

# Mitä syöpäkipu on?

*Katri Hamunen*

Syöpäpotilaalla kipuja voivat aiheuttaa itse syöpäkasvain etäpesäkkeineen, hoidot tai syövästä riippumattomat syyt. Viime vuosina kehitetyt syöpäkipun eläinmallit ovat tuoneet kiinnostavaa lisätietoa syöpäkasvainten aiheuttaman kivun neurobiologiasta. Näiden löydösten kautta voi tulevaisuudessa avautua myös uusia kohdennettuja hoitokeinoja syöpäkipuun.

## **Syöpäkipua on monenlaista**

Kipu on tavallinen oire pitkälle edenneessä syöpätaudissa. Se voi myös olla syövän ensimmäinen oire. Noin puolella kaikista syöpäpotilaista esiintyy merkittäviä kipuja. Sairauden edetessä kipujen esiintyminen lisääntyy niin että loppuvaiheessa kipuja esiintyy ainakin 75 % potilaista. Syöpäkipu ei kuitenkaan ole vain yksi, sama kipu vaan syövän aiheuttaman kivun taustalla on eri mekanismeilla syntyviä erilaatuisia ja siten osittain erilaisin farmakologisiin menetelmin hoidettavia kiputiloja. Hoitosuunnitelmaa laadittaessa tulisikin tavallisten kysymysten missä, milloin ja kuinka paljon lisäksi pyrkiä hahmottamaan potilaan kivun mekanismeja ja neurobiologiaa hoidon perustaksi. Viime vuosina kehitetyt syöpäkipun eläinmallit ovat tuoneet kiinnostavaa lisätietoa syöpäkasvainten aiheuttaman kivun neurobiologiasta<sup>1</sup>.

Kipuja voi aiheuttaa itse syöpäkasvain etäpesäkkeineen tai syövän parantamiseen tähtäävät hoidot (sytostaattien ja sädehoidon vaikutukset, leikkauksen jälkeinen kipu). Potilaalla voi esiintyä myös syövästä riippumatonta kipua kuten esimerkiksi kulumien aiheuttamat selkä- ja nivelkivut tai migreeni. Noin 10 % syöpäpotilaiden kivuista johtuu muusta syystä kuin pahanlaatuisesta sairaudesta. Näiden oireiden hoitoa asianmukaisin menetelmin syöpäkipun hoidon rinnalla ei saa laiminlyödä.

## **Nosiseptiivinen eli kudovauriotyyppinen kipu**

Käytännön työssä syöpäkipu jaetaan karkeasti nosiseptiiviseen somaattiseen tai viskeraaliseen sekä neuropaattiseen kipuun. Somaattinen nosiseptiivinen kipu on tutuin kivun tyyppi. Se on yleensä hyvin paikallistettavaa pinnallista tai syvää kipua. Syvään somaattiseen kipuun voi liittyä myös säteilevä komponentti. Somaattista nosiseptiivista kipua aiheuttaa esimerkiksi somaattisten kudosten infiltraatio ja luustoetäpesäkkeiden aiheuttama luun destruktio. Somaattinen nosiseptiivinen kipu on yleensä herkkää tavanomaisille kipulääkkeille.

Somaattisiin ja viskeraalisiin nosiseptiivisiin kiputiloihin voi liittyä lihastoimintaa ja verenkiertoa ohjaavien motoristen neuronien aktivaatio selkäytimessä, ja tämän seurauksena lisääntynyt lihastonus sekä vähentynyt verenkierto vaurioalueella. Näin syntyy sekundaarisia muskuloskeletaalisia kipuja. Näiden segmentaalisten refleksien aktivaatiota voidaan estää tehokkaalla kivun hoidolla.

