

Léčba polyneuropatické bolesti u nemocného s generalizovaným, kastračně rezistentním karcinomem prostaty – klinická kazuistika

Polyneuropathic Pain Therapy with a Patient Suffering from Generalized Castrate-Resistant Prostate Cancer – Clinical Case Report

Holubec L.^{1,2}, Mrázková P.³, Matějka V. M.², Fiala O.², Fínek J.²

¹ Biomedicínské centrum LF v Plzni, UK v Praze, Plzeň

² Onkologické a radioterapeutické oddělení, FN Plzeň

³ Klinika zobrazovacích metod LF UK a FN Plzeň

Souhrn

Východiska: Tapentadol je současně agonistou μ -opioidních receptorů a zároveň inhibitorem zpětného vychytávání noradrenalinu. Tento farmakologický profil tapentadolu je vhodný pro léčbu bolesti s nociceptivní i neuropatickou složkou. **Kazuistika:** Předmětem klinické kazuistiky je muž, 65 let, se špatně diferencovaným karcinomem prostaty – Gleason skóre 8 (4 + 4) a s metastatickým postižením skeletu. Kromě zahájení léčby bisfosfonáty byl tento muž léčen po dobu 18 měsíců kompletní androgenní blokádou (cyproteron acetát + leuprorelin acetát). Pro vzestup PSA byla tato léčba ukončena. Nemocný byl dále léčen paliativní chemoterapií docetaxel. Celkem bylo podáno osm cyklů této léčby s dobrým klinickým efektem. Tato léčba však musela být pro výraznou periferní neuropatii a bolesti horních a dolních končetin ukončena. Periferní neuropatie u nemocného progredovala, podpůrná léčba gabapentinem a amitryptilinem byla neúspěšná. Po čtyřech měsících, kdy byl nemocný léčen pouze monoterapií kyseleinou zolendronovou, zahájil nemocný léčbu tapentadolem 2krát 50 mg, s následnou eskalací dávky na 2krát 100 mg (dosud byla léčba bolesti zajištěna transdermálním fentanylem 25 μ g à tři dny). V průběhu tří týdnů od zahájení léčby tapentadolem došlo k výraznému ústupu neuropatických obtíží, včetně projevů bolesti, za tři měsíce od zahájení léčby došlo k normalizaci zdravotního stavu. Nemocný následně zahájil retreatment chemoterapie docetaxelem, kde při udržovací dávce tapentadolu 2krát 50 mg denně nedošlo ke klinickým projevům neuropatické bolesti. **Závěr:** U nemocného byla pomocí tapentadolu zajištěna stabilní a dlouhodobá úleva od neuropatické bolesti, která je častým vedlejším příznakem v průběhu léčby kastračně rezistentního karcinomu prostaty pomocí taxanů.

Klíčová slova

kazuistika – tapentadol – neuropatická bolest – karcinom prostaty

Podporováno projektem ED2.1.00/03.0076 Evropského fondu pro regionální rozvoj.

Supported by the project ED2.1.00/03.0076 from European Regional Development Fund.

Autoři deklarují, že v souvislosti s předmětem studie nemají žádné komerční zájmy.

The authors declare they have no potential conflicts of interest concerning drugs, products, or services used in the study.

Redakční rada potvrzuje, že rukopis práce splnil ICMJE kritéria pro publikace zaslané do biomedicínských časopisů.

The Editorial Board declares that the manuscript met the ICMJE "uniform requirements" for biomedical papers.



doc. MUDr. Luboš Holubec, Ph.D.

