



ΤΜΗΜΑ ΙΑΤΡΙΚΗΣ  
ΣΧΟΛΗ ΕΠΙΣΤΗΜΩΝ ΥΓΕΙΑΣ  
ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΘΕΣΣΑΛΙΑΣ  
ΠΡΟΓΡΑΜΜΑ ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΩΝ ΣΠΟΥΔΩΝ  
«ΑΛΓΟΛΟΓΙΑ ΚΑΙ ΑΝΑΚΟΥΦΙΣΤΙΚΗ/ΠΑΡΗΓΟΡΙΚΗ ΦΡΟΝΤΙΔΑ»  
ΔΙΕΥΘΥΝΤΡΙΑ: ΚΑΘΗΓΗΤΡΙΑ ΕΛΕΝΗ Μ. ΑΡΝΑΟΥΤΟΓΛΟΥ



## *Μεταπτυχιακή Διπλωματική Εργασία*

*"Η επίπτωση του νευροπαθητικού πόνου σε ασθενείς με τοπικό  
καρκίνο του προστάτη και η συσχέτισή του με την περινευρική  
διήθηση"*

**Ιφιγένεια Γιώτη**

Ειδικευόμενη Ακτινοθεραπευτικής Ογκολογίας

Υπεβλήθη για την εκπλήρωση μέρους των

απαιτήσεων για την απόκτηση του

Διπλώματος Μεταπτυχιακών Σπουδών

*«Αλγολογία και Ανακουφιστική/Παρηγορική Φροντίδα»*

Λάρισα, 2025

**Επιβλέπουσα:** Αρέθα Διαμάντω, Αναπληρώτρια Καθηγήτρια Αναισθησιολογίας, Ιατρική Σχολή, Πανεπιστήμιο Πατρών.

**Τριμελής Εξεταστική Επιτροπή:**

1. Αρέθα Διαμάντω, Αναπληρώτρια Καθηγήτρια Αναισθησιολογίας, Τμήμα Ιατρικής, Πανεπιστήμιο Πατρών.
2. Αρναούτογλου Ελένη, Καθηγήτρια Αναισθησιολογίας, Τμήμα Ιατρικής, Πανεπιστήμιο Θεσσαλίας.
3. Σπυροπούλου Δέσποινα, Επίκουρη Καθηγήτρια Ακτινοθεραπευτικής Ογκολογίας, Τμήμα Ιατρικής, Πανεπιστήμιο Πατρών.

**Αναπληρωματικό μέλος:**

Μπουζιά Αικατερίνη, Επιμελήτρια Α΄ Αναισθησιολόγος – Εντατικολόγος, Πανεπιστημιακό Νοσοκομείο Λάρισας.

**Τίτλος εργασίας στα αγγλικά:** Prevalence of neuropathic pain in patients with local prostate cancer and its correlation with perineural invasion.

### **ΕΥΧΑΡΙΣΤΙΕΣ**

Θα ήθελα να ευχαριστήσω θερμά την επιβλέπουσα της διπλωματικής εργασίας μου, κα. Αρέθα Διαμάντω. Η επιστημονική καθοδήγηση, η βοήθεια, η συνεργασία, καθώς και η στήριξη που μου προσέφερε, αποτέλεσε αρωγό στη διεκπεραίωση αυτής της εργασίας.

Επιπλέον, θα ήθελα να ευχαριστήσω την καθηγήτρια του τμήματός μου, κα Σπυροπούλου Δέσποινα. Η υποστήριξη και νουθεσία της, καθώς και η δυνατότητα που μου προσέφερε να παρίσταμαι στα μαθήματα του μεταπτυχιακού, παρόλες τις μεγάλες ανάγκες του τμήματός μας, αποτέλεσε καίριο παράγοντα στο να φέρω εις πέρας αυτό το μεταπτυχιακό.

Ακόμη, θα ήθελα να ευχαριστήσω την κυρία Αρναούτογλου, καθώς και όλους τους καθηγητές αυτού του μεταπτυχιακού. Ξεκίνησα να το παρακολουθώ για να αποκτήσω κάποιες αρχικές γνώσεις πάνω στο αντικείμενο της αλγοριθμικής και ανακουφιστικής φροντίδας. Τελικά, θεωρώ ότι απέκτησα γνώσεις, ηθικές αξίες, νέες πρακτικές και μια δίψα για περαιτέρω αναζήτηση.

Τέλος, θα ήθελα να ευχαριστήσω την οικογένειά μου για την κατανόηση και τη στήριξη σε όλες μου τις απουσίες από κοντά τους.

## Περίληψη

**Εισαγωγή – Σκοπός:** Ο νευροπαθητικός πόνος διαταράσσει σημαντικά την ποιότητα ζωής των ασθενών, και ειδικά των καρκινοπαθών. Στον καρκίνο του προστάτη, όπου κατά το πλείστον η πρόγνωση είναι πολύ καλή, είναι αναγκαία η έγκαιρη διάγνωση και αντιμετώπιση του πόνου, προκειμένου οι ασθενείς να ζουν μια καλή ζωή, αλλά και να μην οδηγηθούν, λόγω του άλγους, σε αποφυγή θεραπειών που είναι απαραίτητες για την καταπολέμηση της νόσου τους. Σκοπός της μελέτης μας ήταν να διερευνηθεί η επίπτωση του νευροπαθητικού πόνου σε ασθενείς με τοπικό καρκίνο του προστάτη και να συσχετισθεί η παρουσία του νευροπαθητικού πόνου με τη συνύπαρξη περινευρικής διήθησης.

**Μέθοδος – Υλικό:** Η έρευνά μας αποτελεί αναδρομική μελέτη σειράς. Συμπεριλήφθηκαν 60 ασθενείς που επισκέφθηκαν το τμήμα Ακτινοθεραπευτικής Ογκολογίας του Πανεπιστημιακού Γενικού Νοσοκομείου Πατρών από το Δεκέμβριο 2024 έως τον Απρίλιο 2025 προς εκτίμηση για πιθανή διενέργεια ακτινοθεραπείας. Οι ασθενείς χωρίστηκαν σε δύο ομάδες. 30 από αυτούς εμφάνιζαν περινευρική διήθηση στο παθολογοανατομικό δείγμα της βιοψίας τους, ενώ οι υπόλοιποι 30 όχι. Η αξιολόγηση του πόνου διενεργήθηκε με το ερωτηματολόγιο painDETECT (pD-q) και επιπλέον συλλέχθηκαν πληροφορίες για συννοσηρότητες και παράγοντες κινδύνου.

**Αποτελέσματα:** Από τους 60 ασθενείς, 37 (61.66%) εμφάνιζαν πόνο (αλγαισθητικό ή νευροπαθητικό), ενώ 7 (11.66%) εμφάνιζαν νευροπαθητικό πόνο. Και οι 7 ασθενείς με νευροπαθητικό πόνο παρουσίαζαν περινευρική διήθηση στη βιοψία τους. Η παρουσία αλγαισθητικού πόνου δεν παρουσίαζε στατιστικά σημαντική διαφορά ανάμεσα στις δύο ομάδες. Οι ασθενείς με περινευρική διήθηση παρουσίαζαν σημαντικά υψηλότερες τιμές pD-q στην αξιολόγησή τους. Η απουσία αρτηριακής υπέρτασης συνδέθηκε στατιστικά σημαντικά με την εμφάνιση πόνου. Οι υπόλοιποι παράγοντες κινδύνου που μελετήθηκαν δε συσχετίστηκαν με υψηλότερο κίνδυνο εμφάνισης πόνου.

**Συμπέρασμα:** Οι ασθενείς με καρκίνο του προστάτη εμφανίζουν αλγαισθητικό και νευροπαθητικό πόνο, ιδιαιτέρως όταν συνυπάρχει περινευρική διήθηση. Είναι άκρως σημαντική η έγκαιρη διάγνωση και θεραπεία τους, για τη βελτίωση της ποιότητας ζωής τους.

**Λέξεις – Κλειδιά:** Νευροπαθητικός πόνος, Καρκινικός πόνος, Περινευρική διήθηση, Καρκίνος του Προστάτη

## **Abstract**

**Introduction – Aim:** Neuropathic pain significantly disrupts the quality of life of patients, especially cancer patients. In prostate cancer, which has a very good prognosis in most patients, it is imperative that early diagnosis and treatment of pain occurs promptly in the course of the disease. This is important for patients to live a good life, but also, to not avoid treatments due to pain, that are necessary for them to combat their disease. The aim of our study was to investigate the prevalence of neuropathic pain in patients with local prostate cancer and correlate the presence of neuropathic pain with the presence of perineural invasion.

**Materials and Methods:** This is a retrospective series study. 60 patients who visited the Radiation Oncology Department of the University General Hospital of Patras from December 2024 to April 2025 and were assessed for radiotherapy, were included. The patients were divided into two groups. 30 of them had perineural invasion in their biopsy specimen, while the remaining 30 did not. Pain assessment was performed with the painDETECT questionnaire (pD-q) and information on comorbidities and risk factors was also collected.

**Results:** Of the 60 patients, 37 (61.66%) had pain (nociceptive or neuropathic), while 7 (11.66%) had neuropathic pain. All 7 patients with neuropathic pain had perineural infiltration in their biopsy specimen. The presence of nociceptive pain did not show a statistically significant difference between the two groups. Patients with perineural infiltration had significantly higher pD-q values in their evaluation. The absence of arterial hypertension was associated with the occurrence of pain with statistical significance. The remaining risk factors which were studied were not associated with a higher risk of pain.

**Conclusion:** Prostate cancer patients experience nociceptive and neuropathic pain, particularly when their biopsy specimen indicates perineural infiltration. Early diagnosis and treatment are essential to improve their quality of life.

**Keywords:** Neuropathic pain, Cancer pain, Perineural invasion, Perineural infiltration, Prostate cancer.

## Πίνακας Περιεχομένων

|                                                   |           |
|---------------------------------------------------|-----------|
| Γενικό μέρος.....                                 | 8         |
| <b>Κεφάλαιο 1 Εισαγωγή.....</b>                   | <b>8</b>  |
| 1.1 Περιγραφή Νόσου – Καρκίνος του Προστάτη.....  | 8         |
| 1.2 Περιγραφή Νόσου – Περινευρική Διήθηση.....    | 17        |
| 1.3 Περιγραφή Νόσου – Πόνος .....                 | 19        |
| Ειδικό μέρος (κλινική μελέτη).....                | 37        |
| <b>Κεφάλαιο 2 Μεθοδολογία / Methods.....</b>      | <b>37</b> |
| 2.1 Στόχος έρευνας.....                           | 37        |
| 2.2 Κριτήρια ένταξης και αποκλεισμού ασθενών..... | 38        |
| 2.3 Σχεδιασμός.....                               | 38        |
| 2.4 Στατιστική ανάλυση.....                       | 42        |
| <b>Κεφάλαιο 3 Αποτελέσματα.....</b>               | <b>43</b> |
| <b>Κεφάλαιο 4 Συζήτηση.....</b>                   | <b>48</b> |
| <b>Κεφάλαιο 5 Συμπεράσματα.....</b>               | <b>50</b> |
| <b>Βιβλιογραφικές Αναφορές.....</b>               | <b>51</b> |



## Γενικό Μέρος

### Κεφάλαιο 1 Εισαγωγή

#### 1.1 Περιγραφή Νόσου – Καρκίνος του Προστάτη

##### Επιδημιολογία

Ο καρκίνος του προστάτη αποτελεί έναν από τους πιο κοινούς καρκίνους παγκοσμίως. Αφορά την κακοήθεια που διαγιγνώσκεται πιο συχνά σε πάνω από 50% των χωρών του κόσμου<sup>1</sup> (112 στις 185). Σύμφωνα με το Εθνικό Ινστιτούτο Καρκίνου<sup>2</sup> (National Cancer Institute – NIH), εκτιμώνται 299,010 νέες διαγνώσεις το 2024 στην Αμερική, αριθμός που αντιστοιχεί στο 14,9% όλων των νέων περιπτώσεων καρκίνου. Επιπλέον, εκτιμώνται 35,250 θάνατοι, με το αντίστοιχο ποσοστό να αφορά το 5,8% όλων των θανάτων από καρκίνο. Αναφέρεται, επίσης, πως το 12,8% των ανδρών θα διαγνωσθεί με καρκίνο του προστάτη κάποια στιγμή στη ζωή του, με βάση δεδομένα που έχουν εξαχθεί τις χρονιές 2018-2021, με τον αποκλεισμό του 2020 που οι διαγνώσεις έπεσαν κατακόρυφα λόγω της παγκόσμιας πλήξης του COVID. Η πενταετής επιβίωση, ωστόσο, των ασθενών που διαγιγνώσκονται με καρκίνο του προστάτη αγγίζει το 97,5%.

##### Παράγοντες Κινδύνου

Οι πιο σημαντικοί παράγοντες κινδύνου για την ανάπτυξη καρκίνου του προστάτη είναι η το ανδρικό φύλο, το θετικό οικογενειακό ιστορικό, η εθνικότητα, η παχυσαρκία, καθώς και η αύξηση της ηλικίας<sup>3</sup>, αν και ογκολογικά είναι γνωστό ότι οι καρκίνοι που πλήττουν νεότερους ανθρώπους τείνουν να είναι και πιο επιθετικοί<sup>4</sup>. Άνδρες με συγγενή πρώτου βαθμού που έχει νοσήσει από καρκίνο του προστάτη, εμφανίζουν διπλάσιο ρίσκο νόσησης σε σχέση με το γενικό πληθυσμό<sup>5</sup>. Ασθενείς με θετικό οικογενειακό ιστορικό τείνουν, επίσης, να εμφανίσουν πιο επιθετική κακοήθεια και σε πιο νεαρή ηλικία από τους γονείς τους<sup>5</sup>. Όσον αφορά την εθνικότητα, οι αφροαμερικάνοι τείνουν να εμφανίζουν διπλάσια πιθανότητα εμφάνισης καρκίνου του προστάτη από τους λευκούς, μεγαλύτερα επίπεδα PSA και εμφάνιση σε

νεαρότερη ηλικία<sup>6</sup>. Επιπλέον παράγοντες κινδύνου θεωρούνται το μεγάλο ύψος, η αρτηριακή υπέρταση, η καθιστική ζωή, η παρατεταμένη αύξηση των επιπέδων τεστοστερόνης<sup>7</sup> και η έκθεση στον πορτοκαλί παράγοντα<sup>8</sup>, που αποτελεί χημικό όπλο πολέμου. Οι αναστολείς της 5α ρεδουκτάσης (φιναστερίδη και ντουταστερίδη), μειώνουν τα επίπεδα του PSA, ωστόσο δεν επηρεάζουν το ρίσκο εμφάνισης της νόσου<sup>9</sup>. Όσον αφορά τη διαίτα, νεότερες μελέτες έχουν αναδείξει ότι ο καρκίνος του προστάτη συνδέεται τυπικά με τη «Δυτικού» τύπου διαίτα<sup>10</sup>, ενώ η «Μεσογειακού» τύπου διαίτα, πλούσια σε αντιοξειδωτικά, δύναται να μειώσει τον κίνδυνο ανάπτυξής του<sup>11</sup>. Σχετικά με τη φαρμακευτική αγωγή, μελέτες έχουν αναδείξει πιθανή προστατευτική δράση των στατινών<sup>12</sup>, της μετοφομίνης<sup>13</sup>, των μη στεροειδών αντιφλεγμονωδών και της ασπιρίνης<sup>14</sup>. Οι πολλαπλοί σεξουαλικοί σύντροφοι, καθώς και η έναρξη της σεξουαλικής δραστηριότητας σε μικρή ηλικία, μπορεί να σχετίζονται με αυξημένο κίνδυνο ανάπτυξης καρκίνου του προστάτη<sup>15</sup>. Λοιμώξεις με σύφιλη, γονόρροια ή χλαμύδια, φαίνεται πως αυξάνουν τον κίνδυνο<sup>16</sup>, ενώ η λοίμωξη από τον ιό HPV δεν έχει ακόμη συσχετιστεί με την ανάπτυξη καρκίνου του προστάτη<sup>17</sup>.

#### Παθοφυσιολογία

Συνήθως, ο καρκίνος του προστάτη ξεκινά από μία μετάλλαξη που συμβαίνει στα φυσιολογικά αδενικά κύτταρά του<sup>18</sup>. Για αυτό το λόγο, αποτελεί αδενοκαρκίνωμα. Πιο συχνά ξεκινά από την περιφερική ζώνη, που είναι και το σημείο που είναι εύκολα ψηλαφητό κατά τη δακτυλική εξέταση<sup>19</sup>. Τα καρκινικά κύτταρα πολλαπλασιάζονται και αρχικώς επεκτείνονται στο γειτονικό προστατικό ιστό, δημιουργώντας ένα οζίδιο. Χωρίς θεραπεία, τα καρκινικά κύτταρα δύναται να επεκταθούν και εκτός του αδένου (εξωπροστατική επέκταση) ή να παραμείνουν εντός του αδένου για δεκαετίες. Περαιτέρω επέκταση μπορεί να οδηγήσει πιο συχνά σε λεμφαδενικές ή οστικές μεταστάσεις.

#### Ιστοπαθολογία

Ιδιαίτερος σημαντικό στον καθορισμό του σταδίου ενός καρκίνου του προστάτη, αποτελεί το Gleason Score. Αναπτύχθηκε αρχικώς από τον παθολογοανατόμο Δρ. Donald Gleason το 1960<sup>20</sup>. Βασίζεται στη μικροσκοπική αρχιτεκτονική και οργάνωση των αδένων του προστάτη. Οι βαθμολογίες που λαμβάνει είναι από το 1 έως το 5, με το 1 να αποτελεί σχεδόν φυσιολογική οργάνωση, ενώ το 5 να αποτελεί πλήρη απώλεια οργάνωσης και παρουσία μόνο καρκινικών κυττάρων στο παθολογοανατομικό δείγμα<sup>21</sup>. Η μορφή του απαρτίζεται από 2 βαθμονομήσεις και ένα τελικό σκορ. Η βαθμονόμηση που ως πρότυπο κυριαρχεί μορφολογικά στο παθολογοανατομικό δείγμα τοποθετείται πρώτη, ενώ εκείνη που υπολείπεται τοποθετείται

δεύτερη. Το τελικό σκορ, αποτελεί το άθροισμα των δύο βαθμονομήσεων<sup>22</sup>. Για παράδειγμα, ένας ασθενής με Gleason score 7 (4+3), εμφανίζει κυρίαρχα το πρότυπο 4 στο παθολογοανατομικό δείγμα, λιγότερο το πρότυπο 3 και έχει τελικό σκορ 7. Όγκοι με Gleason score 6 ή λιγότερο, θεωρούνται χαμηλού βαθμού επιθετικότητας καρκινώματα, με σκορ 7 ενδιάμεσου βαθμού, ενώ με σκορ 8 ή περισσότερο υψηλού βαθμού επιθετικότητας καρκινώματα<sup>23</sup>. Το 2016, το Gleason score βαθμονομήθηκε εκ νέου, με βάση την κλινική εμπειρία των προηγούμενων ετών<sup>24</sup>. Στη βαθμολογική ομάδα 1 ανήκουν καρκινώματα με Gleason score  $\leq 6$ , που εμφανίζουν φυσιολογική αρχιτεκτονική αδενίων, ωστόσο με παρουσία καρκινικών κυττάρων. Στη βαθμολογική ομάδα 2 ανήκουν καρκινώματα με Gleason score 7 (3+4), που κατά κόρον εμφανίζουν φυσιολογική αρχιτεκτονική των αδενίων, στην ομάδα 3 ανήκουν όσα έχουν Gleason score 7 (4+3), που κατά κόρον εμφανίζουν διαταραγμένη αρχιτεκτονική των αδενίων, στην ομάδα 4 όσα έχουν Gleason score 8 (4+4), που δεν εμφανίζουν φυσιολογικά αδένια και τέλος στην ομάδα 5 με Gleason score 9 ή 10, που δεν παρουσιάζουν καμία διαμόρφωση αδενίων ή / και παρουσιάζουν νέκρωση.

Ωστόσο, παρά τη μεγάλη σημασία του Gleason score, αυτό δεν αποτελεί το μόνο παράγοντα που εξετάζεται στον καρκίνο του προστάτη. Άλλα σημαντικά στοιχεία του παθολογοανατομικού δείγματος, αποτελούν τα εξής<sup>25</sup>: παρουσία περινευρικής διήθησης, αυξημένη μιτωτική δραστηριότητα, απουσία βασικής στοιβάδας, μοτίβο διηθητικής αδενικής ανάπτυξης, άτυποι και αυξημένου μεγέθους κυτταρικοί πυρήνες με προεξέχοντα πυρήνια, παρουσία νευροενδοκρινικών κυττάρων, παρακείμενη υψηλού βαθμού ενδοεπιθηλιακή νεοπλασία του προστάτη, παρουσία ενδοαυλικών κρυσταλλοειδών, παρουσία ροζ άμορφων εκκρίσεων, αμφοφιλικό κυτταρόπλασμα, ενδοαυλική μπλε βλέννη, καθώς και μοτίβο μικρών οπών μεταξύ των κυττάρων (cribriform pattern). Επίσης, εξαιρετικά σημαντικό σε ένα παθολογοανατομικό δείγμα αποτελεί το ποσοστό του αδένα που έχει προσβληθεί από το καρκίνωμα. Τέλος, με βάση τα ανωτέρω, μετέπειτα γίνεται η ταξινόμηση TNM και με συνυπολογισμό του PSA, ανευρίσκεται το στάδιο της νόσου.

### Διάγνωση

Η διάγνωση πάντα πρέπει να ξεκινά από μία ολοκληρωμένη και περιεκτική λήψη ιστορικού. Ο καρκίνος του προστάτη στο αρχικό στάδιο είναι τυπικά ασυμπτωματικός. Όσο προοδεύει η νόσος μπορεί να προκαλέσει συμπτώματα παρόμοια με την καλοήγη υπερπλασία του προστάτη. Ορισμένα από αυτά δύναται να είναι η αδυναμία πλήρους κένωσης της κύστης κατά την ούρηση, συχνουρία, νυκτουρία, δυσκολία έναρξης ούρησης, δυσκολία διατήρησης

σταθερής ροής ούρησης, αιματουρία ή δυσουρία<sup>26</sup>. Κατά την πρόοδο της νόσου, ο ασθενής μπορεί να αναφέρει προβλήματα στύσης ή / και επίπονη εκσπερμάτιση<sup>27</sup>. Εκτός από τα συμπτώματα, σημαντική βάση κατά τη λήψη του ιστορικού δίνεται στην εθνικότητα, το οικογενειακό ιστορικό, το ατομικό αναμνηστικό (λήψη φαρμακευτικής αγωγής, παθήσεις, ιστορικό λοιμώξεων), τους περιβαλλοντικούς παράγοντες, την άσκηση, τη διαίτα, καθώς και τις σεξουαλικές πρακτικές.

