

Vad är det som gör ont vid cancersmärta - och vad kan jag göra åt det?

Sylvia Augustini

Smärtläkare, allmänläkare

Överläkare Smärtcentrum An/Op/IVA Sahlgrenska
Universitetssjukhuset/Östra

föreläsning på REKdagen 31/1-24

Dagens agenda

- Allmänt om smärta på 5 min
- Orsaker till smärta hos patienter med cancer
 - Vad är det som gör ont?
- Vad kan vi göra?
 - Läkemedel
 - annat



Take Home message

- **Smärtanalys** är grunden till all smärtbehandling även vid cancerrelaterad smärta.
- Skräddarsy behandling efter smärtmekanism
- Basbehandling vid skelettmetastas är Cox-hämning.
- Använd opioider utifrån smärtmekanism
- **Viktigt att ta hänsyn till förväntad överlevnad vid beslut om behandling.**

Smärtfysiologi

Vad är det som gör ont?

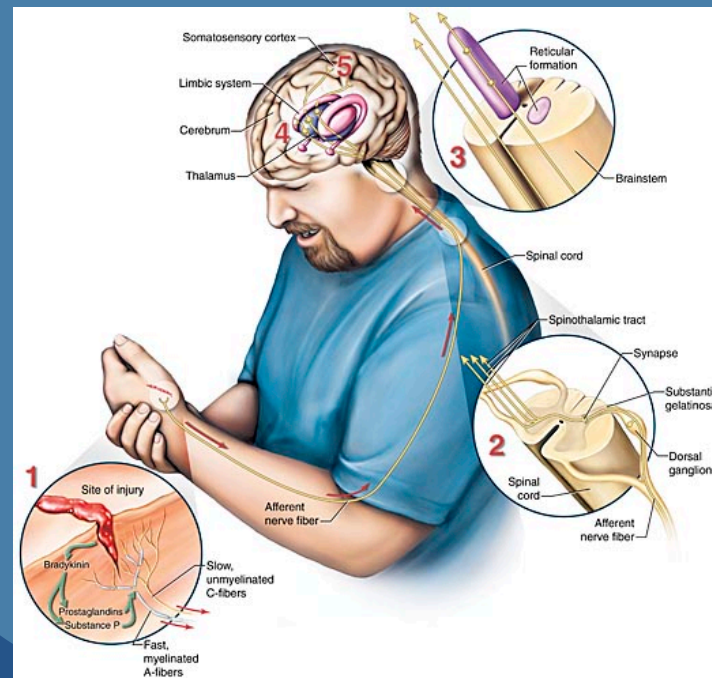


Bild från Olaf Gräbel

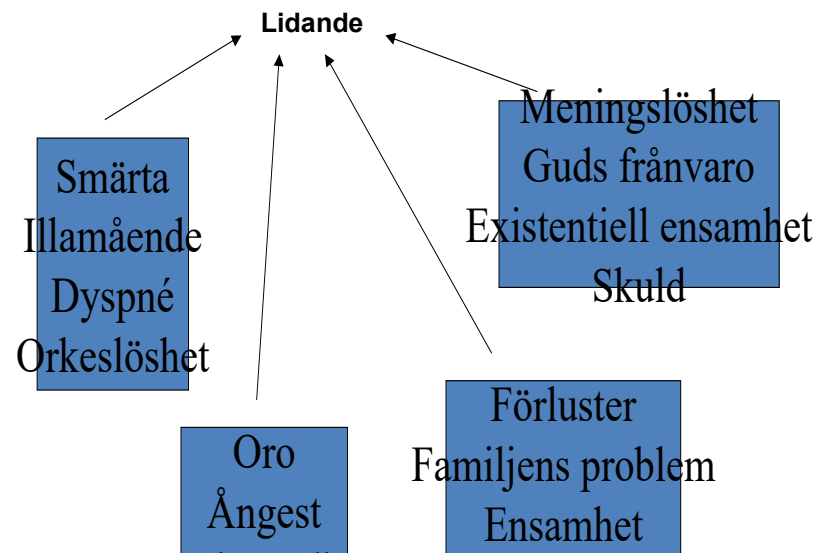
SMÄRTA

Indelning utifrån etiologi,
smärtmekanism, duration

Akut smärta
Långvarig smärta
Cancerrelaterad
smärta

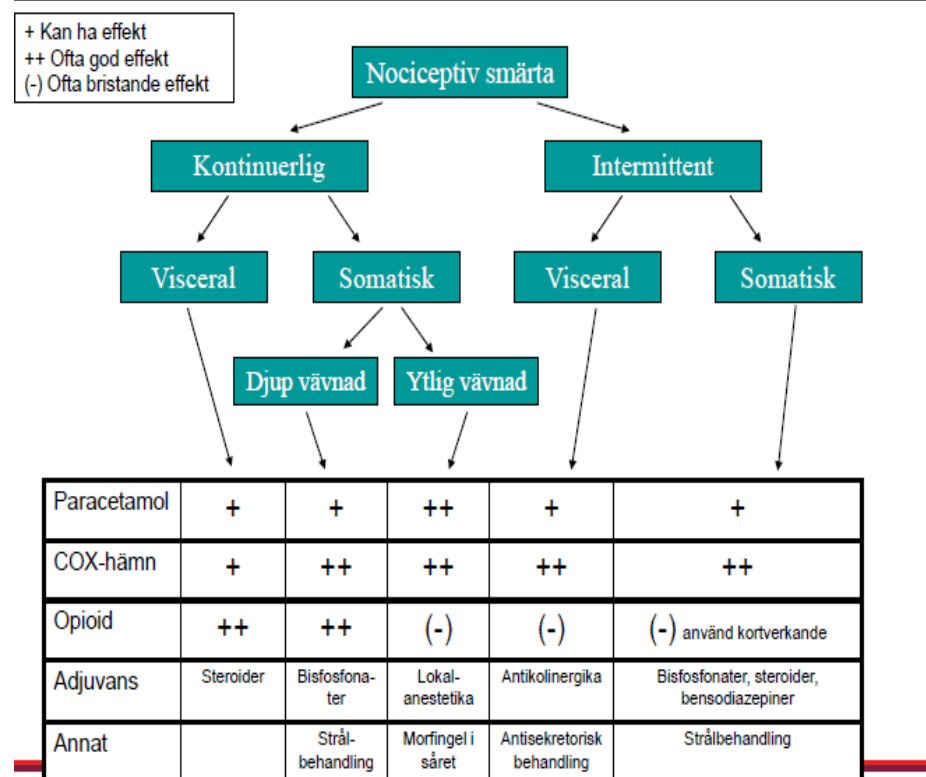
Bio
Psyko
Social
modell

Nociceptiv
Neuropatisk
Nociplastisk



Varför klassificera smärta?

- Smärtanalys är grunden till framgångsrik smärtbehandling!
- Olika smärttyper kräver olika behandling
- Kunna förklara för patienten varför olika smärtlindringsmetoder hjälper