Onkologické a radioterapeutické oddělení

LF UK a FN Plzeň

alej Svobody 80

304 60 Plzeň

e-mail: lubosholubec@seznam.cz

Obdrženo/Submitted: 28. 8. 2013

Přijato/Accepted: 14. 9. 2013

Summary

Background: Tapentadol is a μ -opioid receptors agonist as well as an inhibitor of noradrenaline reuptake. This pharmacologic profile of tapentadol makes it a suitable drug of choice in nociceptive and neuropathic pain control. **Case Report:** This clinical report presents a 65-year-old man with poorly differentiated prostate cancer – Gleason score 8 (4 + 4) with metastatic bone disease. Besides the initial application of bisphosphonates, the patient had been treated with androgen deprivation therapy (cyproterone acetate + leuprolide acetate) for the period of 18 months. This therapy was terminated due to an increase of PSA levels. Subsequently, the patient underwent palliative docetaxel-based chemotherapy. There were eight cycles applied with positive clinical and laboratory effect. However, the further application was limited by the adverse effects, namely the peripheral neuropathy manifested by pain in arms and legs. The peripheral neuropathy had progressive tendency even after the end of chemotherapy, and supportive treatment with gabapentin and amitriptyline failed to succeed. Four months after zoledronic acid monotherapy, the patient was started on tapentadol in 50-mg dose b.i.d., consequently escalated to 100 mg b.i.d. (to this point, 25 μ g of transdermal fentanyl were used for pain management). Significant relief from neuropathic discomfort was observed three weeks from the onset of tapentadol therapy. Patient's state of health normalized within three months after the initiation of therapy. Consequently, the patient was able to receive docetaxel chemotherapy again, without any neuropathic pain exacerbation on the maintenance dose of tapentadol 50 mg b.i.d. **Conclusion:** Tapentadol administration resulted in stable and long-time relief from neuropathic pain which is a frequent side effect in the course of castrate-resistant prostate cancer therapy with taxanes.

Key words

case study – tapentadol – neuropathic pain – prostate cancer

Úvod

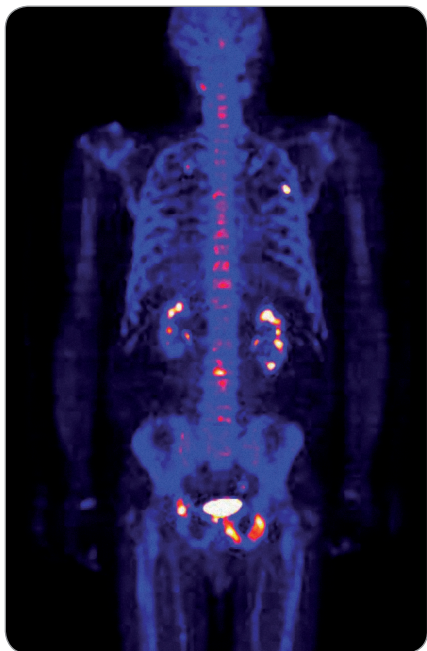
Termínem nádorové bolesti označujeme různorodou skupinu bolestivých stavů, kterými mohou trpět nemocní s onkologickým onemocněním. Tyto bolestivé stavy mají rozdílnou intenzitu a délku trvání, jiný patogenetický mechanismus vzniku a jiný vztah k nádorovému onemocnění [1]. Většina bolestivých stavů u onkologických nemocných (60–80 %) je z hlediska vztahu k základnímu onemocnění vyvolána přímým působením nádoru. V 15–20 % je příčinou bolesti protinádorová léčba a v 5–10 % bolest nesouvisí s nádorem ani s jeho léčbou [2]. Pacienti mohou trpět různými typy bolesti současně. K nejhůře ovlivnitelným typům nádorové bolesti patří kostní a neuropatické bolesti [3]. Na základě výsledků četných klinických studií je zřejmé, že 15–50 % bolestivých stavů v onkologii patří z patofyziologického hlediska do skupiny neuropatické bolesti. Tyto bolesti mohou být způsobeny vlastním nádorem či jeho léčbou [4]. Závažný klinický problém představují chemoterapií indukované periferní neuropatie, které vznikají po aplikaci některých chemoterapeutik, např. vinkristinu, cisplatinu, oxaliplatinu, paclitaxelu či docetaxelu [5]. V medikamentózní léčbě neuralgických bolestí onkologických nemocných se používá celá řada neopioidních i opioidních analgetik, stejně jako četná koanalgetika. Jejich účinek však nebývá vždy uspokojivý [6].