Συνεχίζοντας, ακολουθεί η κλινική εξέταση. Η δακτυλική εξέταση αποτελεί χρόνια πρακτική, κατά την οποία δύναται να ανευρεθεί οζίδιο κατά την ψηλάφηση του προστάτη ή / και σκληρία. Πέραν αυτών, σε έμπειρους εξετάζοντες, η δακτυλική εξέταση μπορεί να αποκαλύψει ασυμμετρία ή διαταραχή συνοχής του αδένος. Ένας προστάτης αδένος που είναι σκληρός κατά τη δακτυλική εξέταση, συνήθως συσχετίζεται με τοπικά εκτεταμένη νόσο. Εκτός από τη δακτυλική, πρέπει να πραγματοποιείται και γενική εξέταση στον ασθενή, προς αποκλεισμό σημείων και συμπτωμάτων που σχετίζονται με μεταστατική νόσο.

Η πρώτη και πιο σημαντική εξέταση που θα ζητηθεί σε ασθενή με υποψία καρκινώματος στον προστάτη είναι η εξέταση του PSA. Το PSA είναι ένα ένζυμο που παράγεται από τα κυλινδρικά επιθηλιακά κύτταρα των προστατικών πόρων. Ο ρόλος του είναι να διασπά τις μεγάλες πρωτεΐνες του σπέρματος σε μικρότερα μόρια και με αυτό τον τρόπο να μειώνει το ιξώδες του σπέρματος και να βελτιώνει τη δραστηριότητα και κινητικότητα του<sup>28</sup>. Σήμερα είναι ευρέως γνωστό ότι υψηλές τιμές PSA σχετίζονται με καρκίνο του προστάτη, καθότι γνωρίζουμε πως και τα φυσιολογικά, αλλά και τα καρκινικά κύτταρα παράγουν PSA<sup>28</sup>. Ωστόσο, οι υψηλές τιμές PSA, δύναται να συσχετιστούν και με άλλες καταστάσεις, όπως τραύμα, φλεγμονή, χειρισμούς στην περιοχή του προστάτη (π.χ. κυστεοσκόπηση), λοίμωξη ή ακόμη και καλοήγη υπερπλασία. Ορισμένοι ουρολόγοι συνιστούν ολιγοήμερη αντιβιοτική αγωγή σε περιπτώσεις που το PSA είναι οριακώς αυξημένο (τιμές 4 έως 10 ng/dl) και μετέπειτα επανάληψη των εξετάσεων, χωρίς, ωστόσο, αυτή η πρακτική να είναι ευρέως διαδεδομένη<sup>29</sup>. Προκειμένου να γίνει περαιτέρω διερεύνηση ή βιοψία στον ασθενή, χρειάζονται τουλάχιστον δύο παθολογικά τεστ PSA ή μία θετική δακτυλική εξέταση<sup>30</sup>. Για τη βελτίωση του ελέγχου του PSA, πλέον χρησιμοποιείται η αναλογία ελεύθερου και δεσμευμένου PSA (free PSA / total PSA).

Όσον αφορά στην απεικόνιση του προστάτη, ο διορθικός υπέρηχος και η μαγνητική τομογραφία δύναται να χρησιμοποιηθούν για την ανίχνευση και τη διάγνωση του καρκίνου<sup>31</sup>. Ο διορθικός υπέρηχος δύναται να χρησιμοποιηθεί και κατά τη λήψη της βιοψίας για τη διευκόλυνσή της. Ωστόσο, η μαγνητική τομογραφία αποτελεί και την εξέταση εκλογής, διότι

παρουσιάζει πολύ καλύτερη ανάλυση των μαλακών ιστών και μπορεί να αναγνωρίσει ύποπτες περιοχές με μεγάλη ακρίβεια όσον αφορά την ακριβή εντόπιση του καρκινώματος, την πιθανή εξωκαψική επέκταση, την ακεραιότητα των σπερματοδόχων κύστεων, καθώς και την πιθανή λεμφαδενική συμμετοχή<sup>32</sup>. Επίσης, χρησιμοποιείται κατά κόρον και στον προγραμματισμό της χειρουργικής επέμβασης, καθώς και στην παρακολούθηση ασθενών. Τέλος, η PET/CT και ειδικά η PSMA PET/CT για τον καρκίνο του προστάτη, χρησιμοποιούνται στην κλινική πρακτική για τον καθορισμό του σταδίου υψηλού ρίσκου καρκίνου του προστάτη, καθώς και για την πιθανή ανίχνευση τοπικής υποτροπής ή μεταστάσεων<sup>33</sup>. Η PET αποτελεί τομογραφία εκπομπής ποζιτρονίων. Για τη διενέργειά της, χορηγείται στον ασθενή ραδιενεργή ουσία που περιλαμβάνει κάποιον ιστικό δείκτη που θα συνδεθεί με την κακοήθεια που θέλουμε να μελετήσουμε. Κατά τη σύνδεση αυτή, εκλύονται ποζιτρόνια, που αναγνωρίζονται από την πυρηνική απεικόνιση. Έπειτα η απεικόνιση αυτή συνδυάζεται με αξονική (ή και μαγνητική) και μας αποδίδεται η ακριβής ανατομική τοποθεσία της μετάστασης. Σημαντικό είναι να αναφερθεί πως υπάρχουν σημαντικοί περιορισμοί στη χρήση της, καθώς σε ασθενείς με χαμηλές τιμές PSA, δύναται να υπάρχουν μεταστατικές εστίες και αυτές να μην ανιχνευτούν με την PSMA PET/CT<sup>34</sup>.

Η βιοψία αποτελεί συνήθως το τελικό βήμα προς τη διάγνωση του καρκίνου του προστάτη, αν και η σειρά των εξετάσεων δύναται να αλλάξει. Παρόλη τη διενέργεια πολλαπλών εργαστηριακών και απεικονιστικών εξετάσεων, η βιοψία συνεχίζει να αποτελεί το μόνο πλήρως αξιόπιστο μέσο διάγνωσης του καρκίνου του προστάτη. Η διαδικασία συχνά γίνεται διά του ορθού και με τη βοήθεια διορθικού υπερήχου προς διευκόλυνση της απεικόνισης και λήψης του δείγματος<sup>35</sup>. Ωστόσο, η περινεϊκή βιοψία φαίνεται πως κερδίζει πλέον έδαφος, λόγω του ότι μειώνει σημαντικά το ρίσκο επιμόλυνσης<sup>36</sup>. Συνήθως κατά τη λήψη βιοψίας, υλικό λαμβάνεται από 3 ζώνες του αδένα (βάση, μεσότητα, κορυφή) και από τους δύο λοβούς, πάντα και με βάση τα αποτελέσματα της απεικόνισης που έχει διενεργηθεί προ της διαδικασίας<sup>35</sup>.

#### Αντιμετώπιση – Θεραπεία

Το πρώτο βήμα στην αντιμετώπιση του καρκίνου του προστάτη είναι ο καθορισμός της ανάγκης για θεραπεία.

#### Ενεργή Παρακολούθηση

Αρκετοί ασθενείς δύναται να αντιμετωπιστούν με ενεργή παρακολούθηση<sup>37</sup>. Τα κριτήρια αυτής της κατηγορίας είναι: όγκοι μικρού μεγέθους, χαμηλού ρίσκου καρκίνωμα (Gleason score  $\leq 6$  και επίπεδα PSA  $< 20 \text{ ng/dl}$ ), ή και μεσαίου ρίσκου καρκίνωμα (Gleason score 3+4=7,

με επίπεδα PSA<10), με μικρότερο προσδόκιμο επιβίωσης λόγω της γενικής κατάστασης του ασθενούς (<10 έτη)<sup>37</sup>. Αυτοί οι ασθενείς, παρακολουθούνται με συχνές εξετάσεις των επιπέδων του PSA και με τουλάχιστον μία νέα βιοψία 12-18 μήνες μετά την αρχική διάγνωση. Νεότερα δεδομένα έχουν αποδείξει πως οι ασθενείς αυτοί δύναται να παρακολουθούνται και με μαγνητικές τομογραφίες, προκειμένου να αποφεύγουν το ρίσκο μίας νέας βιοψίας<sup>38</sup>. Ωστόσο, η παρακολούθηση οφείλει να είναι εξατομικευμένη, διότι ακόμη και με σταθερά επίπεδα PSA και αρνητικές μαγνητικές τομογραφίες, 14% των ασθενών εμφανίζει πρόοδο νόσου<sup>39</sup>. Η προσθήκη του PSMA PET/CT δε φαίνεται να έχει αυξήσει σημαντικά την ανίχνευση κλινικά σημαντικών καρκινωμάτων σε ασθενείς που βρίσκονται σε ενεργή παρακολούθηση.

### Τοπική Νόσος

Ασθενείς με τοπική νόσο και αναμενόμενο ποσοστό επιβίωσης πάνω από 10 έτη, δύναται να αντιμετωπιστούν με ριζική θεραπεία. Η ριζική θεραπεία περιλαμβάνει ακτινοθεραπεία (εξωτερική ή βραχυθεραπεία), χειρουργείο (ριζική προστατεκτομή) και κρυοθεραπεία (συνήθως αυτή διαφυλάσσεται για ασθενείς στους οποίους η ακτινοθεραπεία έχει αποτύχει)<sup>26</sup>. Συμπληρωματικά, στον ασθενή μπορεί να χορηγηθεί ορμονοθεραπεία. Η επιλογή της θεραπείας θα πρέπει να γίνεται πάντα με γνώμονα τον ασθενή και να αποτελεί απόφαση της ογκολογικής ομάδας που αποτελείται από τον ακτινοθεραπευτή ογκολόγο και τον ουρολόγο. Αυτό διότι, οι ριζικές θεραπείες μπορεί να έχουν σημαντικές παρενέργειες όπως στυτική δυσλειτουργία, ακράτεια ούρων, χρόνιο πόνο, διαταραχές του γαστρεντερικού κ.α.

### Χειρουργική Επέμβαση

Το χειρουργείο ριζικής προστατεκτομής προσφέρει σημαντικά ποσοστά ίασης στον εντοπισμένο καρκίνο του προστάτη, και ως εκ τούτου αποτελεί μία από τις πιο διαδεδομένες μεθόδους αντιμετώπισής του<sup>40</sup>. Η επέμβαση δύναται να διενεργηθεί ρομποτικά, λαπαροσκοπικά ή με την «ανοιχτή» μέθοδο. Όλες οι ανωτέρω μέθοδοι μπορούν να είναι ογκολογικά επαρκείς, καθώς ο πιο σημαντικός παράγοντας ενός επιτυχημένου χειρουργείου είναι η εμπειρία του χειρουργού, παρά η τεχνική που χρησιμοποιείται<sup>41</sup>. Ο λεμφαδενικός καθαρισμός πραγματοποιείται συνήθως σε ασθενείς με πιο μεγάλους όγκους, υψηλότερα επίπεδα PSA ή / και υψηλά Gleason score<sup>42</sup>. Χειρουργείο δεν μπορεί να πραγματοποιηθεί σε ασθενείς που εμφανίζουν απομακρυσμένες μεταστάσεις ή εμφανίζουν τοπικά προχωρημένους όγκους που διηθούν παρακείμενες πυελικές δομές. Ανεπιθύμητες παρενέργειες ενός

χειρουργείου δύναται να είναι ορισμένες από τις ακόλουθες: στυτική δυσλειτουργία, ακράτεια ούρησης, ουρηθρικές στενώσεις, βουβωνοκήλες, χρόνιος πόνος και σπανίως θάνατος<sup>43</sup>.

### Ακτινοθεραπεία

Η ακτινοθεραπεία αποτελεί ένα άλλο ευρέως διαδεδομένο μέσο θεραπείας στον καρκίνο του προστάτη. Σκοπός της είναι να παρέχει θανατηφόρα δόση στην περιοχή του καρκινώματος, ενώ ταυτόχρονα να διασώζει τους υγιείς ιστούς πέριξ<sup>44</sup>. Υπάρχουν τρεις διαφορετικές τεχνικές ακτινοθεραπείας που μπορούν να χρησιμοποιηθούν στον καρκίνο του προστάτη: η εξωτερική ακτινοθεραπεία, η στερεοτακτική ακτινοχειρουργική και η βραχυθεραπεία.

Η εξωτερική ακτινοθεραπεία, αποτελεί την πιο συχνά χρησιμοποιούμενη μέθοδο παγκοσμίως. Χρησιμοποιεί απεικόνιση του ασθενούς με αξονική ή μαγνητική τομογραφία, σχεδιασμό της περιοχής ενδιαφέροντος και χορήγηση ακτινοβολίας εξωτερικά του σώματος του ασθενούς δια μέσω του γραμμικού επιταχυντή. Τα σχήματα της εξωτερικής ακτινοθεραπείας διαφέρουν, ανάλογα με παράγοντες που αφορούν τον ασθενή, αλλά και το πεδίο που επιθυμούμε να ακτινοβοληθεί (π.χ. πυελικοί λεμφαδένες)<sup>44</sup>. Η εξωτερική ακτινοθεραπεία αποτελεί τη μέθοδο εκλογής σε ασθενείς με υψηλού ρίσκου καρκίνο του προστάτη, σε περιπτώσεις που χρήζουν ακτινοβολήσης οι πυελικοί λεμφαδένες, σε ασθενείς με μεγάλους όγκους προστάτη αδένα, σε βιοχημική υποτροπή της νόσου μετά από προστατεκτομή, σε περιπτώσεις που η βιοψία του χειρουργικού παρασκευάσματος αναδεικνύει παράγοντες υψηλού ρίσκου και όταν οι ασθενείς αδυνατούν να έχουν πρόσβαση σε κέντρα που χρησιμοποιούν τις άλλες μεθόδους. Οι παρενέργειες της εξωτερικής ακτινοθεραπείας στην πύελο μπορεί να είναι<sup>45</sup>: ακτινική πρωκτίτιδα, ακτινική κυστίτιδα, αιματουρία, στυτική δυσλειτουργία, γενικευμένη κόπωση, αυξημένο ρίσκο καταγμάτων στην περιοχή της πύελου ή αυξημένο ρίσκο δευτερογενούς κακοήθειας (σάρκωμα) στο πεδίο ακτινοβολήσης.

Η στερεοτακτική ακτινοχειρουργική μπορεί να χρησιμοποιηθεί σε ασθενείς με καρκίνο χαμηλού ή ενδιάμεσου κινδύνου και με μικρό όγκο προστάτη αδένα ή και σε μικρές μεταστατικές εστίες, διότι μπορεί να χορηγήσει υψηλότερες ημερήσιες δόσεις σε μικρότερο πεδίο, τυπικά οδηγώντας σε ολιγοήμερα σχήματα θεραπειών<sup>46</sup>. Νεότερες μελέτες αναφέρουν πως η στερεοτακτική ακτινοχειρουργική, με τις μεγάλες ημερήσιες δόσεις που χορηγεί, δύναται να οδηγήσει σε ισχυρή ανοσολογική ανταπόκριση του ασθενούς με την παραγωγή αντισωμάτων από τη διάσπαση των καρκινικών κυττάρων και την παραγωγή αντιγόνων, πράγμα που βοηθά περαιτέρω στην καταπολέμηση της νόσου<sup>46</sup>.

Η βραχυθεραπεία πραγματοποιείται με τη χειρουργική εμφύτευση ραδιενεργών πηγών εντός του προστάτη αδένος, με αποτέλεσμα να χορηγείται μεγάλη δόση ακτινοβολίας τοπικά στο σημείο της νόσου, χωρίς να αυξάνεται τόσο η έκθεση στους γειτονικούς ιστούς<sup>47</sup>. Οι πηγές τοποθετούνται διαπερινεϊκά με τη χρήση υπερήχου και τα ραδιενεργά υλικά που χρησιμοποιούνται συνήθως είναι το ιώδιο 125, το παλλάδιο 103 και το καίσιο 131<sup>48</sup>. Δεν έχει εντοπιστεί στατιστικά σημαντική διαφορά στην προσθήκη βραχυθεραπείας μετά την εξωτερική ακτινοθεραπεία, ακόμη και σε ασθενείς υψηλού ρίσκου<sup>49</sup>. Επιπλοκές της βραχυθεραπείας μπορεί να είναι η χειροτέρευση συμπτωμάτων εκ του ουροποιητικού ή γαστρεντερικού και η μετανάστευση της πηγής η οποία δύναται να οδηγήσει και σε εμβολικά φαινόμενα<sup>50</sup>.

Η ακτινοθεραπεία πρωτονίων αποτελεί μία πιο νέα μέθοδο, που δύναται να χορηγήσει πιο μεγάλη δόση ακτινοβολίας και με μεγαλύτερη ακρίβεια σε σχέση με την ακτινοθεραπεία φωτονίων που χρησιμοποιούμε σήμερα. Ωστόσο οι τελευταίες μελέτες έχουν αποτύχει να αναδείξουν κλινική υπεροχή της σε σχέση με την ακτινοθεραπεία φωτονίων<sup>51</sup>. Αυτό το γεγονός, σε συνδυασμό με το σημαντικά μεγαλύτερο οικονομικό κόστος της ακτινοθεραπείας πρωτονίων, δεν την καθιστά ακόμη υποψήφια θεραπεία για τον καρκίνο του προστάτη.

Σημαντικό κρίνεται εδώ να αναφερθεί πως αν η ακτινοθεραπεία χρησιμοποιηθεί πρώτη και αποτύχει, το χειρουργείο προστατεκτομής δεν αποτελεί πλέον θεραπευτική λύση, λόγω της ίνωσης, της δημιουργίας ουλώδη ιστού και της απώλειας των ανατομικών σημείων που προκαλείται από την ακτινοθεραπεία. Ωστόσο, διασωστική θεραπεία δύναται να αποτελέσει η κρυοθεραπεία, η οποία χρησιμοποιεί υγρό άζωτο για την καταστροφή των καρκινικών κυττάρων<sup>52</sup>.

### Ορμονοθεραπεία

Η χρήση της ορμονοθεραπείας μειώνει τα επίπεδα των ανδρογόνων και δύναται να οδηγήσει σε ύφεση του καρκίνου<sup>53</sup>. Κυρίως, χρησιμοποιούνται οι αγωνιστές LHRH και τα αντί-ανδρογόνα που είναι απαραίτητα όταν το PSA είναι μεγαλύτερο από 10 ng/ml<sup>54</sup>. Η επιλογή του κατάλληλου φαρμακευτικού παράγοντα εξαρτάται από την κάθε κλινική περίπτωση, την ευκολία χορήγησης, τη διαθεσιμότητα, το κόστος, καθώς και τις επιθυμίες του ασθενούς. Η χρήση ορμονοθεραπείας σε συνδυασμό με ακτινοθεραπεία έχει επιδείξει βελτιωμένη ολική επιβίωση σε περιπτώσεις καρκινωμάτων ενδιάμεσου και υψηλού ρίσκου, διότι αυξάνει την ακτινοευαισθησία τους. Για αυτό, η έναρξη ορμονοθεραπείας πριν την ακτινοθεραπεία σε αυτές τις περιπτώσεις αποτελεί πλέον βασικό τμήμα στη διαχείριση αυτών των ασθενών<sup>55</sup>. Η

ορμονοθεραπεία, τυπικά, συνεχίζεται για ένα έως δύο έτη μετά την ακτινοθεραπεία για βέλτιστα αποτελέσματα. Ορμονοθεραπεία, δύναται να ξεκινήσει ένας ασθενής και πριν το χειρουργείο, καθώς μελέτες έχουν δείξει μείωση των διαστάσεων του προστάτη αδένος κατά 30% μετά από τρεις μήνες ορμονοθεραπείας<sup>56</sup>. Τέλος, η ορμονοθεραπεία χρησιμοποιείται και σε περίπτωση μεταστατικής νόσου, για τη μείωση του ολικού φορτίου της νόσου. Οι παρενέργειες που δύναται να προκύψουν από τη λήψη ορμονοθεραπείας είναι<sup>57</sup>: εξάψεις, μειωμένη σεξουαλική διάθεση, απώλεια οστικής πυκνότητας, αυξημένο ρίσκο για καρδιαγγειακά συμβλήματα ή μεταβολικό σύνδρομο λόγω της αύξησης της LDL χοληστερόλης, των τριγλυκεριδίων και της αντίστασης στην ινσουλίνη, αυξημένο ρίσκο θρομβώσεων και μείωση της μυϊκής μάζας. Δυστυχώς, σε ορισμένους ασθενείς αναπτύσσεται ανοχή στην ορμονοθεραπεία και ο καρκίνος αναπτύσσεται εκ νέου.

#### Προχωρημένη Νόσος – Μεταστάσεις

Σε περιπτώσεις τοπικά προχωρημένης νόσου με παρουσία μεταστάσεων, η επιλογή της θεραπείας γίνεται πιο περίπλοκη και εξατομικεύεται αναλόγως με παράγοντες που αφορούν τον ασθενή και το φορτίο της νόσου<sup>58</sup>. Η ορμονοθεραπεία, αποτελεί βασική θεραπεία διαχείρισης αυτών των ασθενών και μπορεί να συνδυαστεί με χειρουργική επέμβαση, ακτινοθεραπεία, ανοσοθεραπεία, χημειοθεραπεία ή / και στοχευμένη θεραπεία<sup>58</sup>.