Farmakologisk smärtbehandling i livets slutskede. LMV 2010 (21) 6:14-50

Nociceptiv somatisk smärta

Hög täthet av nociceptorer

Reagerar på

- fysiska
- termiska
- kemiska stimuli

- **Ytlig smärta**

- *Slemhinna, hud*

- **Djup smärta**

- *Muskler, Fascia, Leder, Skelett*



Nociceptiv visceral smärta

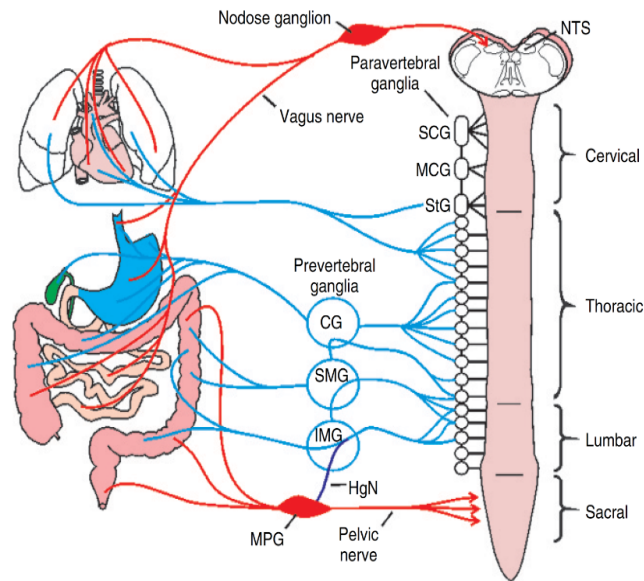


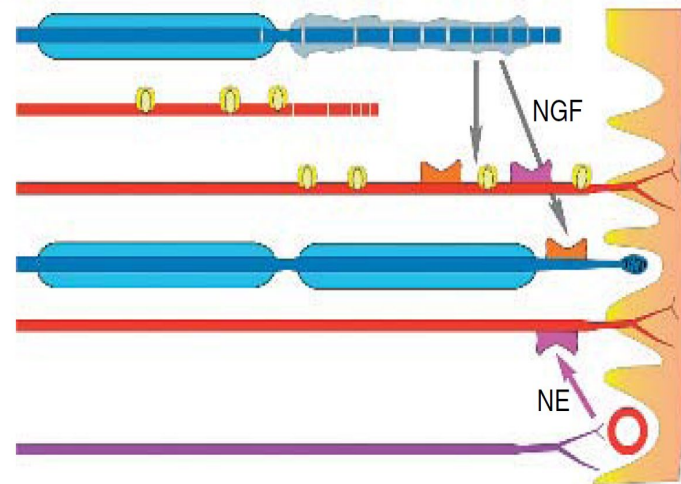
Figure 1 Cartoon illustrating innervation of the viscera. The vagus nerve innervates organs in the thoracic and abdominal cavities. Visceral afferent nerves that terminate in the spinal cord also innervate organs in the thoracic and abdominal cavities as well as those in the pelvic floor, including the genitalia (not shown). The cell bodies of vagal sensory neurons are contained in the nodose and jugular (not shown) ganglia with central terminations bilaterally in the nucleus tractus solitarius (NTS). The cell bodies of spinal visceral sensory neurons are contained in dorsal root ganglia interposed between the paravertebral ganglia (the sympathetic chain) and the spinal cord and are not illustrated in this cartoon. CG, coeliac ganglion; HgN, hypogastric nerve; IMG and SMG, inferior and superior mesenteric ganglia, respectively; MPG, major pelvic ganglion. SCG, superior cervical ganglia; MCG, middle cervical ganglia; StG, stellate cervical ganglia.

- Låg täthet av receptorer
 - DISTENSION
 - INFLAMMATION
 - ISCHEMI
- Diffus, svårlokaliserad
- REFERERAD SMÄRTA