Jednou z nových možností léčby je tapentadol, který je současně agonistou μ -opioidních receptorů a zároveň inhibítorem zpětného vychytávání noradrenalinu. Tento farmakologický profil tapentadolu je perspektivní v léčbě neuropatické nádorové bolesti [7].

Popis případu

Předmětem klinické kazuistiky je muž, kterému bylo v době stanovení nádorové diagnózy 65 let. V srpnu 2010 byl u nemocného diagnostikován špatně diferencovaný karcinom prostaty – T1cNXM1 s metastatickým postižením skeletu. Gleason skóre bylo 8 (4 + 4) a hodnota vstupního PSA 18,52 μ g/l. Dle provedené scintigrafie skeletu se jednalo o vícečetné metastatické postižení zejména v oblasti pánevního skeletu a v oblasti žeber. U nemocného byla v srpnu zahájena léčba kompletní androgenní bloádou (cyproteron acetát + leuprorelin acetát), která pokračovala do března 2012. V průběhu léčby došlo k poklesu PSA na 0,58 μ g/l, následně však došlo ke vzestupu PSA na 65,47 μ g/l a hormonální léčba byla ukončena. Dle PET/CT vyšetření s natrium-fluoridem, které bylo provedeno v březnu 2012, došlo k progresi vícečetných osteosklerotických metastáz s vysokou osteoblastickou aktivitou v oblasti pánve a žeber (obr. 1). Adenokarcinom prostaty byl označen jako kastročně rezistentní, hormonální léčba

byla ukončena a nemocný zahájil paliativní chemoterapii docetaxelem v dávce 75 mg/m² v intervalu tří týdnů spolu s podáním prednisonu 5 mg 2krát denně per os. Nemocný podstoupil celkem osm cyklů této chemoterapie s dobrým klinickým efektem, kdy došlo v průběhu léčby k poklesu PSA na 15,86 μ g/l. Tato léčba však musela být pro výraznou periferní neuropatii a bolesti horních a dolních končetin ukončena. Nemocný postupně pociťoval mravenčení konečků prstů na rukou a plosek nohou. Postupně se parestezie rozšiřovaly až k loktům na horních končetinách a ke kolenům na dolních končetinách. Dále se objevilo pálení prstů, celková slabost končetin, velká citlivost končetin na teplotní výkyvy, která se projevovala nesnesitelnou bolestí. Nemocný byl zpočátku léčen neopioidními analgetiky, následně zahájil léčbu opioidy – transdermální fentanylovou náplastí v dávce 25 μ g/hod, měněnou každé tři dny. Byla rovněž zahájena léčba koanalgetiky. Nemocný zahájil léčbu gabapentinem: v počáteční dávce 3krát 300 mg denně, následně byla dávka eskalována na 3krát 600 mg denně. I přes eskalaci dávky gabapentinu nedošlo ke klinicky významnému zlepšení neuropatických potíží. Pro nežádoucí účinky (gastrointestinální potíže, akcelerace arteriální hypertenze) byla léčba snížena na počáteční dávku 3krát 300 mg. Při této dávce nemocný pak pociťoval mírné zlepšení potíží,



Obr. 1. PET/CT vyšetření skeletu natrium fluoridem, 3/2012.