#### Προληπτική Ιατρική

Βασική εξέταση αποτελεί η εξέταση του PSA<sup>59</sup>. Αρχικώς, προτείνεται μία εξέταση στις ηλικίες 40-45 ετών, προκειμένου να ληφθεί μία βασική τιμή που θα συγκριθεί μετέπειτα με τις υπόλοιπες, καθώς και για να αναγνωριστούν οι σπάνιες, αλλά άκρως επιθετικές περιπτώσεις καρκίνου του προστάτη που αναπτύσσονται πριν την ηλικία των 50 ετών. Αυτό είναι ιδιαίτερος σημαντικός σε άνδρες που έχουν ένα συγγενή πρώτου βαθμού με καρκίνο του προστάτη ή δύο συγγενείς στην ευρύτερη οικογένεια ή είναι Αφροαμερικάνοι. Για τους άνδρες ηλικίας 40-50 ετών, φυσιολογικές θεωρούνται τιμές μεταξύ του 0,6-0,7 ng/ml, ενώ τιμές άνω των 2,5 ng/ml θεωρούνται παθολογικές<sup>60</sup>. Εφόσον η πρώτη εξέταση είναι φυσιολογική, συνιστάται μετέπειτα συστηματική εξέταση κάθε 1-2 έτη από την ηλικία των 55 ετών. Για τους άνδρες αυτής της ηλικίας, η φυσιολογική τιμή του PSA κυμαίνεται μεταξύ 1,0-1,5 ng/ml. Ωστόσο, υπάρχουν παράγοντες όπως η καλοήγητος υπερπλασία του προστάτη, που ενώ συσχετίζεται με αυξημένες τιμές PSA, δε συσχετίζεται με κακοήθεια. Για αυτό το λόγο, οι εργαστηριακές εξετάσεις θα πρέπει πάντα να αξιολογούνται από τον κλινικό ιατρό και να υπολογίζεται εκτός από τη συνολική τιμή και ο ρυθμός αύξησης.

## 1.2 Περιγραφή Νόσου – Περινευρική Διήθηση

Η περινευρική διήθηση, συναντάται σε όγκους που αναπτύσσονται κοντά σε νεύρα και επιβεβαιώνεται με την ανίχνευση καρκινικών κυττάρων εντός του επινευρίου, του περινευρίου ή / και του ενδονευρίου των νεύρων<sup>61</sup>. Προκειμένου να είναι σωστός ο χαρακτηρισμός της, πρέπει να διηθείται τουλάχιστον το 33% της περιφέρειας του νεύρου<sup>62</sup>, καθώς λιγότερο από αυτό το ποσοστό συνδέεται με εστιακή προσβολή και όχι διήθηση<sup>63</sup>. Η περινευρική διήθηση δε θα πρέπει να ταυτοποιείται με την περινευρική διασπορά, που αποτελεί τη διάδοση καρκινικών κυττάρων κατά μήκος του νεύρου και διαγιγνώσκεται με μακροσκοπικά χαρακτηριστικά δια μέσω μαγνητικής τομογραφίας ή κλινικών συμπτωμάτων<sup>64</sup>. Η διάγνωση της περινευρικής διήθησης πραγματοποιείται από το παθολογοανατομικό δείγμα της βιοψίας και αποτελεί σημαντικό προγνωστικό παράγοντα επιβίωσης. Αυτό, διότι συνδέεται με μειωμένα ποσοστά επιβίωσης ελεύθερης νόσου και συνολικής επιβίωσης, καθώς και με αυξημένα ποσοστά τοπικής υποτροπής και απομακρυσμένων μεταστάσεων<sup>61</sup>.

Τα ποσοστά με βάση τα οποία συναντάται η περινευρική διήθηση, είναι διαφορετικά μεταξύ των τύπων των καρκινωμάτων, της επιθετικότητάς τους, του σταδίου στο οποίο βρίσκονται και ακόμη και του μεγέθους στο οποίο απαντώνται<sup>65,66</sup>. Αναφορικά, τα ποσοστά στον καρκίνο του παγκρέατος κυμαίνονται από 70.0 έως 100%, στον καρκίνο των χοληφόρων από 56.0 έως 88.0%, στον καρκίνο του προστάτη από 12.4 έως 83.6%, στον καρκίνο κεφαλής και τραχήλου από 5.2 έως 90.0%, στον καρκίνο του στομάχου από 6.8 έως 75.6%, στον καρκίνο του παχέος εντέρου από 15.7 έως 38.9% και στον καρκίνο του τραχήλου της μήτρας από 8.6 έως 31.3%. Διαφορετικές μελέτες έχουν επίσης εστιάσει στο γεγονός ότι περινευρική διήθηση εμφανίζεται με διαφορετικά ποσοστά αναλόγως του σταδίου της νόσου, με το παράδειγμα του ορθοκολικού καρκίνου, στον οποίο περινευρική διήθηση εμφανίζεται στο 10% των ασθενών σταδίου I-II, στο 30% των ασθενών σταδίου III και στο 40% των ασθενών σταδίου IV<sup>67</sup>. Αυτή η πληροφορία, εξηγεί εν μέρει και τις μεγάλες αποκλίσεις που παρατηρούνται στα ποσοστά εμφάνισης του κάθε καρκινώματος.

Η λεμφαδενική συμμετοχή αποτελεί έναν άλλο σημαντικό παθολογοανατομικό παράγοντα που συνδέεται με αυξημένη θνησιμότητα στον καρκίνο. Ορισμένες μελέτες υποστηρίζουν ότι η ανεύρεση περινευρικής διήθησης στη βιοψία ενός ασθενούς προμηνύει αυξημένη επίπτωση λεμφαδενικής συμμετοχής, λόγω της στενής επαφής των νευραξόνων των νεύρων με λεμφαγγεία<sup>68</sup>. Ωστόσο, αυτό δεν έχει επιβεβαιωθεί και χρήζει περαιτέρω ερευνών προκειμένου να διαπιστωθεί η εγκυρότητά του.

Σημαντικό κρίνεται εδώ να αναφερθεί ότι πολλές μελέτες έχουν διερευνήσει την πιθανή σχέση της περινευρικής διήθησης και του ιού των ανθρωπίνων θηλωμάτων (Human Papillomavirus – HPV)<sup>69</sup>. Αναφέρεται ότι η επιβίωση των ασθενών είναι μάλλον δυσμενέστερη όταν συνυπάρχει λοίμωξη από τον ιό HPV και περινευρική διήθηση, ειδικά σε καρκινώματα κεφαλής και τραχήλου. Όσον αφορά νέους ασθενείς με πλακώδη καρκινώματα γλώσσας, αυτοί έχουν χειρότερη πρόγνωση όταν διαγιγνώσκονται με περινευρική διήθηση, αν και δεν είναι ξεκάθαρο αν η περινευρική διήθηση είναι πιο συχνή σε αυτούς. Όταν μία μελέτη σύγκρινε τα ποσοστά υποτροπής μεταξύ καπνιστών και ποτέ καπνιστών, ανακάλυψε ότι η περινευρική διήθηση συσχετιζόταν με υψηλότερα ποσοστά ανεξαρτήτως του στάτους καπνίσματος<sup>70</sup>. Η τοπική υποτροπή, αποτελεί σημαντικό παράγοντα που θα κρίνει την επιτυχία μίας τοπικής θεραπείας, όπως είναι η ακτινοθεραπεία και το χειρουργείο. Έχει βρεθεί ότι όγκοι με περινευρική διήθηση τείνουν να υποτροπιάζουν συχνότερα στους περιοχικούς λεμφαδένες και όχι στο σημείο της αρχικής εμφάνισής τους<sup>71</sup>.

Παρόλη την εκτεταμένη έρευνα που έχει γίνει πάνω σε αυτό το θέμα, η πλήρης γνώση της παθοφυσιολογίας της περινευρικής διήθησης και των μεταστάσεων δεν έχει ανακαλυφθεί ακόμη. Γνωρίζουμε ότι καρκινώματα με περινευρική διήθηση είναι πιο επιθετικά, παρουσιάζουν πιο ασαφή όρια και μπορεί να διαφύγουν της τοπικής θεραπείας λόγω της διήθησης και εξάπλωσης μέσω των νεύρων. Για την καλύτερη μελέτη της, η περινευρική διήθηση έχει κατηγοριοποιηθεί με βάση την περιοχή, το μέγεθος και τον αριθμό των προσβεβλημένων νεύρων<sup>72</sup>. Επομένως, μπορεί να ταξινομηθεί ως τοπική (1 σημείο διήθησης), μέτρια (2 έως 5 σημεία) και εκτεταμένη (πάνω από 5 σημεία). Επίσης, τα προσβεβλημένα νεύρα μπορεί να ταξινομηθούν ως μικρά (<1 χιλιοστό σε διάμετρο) ή μεγάλα (>1 χιλιοστό). Τέλος, η περινευρική διήθηση μπορεί να συναντάται εντός του όγκου ή εκτός των ορίων του. Με βάση την ανωτέρω κατηγοριοποίηση, ανευρέθηκε σημαντικά υψηλότερο ποσοστό τοπικής υποτροπής, σε καρκινώματα με εκτεταμένη διήθηση<sup>73</sup>, καθώς και σε εκείνα που προσέβαλαν νεύρα μεγαλύτερης διαμέτρου (>1 χιλιοστό)<sup>74</sup>, ενώ επίσης ανευρέθηκε πως η τοπική υποτροπή σε όγκους με περινευρική διήθηση εκτός των ορίων τους συμβαίνει συντομότερα.

Κλείνοντας την ενότητα της περινευρικής διήθησης, είναι σημαντικό να αναφέρουμε πως όσον αφορά τις ογκολογικές θεραπείες, η παρουσία της περινευρικής διήθησης κρίνεται ιδιαιτέρως σημαντική, καθώς αλλάζει το στάδιο στο οποίο ταξινομείται ο ασθενής στα περισσότερα καρκινώματα. Αυτό συνεπάγεται την εφαρμογή περισσότερων ή / και πιο επιθετικών θεραπειών.

### 1.3 Περιγραφή Νόσου – Πόνος

Το 2018, η Διεθνής Ένωση για τη Μελέτη του Πόνου (International Association for the Study of Pain – IASP), όρισε εκ νέου την έννοια του πόνου, ως<sup>75</sup>:

«Μια δυσάρεστη αισθητική και συναισθηματική εμπειρία που σχετίζεται ή μοιάζει με αυτήν που σχετίζεται με πραγματική ή δυνητική βλάβη των ιστών».

Η ειδική ομάδα που συγκροτήθηκε κατά τις εργασίες της IASP το 2018, περιλάμβανε ειδικούς με εξειδικευμένη γνώση στον πόνο και επέκτεινε τον ορισμό του, ώστε να περιλαμβάνει επίσης έξι βασικά σημεία<sup>75</sup>.

- Ένας άνθρωπος μαθαίνει τι σημαίνει πόνος μέσα από τα προσωπικά βιώματά του.
- Όταν ένας άνθρωπος αναφέρεται στο προσωπικό βίωμα του πόνου του, η εμπειρία του αυτή θα πρέπει να γίνεται σεβαστή.
- Ο πόνος σε κάθε άνθρωπο μπορεί να επηρεαστεί από διάφορους παράγοντες. Αυτοί μπορεί να αφορούν τον κοινωνικό περίγυρο, την ψυχολογική ή / και τη βιολογική κατάστασή του.
- Ένας άνθρωπος που δε δύναται να εκφράσει τον πόνο του λεκτικά, δε σημαίνει ότι δε μπορεί να νιώθει πόνο.
- Ο πόνος αποτελεί μία βιολογική, προσαρμοστική και εξελικτική αναγκαιότητα, ωστόσο, δύναται να παρουσιάσει δυσμενείς επιπτώσεις στην καθημερινότητα ενός ανθρώπου.
- Η αλγαισθησία συσχετίζεται με τη δραστηριότητα των αισθητικών νευρώνων και τη μετάδοση σημάτων. Αυτή η βιολογική διαδικασία είναι διαφορετικό φαινόμενο από τον πόνο.

Με βάση τα ανωτέρω σημεία, αντιλαμβανόμαστε ότι δίνεται πλέον στον ορισμό του πόνου η πολυδιάστατη έννοια που του αρμόζει, καθώς συνδέεται με την κάθε πτυχή της εξέλιξης και καθημερινότητας του ατόμου, από τη βιολογική λειτουργία του οργανισμού, έως την ψυχολογική άνθιση του πνεύματος και την κοινωνική ένταξη του νου. Ο πόνος εντάσσεται σε βιοψυχοκοινωνικά μοντέλα πλέον και η μελέτη και διαχείρισή του θα πρέπει να διεκπεραιώνεται από άρτια εκπαιδευμένους επιστήμονες στον τομέα της υγείας, της βιολογίας, της ψυχολογίας, της αποκατάστασης και της κοινωνικής μελέτης, πάντα με επίκεντρο τον ασθενή, τα βιώματα και τις επιθυμίες του.

## Φυσιολογία του Πόνου

Όταν οι περιφερικοί υποδοχείς του πόνου ανιχνεύσουν κάποιο επιβλαβές ερέθισμα, ενεργοποιούνται μηχανισμοί μεταγωγής και μετάδοσης από την περιφέρεια στον εγκέφαλο. Αυτή η διαδικασία είναι γνωστή σε εμάς ως αλγαισθησία. Ο πόνος αποτελεί διαφορετικό φαινόμενο<sup>76</sup>. Περιλαμβάνει τη λήψη των πληροφοριών της αλγαισθησίας από τον εγκέφαλο και ανώτερη εγκεφαλική επεξεργασία τους. Οι πληροφορίες αλληλεπιδρούν με την προσοχή του ατόμου, την επίγνωση του περιβάλλοντός του, μεταβλητές του αυτόνομου νευρικού ή του ανοσολογικού συστήματος και συγκρίνονται με παρόμοιες του παρελθόντος, αναζητώντας τη συναισθηματική φόρτιση και βιολογική ανταπόκριση που είχαν προκαλέσει τότε. Η αντίδραση και η αίσθηση που θα προκληθεί μετά από αυτές τις διεργασίες, θα συσχετισθεί με τον πόνο.

Οι αλγαισθητικοί υποδοχείς, ανευρίσκονται στο δέρμα, σε αρθρώσεις, οστά, μύες και σπλάχνα. Οι δύο κυρίαρχες κατηγορίες περιλαμβάνουν τους Αδ και τους C υποδοχείς<sup>77</sup>. Οι άξονες των Αδ υποδοχέων έχουν διάμετρο μεσαίου μεγέθους και περικλείονται από έλυτρο μυελίνης. Μεταδίδουν τον καλά εντοπισμένο και οξύ πόνο. Οι άξονες των υποδοχέων C έχουν μικρή διάμετρο και δεν περικλείονται από έλυτρο μυελίνης. Μεταδίδουν πτωχά εντοπισμένο και αμβλύ πόνο. Με βάση ορισμένες ηλεκτροφυσιολογικές μελέτες, οι υποδοχείς Αδ μπορούν ακόμη να κατηγοριοποιηθούν σε τύπου I και τύπου II. Οι τύπου I ανταποκρίνονται κυρίως σε μηχανικά και χημικά ερεθίσματα, ενώ θα ανιχνεύσουν θερμικά σε πολύ υψηλές θερμοκρασίες (άνωθεν των 50 βαθμών κελσίου). Οι τύπου II ανταποκρίνονται κυρίως σε θερμικά ερεθίσματα. Οι υποδοχείς C είναι πολυτροπικοί και ανταποκρίνονται σε όλα τα ερεθίσματα. Υπάρχει άλλη μία κατηγορία σιωπηλών υποδοχέων, που εντάσσονται στους υποδοχείς C και ανταποκρίνονται στα χημικά ερεθίσματα μόνο όταν έχει προηγηθεί ιστική βλάβη.

Όταν οι υποδοχείς ανιχνεύσουν θερμικά, μηχανικά ή χημικά ερεθίσματα που υπερβαίνουν μία συγκεκριμένη ένταση και μπορεί να προκαλέσουν ιστικό τραυματισμό, απελευθερώνουν χημικούς παράγοντες που ενεργοποιούν τελικές απολήξεις νευρώνων<sup>78</sup>. Οι χημικοί παράγοντες αυτοί περιλαμβάνουν μεταξύ άλλων την ουσία P, το αραχιδονικό οξύ, την ισταμίνη, πρωτεϊνικές κινάσες και άλλους<sup>79</sup>. Η απελευθέρωση αυτών των παραγόντων ενεργοποιεί παροδικά κανάλια μετακίνησης ιόντων (transient receptor potential channels – TRPs) και δημιουργεί διαφορά δυναμικού, η οποία βοηθά στην επαγωγή δυναμικού ενεργείας στο νευρικό κύτταρο που θα μεταδώσει το σήμα.

Οι προσαγωγοί νευρώνες από την περιφέρεια μεταφέρουν με τη σειρά τους το δυναμικό ενέργειας σε νευρώνες προβολής, των οποίων οι αισθητικοί πυρήνες βρίσκονται στο οπίσθιο

κέρας του νωτιαίου μυελού<sup>77</sup>. Ένα ποσοστό αυτών των νευρώνων μεταφέρει πληροφορίες διαμέσω του θαλάμου στο σωματοαισθητικό φλοιό, τη γωνιώδη έλικα και τη νήσο σχετικά με τα οπτικοχωρικά χαρακτηριστικά και την ένταση του ερεθίσματος. Ένα άλλο ποσοστό αυτών των πληροφοριών μεταφέρεται στην αμυγδαλή και συσχετίζεται με τη συναισθηματική μνήμη του πόνου. Σε γενικές γραμμές, η μεταφορά των αλγογόνων ερεθισμάτων στον εγκέφαλο, οδηγεί στην έναρξη της επεξεργασίας των πληροφοριών προκειμένου να παραχθεί κάποια συμπεριφορά<sup>80</sup>. Ωστόσο, το περίπλοκο βιοψυχοκοινωνικό φαινόμενο του πόνου, προκύπτει έπειτα από τη στενή συνεργασία όλων αυτών των φλοιωδών και υποφλοιωδών περιοχών όπως ο θάλαμος, η αμυγδαλή, ο υποθάλαμος, τα βασικά γάγγλια, η περικοιλιακή φαιά ουσία και ο εγκεφαλικός φλοιός. Για αυτό το λόγο η αλγαισθησία σε γενικές γραμμές προηγείται του πόνου. Βέβαια, όπως γνωρίζουμε αυτό δεν αποτελεί χρυσό κανόνα, καθώς αλγαισθησία δύναται να υπάρχει χωρίς την επακόλουθη αίσθηση του πόνου και πόνος μπορεί να υπάρχει χωρίς να ανευρίσκεται μετρήσιμο επιβλαβές ερέθισμα. Σημαντικό είναι επίσης εδώ να αναφερθεί ότι υπάρχουν αρκετές ψυχολογικές διαδικασίες που συσχετίζονται με την αντίληψη του πόνου<sup>81</sup>. Για παράδειγμα, η εμμένουσα προσοχή στο επίπονο ερέθισμα και την πηγή του δύναται να αυξήσει την έντασή του. Επίσης, ασθενείς με υποχονδρίαση, συνεχή γνωστική αξιολόγηση των σωματικών συμπτωμάτων τους, πτωχό υποστηρικτικό δίκτυο, καθώς και όσοι διαβιών σε δύσκολες κοινωνικοοικονομικές συνθήκες, δύναται να παρουσιάζουν ενίσχυση της αίσθησης έντασης του πόνου.

Εκτός από τους νευρώνες που μεταδίδουν τις πληροφορίες του πόνου, ανευρίσκονται και ορισμένοι στον προμήκη μυελό και την περικοιλιακή φαιά ουσία που εμπλέκονται στο σύστημα αρνητικής ανάδρασης και με αυτό τον τρόπο τροποποιούν την αίσθηση του πόνου<sup>79</sup>. Οι ορμόνες και χημικές ουσίες που συσχετίζονται με μειωμένη αίσθηση του πόνου είναι η γλυκίνη, το GABA και τα ενδογενή οπιοειδή, ενώ εκείνες που αυξάνουν τη δραστηριότητα των νευρώνων και κατά συνέπεια την αίσθηση του πόνου είναι η ουσία P, το γλουταμικό, το ασπαρτικό και άλλες. Άλλος μηχανισμός που έχει ανευρεθεί πως συσχετίζεται με αρνητική ανατροφοδότηση στη μετάδοση του πόνου είναι η τοπική ενεργοποίηση των Αβ νευρώνων, οι οποίοι μεταδίδουν το δυναμικό ενέργειας σε ενδιάμεσους νευρώνες, που προβάλλουν στο προσθιοπλάγιο κέρασ του νωτιαίου μυελού και κατά συνέπεια μειώνουν τη μετάδοση σημάτων διαμέσω του οπισθίου κέρατος<sup>82</sup>.

Η οργάνωση των νευρωνικών μηχανισμών της αλγαισθησίας και της αντίληψης του πόνου, καθώς και η ανάπτυξή τους με την εξέλιξη του είδους, υπηρετούν έναν κυρίαρχο σκοπό. Την επιβίωση του ανθρώπου και την προσαρμογή του στο περιβάλλον. Χωρίς την αντίληψη του

πόνου και τη δυνατότητα εκμάθησης της αποφυγής των ενδεχομένως αλγογόνων ή / και καταστροφικών ερεθισμάτων, ο άνθρωπος δε θα είχε καταφέρει να επιβιώσει. Σημαντικό κρίνεται εδώ να αναφέρουμε πως υπάρχουν διαφορετικές κατηγορίες συμπεριφορών ως προς τον πόνο<sup>83</sup>. Η απόσυρση αποτελεί αυτόματο αντανακλαστικό στον πόνο που συνήθως ενεργοποιείται με τον οξύ τραυματισμό και δε συνδέεται με τα ανώτερα κέντρα του εγκεφάλου, αλλά με ένα απλό νωτιαίο αντανακλαστικό. Από την άλλη, η κίνηση των χεριών ως αποτρεπτικό μηχανισμό σε ένα ερέθισμα που κινείται προς τους οφθαλμούς, απαιτεί την ενσωμάτωση αντανακλαστικών και υψηλότερης τάξης χωρικών, χρονικών και αισθητηριακών πληροφοριών.

