

KANSER AĞRI SENDROMLARI

E. Alp YENTÜR¹
Serhad BİLİM²
Duygu KARALI BİNGÜL³

ÖZET

Kanser ağrısı, kaynaklandığı organa özgü olan heterojen yapısı nedeni ile bir birinden farklı klinik şikâyet ve bulgularla ile karşımıza çıkabilen bir tablodur. Bu nedenle bahsi geçen farklı sendromların iyi bilinmesi tedavi şemasını ve başarısını da etkileyecektir. Bu bölümde farklı kanser ağrısı sendromları akut ve kronik kanser ağrı sendromları başlıkları altında tanımlanmıştır.

GİRİŞ

Kanser ağrısı; geçtiğimiz yüzyılda kanserin erken tanı ve tedavisinde yaşanan olumlu gelişmeler ve sağkalım sürelerindeki artışa bağlı olarak insidansı giderek yükselen bir sorun hâline gelmiştir. Buna karşılık konuyu olumlu bakış açısı ile ele aldığımızda, kanser ağrısının, en önemli özelliği büyük oranda tedavi edilebilir olmasıdır. Ancak kanser ağrısının somatik, viseral, nöropatik ve psikojenik kaynaklı veya birden fazla farklı karakterde olabilmesi nedeni ile değerlendirmenin doğru yapılması ve tanının doğru konulabilmesi önemlidir. Bu nedenle kanser ağrısı sendromlarını tanımlamak doğru tedaviye erişim açısından hayati önem taşır.

Bu alanda en sık kullanılan sınıflama akut ve kronik ağrı sendromları başlıkları altında yapılır.

AKUT AĞRI SENDROMLARI

Doğrudan Tümöre Bağlı Akut Ağrı Sendromları

Doğrudan tümörle ilişkili akut ağrı sendromları, agresif ağrı kontrolüne ek olarak altta yatan lezyonun acil tedavisini gerektirebilir. Ayrıca, kanser tedavisinde değişikliğe de neden olabilir. Bu yüzden ağrının sebebini ortaya koymak önemlidir.

Tümör İçine Kanama

Bu tip akut ağrı durumuna en önemli örnek hepatoselüler karsinomadır. Hastalarda tipik olarak aniden ortaya çıkan, inspirasyonla kötüleşen, şiddetli sağ üst kadranda ağrısı mevcuttur. Kanama durdurulmaz ise tümör yırtılabilir ve potansiyel olarak yaşamı tehdit eden bir durum ortaya çıkabilir.

¹ Prof. Dr., Manisa Celal Bayar Üniversitesi Tıp Fakültesi, Algoloji BD., ayentur@yahoo.com

² Uzm. Dr., Adıyaman Eğitim Araştırma Hastanesi, Algoloji Bölümü, dr.serhadbilim@gmail.com

³ Uzm. Dr., İstanbul Çam ve Sakura Şehir Hastanesi, Algoloji Bölümü, d_karali@yahoo.com

geliştiği saptanmış ve bu sıklığın ilerleyen yaşla beraber arttığı belirlenmiştir (65). Döküntülerin yerleştiği dermatom ile komşu 1-2 dermatomu da içeren alanda aylar hatta yıllarca devam edebilen baticı, yanıcı, sızlayıcı karakterde akut zostere benzer ağrılar ile karakterizedir. Kanser hastaları ve immunsupresif tedavi alanlarda akut zoster riski daha yüksek olmasına rağmen, yapılan çalışmalarda PHN riskinde anlamlı bir artış bulunamamıştır (66).

Osteoporoz

Kansere bağlı kemik kaybı birbiriyle ilişkili çok sayıda faktöre bağlıdır. Tüm kanser hastalarında altta yatan malignite, ilerleyen yaş, kanser hücrelerinin direkt etkisinin yanında kemoterapötikler, antiandrojen tedaviler, kortikosteroidler, aromataz inhibitörleri gibi ilaçlar da kemikte mineral kaybına neden olmaktadır. Osteoporoz sıklıkla vertebral kompresyon fraktürü ve kalça kırığı riskini artırır ve kırıklarla ilişkili akut ve kronik ağrı insidansı artar. Osteoporozla yakın ilişkisi nedeniyle meme, prostat kanserleri ve multiple miyelomdan özellikle bahsetmek gerekir.