Vysoká osteoblastická aktivita v osteosklerotické metastáze v 5. žeburu vlevo v čáře zadní axilární. Podezření na drobnou metastázu v 7. žeburu vpravo. Vysoká osteoblastická aktivita v osteosklerotické metastáze v levé polovině sacra. Vícečetné osteosklerotické metastázy s vysokou osteoblastickou aktivitou v dorzální části spodiny acetabula vpravo, ve stydkých kostech oboustranně, v sedacím hrbole vlevo a dále velmi drobné metastázy i v ilických kostech oboustranně. V levé polovině obratlového těla Th4 drobné osteolytické ložisko s mírně zvýšenou osteoblastickou aktivitou. Játra a slezina nezměněny, v nativním CT vyšetření bez ložisek. Žlučové cesty štíhlé. Patrně parapelvecké cysty v levé ledvině, jiné změny na obou ledvinách nejsou patrné. Pankreas se známkami počínající tukové atrofie. Obě nadledviny a močový měchýř bez zřetelných patologických změn. Prostata nezměněna.

přesto však klinické projevy neuropatie významně snižovaly kvalitu života nemocného. Současně byl proveden pokus ovlivnit neuropatické bolesti pomocí amitryptilinu. Nemocný začal užívat nejprve dávku 25 mg per os na noc, následně byla dávka eskalována na 75 mg. Opět nedošlo k významnému ovlivnění neuropatických bolestí a léčba musela být vzhledem k vedlejším účinkům (poruchy vizu, ataky ortostatické hypotenze) ukončena. Vzhledem k výše popisova-

Tab. 1. Charakteristiky jednotlivých typů neuropatické bolesti [10].

Typ neuropatické bolesti	Charakteristika
bolest při kompresi nervu	<p>bolest lokalizovaná v inervační oblasti periferního nervu, plexu či radixu</p> <p>klinické charakteristiky neuropatické bolesti</p> <p>anamnéza, klinický nálezn a paraklinická (pomocná) vyšetření svědčí o odpovídajícím poškození či dysfunkci nervu</p> <p>tento charakter má většina neuropatických bolestí v onkologii (cca 50–75 %)</p>
bolest při poškození nervu	<p>bolest má charakter trvalých dysestezií, alodynii nebo spontánních paroxysmů</p> <p>přítomnost senzitivního deficitu</p> <p>anamnéza, klinický nálezn a paraklinická vyšetření poukazují na odpovídající neurologické poškození</p> <p>tento charakter má 15–30 % neuropatických klinických stavů v onkologii</p>
sympatikem udržovaná bolest	<p>bolest převážně lokalizovaná v oblasti tváře, nebo v oblasti distálních částí končetin</p> <p>současný výskyt příznaků autonomní dysfunkce (sudomotorická a vazomotorická dysfunkce)</p> <p>trvalá pálivá bolest, často hyperalgezie a alodynii</p> <p>často se vyskytuje jako pozdní nežádoucí účinek léčby</p>

ným klinickým potíží byl nemocný do března 2013 léčen pouze bisfosfonáty – kyselinou zoledronovou. Kromě neuralgických bolestí se u nemocného projevoval také depresivní syndrom. V březnu 2013 byla zahájena léčba tapentadolem 2krát 50 mg denně s následnou eskalací dávky na 2krát 100 mg denně. Tři týdny po zahájení léčby tapentadolem došlo k výraznému ústupu klinických potíží, nemocný pocítoval pouze mírné parestzie konečků prstů při změně teploty, posléze došlo v intervalu tří měsíců zcela k ústupu klinických potíží, včetně bolesti. Vzhledem k předchozí dobré reakci na docetaxel zahájil nemocný v dubnu 2013 retreatment docetaxelem. Hodnota PSA před zahájením léčby docetaxelem byla 226,70 µg/l, po šesti cyklech chemoterapie klesla hodnota PSA na 14,31 µg/l. U nemocného došlo k celkovému zlepšení zdravotního stavu a k výraznému zlepšení kvality života. Nemocný nadále pokračuje v retreatmentu pomocí docetaxelu za podpůrné léčby tapentadolem 2krát 100 mg denně. Nemocný je toho času bez bolestí, bez projevů toxi-

city protinádorové léčby, s velmi dobrou kvalitou života.