Λόγω ξεκάθαρων ηθικών περιορισμών, δε γνωρίζουμε ακριβώς πότε αναπτύσσεται στα έμβρυα ο μηχανισμός αντίληψης του πόνου. Με βάση ιστολογικές μελέτες έχει ανακαλυφθεί ότι οι ελεύθερες νευρικές απολήξεις αναπτύσσονται την έβδομη εβδομάδα της κύησης, ενώ οι θαλαμικές προβολές στο φλοιό αναπτύσσονται μεταξύ της εικοστής τρίτης και τριακοστής εβδομάδας κύησης<sup>84</sup>. Οι ορμονικές ανταποκρίσεις στον πόνο παρατηρούνται στα έμβρυα γύρω στις δεκαοκτώ εβδομάδες κύησης, ενώ αιμοδυναμικές απαντήσεις του εγκεφάλου και συμπεριφορικές αντιδράσεις σε αλγογόνα ερεθίσματα συναντώνται στις είκοσι έξι εβδομάδες κύησης<sup>85</sup>. Με βάση τα ανωτέρω, υποστηρίζεται ότι η εμπειρία του πόνου στα έμβρυα ξεκινά στις είκοσι έξι εβδομάδες κύησης.

#### Κατηγοριοποίηση του Πόνου

Όπως έχει αναφερθεί, ο πόνος αποτελεί σημαντικό παράγοντα εξέλιξης και επιβίωσης του ανθρώπινου είδους, καθώς δρα ως προειδοποίηση πως υπάρχει ένας τραυματισμός ή ένα νόσημα που απειλεί τον οργανισμό. Με αυτό τον τρόπο, ο άνθρωπος προσπαθεί να θεραπεύσει την πάθηση, προκειμένου να απαλλαγεί από το αίσθημα του πόνου και ο οργανισμός να επιστρέψει στη φυσιολογική ομοιόστασή του. Στην καθημερινότητα μας, ο πόνος που μπορεί να νιώσουμε είναι αλγαισθητικός<sup>76</sup>. Μπορεί να εμφανιστεί μετά από κάποιο τραυματισμό των ιστών και τη μεταφορά του νευρικού ερεθίσματος από τους περιφερικούς αλγοϋποδοχείς. Μπορεί, ωστόσο, να εμφανιστεί και χωρίς να υπάρχει τραυματισμός των ιστών, αλλά με την ενεργοποίηση των περιφερικών υποδοχέων με σκοπό την αποτροπή της βλάβης. Ο αλγαισθητικός πόνος, με βάση την εντόπισή του, διακρίνεται σε σωματικό, σπλαχνικό και αναφερόμενο πόνο<sup>86</sup>.

- Σωματικός πόνος: εμφανίζεται μετά την ενεργοποίηση των αλγοϋποδοχέων σε επιπολής ή εν τω βάθει ιστούς. Όταν είναι επιπολής, είναι καλά εντοπιζόμενος και

περιγράφεται ως αιχμηρός ή καυστικός. Όταν είναι εν τω βάθει, είναι λιγότερο καλά εντοπιζόμενος και περιγράφεται ως σφύζων.

- Σπλαχνικός πόνος: εγείρεται όταν υπάρχει βλαπτικός παράγοντας που αφορά τα σπλάχνα. Είναι πτωχά εντοπιζόμενος και συνήθως περιγράφεται ως βύθιος.
- Αναφερόμενος πόνος: όταν η αντίληψη της περιοχής του πόνου διαφέρει από την ανατομική εντόπιση του βλαπτικού ερεθίσματος λόγω σύγκλισης στο ίδιο επίπεδο του νωτιαίου μυελού των νευρώνων που μεταφέρουν τα αλγογόνα ερεθίσματα με άλλους αισθητικούς νευρώνες της επιφάνειας του σώματος. Ο αναφερόμενος πόνος μπορεί να είναι σωματικός ή σπλαχνικός.

Εν συνεχεία, με βάση τη χρονιότητα του, ο πόνος ταξινομείται σε οξύ και χρόνιο<sup>87</sup>:

- Οξύς πόνος: συμβαίνει στην περιοχή του σώματος όπου υπάρχει τοπική ιστική βλάβη. Οδηγεί στην ενεργοποίηση των αλγοϋποδοχέων και μετάδοση του νευρικού σήματος. Συνήθως αυτός ο πόνος είναι μικρής διάρκειας και διαρκεί όσο και το ερέθισμα της βλάβης. Όταν η αντιμετώπιση του οξέος πόνου είναι ελλιπής και αυτός παρατείνεται χρονικά, ειδικά εάν η διάρκειά του ξεπεράσει τους τρεις μήνες, μπορεί να μεταπέσει σε χρόνιο πόνο.
- Χρόνιος πόνος: συνήθως συσχετίζεται με παθογόνες καταστάσεις που οδηγούν σε χρόνια φλεγμονή των ιστών και τροποποίηση των ιδιοτήτων των περιφερικών νευρών. Συχνά, εμφανίζεται όταν η αντιμετώπιση του οξέος πόνου είναι ελλιπής ή όταν η υποκείμενη νόσος που προκάλεσε τον οξύ πόνο δεν ήταν δυνατό να αντιμετωπιστεί πλήρως. Επηρεάζει ένα μεγάλο ποσοστό του γενικού πληθυσμού και συσχετίζεται με μειωμένη ποιότητα ζωής.

Δεν γνωρίζουμε ακριβώς με ποιο τρόπο, αλλά ούτε και σε ποιο χρονικό διάστημα ο οξύς πόνος μεταπίπτει σε χρόνιο πόνο. Με βάση μελέτες παρατήρησης αναφέρεται ως σημείο μετάπτωσης το χρονικό διάστημα των τριών μηνών. Επίσης, έχουν εξακριβωθεί αρκετοί αιτιολογικοί παράγοντες που μπορεί να παίζουν ρόλο στη διαδικασία αυτή και αφορούν τον κοινωνικό περίγυρο (απομόνωση, κοινωνικότητα, υποστηρικτικό δίκτυο), την ψυχολογία του ατόμου (αίσθημα άγχους, αυτοκαταστροφικότητα, κατάθλιψη, μηχανισμοί αντιμετώπισης δυσκολιών), αλλά και βιολογικούς παράγοντες (λήψη και μετάδοση νευρικών σημάτων, κεντρική επεξεργασία του πόνου, νευροπλαστικότητα). Στην πλειονότητα των περιπτώσεων, ο χρόνιος πόνος ξεκινά ως οξύς αλγαισθητικός πόνος που δεν αντιμετωπίζεται πλήρως και μεταπίπτει σε χρόνιο πόνο που εμφανίζει μεικτά χαρακτηριστικά αλγαισθητικού και νευροπαθητικού πόνου.

## Νευροπαθητικός Πόνος

Ο τελευταίος ορισμός που έχει δώσει η IASP για το νευροπαθητικό πόνο είναι ο εξής<sup>88</sup>:

«Νευροπαθητικός είναι ο πόνος που προκαλείται από βλάβη ή νόσο του σωματοαισθητικού νευρικού συστήματος»

Και διευκρινίζει αναφέροντας πως ο νευροπαθητικός πόνος αποτελεί κλινική περιγραφή που απαιτεί ευαπόδεικτη βλάβη ή νόσημα που ικανοποιεί καθιερωμένα νευρολογικά διαγνωστικά κριτήρια. Η βλάβη αποδεικνύεται όταν οι διαγνωστικές εξετάσεις (π.χ. απεικόνιση, νευροφυσιολογία, βιοψία, εργαστηριακά τεστ) αποκαλύπτουν μια ανωμαλία ή όταν υπάρχει πρόδηλο τραύμα. Το νόσημα αποδεικνύεται όταν η υποκείμενη αιτία της βλάβης είναι γνωστή (π.χ. αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο, αγγειίτιδα, σακχαρώδης διαβήτης, γενετική ανωμαλία). Επίσης, ο όρος «σωματοαισθητικός», επισημαίνει ότι η βλάβη δε θα πρέπει να είναι εκτός του σωματοαισθητικού νευρικού συστήματος (π.χ. βλάβες της παρεγκεφαλίδας δε θα πρέπει να εντάσσονται στο νευροπαθητικό πόνο εκτός και αν νέες μελέτες αναδείξουν ότι η παρεγκεφαλίδα αφορά μέρος του).

Ο νευροπαθητικός πόνος διαχωρίζεται σε κεντρικό και σε περιφερικό<sup>89</sup>. Ο κεντρικός αφορά βλάβη ή νόσημα στον εγκέφαλο ή το νωτιαίο μυελό, ενώ ο περιφερικός αφορά βλάβη ή νόσημα στα περιφερικά νεύρα (υποδοχείς, άξονες, σώμα, ρίζα, γάγγλιο) ή περιφερικά νευρικά πλέγματα.

### Παθοφυσιολογία Νευροπαθητικού Πόνου

Γνωρίζουμε πως εάν με κάποιο τρόπο προκύψει βλάβη των φυσιολογικών οδών μετάδοσης του πόνου, είτε κεντρικά είτε περιφερικά, η άμεση συνέπεια είναι η μείωση της λειτουργικότητας<sup>90</sup>. Η βλάβη του σωματοαισθητικού συστήματος δύναται να αφορά τα περιφερικά νεύρα με τις ελεύθερες απολήξεις και τους υποδοχείς τους, τους διάμεσους νευρώνες και τις νωτιαίες ρίζες που εισέρχονται στο νωτιαίο μυελό (σε περίπτωση περιφερικής βλάβης), ή το νωτιαίο μυελό, τη νωτιοθλαμική οδό και τις συνάψεις της, καθώς και τη σωματοαισθητική περιοχή του βρεγματικού λοβού (σε περίπτωση κεντρικής βλάβης). Στην οξεία φάση, η βλάβη οδηγεί σε μείωση ή και πλήρη απώλεια της λειτουργικότητας που εξυπηρετούσε η παθούσα περιοχή. Δυστυχώς, ωστόσο, στη συνέχεια, η καταστροφή του νευρικού ιστού σε συνδυασμό με τη φλεγμονή στην περιοχή, στις πλείστες των περιπτώσεων οδηγεί σε ανάπτυξη νευροπαθητικού πόνου, ο οποίος μπορεί να εμφανιστεί μερικές μέρες, εβδομάδες ή και μήνες μετά το αρχικό συμβάν. Για αυτό το λόγο ο νευροπαθητικός πόνος

αφορά κυρίως σε χρόνιο πόνο, αλλά δεν αποκλείεται να είναι και οξύς πόνος. Στο νευροπαθητικό πόνο, λόγω καταστροφής φυσιολογικών νευρώνων, μπορεί πλέον να συμμετέχουν και το συμπαθητικό νευρικό σύστημα ή και άλλοι υποδοχείς που πριν τη βλάβη σχετιζόταν με άλλες λειτουργίες (π.χ. αφή). Σε αυτή την ευρεία κατηγορία εντάσσεται και ο πόνος απευαισθητοποίησης που προέρχεται από εκείνη την περιοχή που έχει συμβεί μεγάλη καταστροφή νευρώνων και υποδοχέων.

#### Μηχανισμοί Νευροπαθητικού Πόνου

Σε μοντέλα ζώων έπειτα από περιφερική βλάβη έχουν παρατηρηθεί αλλαγές σε δομικό, λειτουργικό και μοριακό επίπεδο, που μπορεί να αφορούν οποιοδήποτε μέρος του νευρώνα<sup>91</sup>. Μερικές από αυτές αφορούν τη μείωση της πυκνότητας των περιφερικών ινών, την Βαλλεριανή αποδόμηση των περιφερικών ινών και την απώλεια νευραξόνων, την αλλαγή στην έκφραση των καναλιών ιόντων στη μεμβράνη του κυττάρου με αποτέλεσμα την έκτοπη εκπόλωσή τους, την εμπλοκή του αυτόνομου νευρικού συστήματος λόγω της αυξημένης αδρενεργικής δραστηριότητας στην περιοχή της βλάβης και τη γέννηση έκτοπων ώσεων εντός των αλγαισθητικών οδών<sup>92</sup>. Αυτές οι αλλαγές, οδηγούν σε αυτό που ονομάζουμε περιφερική ευαισθητοποίηση και προκαλούν περιφερικό νευροπαθητικό πόνο. Η περιφερική ευαισθητοποίηση αφορά στην υπερευαισθησία των αισθητικών νευρώνων, οι οποίοι πλέον εκπολώνονται σε ερεθίσματα που δεν ξεπερνούν το φυσιολογικό ουδό μετάδοσης, αλλά και μεταφέρουν αλγογόνα ερεθίσματα σε περιπτώσεις που το ερέθισμα δεν είναι απαραίτητως αλγογόνο.

Παρόμοιες δομικές, λειτουργικές και μοριακές αλλαγές συμβαίνουν και έπειτα από κεντρική βλάβη και προκαλούν κεντρικό νευροπαθητικό πόνο<sup>93</sup>. Η κεντρική ευαισθητοποίηση δημιουργεί μία κατάσταση υπερδιέγερσης στο κεντρικό νευρικό σύστημα που σχετίζεται άμεσα με την ανάπτυξη χρόνιου νευροπαθητικού πόνου. Η αυξημένη νευρωνική δραστηριότητα προδιαθέτει στη δημιουργία φαύλου κύκλου πόνου με την ανάπτυξη κεντρικών νευρικών βρόγχων που προκαλούν πόνο ακόμη και έπειτα από αβλαβή ερεθίσματα στην παθούσα περιοχή. Στη διαδικασία αυτή αναπτύσσονται επίσης θετικά συμπτώματα όπως είναι η παραισθησία, καθώς και αρνητικά συμπτώματα όπως είναι οι αιμωδίες. Σημαντικό κρίνεται εδώ να αναφερθεί πως η κεντρική ευαισθητοποίηση, οδηγεί επίσης και σε περιφερική ευαισθητοποίηση μέσω της μείωσης του ουδού ερεθίσματος περιφερικά. Επίσης η περιφερική ευαισθητοποίηση, οδηγεί σε κεντρική ευαισθητοποίηση μέσω της χρόνιας φλεγμονής και της νευροπλαστικότητας.

## Διάγνωση του Πόνου

Η διάγνωση του πόνου, όπως και οποιασδήποτε άλλης ασθένειας, θα πρέπει να ξεκινά με τη λήψη ενός λεπτομερούς ιστορικού. Είναι σημαντικό να αφήσουμε τον ασθενή να χρησιμοποιήσει τα δικά του λόγια και να του δώσουμε τον απαραίτητο χρόνο. Σημαντικά στοιχεία που θα πρέπει να λάβουμε στο ιστορικό σχετικά με τον πόνο είναι τα εξής<sup>94</sup>:

- Το σημείο εντόπισης του πόνου, καθώς και αν υπάρχει αντανάκλαση αυτού.
- Ποιες συνθήκες σχετίζονται με την πρόκληση του πόνου, καθώς και πως αυτός ανακουφίζεται.
- Ο χαρακτήρας του πόνου (π.χ. βύθιος, σφύζων, διαξιφιστικός).
- Η ένταση του πόνου, καθώς και οι μεταβολές αυτής τον τελευταίο καιρό και αναλόγως με τις δραστηριότητες του ασθενούς.
- Το χρονικό μοτίβο του πόνου (π.χ. συνεχής, διαλείπων, συνεχής με εξάρσεις).
- Συσχετιζόμενη συμπτωματολογία με τον πόνο (π.χ. αδυναμία άκρου, υπαισθησία, περιορισμός στην κίνηση άρθρωσης, εμφάνιση οιδήματος, κράμπες, αλλαγές στο χρώμα του δέρματος, αλλαγές στη λειτουργία της ουροδόχου κύστεως ή του ορθού).
- Το ατομικό ιστορικό του ασθενούς με έμφαση σε προηγούμενο ιστορικό νόσησης ή επώδυνης εμπειρίας, ιστορικό άλλων νοσημάτων με αναλυτική περιγραφή της φαρμακευτικής αντιμετώπισής τους, ιστορικό χειρουργικών επεμβάσεων και ιατρικών παρεμβάσεων, αλλεργίες, καθώς και ιστορικό κατάχρησης ουσιών.
- Το οικογενειακό ιστορικό του ασθενούς.
- Το κοινωνικό ιστορικό του ασθενούς.
- Σε περίπτωση που ο ασθενής πάσχει από χρόνιο πόνο, είναι σημαντικό να γνωρίζουμε ποιες ιατρικές ειδικότητες έχει ήδη επισκεφθεί, σε ποιες εργαστηριακές και απεικονιστικές εξετάσεις έχει ήδη υποβληθεί, καθώς και ποιες θεραπευτικές μεθόδους έχει ήδη δοκιμάσει (επιτυχώς και μη).

Μετά τη λήψη του ιστορικού, θα πρέπει να ακολουθήσει μια λεπτομερής κλινική εξέταση<sup>95</sup> που θα περιλαμβάνει τη μέτρηση ζωτικών σημείων, την ακρόαση των πνευμόνων, την εξέταση της κοιλιάς, την εξέταση του δέρματος, καθώς και αδρή νευρολογική εξέταση με έμφαση σε περιοχές με μειωμένο εύρος κίνησης, δυσκαμψία, αδυναμία, υπαισθησία ή διαταραγμένα αντανάκλαστικά.

Ασθενείς με νευροπαθητικό πόνο μπορεί να παρουσιάζουν μια πληθώρα συμπτωμάτων όπως αίσθημα καύσους, μυρμηγκιάσματα, αίσθημα σα να τους χτυπά ρεύμα, μουδιάσματα,

διαταραχή αίσθησης του κρύου και του ζεστού και άλλα<sup>95</sup>. Τα συμπτώματα αυτά διαχωρίζονται σε συμπτώματα ηρεμίας και σε προκλητά ή επαγόμενα συμπτώματα. Τα συμπτώματα ηρεμίας είναι αυτόματα και περιλαμβάνουν τις δυσαισθησίες, τις παραισθησίες, την υπαισθησία, την καυσalgία, τον πόνο που ομοιάζει σε να τους χτυπά ρεύμα, τον παροξυσμικό και διαξιφιστικό πόνο, την εστιακή νευρολογική σημειολογία, τη μυϊκή ατροφία και τις δεσμιδώσεις. Από την άλλη, τα προκλητά συμπτώματα περιλαμβάνουν την υπεραλγησία που σχετίζεται με υπερβολική αντίδραση πόνου σε επίπονο ερέθισμα και την αλλοδυνία που σχετίζεται με αντίδραση πόνου σε μη επίπονο ερέθισμα. Αναλόγως την αιτία του νευροπαθητικού πόνου, μπορεί να εμφανίζουν μυϊκή ατροφία, τριχόπτωση, διαταραχή στη θερμορύθμιση του δέρματος και μεταβολές στην εφίδρωση. Δευτερεύοντα συμπτώματα που μπορεί να σχετίζονται με νευροπαθητικό πόνο αφορούν το άγχος, την κατάθλιψη, τις διαταραχές ύπνου και τη μειωμένη ποιότητα ζωής. Οι περισσότεροι, ωστόσο, θα αναφέρουν ότι ο πόνος τους είναι είτε συνεχής είτε διαλείπων και δεν ανταποκρίνεται ιδιαίτερα στη φαρμακευτική αγωγή, με αποτέλεσμα να αντιμετωπίζουν σημαντικές δυσκολίες στην καθημερινότητά τους.

Με βάση τα ευρήματα του ιστορικού και της κλινικής εξέτασης προχωρούμε σε εργαστηριακές και απεικονιστικές εξετάσεις<sup>96</sup>. Οι εργαστηριακές μπορεί να περιλαμβάνουν έναν απλό έλεγχο με γενική εξέταση αίματος και βιοχημικούς δείκτες ηλεκτρολυτών, ηπατικής, νεφρικής λειτουργίας και σακχάρου, αλλά μπορεί να περιλαμβάνουν και βιοδείκτες ή προφλεγμονώδεις ή φλεγμονώδεις κυτταροκίνες. Οι απεικονιστικές εξετάσεις μπορεί να περιλαμβάνουν απλές ακτινογραφίες, υπερήχους, αξονικές ή και μαγνητικές τομογραφίες. Περαιτέρω έλεγχος μπορεί να διενεργηθεί με ηλεκτρομυογράφημα, βιοψία δέρματος, βιοψία νευρικής ίνας, καθώς και άλλες νευροφυσιολογικές μελέτες, η διενέργεια των οποίων θα υποδειχθεί από το ιστορικό, την κλινική εξέταση και τις άλλες εξετάσεις που έχουν διενεργηθεί.

Στη συνέχεια, προχωρούμε στη χρήση ερωτηματολογίων και κλίμακων προκειμένου να προβούμε σε ολοκληρωμένη διάγνωση και να διακρίνουμε το είδος του πόνου<sup>97</sup>. Υπάρχουν οι μονοδιάστατες κλίμακες που μετρούν την ένταση του πόνου και περιλαμβάνουν την αριθμητική κλίμακα αξιολόγησης (NRS), την οπτική αναλογική κλίμακα (VAS), την κλίμακα λεκτικής αξιολόγησης και την αναθεωρημένη κλίμακα πόνου προσώπων (FPS-R). Η χρήση τους εξαρτάται κυρίως από την ηλικία και το νοητικό επίπεδο του ασθενούς που μελετάται. Από την άλλη πλευρά, υπάρχουν οι πολυδιάστατες κλίμακες που όχι μόνο εντοπίζουν τον πόνο, αλλά μετρούν την επίδρασή του στη λειτουργικότητα και την καθημερινότητα του ατόμου. Είναι πιο αξιόπιστες και επικυρωμένες. Ορισμένες από αυτές είναι ο σύντομος κατάλογος του πόνου (BPI), ο δείκτης αναπηρίας πόνου (PDI), το ερωτηματολόγιο πόνου McGill (MPQ), ο

πολυδιάστατος κατάλογος πόνου (MPI), καθώς και το ερωτηματολόγιο έκβασης πόνου (POQ). Πιο εξειδικευμένες κλίμακες, όπως είναι η κλίμακα κατάθλιψης, άγχους και στρες (DASS), το ερωτηματολόγιο πόνου και ύπνου (PSQ-3), το ερωτηματολόγιο φόβου, αποφυγής και πεποιθήσεων (FABQ) και άλλες, μπορούν να μας δώσουν πληροφορίες για την ύπαρξη ψυχολογικής συνιστώσας στον πόνο, διαταραχών ύπνου, καθώς και να εντοπίσουν χρόνιο πόνο. Τέλος, υπάρχουν ορισμένες κλίμακες που μπορούν να βοηθήσουν στη διάκριση του νευροπαθητικού πόνου. Αυτές είναι το ερωτηματολόγιο νευροπαθητικού πόνου (DN4), το ερωτηματολόγιο painDETECT (pD-Q) και η αξιολόγηση νευροπαθητικού πόνου και σημείων του Leeds (S-LANSS).