- Signaler från viscera fortleds via sympatiska nervsystemet till ryggmärg, konvergerar med sensoriska signaler från huden

Neuropatisk smärta

- Definition; **smärta på grund av skada eller dysfunktion i nervsystemet**
- Många olika etiologier:
 - Smärtsam diabetes polyneuropati
 - Postherpetisk neuralgi
 - Posttraumatisk neuralgi
 - Spinala skador
 - Post stroke smärta
 - Komponent i kronisk ryggsmärta etc...

- α -adrenoceptor
- TRPV1 receptor
- Na channel



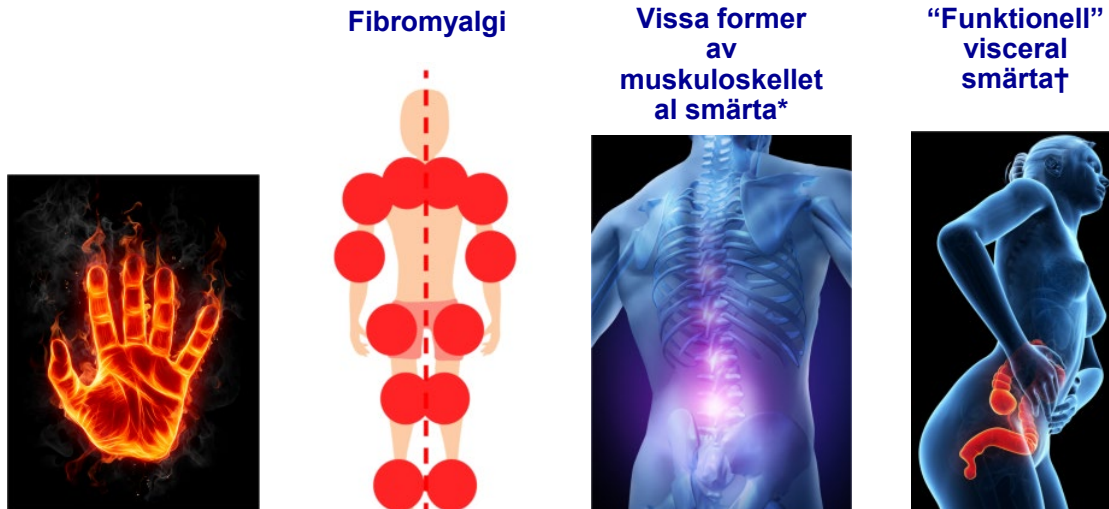
Perifera förändringar efter partiell nervskada. Man ser skador och degeneration (övre två axonen) medans andra är intakta. Lesionen triggas uttryck av receptorer såsom Na och TRPV1 och adreno-receptorer. Detta kan ligga bakom perifer sensitisering vid nervskada.

(Baron 2009)

SMÄRTTYPER	URSPRUNG	KLINISKA KARAKTÄRISTIKA
<i>Inflammatorisk somatisk</i>		
Ytlig	Hud, slemhinna	Vällokaliserad, intensiv, palpationsömhet, sekundär hyperalgesi, rörelserelation
Djup	Muskler, fascination, senor, skelett	Vällokaliserad, intensiv, dov, palpationsömhet, radierande, refererad, aktivitetsrelaterad
<i>Inflammatorisk visceral</i>		
Kontinuerlig	Viss visceral vävnad, organkapslar, mesenterium	Djup, svårlokaliserad, autonoma och somatiska reflexer, refererad smärta
Intermittent	Intestinal/urogenital obstruktion eller spasm	Spontan intervall-noter, hög intensitet, refererad smärta
<i>Neuropatisk</i>		
Kontinuerlig o/e intermittent	Perifer nerv, plexus, nervrot, CNS	Utstrålning med neuroanatomisk korrelerbar utbredning, känsleförändringar, neurologiska bortfall

