

KANSERDE AĞRI FİZYOPATOFİZYOLOJİSİ

Suna AŞKIN TURAN ¹
Ayşegül AKYÜZ YILDIRIM ²
Işın ÜNAL ÇEVİK ³

ÖZET

Kanser hastalarında ağrı, kişiye ızdırap veren, hayat kalitesini bozan, engelliliğe sebep olan, hasta ve hasta yakınlarını sosyokültürel ve ekonomik olarak da olumsuz etkileyen ağır bir klinik tablodur. Kanser hastalarında, cilt, bağ dokusu, kemik, eklem veya kas dokusunun neoplastik invazyon sonrası nosiseptif/inflamatuvar somatik ağrılar; göğüs, batin ve pelvisteki iç organlardan kaynaklı nosiseptif/inflamatuvar visseral ağrılar; periferik ya da santral somatosensoryel sistemin lezyonuna sebep olan kanser hücrelerinin infiltrasyonu, invazyonu, basısı, paraneoplastik immün süreçler, cerrahi sonrası sinir hasarı, enfeksiyon, radyoterapi ve kemoterapi gibi kanser hastalarında uygulanan tedavilere bağlı olarak gelişen nöropatik ağrılar, ya da karma tipte ağrılar gözlenebilir. Kaçak ağrı, radyoterapi kaynaklı oral mukozit, opioidlere bağlı hiperaljezide özgül mekanizmalar söz konusudur. Bu bölümde; kansere bağlı gelişen ağrının tanımı, ağrı mekanizmaları ve fizyopatolojisi ayrıntılı olarak incelenecektir. Kanser ağrı patofizyolojisinin detaylı irdelenmesi, kansere bağlı ağrı hastasında doğru tanı ve tedavi yaklaşımını belirleyecektir.

GİRİŞ

Ağrı İlişkili Kavramlar ve Terimler

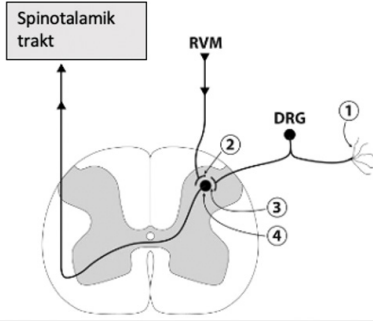
Günümüzde kanser tanısı almış hastalar arttıkça kansere bağlı ağrı da daha sık görülmektedir. Kanser hastalarının neredeyse %40-90'ı; hastalığı süresince ağrı şikâyeti olup bu hastaların da yarısına yakınında ağrı kontrolü sağlanamaz(1). Bu durum da, hem hastayı hem de yakınlarını fiziksel, sosyo-

kültürel ve ekonomik olarak olumsuz etkilemektedir(1). Kanser ağrısına sebep olan temel nörolojik mekanizmalar anlaşıldığı takdirde klinisyen tanı ve tedavi kararlarını daha kolay alır. Kanser ağrısı; tümörün proliferasyonu, invazyonu ve metastazına bağlı hücrel, dokusal ve sistemik değişiklikleri sonucu gelişir(2). Klinik de bu nedenlere bağlı olarak değişkenlik gösterebilir(2).

¹ Uzm. Dr., Mersin Şehir Hastanesi Algoloji Kliniği, sunaaskin1@gmail.com

² Arş. Gör., Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Algoloji BD., draysegulakyuz@gmail.com

³ Prof. Dr., Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Nöroloji AD., Ağrı Ünitesi, isin.unalcevik@gmail.com



Opioid kaynaklı hiperaljezi gelişiminde rol oynayan nöroanatomik bölgeler ve mekanizmalar

- 1) Periferik sinir uçlarının sensitizasyonu
- 2) Nosiseptif sinyal iletiminin azalmış fasilitasyonu
- 3) Nosiseptif nörotransmitterlerinin azalmış geri alımı ve artmış salınımı
- 4) İkinci dereceden nöronların nosiseptif nörotransmitterlere duyarlılığı

DRG: dorsal root ganglion, RVM: rostral-ventral medulla

Şekil 6. Opioid kullanımına bağlı hiperaljezi (referans (38)'den değiştirilerek alıntılanmıştır).