Παρόλο που στα χέρια μας διαθέτουμε μία πληθώρα εργαλείων για την εκτίμηση του πόνου, δεν υπάρχει χρυσός κανόνας για την τεκμηρίωση του νευροπαθητικού πόνου<sup>98</sup>. Για αυτό το λόγο, το 2008, ο Treede και οι συνάδελφοί του πρότειναν ένα σύστημα βαθμολόγησης, σύμφωνα με το οποίο ο νευροπαθητικός πόνος χωρίζεται σε τρεις κατηγορίες: δυνητικός (possible), πιθανός (probable) και επιβεβαιωμένος (confirmed). Όταν το ιστορικό του ασθενούς είναι σχετικό με βλάβη ή νόσο του νευρικού συστήματος και η κλινική εξέτασή του συνάδει με αυτά τα δεδομένα, ο νευροπαθητικός πόνος είναι δυνητικός. Στην περίπτωση που ο πόνος αυτός συνοδεύεται επίσης με αισθητικά σημεία (όπως υπαισθησία ή αλλοδυνία) στην ίδια νευροανατομική κατανομή, ο νευροπαθητικός πόνος είναι πιθανός. Τέλος, ο νευροπαθητικός πόνος είναι επιβεβαιωμένος όταν κάποιο διαγνωστικό τεστ επιβεβαιώσει συγκεκριμένη βλάβη ή νόσο του σωματοαισθητικού νευρικού συστήματος και κανένα άλλο είδος πόνου δε μπορεί ή είναι απίθανο να μπορεί να εξηγήσει τα συμπτώματα του ασθενούς.

Ταξινόμηση του Νευροπαθητικού Πόνου με βάση την υποκείμενη νόσο

Έπειτα από τη διενέργεια όλων των ανωτέρω και την ανίχνευση του νευροπαθητικού πόνου, σημαντικό είναι να καταλάβουμε το λόγο για τον οποίο αυτός έχει προκληθεί, ώστε να μπορέσουμε να προβούμε πιο αποτελεσματική διαχείρισή του. Ένα σημαντικό βήμα προς αυτή την κατεύθυνση είναι η διάγνωση της νόσου που σχετίζεται με τον πόνο, καθώς με αυτό τον τρόπο θα καταλάβουμε εάν ο νευροπαθητικός πόνος είναι κεντρικής ή περιφερικής αιτιολογίας. Τα σύνδρομα νευροπαθητικού πόνου μπορούν να διαχωριστούν σε δύο μεγάλες κατηγορίες. Εκείνα που συμβαίνουν λόγω μίας νόσου ή βλάβης που επηρεάζει το περιφερικό νευρικό σύστημα και εκείνα που συμβαίνουν λόγω μίας νόσου ή βλάβης στο κεντρικό νευρικό σύστημα<sup>99</sup>. Ο κεντρικός νευροπαθητικός πόνος, λοιπόν μπορεί να προκύψει σε τραυματισμό του εγκεφάλου ή του νωτιαίου μυελού, σε αγγειακά εγκεφαλικά επεισόδια, στη σκλήρυνση

κατά πλάκας ή και σε άλλα νευροφλεγμονώδη νοσήματα που επηρεάζουν το κεντρικό νευρικό σύστημα. Ο περιφερικός νευροπαθητικός πόνος μπορεί να εμφανιστεί έπειτα από αυτοάνοσα νοσήματα (π.χ. σύνδρομο Sjogren, συστηματικός ερυθηματώδης λύκος, ρευματοειδής αρθρίτιδα, αγγειίτιδα κ.α.), μεταβολικά νοσήματα (π.χ. σακχαρώδης διαβήτης), λοιμώξεις, κακοήθειες, διαταραχές που αφορούν το μυελό των οστών, κληρονομικές διαταραχές και κυκλοφορικές διαταραχές. Σημαντικό είναι εδώ να αναφέρουμε πως δεν αναπτύσσουν νευροπαθητικό πόνο όλοι οι ασθενείς με βλάβη ή νόσημα που αφορά είτε το κεντρικό είτε το περιφερικό νευρικό σύστημα.

### **Καρκινικός Πόνος**

Ο πόνος επηρεάζει σε μεγάλο ποσοστό τους καρκινοπαθείς και έχει σημαντικό μερίδιο ευθύνης για την κακή ποιότητα ζωής τους. Συναντάται στο 20% με 50% των ασθενών που πάσχουν από καρκίνο<sup>100</sup>. Σε προχωρημένα στάδια καρκίνου, το 80% των ασθενών πάσχουν από μέτριο έως πολύ σοβαρό πόνο. Εξελίσσεται με την ίδια τη νόσο, αλλά και με τις χορηγούμενες θεραπείες. Παρόλη την ευαισθητοποίηση που υπάρχει πλέον όσον αφορά την επίπτωση του πόνου σε αυτούς τους ασθενείς, αρκετές μελέτες αναφέρουν ότι ο πόνος υποθεραπεύεται στο ένα τρίτο αυτών<sup>101</sup>.

Η παθοφυσιολογία του καρκινικού πόνου δεν είναι πλήρως κατανοητή ακόμα και σήμερα. Αυτό διότι λαμβάνουν μέρος πολλαπλές διεργασίες που σχετίζονται με τα καρκινικά κύτταρα, το ανοσοποιητικό σύστημα, το νευρικό σύστημα, αλλά και τις χορηγούμενες αντικαρκινικές θεραπείες<sup>102</sup>. Ο καρκινικός πόνος θεωρείται μεικτός πόνος, καθώς παρουσιάζει χαρακτηριστικά αλγαισθητικού και νευροπαθητικού πόνου<sup>103</sup>:

- Αλγαισθητικός καρκινικός πόνος: υπάρχουν αρκετοί μηχανισμοί με τους οποίους προκαλείται. Ένας από αυτούς είναι η ισχαιμία λόγω της διήθησης ή της συμπίεσης της αιματικής παροχής από τον όγκο, καθώς και του ανταγωνισμού που προκύπτει για αιματική παροχή. Ένας άλλος αφορά τη διάταση και τη σύσπαση των κοίλων οργάνων, τη διάταση της κάψας των συμπαγών οργάνων, καθώς και τη διάταση των συνδέσμων, αγγείων ή του μεσεντερίου. Ακόμη μπορεί να παρατηρηθεί λόγω της συμπίεσης των νευρικών δομών της περιοχής ή και λόγω της απελευθέρωσης μεσολαβητών φλεγμονής στην περιοχή. Τέλος μπορεί να προκύψει από την κακοήγη διήθηση του δέρματος, του συνδετικού ιστού, των οστών, των αρθρώσεων ή των σπλάχνων. Ο σωματικός πόνος τυπικά περιγράφεται ως καλά εντοπιζόμενος όταν αφορά την επιφάνεια του δέρματος, ενώ ο σπλαχνικός περιγράφεται ως πτωχά εντοπιζόμενος όταν αφορά τα σπλάχνα.

- Νευροπαθητικός καρκινικός πόνος: μπορεί να είναι κεντρικός ή περιφερικός ανάλογα με το σημείο στο οποίο προσβάλλεται ο νευρικός ιστός. Πιο συχνά, νευροπαθητικός πόνος προκύπτει από τοπική προσβολή περιφερικών νευρών είτε από διήθηση του όγκου είτε μετά από χειρουργική επέμβαση. Ωστόσο, με τη σημαντική ανάπτυξη των ογκολογικών θεραπειών, τα τελευταία χρόνια παρατηρείται ολοένα και αυξανόμενη επίπτωση περιφερικού νευροπαθητικού πόνου που προκαλείται από τις ογκολογικές θεραπείες (χημειοθεραπεία, ακτινοθεραπεία). Τα κυρίαρχα χημειοθεραπευτικά φάρμακα που έχουν κατηγορηθεί για περιφερική νευροπάθεια είναι η cisplatin, η vincristine και η procarbazine.

Επίσης, ο καρκινικός πόνος μπορεί επίσης να κατηγοριοποιηθεί αναλόγως με το αν προέρχεται από την επίδραση του όγκου με βάση τους μηχανισμούς που αναφέραμε ή αν προέρχεται από τις εφαρμοζόμενες θεραπείες. Έπειτα από πολύχρονες μελέτες έχουν ανιχνευθεί σύνδρομα πόνου που σχετίζονται με τις αντινεοπλασματικές θεραπείες. Αυτά μπορεί να είναι οξέα ή χρόνια.

Οξέα σύνδρομα πόνου από τις αντινεοπλασματικές θεραπείες<sup>104</sup>:

- Μετεγχειρητικό άλγος ή άλγος μετά τη βιοψία ή τη φλεβοτομή.
- Κεφαλαλγίες από τη χορήγηση χημειοθεραπείας.
- Διάχυτος οστικός, μυϊκός ή αρθρικός πόνος.
- Σύνδρομο έξαρσης μετά τη χορήγηση αγωνιστή ωχρινοτρόπου ορμόνης σε προχωρημένο καρκίνο του προστάτη.
- Σύνδρομο παλαμιαίας και πελματιαίας ερυθροδυσαισθησίας.
- Σύνδρομο περινεϊκού καύσους μετά τη χορήγηση στεροειδών.

Χρόνια σύνδρομα πόνου από τις αντινεοπλασματικές θεραπείες<sup>104</sup>:

- Σχετιζόμενα με ορμονοθεραπεία: αρθραλγίες, μυαλγίες, οστεοπορωτικά κατάγματα, γυναικομαστία, δυσπαρεύνια.
- Σχετιζόμενα με ακτινοθεραπεία: περιφερικές μονονευροπάθειες, πλεξοπάθειες, μυελοπάθεια, οστεοπόρωση, οστεονέκρωση, αυτόματα κατάγματα, σύνδρομο θωρακικού τοιχώματος, κυστίτιδα, εντερίτιδα, πρωκτίτιδα, λεμφοίδημα.

- Σχετιζόμενα με χημειοθεραπεία: οστικές επιπλοκές από χρόνια χρήση κορτικοστεροειδών, οστεονέκρωση, κατάγματα σπονδυλικής στήλης, σύνδρομο καρπιαίου σωλήνα, περιφερική νευροπάθεια από χημειοθεραπεία.
- Σχετιζόμενα με το χειρουργείο: πόνος μετά από μαστεκτομή, μετά από ακρωτηριασμό, μετά από λεμφαδενικό καθαρισμό τραχήλου, μετά από χειρουργείο στην πύελο, μετά από θωρακοτομή, λεμφοίδημα.

### **Πόνος στον Καρκίνο του Προστάτη**

Υπάρχουν αρκετοί παράγοντες που δύναται να συσχετισθούν με πόνο σε ασθενείς με καρκίνο του προστάτη<sup>105,106,107,108,109</sup>:

- Χρόνια φλεγμονή στην πύελο λόγω χρόνιας προστατίτιδας.
- Οσφυοϊερή πλεξοπάθεια έπειτα από τοπική διείσδυση του καρκίνου στον ψοίτη μυ και συμπίεση του πλέγματος.
- Μυαλγία τάσης πυελικού εδάφους συνήθως μετά το χειρουργείο.
- Τραυματισμός ή παγίδευση νεύρων κατά τη διάρκεια του χειρουργείου ή της βιοψίας.
- Ανάπτυξη ίνωσης στους ιστούς της πυέλου και στα αγγεία των νεύρων μετά την ακτινοθεραπεία στην πύελο, με αποτέλεσμα είτε την παγίδευση είτε την ατροφία των νεύρων.
- Πρόκληση οστεοπόρωσης και αυτόματων καταγμάτων στην πύελο και τα μηριαία οστά έπειτα από λήψη ορμονοθεραπείας για μείωση της τεστοστερόνης.
- Νευραλγία του αιδοϊκού νεύρου έπειτα από τοπική διείσδυση ή θεραπείες στην πύελο.

### **Πόνος και Περινευρική Διήθηση**

Γνωρίζουμε πως η περινευρική διήθηση αποτελεί δείκτη μεγαλύτερης επιθετικότητας του νεοπλασματος και συνδέεται με αυξημένο κίνδυνο τοπικής υποτροπής και απομακρυσμένων μεταστάσεων. Το γεγονός όμως πως η περινευρική διήθηση συνδέεται με ανάπτυξη πόνου σε αυτούς τους ασθενείς, αποτελεί νεότερο δεδομένο και ακόμα διερευνάται. Μελέτες έχουν αναδείξει πως ο πόνος που βιώνει ένας ασθενής με καρκίνο πριν τη διάγνωση και την έναρξη αντινεοπλασματικών θεραπειών, μπορεί να αποτελεί ένδειξη παρουσίας περινευρικής διήθησης<sup>110</sup>. Για αυτό, και επειδή ο καρκινικός πόνος και η περινευρική διήθηση, αποτελούν ανεξάρτητους παράγοντες επιβίωσης, είναι σημαντικό να διευκρινιστεί η σχέση μεταξύ τους.

Όταν ένα περιφερικό νεύρο διηθείται από τον όγκο, δεν υφίσταται μόνο συμπιεστική βλάβη, αλλά σε επαφή με το μικροπεριβάλλον του όγκου πλέον, υποβάλλεται σε νευροπλαστικές

αλλαγές και φλεγμονή (νευρίτιδα)<sup>111</sup>. Η πυκνότητα της μυελίνης των αξόνων, καθώς και η διάμετρός τους ελαττώνεται σημαντικά. Όσο προχωρά η βλάβη, οι νευρώνες εκφυλίζονται και αρκετοί, ιδιαίτερα οι συμπαθητικοί νευρώνες του αυτόνομου νευρικού συστήματος, χάνονται. Στη συνέχεια, λόγω της νευροπλαστικότητας, το προσβεβλημένο νεύρο μπορεί να παρουσιάσει υπερτροφία, πράγμα που συνδέεται με ακόμη ισχυρότερο άλγος. Σε μία έρευνα<sup>112</sup>, έγχυση κυττάρων πλακώδους καρκινώματος στόματος στο ισχιακό νεύρο ενός ποντικίου, είχε ως αποτέλεσμα σημαντική απομυελίνωση και αποδιοργάνωση των νευραξόνων, καθώς και την πρόκληση αυτόματου άλγους.

Ένα άλλο σημαντικό γεγονός που οδηγεί σε πόνο είναι ότι οι περιφερικοί υποδοχείς του πόνου ενεργοποιούνται από τη φλεγμονή και αυξάνουν την εκπόλωση και μετάδοση των σημάτων προς το νωτιαίο μυελό, διότι ο ουδός εκπόλωσης των Αδ και C ινών πέφτει σημαντικά<sup>113</sup>. Αυτό πιστεύεται πως συμβαίνει διότι οι κυτταροκίνες που απελευθερώνονται από τα κύτταρα του όγκου μετά τη διήθηση ενός νεύρου, ενεργοποιούν κανάλια παροδικού δυναμικού υποδοχέων (TRPs). Έχει φανεί σε μελέτες ότι ασθενείς με υψηλότερα σκορ πόνου είχαν πιο εκτεταμένη διήθηση TRP θετικών νεύρων από τον όγκο<sup>114</sup>. Η ενεργοποίηση των TRP οδηγεί στην απελευθέρωση πεπτιδίων όπως είναι η ουσία P, το πεπτίδιο που σχετίζεται με το γονίδιο της καλσιτονίνης (calcitonin gene-related peptide – CGRP) και τη γαλανίνη, που ευθύνονται για την αποστολή σημάτων αλγαισθησίας στο κεντρικό νευρικό σύστημα, αλλά και ασκούν τοπική δράση με την αύξηση του μεγέθους των νευριτών, την προαγωγή της φλεγμονής αλλά και την περαιτέρω διήθηση των νεύρων.

#### Αντιμετώπιση του Πόνου

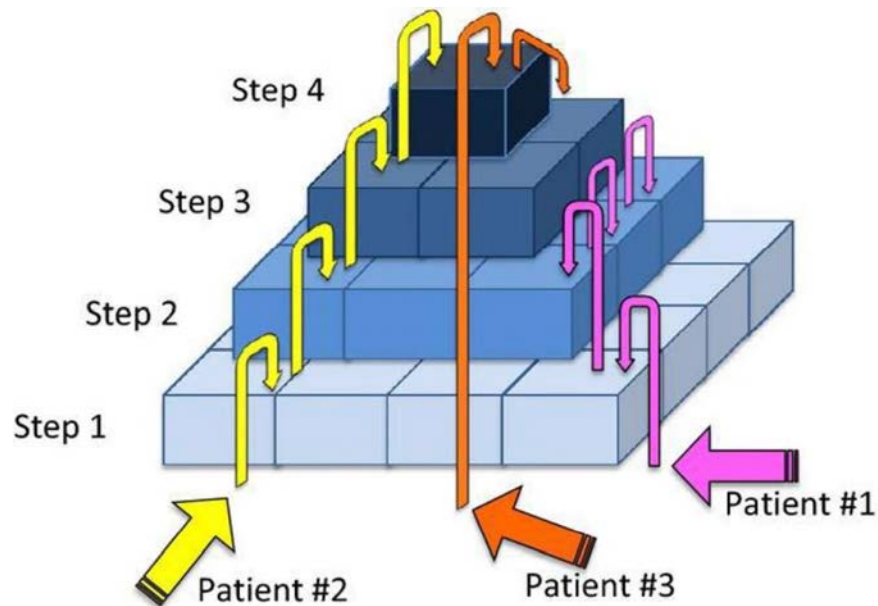
Ο πόνος αποτελεί πολυπαραγοντικό νόσημα και ως τέτοιο θα πρέπει να αντιμετωπίζεται. Για την καλύτερη διαχείριση του ασθενούς είναι απαραίτητη η διεπιστημονική προσέγγιση και η διαθεματική συνεργασία. Ο ιατρός θα πρέπει να συνεργαστεί με το νοσηλεύτη, το φυσιοθεραπευτή, τον κλινικό ψυχολόγο ή ψυχίατρο, το διαιτολόγο, το λογοθεραπευτή, τον εργοθεραπευτή, το μουσικοθεραπευτή, ακόμα και τον ιερέα ή τον σύμβουλο απεξάρτησης ουσιών σε ειδικές περιπτώσεις. Αυτό επισημαίνεται από το βιοψυχοκοινωνικό μοντέλο<sup>115</sup> του πόνου, το οποίο υπογραμμίζει πως οι βιολογικοί παράγοντες αλληλεπιδρούν με τους κοινωνικούς και τους ψυχολογικούς, και πως σε όλους θα πρέπει να δοθεί η σωστή βάση για την επιτυχή αντιμετώπιση του πόνου.

#### Φαρμακευτική Αγωγή

Η διαχείριση του πόνου θα πρέπει όσο το δυνατόν να περιλαμβάνει τη θεραπεία των συμπτωμάτων και της αιτίας του πόνου εάν αυτό είναι εφικτό. Φαρμακολογικά, χρησιμοποιούμε την αναλγητική κλίμακα του WHO, η οποία προσδίδει τις βασικές κατευθυντήριες οδηγίες<sup>116</sup>:

- Βήμα 1<sup>ο</sup>: Μη οπιοειδή αναλγητικά ± επικουρικά.
- Βήμα 2<sup>ο</sup>: Οπιοειδή αναλγητικά για ήπιο έως μέτριο άλγος + μη οπιοειδή αναλγητικά ± επικουρικά.
- Βήμα 3<sup>ο</sup>: Οπιοειδή αναλγητικά για μέτριο έως σοβαρό άλγος ± μη οπιοειδή αναλγητικά ± επικουρικά.
- Βήμα 4<sup>ο</sup>: Επεμβατικές τεχνικές.

Σημαντικό είναι εδώ να αναφερθεί πως η κλίμακα αυτή αποτελεί βοηθητικό εργαλείο και σε κάθε περίπτωση θα πρέπει να εξατομικεύεται στις ανάγκες του ασθενούς και της πάθησής του<sup>117</sup>. Ο ασθενής μπορεί να ακολουθήσει τα βήματα είτε με τη σειρά είτε όχι.



ΕΙΚΟΝΑ 1. Μία σύγχρονη αναλγητική «πυραμίδα» πόνου. Προσαρμοσμένο από Raffa<sup>117</sup>.

Ορισμένα σημαντικά βήματα που πρέπει να ακολουθούμε στη διαχείριση του χρόνιου πόνου αποτελούν τα εξής:

- Στο βαθμό που αυτό είναι δυνατό, τα αναλγητικά θα πρέπει να λαμβάνονται από το στόμα.