## **Viskeraalinen kipu**

Vatsan ja rintakehän alueen kasvaimet voivat aiheuttaa nosiseptiivista viskeraalista kipua venyttämällä parenkyyimielinten kapselia tai venyttämällä onttojen sileänlihaksen ympäröimien elinten seinä-

mää tai tukkiessa niitä. Viskeraalinen kipu on usein vaikeammin paikallistettavaa kuin somaattinen kipu ja se voi tuntua ihoalueilla, jotka ovat melko kaukana vaurioalueesta (heijastuskipu). Esimerkki tällaisesta kivusta on oikean olkapään kipu maksametastaasien aiheuttaman palleaärsytyksen seurauksena. Affisioituneesta sisäelimestä kipuviesti välittyy sympaattisen hermojärjestelmän kautta ja niinpä esimerkiksi haimasyövän aiheuttamaan kipua voidaan hoitaa sympaattisen ganglion coeliacumin salpauksella. Mahdollisesti osa viskeraalisesta kivusta välittyy myös parasympaattisen hermoston kautta. Viskeraaliseen kipuun voi liittyä myös vegetatiivisia oireita kuten pahoinvointia, bradykardiaa, heikotusta, kalpeutta ja hikoilua. Perinteiset kipulääkkeet tehoavat yleensä melko hyvin viskeraaliseen kipuun.

### Neuropaattinen kipu

Neuropaattinen syöpäkipu voi syntyä esimerkiksi tuumorin infiltroidessa tai komprimoidessa perifeerisiä tai sentraalisia hermorakenteita. Kasvaimen tunkeutuessa hermokudokseen vapautuu nosiseptoreita ärsyttäviä ja herkistäviä välittäjäaineita kuten prostanoideja, histamiinia, 5-hydroksitryptamiinia sekä kalium- ja vetyioneja. Toistaiseksi ei tiedetä vapautuvatko nämä välittäjäaineet itse kasvainsoluista vai ympäröivästä kudoksesta, johon kasvain tunkeutuu<sup>1</sup>. Luustometastaasit voivat myös aiheuttaa nikamadestruktion, joka puolestaan painaa hermojuurten ja selkäydintä. Juuri- tai medullakompression aiheuttama kipu on usein vaikeahoitoista. Uhkaava metastaattinen nikamadestruktio tai jo kehittymässä olevat kompressio-oireet ovat aina kiireellistä hoitoa vaativa tilanne.

Neuropaattisen kivun kriteerinä voi kliinisesti pitää säteilykipua, jolla on neuroanatomisesti korreloiva alue. Kun kysymyksessä on perifeerinen hermo, seuraa kipu kyseisen hermon ihoaluetta. Riisopatiassa eli juurivauriossa kipu noudattaa dermatomin ihoaluetta. Keskushermoston vaurioissa kipu leviää vastakkaiselle puoliskolle noudattaen keskushermoston somatotooppista järjestystä. Neurogeeniseen kipuun voi liittyä myös nosiseptiivinen komponentti, joka syntyy kun hermokudoksen tukikudosten nosiseptorit ärsyntyvät.

Neuropaattisen kivun opioidiherkkyys vaihtelee ja tehokkaaseen kivunlievitykseen voidaan tarvita muitakin lääkkeitä esim trisyklisiä antidepressantteja tai antiepileptisiä tai jopa invasiivisia kivunhoitomenetelmiä, joten tällaisen kivun tunnistaminen on hoidollisesti tärkeää.

### Luustometastaasien eläinmallit

Luustometastaasit ovat tärkeä syöpäkipun aiheuttaja. Kivut ovat tyypillisesti erityisesti liikkumiseen ja tiettyihin asentoihin liittyviä, ja haittaavat merkittävästi potilaan jokapäiväistä elämää. Intermittoivan luonteensa vuoksi luustometastaasikivut ovat hankalia hoitaa. Luustometastasointi on tavallista mm rinta-, prostata ja keuhkosyövässä sekä multippeleissa myeloomassa.