Meme kanserinin genellikle post-menopozal kadınlarda görülmesi, bu hasta grubunun osteoporoz açısından da riskli olduğu bir dönem olduğu için beraberliği şaşırtıcı değildir. Östrojen reseptörü pozitif olan meme kanserli hastalarda meme dokusunda östrojen reseptör antagonisti gibi etki etmesi nedeniyle sıklıkla kullanılan tamoksifen premenopozal kadınlarda kemik mineral yoğunluğunu azaltarak osteoporozu zemin hazırlayabilir (67, 68).

Özellikle uzun süreli androjen yoksunluğuna maruz kalan kişilerde aralıklı anti-androjen tedavinin kemik kaybı üzerine orta seviyede etki ettiği ve kırık riskinin belirgin şekilde arttığı gösterilmiştir (68,69).

Multiple miyelom en sık görülen ikinci hematolojik malignitedir. Miyelomun kemikte fokal osteolitik lezyonlar oluşturan karakteri ve kemik metabolizması üzerine olan etkileri hastalarda jeneralize kemik kaybına yol açmakta ve buna bağlı olarak neredeyse üçte birinde tanı anında kemik ağrısı görül-

mektedir. Fraktür riski ise tanıdan sonraki 1 yıl içinde genel popülasyona göre 16 kat artmaktadır (70).

KAYNAKLAR

1. Clézardin P, Coleman R, Puppò M, et. al. Bone metastasis: mechanisms, therapies, and biomarkers. *Physiol Rev* 2019;101(3):797-855. doi: 10.1152/physrev.00012.
2. Haas CR, Shah O, Hyams ES. Temporal Trends and Practice Patterns for Inpatient Management of Malignant Extrinsic Ureteral Obstruction in the United States. *J Endourol* 2020;34(8):828-835. doi: 10.1089/end.2020.0053
3. Wong LM, Cleeve LK, Milner AD; et. al. Malignant ureteral obstruction: outcomes after intervention. Have things changed? *J Urol* 2007;178:178-183. doi: 10.1016/j.juro.2007.03.026
4. Davis, MP, Nouneh, C. Modern management of cancer-related intestinal obstruction. *Current Pain and Headache Reports* 2001;5(3):257-264. doi: 10.1007/s11916-001-0040-z
5. Liakakos T, Thomakos N, Fine PM, et al. Peritoneal adhesions: etiology, pathophysiology, and clinical significance. *Digestive Surgery* 2001;18(4):260-273. doi: 10.1159/000050149.
6. Cheng S. Superior vena cava syndrome: a contemporary review of a historic disease. *Cardiol Rev* 2009;17:16-23. doi: 10.1097/CRD.0b013e318188033c
7. Rice TW, Rodriguez RM, Light RW. The superior vena cava syndrome: clinical characteristics and evolving etiology. *Medicine (Baltimore)* 2006;85(1):37-42. doi: 10.1097/01.md.0000198474.99876.f0
8. Wan, JF, Bezzak, A. Superior vena cava syndrome. *Emergency medicine clinics of North America*, 2009; 27(2), 243-255. doi: 10.1016/j.emc.2009.01.003
9. Falanga A, Russo L. Epidemiology, risk and outcomes of venous thromboembolism in cancer. *Hamostaseologie* 2012;32 (2):115-125. doi: 10.5482/ha-1170
10. Heit JA, O'Fallon WM, Petterson TM, et al. Relative impact of risk factors for deep vein thrombosis and pulmonary embolism: a population-based study. *Arch Intern Med* 2002;162:1245-1248. doi: 10.1001/archinte.162.11.1245.
11. Gussoni G, Frasson S, La Regina M, et al. Three-month mortality rate and clinical predictors in patients with venous thromboembolism and cancer. Findings from the RIETE registry. *Thromb Res* 2013;131:24-30. doi: 10.1016/j.thromres.2012.10.007.
12. Kwon Y. Mechanism-based management for mucositis: option for treating side effects without compromising the efficacy of cancer therapy. *Onco Targets Ther* 2016;9:2007-2016. doi: 10.2147/OTT.S96899
13. Naidu MU, Ramana GV, Rani PU, et al. Chemotherapy-induced and/or radiation therapy-induced oral mucositis—complicating the treatment of cancer. *Neoplasia* 2004;6:423-431. doi: 10.1593/neo.04169
14. Lalla RV, Saunders DP, Peterson DE. Chemotherapy or radiation-induced oral mucositis. *Dent Clin North Am* 2014;58(2):341-349. doi: 10.1016/j.cden.2013.12.005.