lisidir. Eksitator nörotransmitter olan glutamat ile NMDA reseptörlerinin aktivasyonu ve omurilikte glutamat taşıyıcılarının down-regülasyonu, OIH ile ilişkilendirilmiştir. Ek olarak opioidlerin tekrarlanan uygulanması CGRP ve substans-P düzeyini dorsal kök ganglionu seviyesinde artırır. Spinal dinorfinler, desendan fasilitasyon, genetik mekanizma ve azalmış geri-alım ve artmış nosiseptif yanıt da önemli mekanizmaların başında gelmektedir(26). Beyin tarafından endojen üretilen opioidlerjik peptid olan dinorfinler, eksojen opioid alındığında artar ve vücudun ağrıya yanıtını modüle eder. Artmış dinorfin düzeyi spinal eksitator olan CGRP düzeyini artırır. Artmış CGRP düzeyi ve bunların periferik nosiseptifleri uyarıcı etki göstermesi OIH'ye neden olabilir(38). Üzerinde durulan diğer bir mekanizma ise Şekil 6'da gösterildiği gibi: artmış periferik sensitizasyon, nosiseptif sinyal iletiminin desendan fasilitasyonu, nörotransmitterlerin azalmış geri alımı ve artmış salınımı, sekonder nöronların nörotransmitterlere artmış sensitizasyonudur(38).

Sonuç olarak; OIH'ye neden olabilecek birkaç teori üzerinde durulmaktadır ve altta yatan mekanizmanın anlaşılabilmesi, opioidlerin nosiseptif etkilerini, duygudurum bozuklukları ve bağımlılık gibi olumsuz etkilerini anlamaya da yardımcı olacaktır(39).

KAYNAKLAR

- 1 Regan JM and Peng P. Neurophysiology of cancer pain. *Cancer Control*. 2000;7:111-9.
- 2 Schmidt BL, Hamamoto DT, Simone DA, et al. Mechanism of cancer pain. *Molecular interventions*. 2010;10:164.
- 3 Russo MM and Sundaramurthi T. An overview of cancer pain: epidemiology and pathophysiology. *Seminars in oncology nursing*; Elsevier; 2019. p. 223-8.
- 4 Loeser JD. Classification of Chronic Pain. <https://www.iasp-pain.org/resources/terminology/>
- 5 Leppert W, Zajackowska R, Wordliczek J, et al. Pathophysiology and clinical characteristics of pain in most common locations in cancer patients. *J Physiol Pharmacol*. 2016;67:787-99.
- 6 Brown MR and Ramirez JD. Neuroimmune mechanisms in cancer pain. *Current Opinion in Supportive and Palliative Care*. 2015;9:103-11.
- 7 De Almeida AS, Bernardes LB and Trevisan G. TRP channels in cancer pain. *Eur J Pharmacol*. 2021;904:174185. DOI:10.1016/j.ejphar.2021.174185
- 8 Bennett MI. Mechanism-based cancer-pain therapy. *Pain*. 2017;158 Suppl 1:S74-s8. DOI:10.1097/j.pain.0000000000000825
- 9 Zhang W-J, Luo C, Pu F-Q, et al. The role and pharmacological characteristics of ATP-gated ionotropic receptor P2X in cancer pain. *Pharmacological Research*. 2020;161:105106.
- 10 Wang W, Chen J and Guo X. The role of nerve growth factor and its receptors in tumorigenesis and cancer pain. *Bioscience trends*. 2014;8:68-74.
- 11 Okuse K. Pain signalling pathways: from cytokines to ion channels. *Int J Biochem Cell Biol*. 2007;39:490-6. DOI:10.1016/j.biocel.2006.11.016
- 12 Mantyh PW, Clohisy DR, Koltzenburg M, et al. Molecular mechanisms of cancer pain. *Nature Reviews Cancer*. 2002;2:201-9.
- 13 Brown MRD and Ramirez JD. Neuroimmune mechanisms in cancer pain. *Current Opinion in Supportive & Palliative Care*. 2015;9:103-11. DOI:10.1097/spc.0000000000000140
- 14 Payne R. Cancer pain. *Anatomy, physiology, and pharmacology*. *Cancer*. 1989;63:2266-74. DOI:10.1002/1097-0142 (19890601)63:11<2266::aid-cnrc2820631135>3.0.co;2-5
- 15 Falk S and Dickenson AH. Pain and nociception: mechanisms of cancer-induced bone pain. *J Clin Oncol*. 2014;32:1647-54. DOI:10.1200/JCO.2013.51.7219
- 16 Zajackowska R, Kocot-Kepska M, Leppert W, et al. Bone Pain in Cancer Patients: Mechanisms and Current Treatment. *Int J Mol Sci*. 2019;20. DOI:10.3390/ijms20236047
- 17 Raphael J, Ahmedzai S, Hester J, et al. Cancer pain: part 1: Pathophysiology; oncological, pharmacological, and psychological treatments: a perspective from the British Pain Society endorsed by the UK Association of Palliative Medicine and the Royal College of General Practitioners. *Pain medicine*. 2010;11:742-64.