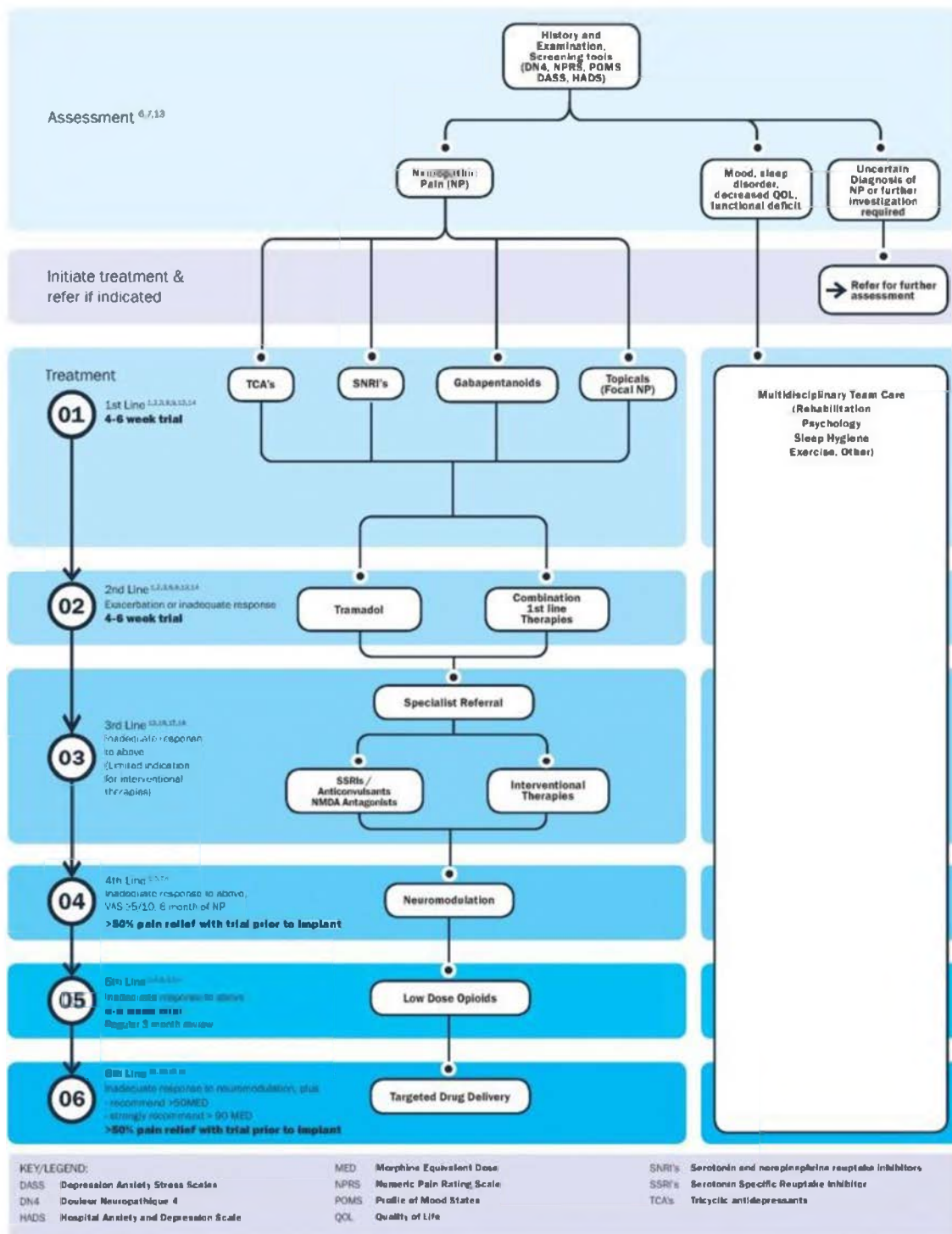
- Τα οπιοειδή για το σταθερό και συνεχή πόνο θα πρέπει να χορηγούνται «με το ρολόι» για καλύτερη συμμόρφωση, καλύτερης ποιότητας αναλγησία, λιγότερες ανεπιθύμητες ενέργειες και εν δυνάμει λιγότερες δόσεις αναλγητικών.
- Το ωράριο χορήγησης της φαρμακευτικής αγωγής θα πρέπει να συμμορφώνεται με το πρόγραμμα του ασθενούς (π.χ. πριν ή μετά τον ύπνο και όχι κατά τη διάρκεια).
- Ο θεραπευτικός στόχος μας θα πρέπει να είναι το VAS 4. Η προσπάθεια για περαιτέρω μείωση του πόνου δύναται να οδηγήσει σε σημαντικές παρενέργειες, ενώ η προσπάθεια για μείωση της δοσολογίας των αναλγητικών δύναται να οδηγήσει σε μη ελεγχόμενο πόνο.
- Θα πρέπει να υπάρχουν διαθέσιμα στον ασθενή σκευάσματα για τον παροξυσμικό πόνο που θα έχουν ταχεία έναρξη δράσης, θα είναι καλά ανεκτά, αποτελεσματικά και εύκολα στη χρήση.

Στο νευροπαθητικό πόνο, η θεραπεία της πρωτοπαθούς αιτίας συνήθως είναι αδύνατη. Επίσης, οι ασθενείς δεν ανταποκρίνονται στα συνήθη αναλγητικά όπως είναι η παρακεταμόλη, τα μη στεροειδή αντιφλεγμονώδη (ΜΣΑΦ) και τα ήπια οπιοειδή.

Οι νεότερες κατευθυντήριες οδηγίες, τοποθετούν ως πρώτης γραμμής φάρμακα στην αντιμετώπιση του κεντρικού και περιφερικού νευροπαθητικού πόνου τα γκαμπαπεντινοειδή (πρεγκαμπαλίνη, γκαμπαπεντίνη), τους αναστολείς επαναπρόσληψης σεροτονίνης – νοραδρεναλίνης (ντουλοξετίνη) και ορισμένα τρικυκλικά αντικαταθλιπτικά. Για τον περιφερικό νευροπαθητικό πόνο, μπορούν να χρησιμοποιηθούν τοπικές θεραπείες όπως η καψαΐκίνη και η λιδοκαΐνη<sup>118</sup>. Πριν τη μετάβαση στη δεύτερης γραμμής θεραπεία, προτείνεται η δοκιμή της πρώτης γραμμής θεραπείας για 4-6 εβδομάδες.

Στη δεύτερη γραμμή θεραπείας και για ακόμη 4-6 εβδομάδες, προτείνεται ο συνδυασμός θεραπειών πρώτης γραμμής, καθώς και η προσθήκη τραμαδόλης. Στην τρίτη γραμμή θεραπείας, και έπειτα από παραπομπή σε εξειδικευμένο ιατρείο πόνου, προτείνεται η χρήση ειδικού αναστολέα επαναπρόσληψης σεροτονίνης, αντισπασμωδικών, ανταγωνιστών NMDA, καθώς και επεμβατικών τεχνικών.

Στην τέταρτη γραμμή θεραπείας προτείνεται η νευροτροποποίηση, στην πέμπτη η χρήση οπιοειδών σε χαμηλές δόσεις και στην έκτη η στοχευμένη χορήγηση φαρμάκων.



EIKONA 2. Ολοκληρωμένος αλγόριθμος για τη διαχείριση του νευροπαθητικού πόνου. Προσαρμοσμένο από Bates<sup>118</sup>.

Η κάθε θεραπεία για το νευροπαθητικό πόνο σχετίζεται με παρενέργειες. Ενδεχομένως να βρούμε το κατάλληλο φαρμακευτικό σκεύασμα εξ αρχής, αλλά οι ανεπιθύμητες ενέργειες να

φτάνουν σε τέτοιο βαθμό που να αναγκαστούμε να το αλλάξουμε. Επίσης, πάνω από το 50% των ασθενών μπορεί να μην ανταποκριθούν στη θεραπεία.

### Επεμβατικές Θεραπείες

Οι επεμβατικές θεραπείες περιλαμβάνουν μία πληθώρα παρεμβάσεων που συνήθως χρησιμοποιούνται όταν οι αρχικές φαρμακολογικές θεραπείες είτε αποτυγχάνουν είτε προκαλούν σημαντικές παρενέργειες και δε συνιστάται η συνέχιση της χορήγησής τους. Περιλαμβάνουν τις εξής<sup>119</sup>:

- Επισκληρίδιος χορήγηση τοπικών αναισθητικών και στεροειδών σε ασθενείς με ανθεκτική ριζοπάθεια ή οξύ νευροπαθητικό πόνο.
- Ενδοραχιαίες θεραπείες με τοποθέτηση αντλίας σε περιπτώσεις ανθεκτικού νευροπαθητικού πόνου.
- Περιφερικοί νευρικοί αποκλεισμοί με χρήση τοπικών αναισθητικών για εντοπισμένο νευροπαθητικό πόνο.
- Συμπαθητικοί γαγγλιακοί αποκλεισμοί με χρήση αιθανόλης, βουπιβακαΐνης ή βοτουλινικής τοξίνης σε άλγος άνω, κάτω άκρων, αυχεναλγίες ή θωρακαλγίες σχετιζόμενες με νευροπαθητικό πόνο.
- Νευροδιέγερση κεντρικού νευρικού συστήματος (επισκληρίδιος διέγερση κινητικού φλοιού, εν τω βάθει εγκεφαλική διέγερση, διέγερση νωτιαίου μυελού) ή περιφερικού νευρικού συστήματος για περιπτώσεις ανθεκτικού νευροπαθητικού πόνου.
- Παλμική ραδιοσυχνότητα σε περιφερικά νεύρα.

Η ανάπτυξη της ιατρικής επιστήμης έχει οδηγήσει σε πιο έγκαιρη διάγνωση του καρκίνου και ως συνέπεια καλύτερη διαχείριση του. Πολλοί ασθενείς θεραπεύονται από τον καρκίνο ή τον αντιμετωπίζουν πλέον ως χρόνια νόσο, εφόσον ζουν πολλά χρόνια με τις νεότερες θεραπείες. Αυτό έχει ως αποτέλεσμα, παρενέργειες που παλαιότερα δε συναντούσαμε, να είναι πλέον συχνές, με τον πόνο να αποτελεί προεξάρχον πρόβλημα αυτών των ασθενών. Ειδικές μελέτες πρέπει να διεξαχθούν εκ νέου προκειμένου να ανακαλύψουμε το μέγεθος του προβλήματος. Μόνο τότε, θα μπορέσουμε να σχεδιάσουμε αποτελεσματικές μεθόδους αντιμετώπισης με βάση σύγχρονα δεδομένα.

## Ειδικό Μέρος (Κλινική Μελέτη)

### Κεφάλαιο 2 Μεθοδολογία / Methods

#### 2.1 Στόχος Έρευνας

Κύριος Στόχος Έρευνας:

- Διερεύνηση της επίπτωσης του νευροπαθητικού πόνου σε ασθενείς με εντοπισμένο καρκίνο προστάτη.
- Συσχέτιση της επίπτωσης του νευροπαθητικού πόνου με την ύπαρξη περινευρικής διήθησης.

Δευτερεύοντες Στόχοι Έρευνας:

- Συσχέτιση του σταδίου νόσου και του Gleason score με την παρουσία περινευρικής διήθησης.
- Συσχέτιση του σταδίου νόσου και του Gleason score με την παρουσία αλγαισθητικού και νευροπαθητικού πόνου.
- Διερεύνηση της επίπτωσης του πόνου (αλγαισθητικού και νευροπαθητικού), αναλόγως με τον τρόπο διαχείρισης των ασθενών (βιοψία ή χειρουργείο).
- Διερεύνηση της επίπτωσης του πόνου (αλγαισθητικού και νευροπαθητικού) με τη λήψη ορμονοθεραπείας.
- Διερεύνηση της επίπτωσης του πόνου (αλγαισθητικού και νευροπαθητικού) σε ασθενείς με υπάρχον ιστορικό χρόνιου πόνου ή συννοσηροτήτων και ασθενείς που δεν έχουν αυτό το ιστορικό.

Στη μελέτη μας συμπεριλάβαμε τους ασθενείς που παραπέμφθηκαν στο Ακτινοθεραπευτικό Τμήμα του Πανεπιστημιακού Γενικού Νοσοκομείου Πατρών προς εκτίμηση για πιθανή λήψη ακτινοθεραπείας. Σε όλους αυτούς τους ασθενείς κρίθηκε αναγκαία η χορήγηση ακτινοθεραπείας είτε ως ριζική θεραπεία είτε ως συμπληρωματική θεραπεία μετά το χειρουργείο.

## 2.2 Κριτήρια ένταξης και αποκλεισμού ασθενών

Στη μελέτη συμπεριελήφθησαν ασθενείς που επισκέφθηκαν το Ακτινοθεραπευτικό Τμήμα του Πανεπιστημιακού Γενικού Νοσοκομείου Πατρών από το Δεκέμβριο του 2024 έως το Μάρτιο του 2025. Τα κριτήρια που έπρεπε να πληρούν οι ασθενείς προκειμένου να εισαχθούν στη μελέτη ήταν τα εξής:

- Παρουσία καρκίνου του προστάτη με τοπική νόσο στην πύελο.
- Τοπική υποτροπή (βιοχημική υποτροπή) στην πύελο παλαιότερου καρκίνου του προστάτη που έχει αντιμετωπιστεί με χειρουργείο.

Τα κριτήρια αποκλεισμού από τη μελέτη ήταν τα εξής:

- Μη τοπική νόσος, παρουσία μεταστάσεων.
- Σύγχρονη παρουσία άλλου καρκινώματος.
- Παλαιότερο ιστορικό άλλου καρκινώματος.
- Παλαιότερο ιστορικό ακτινοθεραπείας στην πύελο, ακόμη και σε καλοήθειες (π.χ. σε έκτοπη οστεοποίηση ισχίου).

## 2.3 Σχεδιασμός

Πρόκειται για μία αναδρομική μελέτη σειράς. Η μελέτη αφορούσε άνδρες ασθενείς με καρκίνο του προστάτη, στους οποίους η διάγνωση έχει πραγματοποιηθεί είτε μετά από λήψη βιοψίας είτε μετά από χειρουργείο προστατεκτομής. Οι ασθενείς ταξινομήθηκαν σε δύο ομάδες αναλόγως με την ύπαρξη περινευρικής διήθησης στη βιοψία ή όχι και αναζητήθηκε η παρουσία νευροπαθητικού πόνου στις ομάδες αυτές. Η παρουσία νευροπαθητικού πόνου, μετέπειτα, συσχετίστηκε και με άλλες παραμέτρους όπως είναι το χειρουργείο, η λήψη ορμονοθεραπείας, το στάδιο νόσου, το Gleason Score, οι συννοσηρότητες, το ιστορικό χρόνιου πόνου και η λήψη αναλγητικής αγωγής από τους ασθενείς.

### Ερωτηματολόγιο painDETECT

Η εκτίμηση του νευροπαθητικού πόνου διενεργήθηκε με τη χορήγηση του ερωτηματολογίου painDETECT (pD-q). Το ερωτηματολόγιο αναπτύχθηκε για πρώτη φορά από τον Freynhagen το 2006 για την ανίχνευση νευροπαθητικού πόνου. Αρχικώς ξεκινά με τρεις ερωτήσεις που δεν προσμετρώνται στο τελικό σκορ και αφορούν την ένταση του πόνου τη στιγμή της εξέτασης, την ένταση του χειρότερου πόνου τις τελευταίες 4 εβδομάδες, καθώς και την ένταση του πόνου

κατά μέσο όρο τις τελευταίες 4 εβδομάδες. Συνεχίζει με τον προσδιορισμό της κύριας περιοχής του πόνου, την αντανάκλαση αυτού σε κάποιο άλλο σημείο του σώματος, καθώς και με το χαρακτηρισμό του πόνου (επίμονος με ελαφρές διακυμάνσεις, επίμονος με κρίσεις, κρίσεις πόνου χωρίς πόνο στα μεσοδιαστήματα, συχνές κρίσεις με πόνο και στα μεσοδιαστήματα). Τέλος, περιλαμβάνει επτά ερωτήσεις που αξιολογούν την ποιότητα γνωστών νευροπαθητικών συμπτωμάτων όπως είναι το κάψιμο, το μούδιασμα, το μυρμήγκιασμα, την αλλοδυνία, την υπερπάθεια και την υπερευαισθησία. Οι επτά αυτές ερωτήσεις βαθμολογούνται από το 0 έως το 5 (καθόλου = 0, σχεδόν καθόλου = 1, ελαφρώς = 2, μέτρια = 3, πολύ = 4, πάρα πολύ = 5). Στη συνέχεια, ο χαρακτήρας του πόνου που έχει σημειωθεί στην αρχή λαμβάνει τη δική του βαθμολογία (επίμονος πόνος με ελαφρές διακυμάνσεις = 0, επίμονος πόνος με κρίσεις πόνου = -1, κρίσεις πόνου χωρίς πόνο στα μεσοδιαστήματα = +1, συχνές κρίσεις πόνου με πόνο και στα μεσοδιαστήματα = +1). Η εξάπλωση του πόνου λαμβάνει +2 πόντους. Το τελικό σκορ προσμετράται και εισάγεται στην τελευταία ενότητα. Εάν το σκορ είναι από 0 έως 12 πόντους δεν είναι πιθανή η ύπαρξη παράγοντα νευροπαθητικού πόνου (<15%). Εάν είναι από 13 έως 18 πόντους το αποτέλεσμα είναι αβέβαιο, ωστόσο είναι πιθανή η ύπαρξη παράγοντα νευροπαθητικού πόνου. Τέλος εάν το σκορ είναι από 19 έως 38, τότε η ύπαρξη παράγοντα νευροπαθητικού πόνου είναι πολύ πιθανή (>90%).

Το ερωτηματολόγιο χορηγήθηκε σε ασθενείς που προσήλθαν για εκτίμηση στο τμήμα της ακτινοθεραπευτικής ογκολογίας του Πανεπιστημιακού Γενικού Νοσοκομείου Πατρών.

**painDETECT** ΕΡΩΤΗΜΑΤΟΛΟΓΙΟ ΠΟΝΟΥ

Ημερομηνία: ..... Ασθενής: Επώνυμο: ..... Όνομα: .....

Πως θα αξιολογούσατε τον πόνο σας τώρα, αυτή τη στιγμή:

|   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |    |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|----|
| 0 | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | 7 | 8 | 9 | 10 |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|----|

καθόλου μέγιστος  
Πόσο δυνατός ήταν ο χειρότερος πόνος σας τις τελευταίες 4 εβδομάδες:

|   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |    |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|----|
| 0 | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | 7 | 8 | 9 | 10 |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|----|

καθόλου μέγιστος  
Πόσο δυνατός ήταν ο πόνος κατά μέσο όρο τις τελευταίες 4 εβδομάδες:

|   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |    |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|----|
| 0 | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | 7 | 8 | 9 | 10 |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|----|

καθόλου μέγιστος

Σημειώστε την εικόνα που περιγράφει καλύτερα τον χαρακτήρα του πόνου σας:

 Επίμονος πόνος με ελαφρές διακυμάνσεις ☐

 Επίμονος πόνος με κρίσεις πόνου ☐

 Κρίσεις πόνου χωρίς πόνο στα μεσοδιαστήματα ☐

 Συχνές κρίσεις πόνου με πόνο και στα μεσοδιαστήματα ☐

Υποφέρετε από αίσθηση «καψίματος» (π.χ. όπως από τσουκνίδες) στην περιοχή που σημειώσατε:

καθόλου ☐ σχεδόν καθόλου ☐ ελαφρώς ☐ μέτρια ☐ πολύ ☐ πάρα πολύ ☐

Αισθάνεστε μυρμηγκίσματα ή τσιμπήματα στην περιοχή που πονάτε (σαν να περπατάνε μυρμηγκία ή σαν μυρμηγκίσματα από ηλεκτρικό ρεύμα):

καθόλου ☐ σχεδόν καθόλου ☐ ελαφρώς ☐ μέτρια ☐ πολύ ☐ πάρα πολύ ☐

Η ελαφριά επαφή (ρουχισμός, σκεπάσματα) σε αυτή την περιοχή σας προκαλεί πόνο:

καθόλου ☐ σχεδόν καθόλου ☐ ελαφρώς ☐ μέτρια ☐ πολύ ☐ πάρα πολύ ☐

Παθαίνετε ξαφνικές κρίσεις πόνου στην περιοχή που πονάτε σαν να σας χτυπάει ρεύμα:

καθόλου ☐ σχεδόν καθόλου ☐ ελαφρώς ☐ μέτρια ☐ πολύ ☐ πάρα πολύ ☐

Το κρύο ή η ζέση (π.χ. όταν κάνετε μπάνιο) σας προκαλεί περιστασιακά πόνο σε αυτή την περιοχή:

καθόλου ☐ σχεδόν καθόλου ☐ ελαφρώς ☐ μέτρια ☐ πολύ ☐ πάρα πολύ ☐

Υποφέρετε από μούδιασμα στην περιοχή που σημειώσατε:

καθόλου ☐ σχεδόν καθόλου ☐ ελαφρώς ☐ μέτρια ☐ πολύ ☐ πάρα πολύ ☐

Αν σας πιάσουν ελαφρά σε αυτή την περιοχή π.χ. με το δάχτυλο, προκαλείται πόνος:

καθόλου ☐ σχεδόν καθόλου ☐ ελαφρώς ☐ μέτρια ☐ πολύ ☐ πάρα πολύ ☐

(Να συμπληρωθεί από τον γιατρό)

|         |                |         |        |       |           |
|---------|----------------|---------|--------|-------|-----------|
| καθόλου | σχεδόν καθόλου | ελαφρώς | μέτρια | πολύ  | πάρα πολύ |
| x 0 = 0 | x 1 =          | x 2 =   | x 3 =  | x 4 = | x 5 =     |

Συνολικό αποτέλεσμα: ..... στα 35

ΕΙΚΟΝΑ 3. Το ερωτηματολόγιο painDETECT<sup>120</sup>.

**painDETECT** Βαθμολόγηση ερωτηματολογίου πόνου

Ημερομηνία: \_\_\_\_\_ Ασθενής: \_\_\_\_\_ Επώνυμο: \_\_\_\_\_ Όνομα: \_\_\_\_\_

Μεταφέρετε εδώ το συνολικό αποτέλεσμα του ερωτηματολογίου πόνου:  
**Συνολικό αποτέλεσμα**

Προσθέστε τους παρακάτω αριθμούς, ανάλογα με τον τυπικό χαρακτήρα του πόνου και την εξάπλωση που σημειώσατε. Στη συνέχεια, αθροίστε τα τελικά αποτελέσματα:

|                                                                                   |                                                    |                                 |                      |
|-----------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------|---------------------------------|----------------------|
|  | Επίμονος πόνος με ελαφρές διακυμάνσεις             | <input type="text" value="0"/>  |                      |
|  | Επίμονος πόνος με κρίσεις πόνου                    | <input type="text" value="-1"/> | αν σημειώσατε αυτό ή |
|  | Κρίσεις πόνου χωρίς πόνο στα μεσοδισστήματα        | <input type="text" value="+1"/> | αν σημειώσατε αυτό ή |
|  | Συχνές κρίσεις πόνου με πόνο και στα μεσοδιστήματα | <input type="text" value="+1"/> | αν σημειώσατε αυτό   |
|  | Εξάπλωση πόνου:                                    | <input type="text" value="+2"/> | αν ναι               |

**Τελικό αποτέλεσμα**

**Αποτέλεσμα ελέγχου**  
για την ύπαρξη παράγοντα νευροπαθητικού πόνου

| αρνητικό                                                         | ασαφές                                                                                   | θετικό                                                       |
|------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------|
| 0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 11                                        | 12 13 14 15 16 17 18                                                                     | 19 20 21 22 23 24 25 26 27 28 29 30 31 32 33 34 35 36 37 38  |
| Δεν είναι πιθανή η ύπαρξη παράγοντα νευροπαθητικού πόνου (< 15%) | Το αποτέλεσμα είναι αβέβαιο, ωστόσο είναι πιθανή η ύπαρξη παράγοντα νευροπαθητικού πόνου | Είναι πιθανή η ύπαρξη παράγοντα νευροπαθητικού πόνου (> 30%) |

ΕΙΚΟΝΑ 3. Το ερωτηματολόγιο painDETECT<sup>120</sup>.