När ska **nociplastisk smärta** användas

- Termen är tänkt för klinisk användning för patienter med smärta och **hypersensitivitet** med kliniska och psykofysiska fynd tydande på förändrad nociceptiv funktion
- Typiska patientgrupper är:



* t.ex. vissa former av ospecifik ländryggsmärta, † t.ex. irritable bowel syndrome, irritable blåsa

Kosek, Cohen et al. Pain 2016;157:1382-86

Farmakologisk smärtlindring

Nociceptiv smärta

paracetamol

coxhämmare

opioider

tramadol*

SNRI?

Neuropatisk smärta

amitryptilin

SNRI

gabapentin

pregabalin

tramadol*

opioider?

Topikalt: lidokain,
kapsaicin

Nociplastisk smärta

amitryptilin

SNRI

gabapentin

pregabalin

tramadol*

* Amerikansk rek

Smärta och cancer

- Vanligt symtom
- Oftast orsak till läkarbesök
- Både prevalens och svårighetsgrad av cancersmärta har minskat
 - Under behandling 47%
 - Efter behandling 36%
- Vid metasterad cancer har >50% medelsvår eller svår smärta
 - *Pain Prevalence During Cancer Treatment: A Systematic Review and Meta-Analysis. Margaux Evenepoel et al. Journal of Pain and Symptom Management, Vol. 63 No. 3 March 2022*
 - *Update on Prevalence of Pain in Patients with Cancer 2022: A Systematic Literature Review and Meta-Analysis. Snijders et al. Cancers 2023, 15, 591*

Cancer, lite statistik

- 68 810 nya fall/år (2021)
- 5-års överlevnad har ökat från 35% (1980) till **77%** (2020) för män
- 5-års överlevnad har ökat från ca 50% (1980) till **75%** (2020) för kvinnor
- 10-års överlevnad ca **70%**(2020)
- Antal dödsfall 23 070/ år (2021) (totalt ca 90 000)
- <80 åå vanligaste dödsorsak
- lungcancer orsakar flest dödsfall

Orsaker till smärta hos patienter med cancer/canceröverlevare

Tumörrelaterad

Behandlingsrelaterad

Indirekt tumör relaterad

Icke-tumörrelaterad

- paramaligna smärtor
- infektion, tex herpes
- trycksår, DVT

Akuta smärtilstånd relaterat till cancer

- Blödning i tumören, tex hepatocellulär cancer
- Patologiska frakturer
- Akut ryggmärgskompression pga metastaser
- Obstruktion: gallvägar, uretär, tarm
- Vena cava superior obstruktion
- Smärta pga trombos

Orsaker till smärta hos patienter med cancer/canceröverlevare

Tumörrelaterad

- **Direkteffekt**
- Metastaser
- Kompression/infiltration av nervsystemet

Indirekt tumör relaterad

- paramaligna smärtor
- infektion, tex herpes
- trycksår, DVT

Behandlingsrelaterad

- Relaterad till kirurgi
- Procedursmärta
- Smärta efter antitumoral behandling
- Strålningsrelaterad
- Läkemedelsrelaterad, OIH

Icke-tumörrelaterad

Tumörrelaterad smärta direkt effekt

- **Tidigare hypotes:**
- smärta orsakas av tumörens tryck på omgivande vävnad.
- **NU:**
- inflammatoriska mediatorer produceras **både av cancerceller och omgivande vävnad** i ett komplext samspel.