15. Tuxen MK, Hansen SW: Complications of treatment: Neurotoxicity secondary to antineoplastic drugs. *Cancer Treat Rev* 1994;20:191-214. doi: 10.1016/0305-7372(94)90027-2
16. Wolf S, Barton D, Kottschade L, et. al. Chemotherapy-induced peripheral neuroathy: prevention and treatment strategies. *Eur J Cancer* 2008;44(11):1507-1515. doi: 10.1016/j.ejca.2008.04.018
17. McCarthy GM, Skillings JR. Jaw and other orofacial pain in patients receiving vincristine for the treatment of cancer. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 1992;74(3):299-304. doi: 10.1016/0030-4220(92)90063-V
18. Lipworth AD, Robert C, Zhu AX. Hand-foot syndrome (hand-foot skin reaction, palmar-plantar erythrodysesthesia): focus on sorafenib and sunitinib. *Oncology* 2009;77:257-271. doi: 10.1159/000258880
19. Heidrich H. Functional vascular diseases: Raynaud's syndrome, acrocyanosis and erythromelalgia. *Vasa* 2010;39:33-41. doi: 10.1024/0301-1526/a000003
20. Mohokum M, Hartmann P, Schlattmann P. The association of Raynaud's syndrome with cisplatin-based chemotherapy—A meta-analysis. *European Journal of Internal Medicine* 2012;23(7):594-598. doi: 10.1016/j.ejim.2012.03.016
21. Heier MS, Nilsen T, Graver V, et. al. Raynaud's phenomenon after combination chemotherapy of testicular cancer, measured by laser Doppler flowmetry. A pilot study. *Br J Cancer* 1991;63:550-552. doi: 10.1038/bjc.1991.129
22. Neff SP, Stapelberg E, Warmington A. Excruciating perineal pain after intravenous dexamethasone. *Anaesth Intensive Care* 2002;30:370-371. doi: 10.1177/0310057X0203000319
23. Singh M, Sharma C, Rautela R, et. al. Intravenous dexamethasone causes perineal pain and pruritis. *J Anesth Clin Res* 2011;2011(S1):1-3. doi: 10.4172/2155-6148.S1-001
24. Polk A, Vaage-Nilsen M, Vistisen K, et. al. Cardio-toxicity in cancer patients treated with 5-fluorouracil or capecitabine: a systematic review of incidence, manifestations and predisposing factors. *Cancer Treat Rev* 2013;39(8):974-984. doi: 10.1016/j.ctrv.2013.03.005.
25. Bowman J D, Kim H, Bustamante JJ. Drug-induced gynecomastia. *Pharmacotherapy: The Journal of Human Pharmacology and Drug Therapy* 2012;32(12):1123-1140. doi: 10.1002/phar.1138
26. Jaaback K, Johnson N, Lawrie TA. Intraperitoneal chemotherapy for the initial management of primary epithelial ovarian cancer. *Cochrane Database Syst Rev* 2016;(1):CD005340. doi: 10.1002/14651858.CD005340.pub4
27. Benson Al B, D'Angelica MI, Abbott DE, et al. Hepatobiliary cancers, version 2.2021, NCCN clinical practice guidelines in oncology. *Journal of the National Comprehensive Cancer Network* 2021;19(5):541-565. doi: 10.6004/jnccn.2021.0022
28. Pico JL, Avila-Garavito A, Naccache P. Mucositis: its occurrence, consequences, and treatment in the oncology setting. *Oncologist* 1998;3(6):446-451. doi: 10.1634/theoncologist.3-6-446