Syövän aiheuttamaa luustokipua on tutkittu esimerkiksi mallissa, jossa hiiren reisiluuhun on istutettu sarkoomasoluja.<sup>2,3</sup> Tämän seurauksena on koeläimellä kehittynyt etenevä luustodestruktio ja sen aiheuttama kipu ilmentävä käyttäytyminen. Tässä mallissa on havaittu primaarien afferenttien neuronien herkistyminen tavallisesti kivuttomalle stimulukselle kasvaimen aiheuttaman luutuhon seurauksena. Kasvinaluetta vastaavissa selkäytimen segmenteissä on todettu muutoksia, kuten astrosyyttien hypertrofiaa ja hyperalgesiaa välittävän peptidin dynorfiinin määrän lisääntymistä. Tämän havainnon pohjalta on tutkittu osteoprotegeriininannon vaikutusta luun destruktion ja sen aiheuttamaan kipuun eläinmallissa<sup>4</sup>. Osteoprotegeriini on tuumorinekroositekijä-perheeseen kuuluva aine, joka estää osteoklastien toimintaa. Kun sarkoomaa sairastaville hiirille annettiin osteoprotegeriinia luun destruktion ollessa alussa, se esti osteoklastien kypsymisen ja aktivaation, pysäytti luun destruktion, vähensi spontaania ja evoseerattua (ärsykkeellä tuotettu kipu) kipukäyttäytymistä sekä esti edellä mainittuja muutoksia selkäytimessä.

### Endoteliini-1: esimerkki syöpäkipun välittäjäaineista

On todennäköistä, että syövän aiheuttaman kivun taustalla on useampia mekanismeja tai välittäjäaineita. Pahanlaatuiset solut ja tuumorien sisältämät makrofagit erittävät useita erilaisia aineita, jotka stimuloivat primaarisia afferentteja nosiseptoreita. Näitä ovat mm prostaglandiinit, sytokiinit ja useat kasvutekijät.

Metastaattiset prostata- ja rintasyöpäsolut erittävät suuria määriä endoteliini-1:stä. Tämä välittäjäaine vaikuttaa endoteliini-A reseptorin kautta syöpätaudeissa mm angiogeneesiin, verenvirtauksen, nosiseption ja luunmuodostuksen säätelyyn<sup>5,6</sup>. Viimeaikaiset tulokset nosiseptiivisen vaikutuksen mekanismista viittaavat sensoristen säikeiden suoraan eksitaatioon endoteliini-1 vaikutuksesta<sup>5,7</sup> sillä endoteliini-1 ruiskuttaminen rotan takajalkaan tuottaa kipua, ja nopeasti ja selektiivisesti aktivoi kipua välittävät C ja A-delta säikeet, mutta ei A-beeta säi-

keitä. Endoteliini-1 määrien on todettu lisääntyneen hiirillä, joilla luutumorin aiheuttama kipua voidaan havaita, kun taas hiirillä, joilla kipua ole voitu havaita luutumorin yhteydessä endoteliini-1 määrät eivät olleet lisääntyneet<sup>8</sup>. Injisoimalla endoteliini-1:stä rotan iskiashermon päälle aikaansaadaan selkeä kipuvaste, joka voidaan estää systeemisellä morfiinilla tai selektiivisen endoteliini-A reseptorin estäjän paikallisella annostelulla<sup>5</sup>. Alustavia positiivisia tuloksia on saatu endoteliini-A reseptorin salpaajasta antrasetaanista, joka näyttäisi lievittävän metastasoituneen prostatasyyövän aiheuttamaa kipua ihmisillä<sup>9</sup>. Tulevaisuudessa endoteliini-1 kaltaisten välittäjäaineiden tunnistaminen voi johtaa uudenlaisten, täsmällisempien kipulääkkeiden kehittämiseen.

## Hoitojen aiheuttamat kivut

Myös syövän parantamiseen tähtäävä hoito voi aiheuttaa kipuja. Arvioidaan, että 20 % syöpäpotilaiden kiputiloista johtuu diagnostisista tai hoidollisista toimenpiteistä. Esimerkkejä tästä ovat mm hoitojen tuottamaan sytopeniaan liittyvä limakalvovaurio ja sen aiheuttama kipu erityisesti suun ja nielun alueella sekä sädehoidon aiheuttamat, yleensä ohimenevät ihon ja limakalvojen vauriot. Sairautensa eri vaiheissa potilas voi tarvita myös operatiivista hoitoa, jolloin mahdollisen pitkäaikaisen kivun lisäksi potilaalla on akuuttia postoperatiivista kipua. Syöpäpotilaan tarvitsemia leikkauksia ovat esimerkiksi gi-kavanan palliativiset ohitukset ja avanteet tukosten vuoksi sekä epästabiilien murtumien operatiivinen hoito. Myös erilaiset diagnostiset sekä hoidolliset perkutaaniset ja endoskooppiset toimenpiteet voivat aiheuttaa kipua potilaalle.