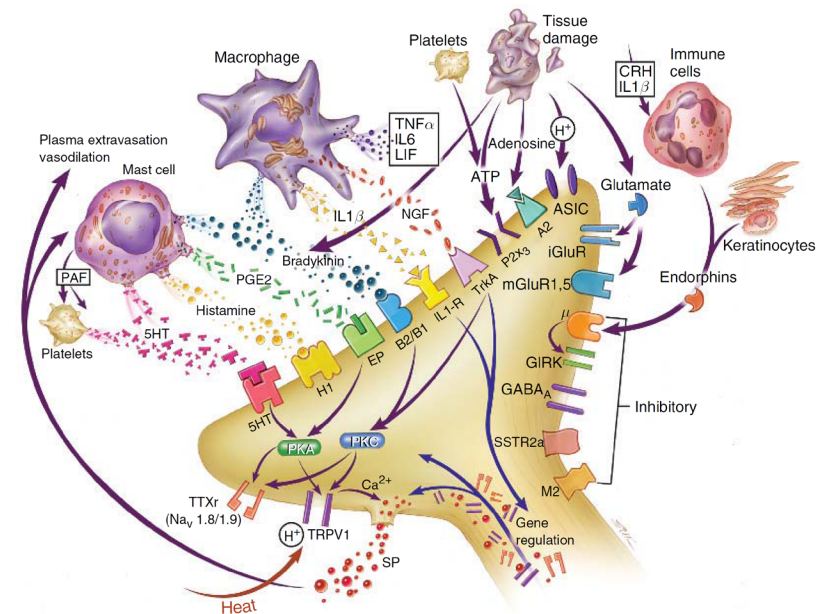


figure 13 Inflammatory mediators act on specific receptors located at the nociceptor terminals. Artwork by Ian suk, Johns Hopkins University. Reproduced from Meyer, R. A., Ringkamp, R., Campbell, J. N., and Raja, S. N. 2005. Peripheral Mechanisms of Cutaneous Nociception. In: Wall and Melzack's Textbook of Pain, 5 edn. (ed. M. K. S. McMahon), pp. 3-34. Elsevier.

Orsaker till smärta hos patienter med cancer/canceröverlevare

Tumörrelaterad

- Direkteffekt
- **Metastaser**
- Kompression/infiltration av nervsystemet

Indirekt tumör relaterad

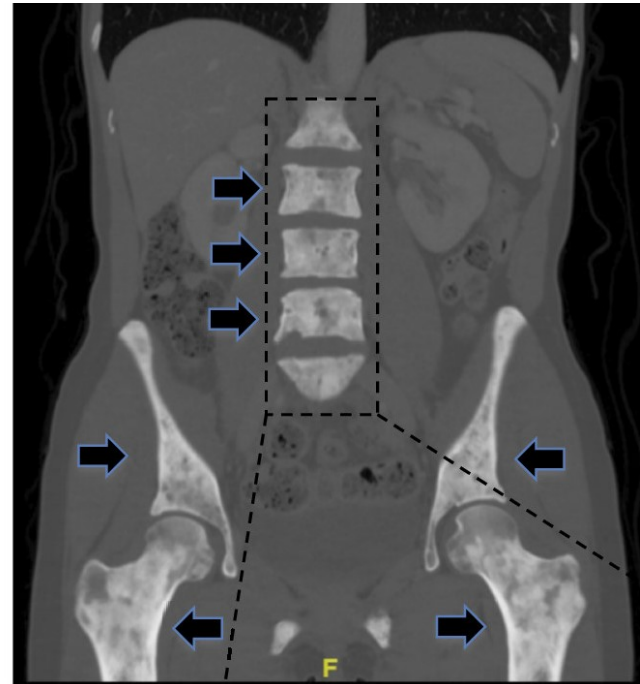
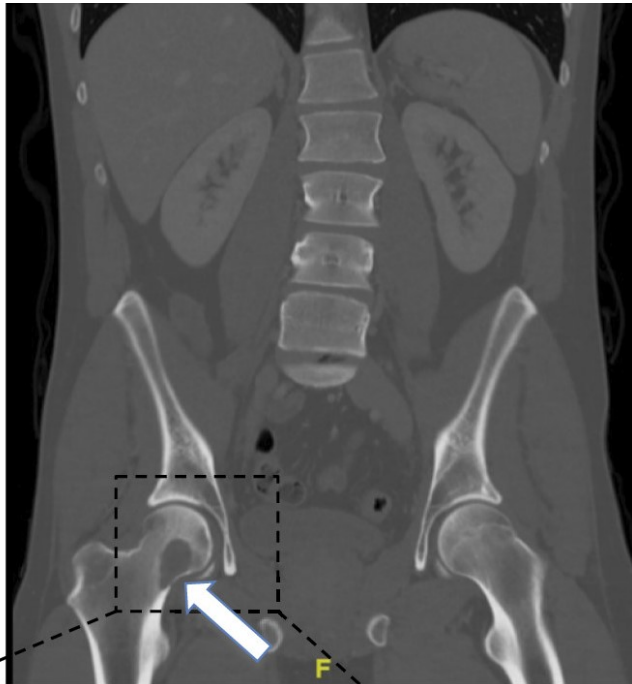
- paramaligna smärtor
- infektion, tex herpes
- trycksår, DVT

Behandlingsrelaterad

- Relaterad till kirurgi
- Procedursmärta
- Smärta efter antitumoral behandling
- Strålningsrelaterad
- Läkemedelsrelaterad, OIH