29. Sutcliffe P, Connock M, Shyangdan D, et al. A systematic review of evidence on malignant spinal metastases: natural history and technologies for identifying patients at high risk of vertebral fracture and spinal cord compression. *Health Technol Assess* 2013;17(42):1-274. doi: 10.3310/hta17420
30. Kirkpatrick JP, van der Kogel AJ, Schultheiss TE. Radiation dose- volume effects in the spinal cord. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2010;76(3):S42-49. doi: 10.1016/j.ijrobp.2009.04.095
31. Loblaw DA, Wu JS, Kirkbride P. et al. Pain flare in patients with bone metastases after palliative radiotherapy—a nested randomized control trial. *Support Care Cancer* 2007;15, 451-455. doi: 10.1007/s00520-006-0166-y
32. Shaw P, Agarwal R. Pleurodesis for malignant pleural effusions. *Cochrane Database Syst Rev* 2004; CD002916. doi: 10.1002/14651858.CD002916.pub2
33. Chu LF, Angst MS, Clark D. Opioid-induced hyperalgesia in humans: molecular mechanisms and clinical considerations. *Clin J Pain* 2008;24:479-496. doi: 10.1097/AJP.0b013e31816b2f43
34. Fornetti, J, Welm, AL., Stewart, SA. Understanding the Bone in Cancer Metastasis. *J Bone Miner Res* 2018;33(12):2099-2113. doi: 10.1002/jbmr.3618.
35. Hernandez RK, Wade SW, Reich A, et al. Incidence of bone metastases in patients with solid tumors: analysis of oncology electronic medical records in the United States. *BMC Cancer* 2018;18(1):44. doi: 10.1186/s12885-017-3922-0.
36. Jiang W, Rixiati Y, Zhao B, et al. Incidence, prevalence, and outcomes of systemic malignancy with bone metastases. *J Orthop Surg (Hong Kong)* 2020; 28 (2): p.2309499020915989. doi: 10.1177/2309499020915989.
37. Falk S, AH Dickenson. Pain and nociception: mechanisms of cancer-induced bone pain. *J Clin Oncol* 2014;32(16):1647-1654. doi: 10.1200/JCO.2013.51.7219
38. Laigle-Donadey F, Taillibert S, Martin-Duverneuil N, et al. Skull-base metastases. *J Neurooncol* 2005;75(1):63-9. doi: 10.1007/s11060-004-8099-0.
39. Portenoy RK, Ahmed E. Cancer Pain Syndromes. *Hematol Oncol Clin North Am* 2018;32(3):371-386. doi: 10.1016/j.hoc.2018.01.002.
40. Paice JA, Mulvey M, Bennett M, et al, AAPT Diagnostic Criteria for Chronic Cancer Pain Conditions. *J Pain* 2017;18(3):233-246. doi: 10.1016/j.jpain.2016.10.020.
41. Hodge C, Badgwell BD. Palliation of malignant ascites. *J Surg Oncol* 2019;120(1):67-73. doi: 10.1002/jso.25453
42. Rigor BM. Pelvic cancer pain. *J Surg Oncol* 2000.75(4):280-300. doi: 10.1002/1096-9098(200012)75:4<280::aid-jso13>3.0.co;2-q
43. Leon-Mata J, Dominguez JL, Redorta JP, et al. Analysis of tolerance and security of chemo hyperthermia with Mitomycin C for the treatment of non-muscle invasive bladder cancer. *Arch Esp Urol* 2018;71(4):426-437. PMID: 29745932
44. Wang N, MS Bertalan, Brastianos PK. Leptomeningeal metastasis from systemic cancer: Review and update on