- 18 Figura N, Smith J and Yu HM. Mechanisms of, and Adjuvants for, Bone Pain. *Hematol Oncol Clin North Am*. 2018;32:447-58. DOI:10.1016/j.hoc.2018.01.006
- 19 Sonny Hermanus Johannes S. Bone Cancer Pain, Mechanism and Treatment. In: Hiran A, ed. *Recent Advances in Bone Tumours and Osteoarthritis*. Rijeka: IntechOpen; 2021. DOI:10.5772/intechopen.95910
- 20 Payne R. Cancer pain. *Anatomy, physiology, and pharmacology*. *Cancer*. 1989;63:2266-74.
- 21 Chang VT, Janjan N, Jain S, et al. Update in cancer pain syndromes. *Journal of palliative medicine*. 2006;9:1414-34.
- 22 Babos MB, Grady B, Wisnoff W, et al. Pathophysiology of pain. *Dis Mon*. 2013;59:330-58. DOI:10.1016/j.disamonth.2013.05.003
- 23 Portenoy RK and Ahmed E. Cancer pain syndromes. *Hematology/Oncology Clinics*. 2018;32:371-86.
- 24 Carvajal G. Pancreatic Cancer Related Pain: Review of Pathophysiology and Intrathecal Drug Delivery Systems for Pain Management. *Pain Physician*. 2021;24:E583-E94.
- 25 De Almeida AS, De Barros Bernardes L and Trevisan G. TRP channels in cancer pain. *European Journal of Pharmacology*. 2021;904:174185.
- 26 Hanna M and Zyllicz Z. *Cancer pain*: Springer; 2013.
- 27 Khan JS, Ladha KS, Abdallah F, et al. Treating persistent pain after breast cancer surgery. *Drugs*. 2020;80:23-31.
- 28 Yoon SY and Oh J. Neuropathic cancer pain: prevalence, pathophysiology, and management. *The Korean journal of internal medicine*. 2018;33:1058.
- 29 Starobova H and Vetter I. Pathophysiology of chemotherapy-induced peripheral neuropathy. *Frontiers in molecular neuroscience*. 2017;10:174.
- 30 Brown M and Farquhar-Smith P. Pain in cancer survivors; filling in the gaps. *BJA: British Journal of Anaesthesia*. 2017;119:723-36.
- 31 Schmidt BL. The neurobiology of cancer pain. *Journal of Oral and Maxillofacial Surgery*. 2015;73:S132-S5.
- 32 Humble SR, Varela N, Jayaweera A, et al. Chronic post-surgical pain and cancer: the catch of surviving the unsurvivable. *Current Opinion in Supportive and Palliative Care*. 2018;12:118-23.
- 33 Hadley GR, Gayle JA, Ripoll J, et al. Post-herpetic Neuralgia: a Review. *Current Pain and Headache Reports*. 2016;20:17. DOI:10.1007/s11916-016-0548-x
- 34 Watson CPN, Deck JH, Morshead C, et al. Post-herpetic neuralgia: further post-mortem studies of cases with and without pain. *Pain*. 1991;44:105-17. DOI:10.1016/0304-3959(91)90124-g
- 35 Zis P, Paladini A, Piroli A, et al. Pain as a First Manifestation of Paraneoplastic Neuropathies: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Pain and Therapy*. 2017;6:143-51. DOI:10.1007/s40122-017-0076-3
- 36 Zucco F, Bonezzi C and Fornasari D. Breakthrough cancer pain (BTcP): a synthesis of taxonomy, pathogenesis, therapy, and good clinical practice in adult patients in Italy. *Advances in therapy*. 2014;31:657-82.
- 37 Mallick S, Benson R and Rath G. Radiation induced oral mucositis: a review of current literature on prevention and management. *European Archives of Oto-Rhino-Laryngology*. 2016;273:2285-93.
- 38 Angst MS and Clark JD. Opioid-induced hyperalgesia: a qualitative systematic review. *The Journal of the American Society of Anesthesiologists*. 2006;104:570-87.
- 39 Roeckel LA, Le Coz GM, Gavériaux-Ruff C, et al. Opioid-induced hyperalgesia: Cellular and molecular mechanisms. *Neuroscience*. 2016;338:160-82. DOI:10.1016/j.neuroscience.2016.06.029