Icke-tumörrelaterad

Skelettmetastaser

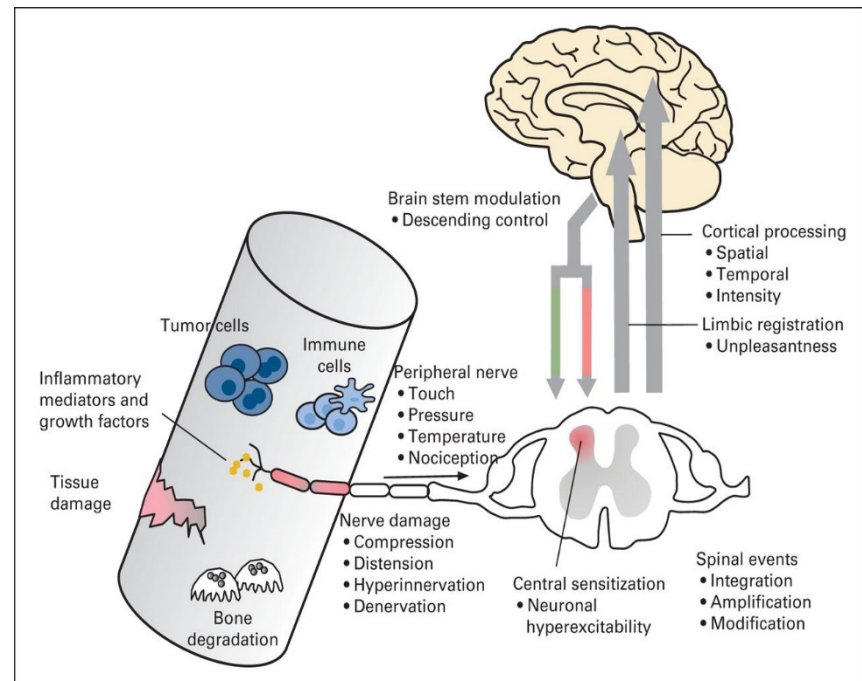


Patterns of bone metastases from solid tumors ranging from mostly destructive (osteolytic) to mostly bone forming (osteoblastic). Bone metastasis: mechanisms, therapies, and biomarkers [P. Clézardin](#). *Physiol review* 2021

Skelettsmärta

- NOCICEPTIV KOMPONENT
- Direkteffekt
- Benförstörande osteoklaster
- Mekanisk destabilisering/frakturer

- NEUROPATISK KOMPONENT
- Tumörcellens växt skadar och förstör distala nervändar
- Nervsprouting



Skelettmetastaser

Cancerinduced bone pain CIBP

- “It is now well accepted that bone pain, once established, has both inflammatory and neuropathic components” Overview of cancer pain syndromes, UpToDate 2022
- Dov, konstant bakgrundssmärta
- Spontana smärtepisoder, sk flare-ups
- Rörelserelaterad smärta

CIBP behandling

COX-hämning

- Strålbehandling
 - Hormonbehandling
 - **Antiepileptika**
 - **TCA/SNRI**
 - Opioider
 - Ffa mot dov bakgrundssmärta
- Bisfosfonater
 - Monoklonal antikropp mot RANKL
 - TENS
 - Palliativ cytostatika
 - Stabiliserande kirurgi
 - Radioaktiva isotoper