Διασφαλίστηκε η προστασία των προσωπικών δεδομένων και τηρήθηκαν οι κανονισμοί της ορθής κλινικής πρακτικής. Η διανομή του ερωτηματολογίου εγκρίθηκε από την Επιτροπή Ηθικής και Δεοντολογίας, καθώς και το Επιστημονικό και Διοικητικό Συμβούλιο του Πανεπιστημιακού Γενικού Νοσοκομείου Πατρών.

#### Περιορισμοί της μελέτης

Η εκτίμηση και διανομή των ερωτηματολογίων διενεργήθηκε σε ασθενείς που προσήλθαν στο τμήμα ακτινοθεραπευτικής ογκολογίας. Γνωρίζουμε ότι, στο αρχικό στάδιο της νόσου, ένας ασθενής δύναται να αντιμετωπισθεί είτε με χειρουργική επέμβαση, είτε με ακτινοθεραπεία, με ογκολογικά ισάξια αποτελέσματα. Ωστόσο, ένας ασθενής που εμφανίζει παράγοντες κινδύνου στη βιοψία του χειρουργικού παρασκευάσματος, απαιτεί περαιτέρω χειρισμούς με ακτινοθεραπεία. Επομένως, αυτοί οι ασθενείς που είχαν χειρουργηθεί και μετέπειτα παραπέμφθηκαν για ακτινοθεραπεία, αναμέναμε να είναι υψηλότερου σταδίου ή να εμφανίζουν πιο συχνά περινευρική διήθηση.

## 2.4 Στατιστική ανάλυση

Η κανονικότητα των δεδομένων αξιολογήθηκε χρησιμοποιώντας τις δοκιμές Shapiro-Wilk και Kolmogorov-Smirnov με επίπεδο σημαντικότητας 0,05. Οι κατηγορικές μεταβλητές παρουσιάζονται ως συχνότητες και ποσοστά (n, %). Οι συνεχείς μεταβλητές με κανονική κατανομή παρουσιάζονται ως μέση τιμή και τυπική απόκλιση (Mean, SD) και εκείνες χωρίς κανονική κατανομή παρουσιάζονται ως διάμεση τιμή και ενδο-τεταρτημοριακό εύρος (Median, Inter Quartile Rate - IQR). Για τις κατηγορικές μεταβλητές, η ανάλυση πραγματοποιήθηκε χρησιμοποιώντας τις στατιστικές δοκιμασίες chi-square και Fisher test. Για μεταβλητές με κανονική κατανομή, οι συνεχείς μεταβλητές αξιολογήθηκαν με το student's t-test, ενώ εκείνες χωρίς κανονική κατανομή ελέγχθηκαν με το Mann-Whitney U test.

Σε όλες τις περιπτώσεις, τιμές  $p < 0,05$  θεωρήθηκαν σημαντικές. Τα δεδομένα αναλύθηκαν χρησιμοποιώντας το Στατιστικό Πακέτο για τις Κοινωνικές Επιστήμες (SPSS) (έκδοση 28.0; IBM, Armonk, ΗΠΑ) και GraphPad Prism Software (La Jolla, CA, έκδοση 10.4.1).

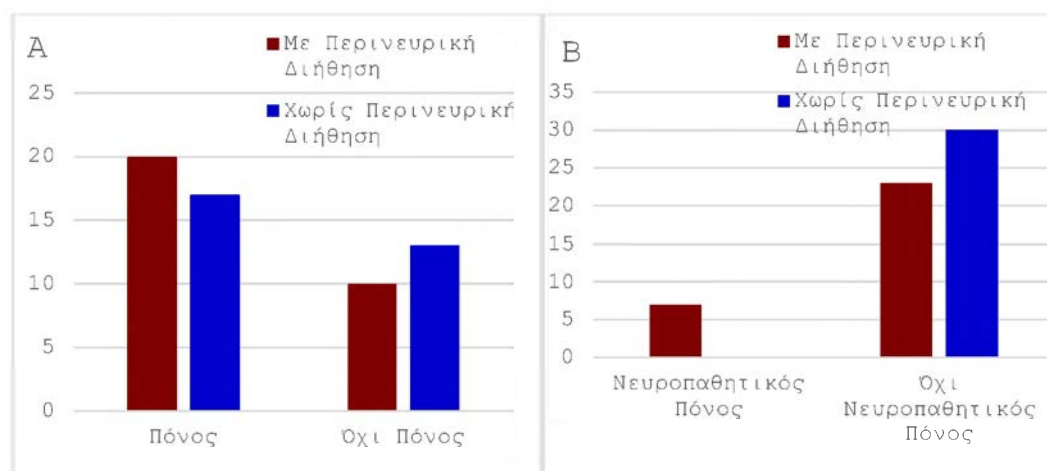
Οι ασθενείς που συμπλήρωσαν το pD-q τεστ, θεωρήθηκε πως εμφανίζουν νευροπαθητικό πόνο εάν είχαν θετικό ή ασαφές τελικό αποτέλεσμα στο τεστ. Από το συνολικό αριθμό των ασθενών που θεωρήθηκε πως εμφανίζουν νευροπαθητικό πόνο, 5 ασθενείς εμφάνιζαν θετικό αποτέλεσμα και 2 ασθενείς ασαφές αποτέλεσμα στο pD-q τεστ.

### Κεφάλαιο 3 Αποτελέσματα

#### Κύριοι Στόχοι Μελέτης

Στη μελέτη συμπεριλήφθηκαν 60 ασθενείς με εντοπισμένο καρκίνο προστάτη. Από αυτούς, 37 ασθενείς (61.66%), παρουσίασαν πόνο (αλγαισθητικό ή νευροπαθητικό) και 7 ασθενείς (11.66%), παρουσίασαν νευροπαθητικό πόνο.

Από τους 60 ασθενείς που μελετήθηκαν, οι 30 εμφάνιζαν περινευρική διήθηση και οι 30 όχι. Οι μέσες ηλικίες (SD) των ασθενών με και χωρίς περινευρική διήθηση ήταν παρόμοιες [70.13 (7.6) vs 73.23 (6.13),  $p=0.09$ ]. Από τους ασθενείς που παρουσίασαν περινευρική διήθηση, 20 (66.67%) εμφάνισαν πόνο, ενώ 10 (33.33%) δεν παρουσίασαν πόνο. Από την άλλη, 17 (56.67%) ασθενείς χωρίς περινευρική διήθηση εμφάνισαν πόνο, ενώ 13 (43.33%) ασθενείς δεν είχαν ούτε περινευρική διήθηση ούτε πόνο ( $p=0.42$ ). Δε διαπιστώθηκε στατιστικά σημαντική διαφορά στην εμφάνιση αλγαισθητικού πόνου μεταξύ των ασθενών με ή χωρίς περινευρική διήθηση. Επτά ασθενείς (23.33%) με περινευρική διήθηση παρουσίασαν νευροπαθητικό πόνο, ενώ από τους ασθενείς χωρίς περινευρική διήθηση κανείς δεν παρουσίασε νευροπαθητικό πόνο (0%). Υπήρχε στατιστικά σημαντική διαφορά μεταξύ των ασθενών που παρουσίαζαν νευροπαθητικό πόνο και περινευρική διήθηση σε σχέση με εκείνους που δεν είχαν περινευρική διήθηση ( $p=0.005$ ). Τα παραπάνω αποτελέσματα παρουσιάζονται στην **Εικόνα 1** και στον **Πίνακα 1**.

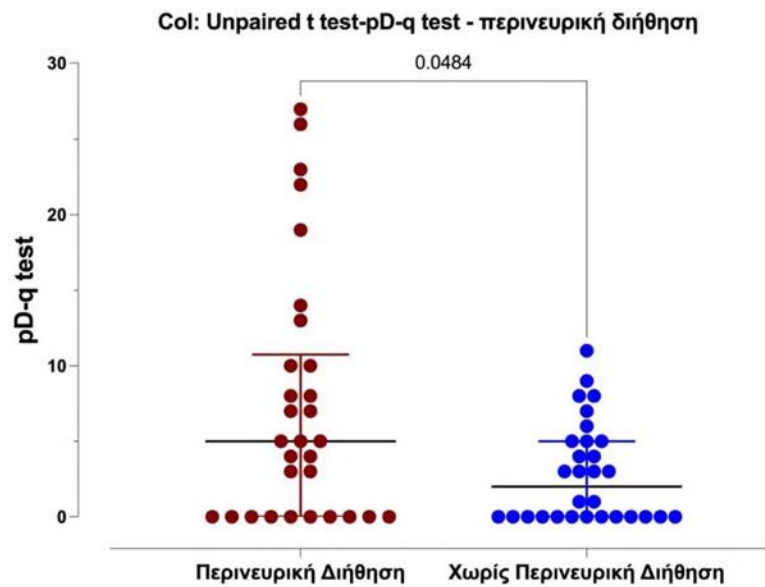


**Εικόνα 1:** Διαφορές στην εμφάνιση αλγαισθητικού πόνου (Α) και μόνο νευροπαθητικού πόνου (Β) μεταξύ ασθενών με και χωρίς περινευρική διήθηση.

**Πίνακας 1:** Εμφάνιση αλγαισθητικού πόνου ή μόνο νευροπαθητικού πόνου και περινευρική διήθηση

| Περινευρική Διήθηση | Αριθμός ασθενών | Πόνος (Αλγαισθητικός) |             | P-value        |
|---------------------|-----------------|-----------------------|-------------|----------------|
|                     |                 | Ναι                   | Όχι         |                |
| Ναι                 | 30              | 20 (66,67%)           | 10 (33,33%) | 0.42           |
| Όχι                 | 30              | 17 (56,67%)           | 13 (43,33%) |                |
| Περινευρική Διήθηση | Αριθμός ασθενών | Νευροπαθητικός Πόνος  |             |                |
|                     |                 | Ναι                   | Όχι         |                |
| Ναι                 | 30              | 7 (23,33%)            | 23 (76,67%) | <b>p=0.005</b> |
| Όχι                 | 30              | 0                     | 30 (100%)   |                |

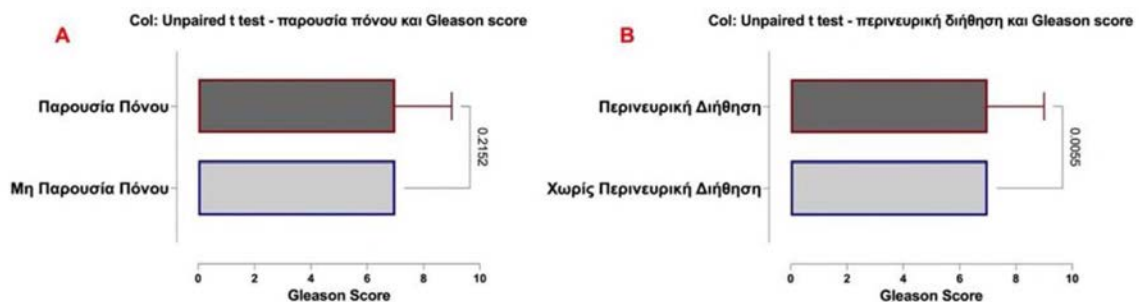
Επίσης, οι ασθενείς με περινευρική διήθηση είχαν στατιστικά σημαντικά υψηλότερες τιμές pD-q test σε σχέση με τους ασθενείς που δεν παρουσίασαν περινευρική διήθηση [median (IQR): 5 (0-10.75) vs 2 (0-5),  $p=0.04$ ]. Οι διαφορές παρουσιάζονται στην **Εικόνα 2**.



**Εικόνα 2:** Διαφορές στην τιμή του pD-q test μεταξύ ασθενών με ή χωρίς περινευρική διήθηση.

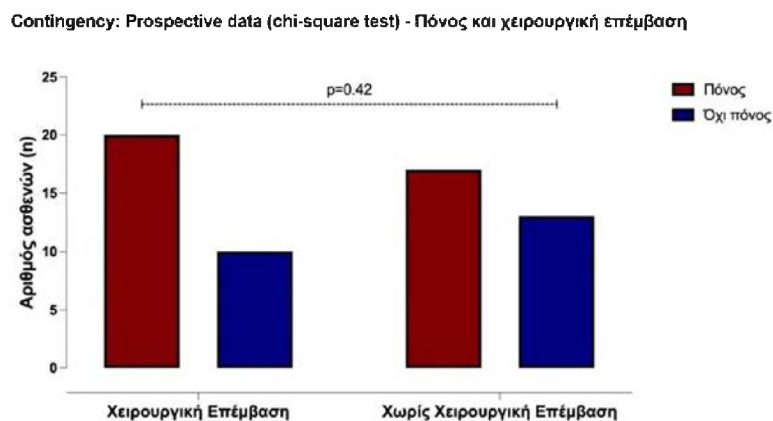
### Δευτερεύοντες στόχοι μελέτης

Το Gleason score ήταν παρόμοιο μεταξύ των ασθενών που παρουσίασαν και αυτών που δεν παρουσίασαν πόνο ( $p=0.21$ ), ενώ ήταν σημαντικά υψηλότερο στους ασθενείς που παρουσίαζαν περινευρική διήθηση ( $p=0.005$ ). Το Gleason score των ασθενών παρουσιάζεται στην **Εικόνα 3**.



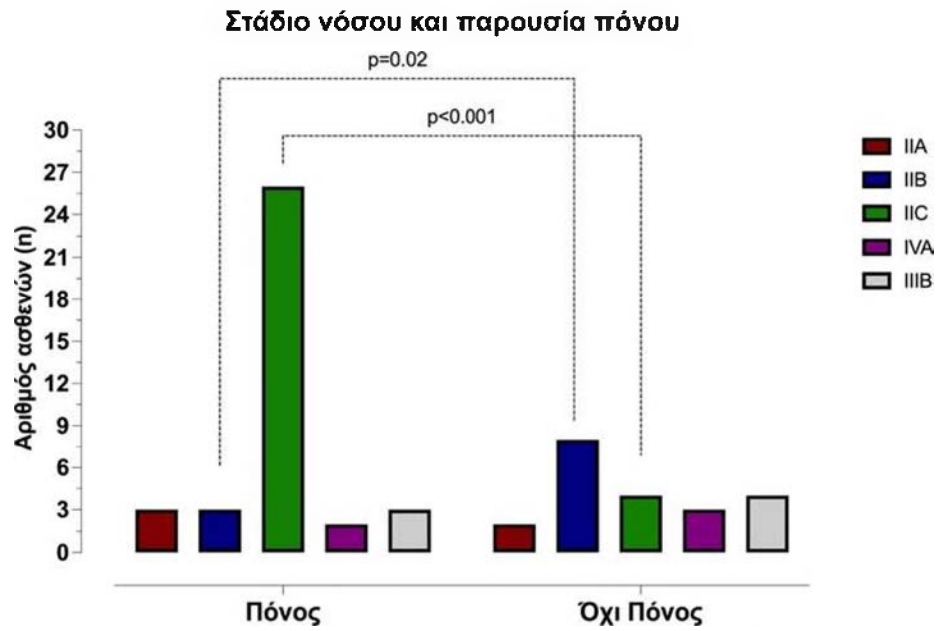
**Εικόνα 3:** Gleason Score και παρουσία πόνου (A), περινευρική διήθηση (B).

Επιπλέον, δεν υπήρξε στατιστικά σημαντική διαφορά στην εμφάνιση πόνου μεταξύ των ασθενών που υποβλήθηκαν σε χειρουργική επέμβαση και εκείνων που δεν χειρουργήθηκαν ( $p=0.42$ , **Εικόνα 4**).



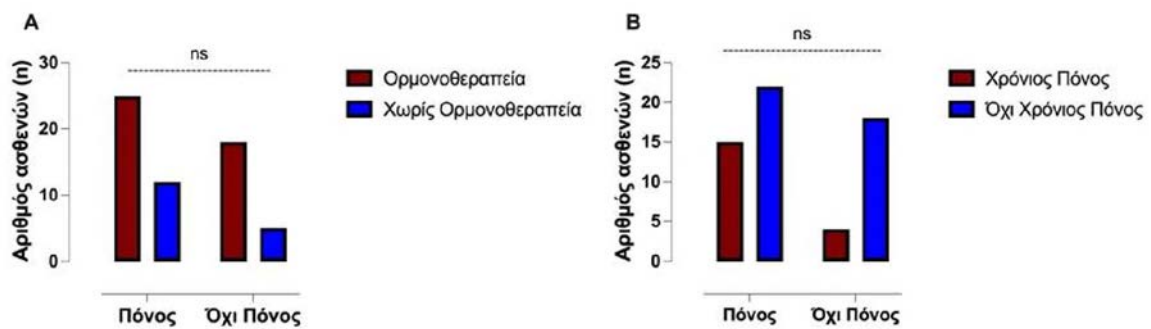
**Εικόνα 4:** Διαφορά στην εμφάνιση πόνου μεταξύ ασθενών που υποβλήθηκαν κι εκείνων που δεν υποβλήθηκαν σε χειρουργική επέμβαση.

Η παρουσία πόνου διέφερε στατιστικά σημαντικά ανάλογα με το στάδιο της νόσου ( $p=0.003$ , **Εικόνα 5**).



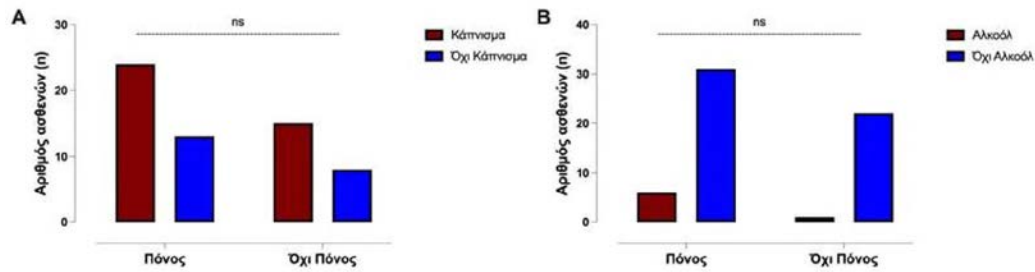
**Εικόνα 5:** Διαφορά στην εμφάνιση πόνου ανάλογα με το στάδιο της νόσου.

Αντίθετα, η ορμονοθεραπεία και η παρουσία χρόνιου πόνου δεν επηρέαζε την εμφάνιση ή μη πόνου ( $p=0.55$  και  $p=0.09$  αντίστοιχα, **Εικόνα 6**).



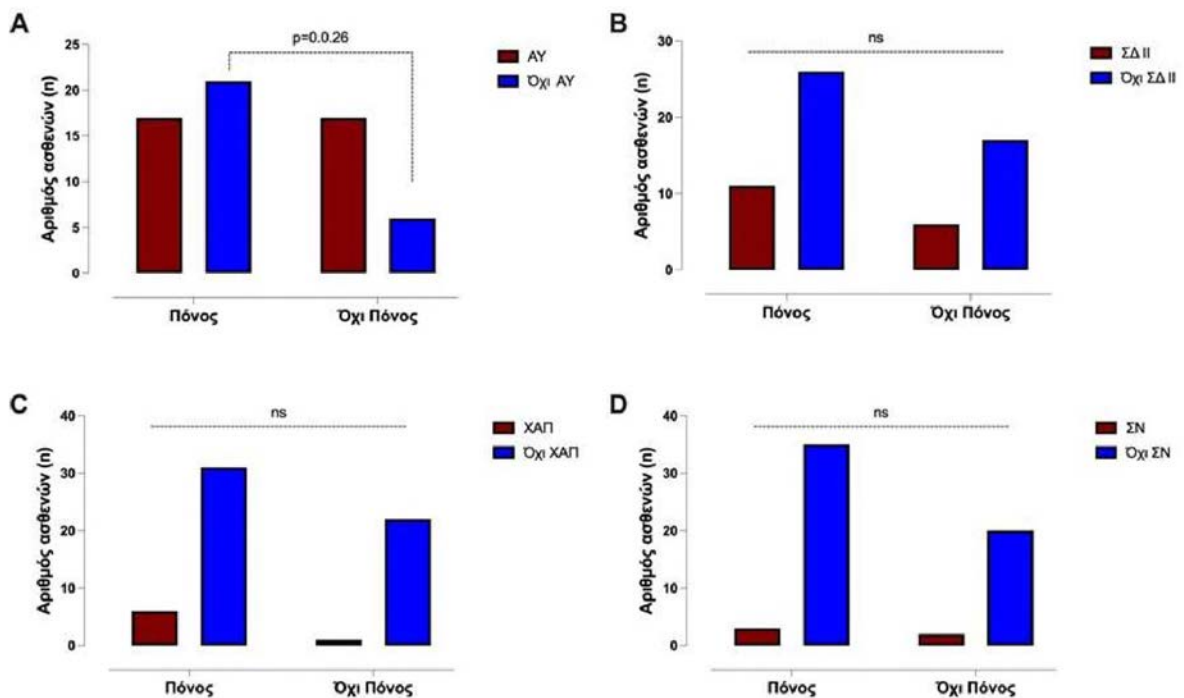
**Εικόνα 6:** Παρουσία πόνου και ορμονοθεραπείας (A), χρόνιου πόνου (B).

Δε διαπιστώθηκε στατιστικά σημαντική σχέση μεταξύ του καπνίσματος και της χρήσης αλκοόλ με την εμφάνιση πόνου ( $p=0.97$  και  $p=0.16$  αντίστοιχα, **Εικόνα 7**).



**Εικόνα 7:** Συσχέτιση πόνου και καπνίσματος (Α), χρήση αλκοόλ (Β).

Ως προς τις συννοσηρότητες, η απουσία αρτηριακής υπέρτασης σχετίζεται στατιστικά σημαντικά με την παρουσία πόνου ( $p=0.026$ ). Αντίθετα ο σακχαρώδης διαβήτης τύπου II (ΣΔΙΙ), η παρουσία χρόνιας αποφρακτικής πνευμονοπάθειας (ΧΑΠ) και η παρουσία στεφανιαίας νόσου (ΣΝ) δεν σχετίζονται στατιστικά σημαντικά με την εμφάνιση πόνου ( $p=0.76$ ,  $p=0.16$ ,  $p=0.87$  αντίστοιχα). Η συσχέτιση της ύπαρξης συννοσηροτήτων με την παρουσία πόνου παρουσιάζεται στην **Εικόνα 8**.