Myös lääkkeiden sivuvaikutusten aiheuttamana voi potilaalla esiintyä kipua. Yksinkertaisia ja turvallisia, mutta onneksi usein voimakkuudeltaan lieviä ovat opioidien aiheuttamaan ummetukseen liittyvät ongelmat ja tulehduskipulääkkeisiin ja kortisoniin liittyvät ylävatsavaivat ja -kivut. Sytostaatit voivat aiheuttaa polyneuropatiaa, johon liittyy kipuja ja puutumisen tunnetta erityisesti alaraajoissa.

## Lopuksi

Kipu on sensorinen ja emotionaalinen kokemus. Niinpä potilaan kokema syöpäkipu on aina enemmän kuin valikoima välittäjäaineita ja neurobiologi-

sia mekanismeja. Kivun kokemiseen ja ilmaistamiseen vaikuttavat mm aikaisemmat kokemukset ja psykososiaaliset tekijät kuten mieliala ja läheisten reaktiot potilaan sairauteen ja kipuun. Kivulla on myös monia seurannaisvaikutuksia potilaan ja hänen läheistensä elämään. Tällaisia seurauksia voivat olla esimerkiksi ahdistus, alakuloisuus, jokapäiväisten toimintojen heikkeneminen, unihäiriöt, huomiokyvyn heikkeneminen, sosiaalisen kanssakäymisen vähentyminen ja itsenäisyyden menettäminen. Tehokkaalla ja oikeinkohdistetulla kivunhoidolla voidaan vaikuttaa merkittävästi potilaan ja hänen lähipiirinsä elämänlaatuun. Hyvin toteutettu kivunhoito ottaa aina myös huomioon fyysisten ja psyykkisten komponenttien erottaman yhteyden kipukokemuksessa. □

## Kirjallisuusviitteet

1. Cain DM, Wacnik PW, Simone DA. Animal models of cancer pain may reveal novel approaches to palliative care. *Pain* 2001; 91: 1–4.
2. Schwei MJ, Honore P, Rogers SD, yms. Neurochemical and cellular reorganization of the spinal cord in murine model of bone cancer pain. *J Neurosci* 1999; 19(24): 10886–97
3. Honore P, Rogers SD, Schwei MJ yms. Murine models of inflammatory, neuropathic and cancer pain each generates a unique set of neurochemical changes in the spinal cord and sensory neurons. *Neurosci* 2000; 98(3): 585–98.
4. Luger NM, Honore P, Sabino MA, yms. Osteoprotegerin diminishes advanced bone cancer pain. *Cancer Res* 2001; 61(10): 4038–47
5. Davar G, Hans G, Fareed MU, yms. Behavioral signs of acute pain produced by application of endothelin-1 to rat sciatic nerve. *Neuroreport* 1998; 9(10): 2279–83
6. Nelson JB, Nguyen SH, Wu-Wong JR, yms. New bone formation in a osteoblastic tumor model is increased by endothelin-1 overexpression and decreased by endothelin A receptor blockade. *Urology* 1999; 53: 1063–1069.
7. Gokin AP, Fareed MU, Pan HL, yms. Local injections of endothelin-1 produces pain-like behavior and excitation of nociceptors in rats. *J Neurosci* 2001; 21(4): 5358–66
8. Wacnik PW, Eikmeier LJ, Ruggles TR, yms.. Functional interactions between tumor and peripheral nerve: morphology, algogen identification, and behavioural characterization of a new murine model of cancer pain. *J Neurosci* 2001; 21(3): 9355–66
9. Carducci MA, Nelson JB, Bowling KM, yms. Atrasentan, an endothelin-receptor antagonist for refractory adenocarcinomas: Safety and pharmacokinetics. *J Clin Oncol* 2002; 20(8): 2171–2180

---

Katri Hamunen

LT, erikoislääkäri

Kipuklinikka, Meilahden sairaala, Anestesiologian ja tehohoidon klinikka, PL 340, 00029 HUS

katri.hamunen@hus.fi