Orsaker till smärta hos patienter med cancer/canceröverlevare

Tumörrelaterad

- Direkteffekt
- Metastaser
- Kompression/infiltration av nervsystemet

Indirekt tumör relaterad - paramaligna smärtor

- infektion, tex herpes
- trycksår, DVT

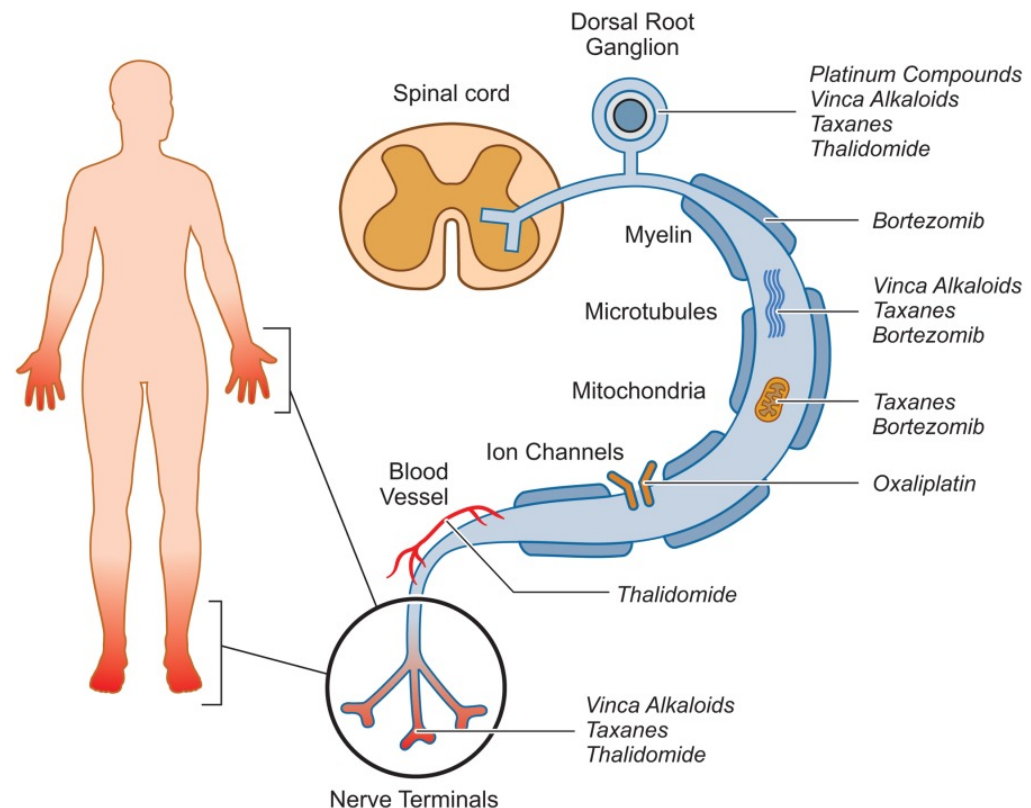
Behandlingsrelaterad

- Relaterad till kirurgi
- Procedursmärta
- **Smärta efter antitumoral behandling**
- strålningsrelaterad

Icke-tumörrelaterad

Chemotherapy-induced peripheral neurotoxicity

- **Cytostatikautlöst nervsmärta**
- Kan debutera både i akut och i sent skede
- - efter 1 månad 68%
- - efter 3 månader 60%
- - efter 6 månader 30%
- Ökande problem hos canceröverlevare



CA: A Cancer Journal for Clinicians, Volume: 63, Issue: 6, Pages: 419-437,
First published: 11 November 2013, DOI: (10.3322/caac.21204)

CIPN behandling

- ICKE-FARMAKOLOGISK BEHANDLING
- TENS
- Akupunktur
- Fysisk aktivitet
 - God evidens mot artralgi efter behandling med aromatashämmare
- SCS
- FARMAKOLOGISK BEH
- Duloxetine
- ASCO:TCA (nortriptylin), gabapentin, pregabalin samt topikal gel med amitriptylin, ketamin och baklofen är inkonklusiva,
- Tramadol, Palexia, buprenorfin? metadon?

C. Loprinzi et al. Prevention and Management of Chemotherapy-Induced Peripheral Neuropathy in Survivors of Adult Cancers: ASCO Guideline Update. J Clin Oncol 2020. 38:3325-3348

Hur välja behandling?



?Att fundera över avseende smärtmekanismer?

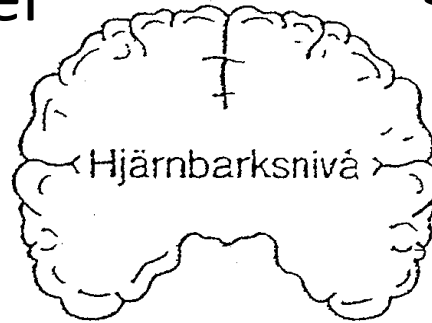
- Förekommer nociplastisk smärta vid cancer relaterad smärta?
- Vad vet vi skiljer cancersmärta från inflammatorisk nociceptiv och neuropatisk smärta?
 - Increased innervation of tissue
 - Breakdown of bone
 - Compression and invasion of nerves by tumor cells
 - Distention and denervation of sensory fibers or neurons

Icke-farmakologisk behandling

- Psykosociala faktorer
 - Stress, massage, akupunktur
 - Education, skill training, minska katastrofiering
 - Avslappning, KBT
- Fysisk aktivitet
 - Konditionsträning 40 min, 3 ggr/vecka
 - Intensitet 50-80% av hjärtmax
 - Muskelstärkande aktivitet

Smärtökande faktorer

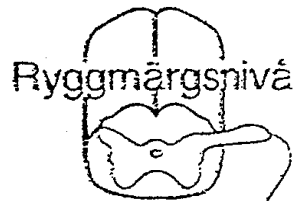
Oro, ångest, rädsla
depression, trötthet
negativ förväntan mm



Minskad sensorisk aktivering
inaktivitet, lägre endorfin
produktion



Sensitisering, dvs
ökad känslighet och
spridning



Sensitisering
fler receptorer signalerar

Perifer nivå

Smärthämmande faktorer

Lugn, förströan, glädje
suggestion, positiv förväntan
opioider, muskelarbete, KBT

Muskelarbete, lågfrekvent TENS
antidepressiva, akupunktur
opioider, klonidin

Värme, kyla, massage,
vibration, högfrekvent TENS
opioider, lokalanestetika,
Muskelarbete, NMDA-block

Lokalbedövning
NSAID, paracetamol

Opioidbehandling

Opioider ger bra smärtlindring till 80%

- ***there is a shocking lack of evidence to support clinical practice.***
- Alla opioider har likvärdig effekt
 - Individuella variationer, biverkningar
 - Mercadante 2010, Yu 2014, Riley 2014, Kamboj 2014. WHO STEP III opioid of first choice
- Nociceptiv kontinuerlig visceral smärta,
- Djup somatisk smärta