Diskuze

Neuropatická bolest je bolestivý stav, který vzniká v souvislosti s poškozením struktury anebo funkce periferní či centrální nervové soustavy. Klinicky se projevuje spontánní pálivou bolestí, intermitentní ostrou bolestí a bolestivou reakcí na nociceptivní (hyperalgezie) i non-nociceptivní (alodynii) stimuly. Neuropatická bolest je nejčastěji lokalizovaná v dermatomu, který odpovídá nervu, nebo oblasti, která je inervována poškozeným nervovým kořenem či plexem [8]. Stute et al zjistili, že nejčastější příčinou neuropatických bolestí je komprese nervu (79 %), následuje poškození nervu (16 %), pouze 5 % je uváděno z jiných příčin [9]. Přehledná charakteristika jednotlivých typů neuropatické bolesti je uvedena v tab. 1 [10]. Periferní neuropatie zapříčiněná protinádorovou terapií – tzv. postchemoterapeutické neuropatie – se klinicky projevují jako senzitivní a motorické poruchy, častěji

však jako smíšené senzomotorické neuropatie. Klinicky se projevují pocity mravenčení na končetinách, pálením prstů, pocity pálivé, píchavé až elektrizující bolesti, křečemi, ponožkovitým a rukavicovitým snížením citlivosti na akrálních částech končetin, poruchou jemné motoriky, slabostí končetin a zvýšenou citlivostí vůči teplotním výkyvům [10]. Postchemoterapeutické neuropatie vznikají především po podání vinkristinu, paclitaxelu, docetaxelu, cisplatinu, oxaliplatinu a thalidomidu. Výraznější postižení pozorujeme u nemocných s již existující diabetickou, ischemickou či alkoholickou neuropatií [11]. Bylo zjištěno, že dávková intenzita a vyšší kumulativní dávky chemoterapeutik jsou přímo úměrné incidenci a tíži průběhu senzomotorických poruch [12]. Léčba neuropatických bolestivých syndromů má být vzhledem k jejich častému výskytu integrální součástí léčby onkologických nemocných. Neléčená neuropatická bolest vyvolává úzkost, depresi, a negativně tak ovlivňuje kvalitu života nemocných [5]. V medikamentózní léčbě neuralgických bolestí onkologických pacientů se využívají léky užívané všeobecně k léčbě bolesti. Pokud nedosáhneme dostatečné úlevy od bolesti pomocí opioidních a neopoidních analgetik, přidáváme do léčebného schématu koanalgetika [9]. Nejčastěji užívanými koanalgetiky jsou karbamazepin, klonazepam, gabapentin, pregabalin a tricyklická antidepresiva [9,13]. Další klinické studie potvrdily účinnost selektivních inhibitorů zpětného vstřebávání serotoninu a noradrenalinu, jako jsou venlafaxin a duloxetin [14–16]. Novým opioidním analgetikem, které může být přínosem v léčbě postchemoterapeutických neuropatií,

je tapentadol. Tapentadol je současně agonistou μ -opioidních receptorů a zároveň je inhibitorem zpětného vychytávání noradrenalinu. Tento duální mechanismus účinku rozšiřuje „terapeutické okno“ pro kauzální onkologickou léčbu neuropatií. Opioidní složka je dominantní v léčbě akutní bolesti, zatímco význam noradrenergní složky stoupá u chronické bolesti a bolesti neuropatické [17]. Klinické studie potvrdily, že tapentadol má analgetický účinek srovnatelný s oxycodonom při nižším výskytu nežádoucích účinků, zejména nežádoucích účinků typických pro opioidy, jako jsou nauzea, zácpa a zvracení [18]. Dobrý profil snášenlivosti potvrzuje také nízký výskyt lékových interakcí, protože tapentadol se málo váže na plazmatické bílkoviny a je nezávislý na metabolismu cytochromů – především cytochromu P450, který je nezbytný pro metabolismus mnoha chemoterapeutik (např. taxanů). Hladina tapentadolu tak není ovlivněna lékovými interakcemi. Tapentadol má také čistý farmakologický profil (není racemát či proléčivo) a jeho účinnost je nezávislá na metabolické aktivitě, a proto nehrozí riziko kumulace aktivních metabolitů [19].

