tory, przy skąpoobjawowym ognisku nowotworu.

PODSUMOWANIE

Poznanie fizjopatologii bólu pozwala na bardziej efektywne zapobieganie i leczenie. Częstość, z jaką ból towarzyszy chorobie nowotworowej, a jednocześnie zróżnicowane tło bólu nowotworowego, powinno stanowić bodziec do szerszego poznania tej problematyki. Celem leczenia winno być nie tylko uśmierzenie bólu, ale także zapobieganie rozwojowi sensytyzacji i jej niekorzystnych następstw – rozwojowi bólu przewlekłego. Nowe kierunki w zwalczaniu bólu to próby stosowania preparatów hamujących receptory opioidowe na obwodzie (w miejscu powstawania bodźca bólowego); próby nowych leków hamujących

czy blokujących receptory NMDA bądź AMPA, czy strategia (pre-emptive analgesia) – leczenia „wyprzedzającego” ból przewlekły. Znajomość charakterystycznych objawów bólowych w nowotworach głowy i szyi musi być istotnym elementem myślenia diagnostycznego.

PIŚMIENNICTWO

[1] National Pharmaceutical Council and Joint Commission on Accreditation of Healthcare Organizations. Pain: Current Understanding of Assessment, Management, and Treatments. Reston, VA: National Pharmaceutical Council; 2001.

[2] Krajowy Rejestr Nowotworów: <http://148.81.190.231/coi>.

[3] Cleary JF. Cancer pain management. *Cancer Control* 2000; 7(2): 120–131.

[4] Jost L, Roila F (on behalf of the ESMO Guidelines Working Group). Leczenie bólu w chorobie nowotworowej. *Med Prakt Onkol* 2009; 13: 53–58.

[5] Carson RC, Butcher JN, Mineka S. *Psychopatologia zaburzeń*. Vol. I. GWP, Gdańsk 2003.

[6] Wordliczek J, Dobrogowski J. Mechanizmy powstawania bólu. W: *Leczenie bólu*. Red. J Wordliczek, J Dobrogowski, PZWL, Warszawa 2007; 11–27.

[7] Payne R, Gonzales G. Pathophysiology of pain in cancer and other terminal diseases. In: *Oxford Textbook of Palliative Medicine*. Ed. D Doyle, GWC Hanks, N MacDonald. Oxford University Press 2001; 299–310.

[8] Kreso M, Reeh P. Chemical excitation and sensitization in nociceptors. Ed. C Belmonte, E Cervero. *Neurobiology of nociceptors*. Oxford University Press, Oxford New York Tokyo 1996; 258–297.

[9] Hudspith MJ, Siddall PJ, Munglani R. Physiology of pain. Ed. HC Hemming, PM Hopkins Foundations of Anesthesia. 2nd ed. London, UK: Mosby; 2006: 267–285.

[10] Handwerker HO, Reeh PW. Hyperalgesia and allodynia. Raven Press, New York 1992; 107–116.

[11] Schaible HG, Richter F. Pathophysiology of pain. *Langenbecks Arch Surg* (2004) 389: 237–243.

[12] Woolf CJ. Evidence for a central component of post-injury pain hypersensitivity. *Nature* 1983; 306: 686–688.

Adres do korespondencji:

Michał Żyła

Dział Otolaryngologii Chirurgii Głowy i Szyi

Świętokrzyskie Centrum Onkologii

25-734 Kielce, ul. St. Artwińskiego 3

email: zylam@gazeta.pl

tel. 41 367 43 36, fax. 367 43 36