Buprenorfin

- MOR (μ -opioidreceptor-agonist)
- Analgesi: full MOR-agonist
- Andningsdepression: Partiell MOR-agonist
 - takeffekt för andningsdepression men inte för smärta
- Verkar ha samma effekt som fentanyl vid cancersmärta
- Lämpligt vid njursvikt
- Minskad risk för toleransutveckling jfr fentanyl
- Stabil opioiddos när plåsterbehandling inleds

Ahn JS, Lin J, Ogawa S et al. Transdermal buprenorphine and fentanyl patches in cancer pain: a network systematic review. *J Pain Res* 2017;10:1963-1972

Buprenorfin sublinguallt

- Temgesic[®] 0,2 mg \approx 5 mg oxykodon po
- Temgesic[®] 0,4 mg \approx 10 mg oxykodon po
 - (motsvarar 10 mg morfin im enl FASS)
- Analgetisk effekt insätter efter 30 min
- Duration 6-8 timmar
- App: konverteringsguiden

Tapentadol

- MOR + NRI
- Indikation: neuropatisk smärta
- evidens
 - Non inferiority morfin/oxykodon
- 50 mg tapentadol = 10 mg oxykodon
 - Wiffen PJ, Derry S, Naessens K, Bell RF. Oral tapentadol for cancer pain. Cochrane Database Syst Rev 2015;9:CD011460
 - Kress and Coluzzi. Tapentadol in the management of cancer pain: current evidence and future perspectives. Journal of Pain Research 2019;12 1553-1560

Klonidin, α_2 adrenoceptor agonist

Klonidin är ett sympatikusdämpande medel med central verkan

- verkar på alfa-2-receptorer i locus coeruleus, en noradrenerg kärna i hjärnstammen
- verkar i synapsen mellan afferenta spinala neuron 1 och 2 i ryggmärgen som leder till smärtinhibition.

Effekten är analgetisk, ångestdämpande, stressreducerande och potentierar opioidernas analgetiska egenskaper

- Smärtlindring utan påverkan andningscentrum
- Minskar opioidrelaterade biverkningar
- Rörelserelaterad smärta, minskar sympatiskt stresspåslag

Clonidine Catapresan®

- Inj.150 µg/ml,sc/iv, maxdos 600 µg/dygn
- Tabl 75 µg x 3-4, maxdos 600 µg/dygn
- Mixtur Klonidin APL 20µg/ml
 - Peroral biotillgänglighet 95%
- Spinalt IDA
- Plåster Catapres®
- Nackdel licensprep
- Biverkan: yrsel, sedering, lägre blodtryck

Take Home message

- **Smärtanalys** är grunden till all smärtbehandling även vid cancerrelaterad smärta.
- Skräddarsy behandling efter smärtmekanism
- Basbehandling vid skelettmetastas är Cox-hämning.
- Använd opioider utifrån smärtmekanism
- **Viktigt att ta hänsyn till förväntad överlevnad vid beslut om behandling.**

The meaning of life



“Try and be nice to people, avoid eating fat, read a good book every now and then, get some walking in, and try and live together in peace and harmony with people of all creeds and nations”

Referenslista

- Wiffen et al (2017) Opioids for cancer pain-an overview of Cochrane reviews. *Cochrane Database of Systematic Reviews*
- Paice JA, Bell R, Kalso E. Soyannwo O (2010). Cancer pain: from molecules to suffering. *IASP eBooks*
- Läkemedelsverkets behandlingsrekommendation (6) 2010. *Smärtlindring i livets slutskede*
- Van den Beuken-van Everdingen et al (2016). Pharmacological treatment of pain in cancer patients: the roll of adjunct analgesics, a systemativ review. *Pain Practise 17(3), s 409-419*
- Ballantyne J (2017) Opioids for the treatment of chronic pain: mistakes made, lessons learned, and future directions. *Anestesi & Analgesi. 125(5), s 1769-1778*
- Werner M, Bäckryd E. Akut och cancerrelaterad smärta. Smärtmedicin vol 1. *Liber 2019*
- Falk S, Dickenson A. Pain and Nociception: Mechanism of Cancer-Induced Bone Pain. *J Clin Oncol 32:1647-1654. 2014*
- Renata Zajackowska et al. Bone Pain in Cancer Patients: Mechanisms and Current Treatment. *Int.J Mol.Sci. 2019, 20, 6047*
- Arem et al. Exercise adherence on a randomized trial of exercise on aromatase inhibitor arthralgias in brest cancer survivors. HOPE-study. *J Pain Symptom Manage 52:548-559, 2016*
- Gupta A et al. Management of Aromatase Inhibitor-Induced Musculoskeletal Symptoms. *JCO Oncol Pract 16:733-739. 2020*