Závěr

Na základě výše uvedené kazuistiky a získaných klinických zkušeností je možné konstatovat, že tapentadol poskytuje stabilní a dlouhodobou úlevu od postchemoterapeutické neuropatické bolesti. Tapentadol je díky svému metabolismu bezpečný z hlediska lékových interakcí a díky svému duálnímu mechanismu účinku rozšiřuje možnosti léčby neuropatické bolesti u onkologických pacientů.

Literatura

1. Mercadante S. Cancer pain. *Curr Opin Support Palliat Care* 2013; 7(2): 139–143.
2. Laird B, Colvin L, Fallon M. Management of cancer pain: basic principles and neuropathic cancer pain. *Eur J Cancer* 2008; 44(8): 1078–1082.
3. Laird BJ, Scott AC, Colvin LA et al. Pain, depression, and fatigue as a symptom cluster in advanced cancer. *J Pain Symptom Manage* 2011; 42(1): 1–11.
4. Urch CE, Dickenson AH. Neuropathic pain in cancer. *Eur J Cancer* 2008; 44(8): 1091–1096.
5. Fallon MT. Neuropathic pain in cancer. *Br J Anaesth* 2013; 111(1): 105–111.
6. Laufenberg-Feldmann R, Schwab R, Rolke R et al. Cancer pain in palliative medicine. *Anaesthesist* 2012; 61(5): 457–467.
7. Afilalo M, Morlion B. Efficacy of tapentadol ER for managing moderate to severe chronic pain. *Pain Physician* 2013; 16(1): 27–40.
8. Clancy J. Cancer-related neuropathic pain: pharmacological options. *Br J Nurs* 2012; 21(17): S31.
9. Stute P, Soukup J, Menzel M et al. Analysis and treatment of different types of neuropathic cancer pain. *J Pain Symptom Manage* 2003; 26(6): 1123–1131.
10. Jakubíková H, Klímová E. Neuropatické bolesti onkologických pacientů. *Palliat Med Liec Boles* 2010; 3(3): 99–101.
11. Reyes-Gibby CC, Morrow PK, Buzdar A et al. Chemotherapy-induced peripheral neuropathy as a predictor of neuropathic pain in breast cancer patients previously treated with paclitaxel. *J Pain* 2009; 10(11): 1146–1150.
12. Jung BF, Herrmann D, Griggs J et al. Neuropathic pain associated with non-surgical treatment of breast cancer. *Pain* 2005; 118(1–2): 10–14.
13. Dworkin RH, Backonja M, Rowbotham MC et al. Advances in neuropathic pain: diagnosis, mechanisms, and treatment recommendations. *Arch Neurol* 2003; 60(11): 1524–1534.
14. Goldstein DJ, Lu Y, Detke MJ et al. Duloxetine vs. placebo inpatients with painful diabetic neuropathy. *Pain* 2005; 116(1–2): 109–118.
15. Rowbotham MC, Goli V, Kunz NR et al. Venlafaxine extended release in the treatment of painful diabetic neuropathy: a double-blind, placebo-controlled study. *Pain* 2004; 110(3): 697–706.
16. Durand JP, Deplanque G, Montheil V et al. Efficacy of venlafaxine for the prevention and relief of oxaliplatin-induced acute neurotoxicity: results of EFOF, a randomized, double-blind, placebo-controlled phase III trial. *Ann Oncol* 2012; 23(1): 200–205.
17. Gaertner J, Schiessl C. Cancer pain management: what's new? *Curr Pain Headache Rep* 2013; 17(4): 328.
18. Taylor R, Pergolizzi JV, Raffa RB. Tapentadol extended release for chronic pain patients. *Adv Ther* 2013; 30(1): 14–27.
19. Riemsma R, Forbes C, Harker J et al. Systematic review of tapentadol in chronic severe pain. *Curr Med Res Opin* 2011; 27(10): 1907–1930.