- management. *Cancer* 2018;124(1):21-35. doi: 10.1002/cncr.30911
45. Gwathmey KG. Plexus and peripheral nerve metastasis. *Handb Clin Neurol* 2018;149: 257-279. doi: 10.1016/B978-0-12-811161-1.00017-7
 46. Miltenburg NC, Boogerd W. Chemotherapy-induced neuropathy: A comprehensive survey. *Cancer Treat Rev* 2014; 40(7):872-82. doi: 10.1016/j.ctrv.2014.04.004
 47. Azar L, Khasnis A. Paraneoplastic rheumatologic syndromes. *Curr Opin Rheumatol* 2013;25(1): 44-49. doi: 10.1097/BOR.0b013e328359e780
 48. Brandi ML, Clunie GPR, Houillier P, et al. Challenges in the management of tumor-induced osteomalacia (TIO). *Bone* 2021;152:116064. doi: 10.1016/j.bone.2021.116064.
 49. Goldlust SA, Graber JJ, Bossert DF, et al. Headache in patients with cancer. *Curr Pain Headache Rep* 2010;14(6): 455-464. doi: 10.1007/s11916-010-0153-3.
 50. Mut M, Schiff D, Shaffrey ME. Metastasis to nervous system: spinal epidural and intramedullary metastases. *J Neurooncol* 2005;75(1): 43-56. doi: 10.1007/s11060-004-8097-2
 51. Chiu N, Chiu L, Chow R, et al. Taxane-induced arthralgia and myalgia: A literature review. *J Oncol Pharm Pract* 2017;23(1): 56-67. doi: 10.1177/1078155215627502.
 52. Delanian S, Lefaix JL, Pradat PF. Radiation-induced neuropathy in cancer survivors. *Radiother Oncol* 2012;105(3): 273-282. doi: 10.1016/j.radonc.2012.10.012
 53. Dropcho EJ. Neurotoxicity of radiation therapy. *Neurol Clin* 2010;28(1):217-234. doi: 10.1016/j.ncl.2009.09.008
 54. O'Dell K, Sinha U. Osteoradionecrosis. *Oral Maxillofac Surg Clin North Am* 2011;23(3):455-464. doi: 10.1016/j.coms.2011.04.011
 55. Limakatso K, Bedwell G, Madden V, et al. The prevalence and risk factors for phantom limb pain in people with amputations: A systematic review and meta-analysis. *PLoS One* 2020;15(10):e0240431. doi: 10.1371/journal.pone.0240431.
 56. Collins KL, Russell HG, Schumacher PJ, et al. A review of current theories and treatments for phantom limb pain. *J Clin Invest* 2018;128(6):2168-2176. doi: 10.1172/JCI94003.
 57. Fadhil, M, Singh R, Havas T, et al. Systematic review of head and neck lymphedema assessment. *Head Neck* 2022;44(10):2301-2315. doi: 10.1002/hed.27136.
 58. Merskey H, Bogduk N. Classification of chronic pain. Descriptions of chronic pain syndromes and definitions of pain terms. Prepared by the International Association for the Study of Pain, Subcommittee on Taxonomy. *Pain Suppl.* 1986; 3:S1-226. PMID: 3461421
 59. Gupta R, Van de Ven T, Pyati S. Post-Thoracotomy Pain: Current Strategies for Prevention and Treatment. *Drugs* 2020;80(16):1677-1684. doi: 10.1007/s40265-020-01390-0
 60. Bayman EO, Brennan TJ. Incidence and severity of chronic pain at 3 and 6 months after thoracotomy: meta-analysis. *J Pain* 2014;15(9):887-897. doi: 10.1016/j.jpain.2014.06.005
 61. Karmakar MK, Ho AM. Postthoracotomy pain syndrome. *Thorac Surg Clin* 2004;14(3):345-352. doi: 10.1016/S1547-4127(04)00022-2
 62. Capuco A, Urits I, Orhurhu V, et al. A Comprehensive Review of the Diagnosis, Treatment, and Management of Postmastectomy Pain Syndrome. *Curr Pain Headache Rep* 2020;24(8):41. doi: 10.1007/s11916-020-00876-6.
 63. Calapai M, Esposito E, Puzzu L, et al. Post-Mastectomy Pain: An Updated Overview on Risk Factors, Predictors, and Markers. *Life (Basel)* 2021;11(10):1026. doi: 10.3390/life11101026
 64. Andersen KG, Kehlet H. Persistent pain after breast cancer treatment: a critical review of risk factors and strategies for prevention. *J Pain* 2011;12(7): 725-746. doi: 10.1016/j.jpain.2010.12.005
 65. Thompson RR, Kong CL, Porco TC, et al. Herpes Zoster and Postherpetic Neuralgia: Changing Incidence Rates From 1994 to 2018 in the United States. *Clin Infect Dis* 2021;73(9):e3210-e3217. doi: 10.1093/cid/ciaa1185.
 66. Forbes HJ, Thomas SL, Smeeth L, et al. A systematic review and meta-analysis of risk factors for postherpetic neuralgia. *Pain* 2016;157(1):30-54. doi: 10.1097/j.pain.0000000000000307.
 67. Vehmanen L, Elomaa I, Blomqvist C, et al. Tamoxifen treatment after adjuvant chemotherapy has opposite effects on bone mineral density in premenopausal patients depending on menstrual status. *J Clin Oncol* 2006;24(4):675-680. doi: 10.1200/JCO.2005.02.3515
 68. Drake MT. Osteoporosis and cancer. *Curr Osteoporos Rep* 2013;11(3):163-170. doi: 10.1007/s11914-013-0154-3
 69. Yu, EY, Kuo KF, Gulati R, et al. Long-term dynamics of bone mineral density during intermittent androgen deprivation for men with nonmetastatic, hormone-sensitive prostate cancer. *J Clin Oncol* 2012;30(15):1864-1870. doi: 10.1200/JCO.2011.38.3745.
 70. Melton LJ. 3rd, Kyle RA, Achenbach J, et al. Fracture risk with multiple myeloma: a population-based study. *J Bone Miner Res* 2005;20(3):487-493. doi: 10.1359/JBMR.041131.