**Εικόνα 8:** Συσχέτιση συννοσηροτήτων με την παρουσία πόνου. Αρτηριακή υπέρταση – ΑΥ (Α), Σακχαρώδης διαβήτης – ΣΔ (Β), Χρόνια αποφρακτική πνευμονοπάθεια – ΧΑΠ (C), Στεφανιαία νόσος – ΣΝ (D).

## Κεφάλαιο 4 Συζήτηση

Ο καρκίνος του προστάτη αποτελεί έναν από τους πιο συχνούς καρκίνους που συναντώνται στον ανδρικό πληθυσμό παγκοσμίως<sup>2</sup>. Με την έγκαιρη διάγνωση και αντιμετώπισή του, οι ασθενείς μπορεί να ιαθούν από τη νόσο, ή να ζήσουν χρονίως με αυτή. Σε αυτό παίζει σημαντικό ρόλο η ανάπτυξη των διαγνωστικών και θεραπευτικών μεθόδων που καθιστούν διαθέσιμες πολλές μορφές θεραπείας, ακόμη και αν οι θεραπείες πρώτης γραμμής αποτύχουν. Ωστόσο, μετά από οποιασδήποτε μορφής ογκολογική θεραπεία, είναι πιθανό ο ασθενής να εμφανίσει μακροχρόνιες παρενέργειες, που δύναται να δυσχεραίνουν την καθημερινότητά του σε διάφορους βαθμούς.

Η εμφάνιση πόνου στους ογκολογικούς ασθενείς, είναι δυστυχώς συχνή. Μπορεί να συνδέεται με τον ίδιο τον καρκίνο ή με τις εφαρμοζόμενες ογκολογικές θεραπείες<sup>100</sup>. Ο νευροπαθητικός πόνος, αποτελεί υποκατηγορία του πόνου που πλήττει μεγάλο ποσοστό των ασθενών που πάσχουν από καρκίνο και δυστυχώς υποθεραπεύεται και υποδιαγιγνώσκεται. Αυτό μπορεί να συμβαίνει είτε διότι οι κλινικοί ιατροί δεν μπορούν να τον αναγνωρίσουν εύκολα, είτε διότι η αντιμετώπισή του δεν αποτελεί κοινή γνώση. Σημαντικό είναι επίσης να αναφερθεί ότι στη χώρα μας, τα εξειδικευμένα κέντρα στην αντιμετώπιση του πόνου δεν επαρκούν για να καλύψουν τις ανάγκες του πληθυσμού.

Η περινευρική διήθηση αποτελεί σημαντικό ογκολογικό κριτήριο και καθορίζει τη θεραπεία που θα λάβει ένας ασθενής εδώ και πολλά χρόνια. Προσφάτως άρχισε να διερευνάται η συσχέτισή της με την εμφάνιση του πόνου και ειδικά του νευροπαθητικού. Νεότερες μελέτες αναφέρουν ότι ο πόνος προ της διάγνωσης του καρκίνου μπορεί να συσχετισθεί με παρουσία περινευρικής διήθησης, αλλά και ο πόνος σε έναν ασθενή που βρίσκεται σε ύφεση της νόσου, μπορεί να υποδηλώνει υποτροπή<sup>110</sup>. Αυτό αποτελεί πολύ σημαντικό ογκολογικό κριτήριο στην κλινική παρακολούθηση αυτών των ασθενών και πιθανώς στη λήψη αποφάσεων για τη διενέργεια περαιτέρω εργαστηριακού και απεικονιστικού ελέγχου.

Με βάση τη γνώση μας, δεν έχει διενεργηθεί ακόμη κάποια μελέτη που να διερευνά τη συσχέτιση της περινευρικής διήθησης με το νευροπαθητικό πόνο, σε ασθενείς με τοπικό καρκίνο του προστάτη, χωρίς απομακρυσμένες μεταστάσεις. Οι μελέτες που έχουν διεξαχθεί έως σήμερα και βρίσκουν θετική συσχέτιση ανάμεσα στην ύπαρξη της περινευρικής διήθησης και του νευροπαθητικού πόνου, αφορούν τους καρκίνους του παγκρέατος, της κεφαλής και τραχήλου, καθώς και του ορθού<sup>65,66,110,113</sup>.

Στη μελέτη μας συμπεριλάβαμε ασθενείς με καρκίνο του προστάτη που εκτιμήθηκαν στο τμήμα ακτινοθεραπευτικής ογκολογίας τριτοβάθμιου νοσοκομείου. Χρησιμοποιήσαμε το ερωτηματολόγιο painDETECT<sup>120</sup>, που είναι ήδη σταθμισμένο στην ελληνική γλώσσα και επιπλέον συλλέχθηκαν πληροφορίες σχετικά με το ογκολογικό προφίλ των ασθενών (παρουσία περινευρικής διήθησης, στάδιο νόσου, Gleason score, χρήση ορμονοθεραπείας, διενέργεια χειρουργείου ή βιοψίας), καθώς και με τις συννοσηρότητες τους. Ανευρέθη πως οι ασθενείς με καρκίνο του προστάτη και περινευρική διήθηση εμφανίζουν νευροπαθητικό πόνο σε μεγαλύτερα ποσοστά σε σχέση με εκείνους που δεν έχουν περινευρική διήθηση, με στατιστική σημαντικότητα. Δεν ανευρέθη στατιστικά σημαντική διαφορά στην εμφάνιση αλγαισθητικού πόνου μεταξύ αυτών των ασθενών. Άλλο ένα σημαντικό αποτέλεσμα ήταν πως οι ασθενείς με περινευρική διήθηση εμφάνιζαν στατιστικά σημαντικά υψηλότερες τιμές στο pD-q test, σε σχέση με εκείνους που δεν είχαν περινευρική διήθηση. Επομένως, η περινευρική διήθηση μπορεί να χαρακτηριστεί ως κακός προγνωστικός παράγοντας όσον αφορά την εμφάνιση νευροπαθητικού πόνου στον καρκίνο του προστάτη, αλλά και όσον αφορά στην ένταση του πόνου.

Το αυξημένο Gleason score δε συνδέθηκε στη μελέτη μας με την εμφάνιση νευροπαθητικού πόνου, ωστόσο ήταν σημαντικά υψηλότερο στους ασθενείς με περινευρική διήθηση, πράγμα που είναι γνωστό από τη βιβλιογραφία<sup>25</sup>. Επίσης, δεν αναδείξαμε στατιστικά σημαντική διαφορά στην εμφάνιση πόνου ανάμεσα στους ασθενείς που είχαν υποβληθεί σε χειρουργείο και σε εκείνους που είχαν υποβληθεί σε βιοψία, πράγμα που έρχεται σε αντίθεση με τη βιβλιογραφία, καθώς γνωρίζουμε πως το χειρουργείο αποτελεί παράγοντα κινδύνου για την εμφάνιση πόνου, και ειδικά νευροπαθητικού πόνου<sup>43,104</sup>. Οι περισσότεροι ασθενείς που εμφάνιζαν πόνο στη μελέτη μας ανήκαν στο στάδιο IIC. Η χρήση ορμονοθεραπείας, η παρουσία χρόνιου πόνου, το κάπνισμα και η χρήση αλκοόλ δεν εμφάνισαν στατιστικά σημαντική συσχέτιση με την εμφάνιση πόνου. Όσον αφορά τις συννοσηρότητες των ασθενών, η απουσία αρτηριακής υπέρτασης συνδέθηκε στατιστικά σημαντικά με την εμφάνιση πόνου, πράγμα που επίσης δεν αναφέρεται στη βιβλιογραφία.

Τα αποτελέσματά μας, ωστόσο θα πρέπει να ερμηνευθούν με προσοχή, καθώς υπήρχαν ορισμένοι περιορισμοί στη μελέτη μας. Ο πρώτος αφορά στο γεγονός ότι ο πληθυσμός της μελέτης προήλθε από τους ασθενείς που εκτιμήθηκαν στο τμήμα της ακτινοθεραπευτικής ογκολογίας του νοσοκομείου μας, επομένως δε συμπεριελήφθησαν οι ασθενείς που είχαν υποβληθεί σε χειρουργείο και λόγω του χαμηλού σταδίου τους δεν απαιτούσαν περαιτέρω χειρισμούς. Ο δεύτερος αφορά στο γεγονός ότι παρόλο που ο αριθμός του δείγματος ήταν ασφαλής για τη διενέργεια στατιστικά σημαντικών αποτελεσμάτων, μελέτες με μεγαλύτερο δείγμα ασθενών θα μπορούσαν να διεξαχθούν στο μέλλον για την ασφαλέστερη εξαγωγή συμπερασμάτων.

## **Κεφάλαιο 5    Συμπεράσματα**

Με βάση τα αποτελέσματα της μελέτης μας, φαίνεται πως η περινευρική διήθηση αποτελεί παράγοντα κινδύνου για την εμφάνιση νευροπαθητικού πόνου σε ασθενείς με τοπικό καρκίνο του προστάτη. Οι ασθενείς με περινευρική διήθηση βρίσκονται επιπλέον σε μεγαλύτερο κίνδυνο για την ανάπτυξη μεγαλύτερης έντασης πόνου, είτε αλγαισθητικού, είτε νευροπαθητικού. Τέλος, η απουσία αρτηριακής υπέρτασης συνδέθηκε με αυξημένη συχνότητα εμφάνισης αλγαισθητικού ή / και νευροπαθητικού πόνου, ενώ οι υπόλοιποι παράγοντες κινδύνου που μελετήθηκαν δεν εμφάνισαν στατιστικά σημαντική διαφορά στην εμφάνιση πόνου. Με βάση τα ανωτέρω, αλλά και με το δεδομένο ότι ο καρκίνος του προστάτη αποτελεί συχνά εμφανιζόμενη νόσο με ογκολογικά καλά προγνωστικά στοιχεία στην πλειονότητα των ασθενών, θα προτείνουμε τα εξής: αξιολόγηση του πόνου κατά τη διάγνωση, στην πορεία των θεραπειών, αλλά και κατά τη μετέπειτα παρακολούθηση των ασθενών, με ιδιαίτερη έμφαση στην έγκαιρη διάγνωση και αντιμετώπιση του νευροπαθητικού πόνου. Για τη σωστή διενέργεια αυτής της πρακτικής, κρίνεται απαραίτητη η σωστή ενημέρωση και εκπαίδευση των ιατρών που θα αναλάβουν την ογκολογική διαχείριση των ασθενών, αλλά και η διεύρυνση των εξειδικευμένων κέντρων αντιμετώπισής τους.

## Βιβλιογραφικές Αναφορές

1. Grossman DC, Curry SJ, Owens DK, et al. Screening for Prostate Cancer: US Preventive Services Task Force Recommendation Statement. JAMA. 2018;319(18):1901-1913. Published 2018 May 8. doi: 10.1001/jama.2018.3710.
2. National Cancer Institute. Cancer Stat Facts: Prostate Cancer [Internet]. USA: National Cancer Institute; 2025 [cited 2025 Mar 31]. Available from: <https://seer.cancer.gov/statfacts/html/prost.html>
3. Gann PH. Risk factors for prostate cancer. Rev Urol. 2002;4(5):3-10. Published 2002. doi: PMID: PMC1476014 PMID:16986064.
4. Jha GG, Anand V, Soubra A, et al. Challenges of managing elderly men with prostate cancer. Nat Rev Clin Oncol. 2014;11(6):354-64. Published 2014 May 13. doi: 10.1038/nrclinonc.2014.71
5. Kiciński M, Vangronsveld J, Nawrot TS. An epidemiological reappraisal of the familial aggregation of prostate cancer: a meta-analysis. PLoS One. 2011;6(10):27130. Published 2011 Oct 31. doi: 10.1371/journal.pone.0027130.
6. Yamoah K, Lee KM, Awasthi S, et al. Racial and Ethnic Disparities in Prostate Cancer Outcomes in the Veterans Affairs Health Care System. JAMA Netw Open. 2022;5(1):2144027. Published 2022 Jan 4. doi: 10.1001/jamanetworkopen.2021.44027.
7. Rhoden EL, Averbeck MA. [Prostate carcinoma and testosterone: risks and controversies]. Arq Bras Endocrinol Metabol. 2009;53(8):956-62. Published 2009 Nov. doi: 10.1590/s0004-27302009000800008.
8. Mullins JK, Loeb S. Environmental exposures and prostate cancer. Urol Oncol. 2012;30(2):216-9. Published 2012 Mar 30. doi: 10.1016/j.urolonc.2011.11.014.
9. Park JJ, Lee HY, Shim SR, et al. Prostate cancer specific mortality after 5 $\alpha$ -reductase inhibitors medication in benign prostatic hyperplasia patients: systematic review and meta-analysis. Aging Male. 2021;24(1):80-91. Published 2021 Dec 24. doi: 10.1080/13685538.2021.1948993.
10. Lin PH, Aronson W, Freedland SJ. Nutrition, dietary interventions and prostate cancer: the latest evidence. BMC Med. 2015;13(3). Published 2015 Jan 8. doi: 10.1186/s12916-014-0234-y.

11. Gregg JR, Zhang X, Chapin BF, et al. Adherence to the Mediterranean diet and grade group progression in localized prostate cancer: An active surveillance cohort. *Cancer*. 2021;127(5):720-728. Published 2021 Mar 1. doi: 10.1002/cncr.33182.
12. Coogan PF, Kelly JP, Strom BL, et al. Statin and NSAID use and prostate cancer risk. *Pharmacoepidemiol Drug Saf*. 2010;19(7):752-5. Published 2010 Jul. doi: 10.1002/pds.1970.
13. Liu Q, Tong D, Liu G, et al. Metformin Inhibits Prostate Cancer Progression by Targeting Tumor-Associated Inflammatory Infiltration. *Clin Cancer Res*. 2018;24(22):5622-5634. Published 2018 Nov 15. doi: PMID: PMC10278049 PMID:36518080.
14. Fu BC, Wang K, Mucci LA, et al. Aspirin use and prostate tumor angiogenesis. *Cancer Causes Control*. 2022;33(1):149-151. Published 2022 Jan. doi: 10.1007/s10552-021-01501-6.
15. Spence AR, Rousseau MC, Parent MÉ. Sexual partners, sexually transmitted infections, and prostate cancer risk. *Cancer Epidemiol*. 2014;38(6):700-7. Published 2014 Dec. doi: 10.1016/j.canep.2014.09.005.
16. Hayes RB, Pottner LM, Strickler H, et al. Sexual behaviour, STDs and risks for prostate cancer. *Br J Cancer*. 2000;82(3):718-25. Published 2000 Feb. doi: 10.1054/bjoc.1999.0986.
17. Yang L, Xie S, Feng X, et al. Worldwide Prevalence of Human Papillomavirus and Relative Risk of Prostate Cancer: A Meta-analysis. *Sci Rep*. 2015; 5:14667. Published 2015 Oct 6. doi: 10.1038/srep14667.
18. Lee SH, Shen MM. Cell types of origin for prostate cancer. *Curr Opin Cell Biol*. 2015; 37:35-41. Published 2015 Dec. doi: 10.1016/j.ceb.2015.10.002.
19. Castillejos-Molina RA, Gabilondo-Navarro FB. Prostate cancer. *Salud Publica Mex*. 2016;58(2):279-84. Published 2016 Apr. doi: 10.21149/spm.v58i2.7797.
20. Gleason DF, Mellinger GT. Prediction of prognosis for prostatic adenocarcinoma by combined histological grading and clinical staging. *J Urol*. 1974;111(1):58-64. Published 1974 Jan. Doi: 10.1016/s0022-5347(17)59889-4.
21. Montironi R, Santoni M, Mazzucchelli R, et al. Prostate cancer: from Gleason scoring to prognostic grade grouping. *Expert Rev Anticancer Ther*. 2016;16(4):433-40. Published 2016. doi: 10.1586/14737140.2016.1160780.

22. Pierorazio PM, Walsh PC, Partin AW, et al. Prognostic Gleason grade grouping: data based on the modified Gleason scoring system. *BJU Int.* 2013;111(5):753-60. Published 2013 Mar 6. doi: 10.1111/j.1464-410X.2012.11611.x.
23. Pan CC, Potter SR, Partin AW, et al. The prognostic significance of tertiary Gleason patterns of higher grade in radical prostatectomy specimens: a proposal to modify the Gleason grading system. *Am J Surg Pathol.* 2000;24(4):563-9. Published 2000 Apr. doi: 10.1097/00000478-200004000-00011.
24. Chen N, Zhou Q. The evolving Gleason grading system. *Chin J Cancer Res.* 2016;28(1):58-64. Published 2016 Feb. doi: PMID: 27041927.
25. Shen MM, Abate-Shen C. Molecular genetics of prostate cancer: new prospects for old challenges. *Genes Dev.* 2010;24(18):1967-2000. Published 2010 Sep 15. doi: PMID: PMC2939361 PMID:20844012.
26. Wang G, Zhao D, Spring DJ, et al. Genetics and biology of prostate cancer. *Genes Dev.* 2018;32(17-18):1105-1140. Published 2018 Sep 1. doi: 10.1101/gad.315739.118.
27. Parnham A, Serefoglu EC. Retrograde ejaculation, painful ejaculation and hematospermia. *Transl Androl Urol.* 2016;5(4):592-601. Published 2016 Aug. doi: 10.21037/tau.2016.06.05.
28. Stamey TA, Yang N, Hay AR, et al. Prostate-specific antigen as a serum marker for adenocarcinoma of the prostate. *N Engl J Med.* 1987;317(15):909-16. Published 1987 Oct 8. doi: 10.1056/NEJM198710083171501.
29. Topac H, Goktas S, Basal S, et al. A prospective controlled study to determine the duration of antibiotherapy in the patients with elevated serum PSA levels. *Minerva Urol Nefrol.* 2016;68(3):270-4. Published 2016 Jun. doi: PMID: 25014678.
30. Cuzick J, Thorat MA, Andriole G, et al. Prevention and early detection of prostate cancer. *Lancet Oncol.* 2014;15(11):484-92. Published 2014 Oct. doi: 10.1016/S1470-2045(14)70211-6.
31. Verma S, Choyke PL, Eberhardt SC, et al. The Current State of MR Imaging-targeted Biopsy Techniques for Detection of Prostate Cancer. *Radiology.* 2017;285(2):343-356. Published 2017 Nov. doi: 10.1148/radiol.2017161684.
32. Liu L, Tian Z, Zhang Z, et al. Computer-aided Detection of Prostate Cancer with MRI: Technology and Applications. *Acad Radiol.* 2016;23(8):1024-46. Published 2016 Aug. doi: 10.1016/j.acra.2016.03.010.

33. Ling SW, de Jong AC, Schoots IG, et al. Comparison of 68Ga-labeled Prostate-specific Membrane Antigen Ligand Positron Emission Tomography/Magnetic Resonance Imaging and Positron Emission Tomography/Computed Tomography for Primary Staging of Prostate Cancer: A Systematic Review and Meta-analysis. *Eur Urol Open Sci.* 2021;33:61-71. Published 2021 Sep. doi: 10.1016/j.euros.2021.09.006.
34. Li R, Vizzini GC, Gorin MA, et al. The use of PET/CT in prostate cancer. *Prostate Cancer Prostatic Dis.* 2018;21(1):4-21. Published 2018 Apr. doi: 10.1038/s41391-017-0007-8.
35. Moe A, Hayne D. Transrectal ultrasound biopsy of the prostate: does it still have a role in prostate cancer diagnosis? *Transl Androl Urol.* 2020;9(6):3018-3024. Published 2020 Dec. doi: 10.21037/tau.2019.09.37.
36. Castellani D, Pirola GM, Law YXT, et al. Infection Rate after Transperineal Prostate Biopsy with and without Prophylactic Antibiotics: Results from a Systematic Review and Meta-Analysis of Comparative Studies. *J Urol.* 2022;207(1):25-34. Published 2022 Jan. doi: 10.1097/JU0000000000002251.
37. Romero-Otero J, García-Gómez B, Duarte-Ojeda JM, et al. Active surveillance for prostate cancer. *Int J Urol.* 2016;23(3):211-8. Published 2016 Mar. doi: 10.1111/iju.13016.
38. Olleik G, Kassouf W, Aprikian A, et al. Evaluation of New Tests and Interventions for Prostate Cancer Management: A Systematic Review. *J Natl Compr Canc Netw.* 2018 ;16(11):1340-1351. Published 2018 Nov. doi: 10.6004/jnccn.2018.7055.
39. Doan P, Scheltema MJ, Amin A, et al. Final Analysis of the Magnetic Resonance Imaging in Active Surveillance Trial. *J Urol.* 2022;208(5):1028-1036. Published 2022 Nov. doi: 10.1097/JU.0000000000002885.
40. Walsh PC. Radical prostatectomy for localized prostate cancer provides durable cancer control with excellent quality of life: a structured debate. *J Urol.* 2000;163(6):1802-7. Published 2000 Jun. doi: PMID: 10799186.
41. van den Bergh RC, Giannarini G. Prostate cancer: surgery versus observation for localized prostate cancer. *Nat Rev Urol.* 2014;11(6):312-3. Published 2014 Jun. doi: 10.1038/nrurol.2014.109.
42. Zarzour JG, Galgano S, McConathy J, et al. Lymph node imaging in initial staging of prostate cancer: An overview and update. *World J Radiol.* 2017;9(10):389-399. Published 2017 Oct 28. doi: 10.4329/wjr.v9.i10.389.

43. Moncada I, López I, Ascencios J, et al. Complications of robot assisted radical prostatectomy. *Arch Esp Urol*. 2019;72(3):266-276. Published 2019 Apr. doi: PMID: 30945653.
44. Qi X, Gao XS, Asaumi J, et al. Optimal contouring of seminal vesicle for definitive radiotherapy of localized prostate cancer: comparison between EORTC prostate cancer radiotherapy guideline, RTOG0815 protocol and actual anatomy. *Radiat Oncol*. 2014 20; 9:288. Published 2014 Dec. doi: 10.1186/s13014-014-0288-1.
45. Mallick S, Madan R, Julka PK, et al. Radiation Induced Cystitis and Proctitis - Prediction, Assessment and Management. *Asian Pac J Cancer Prev*. 2015;16(14):5589-94. Published 2015. doi: 10.7314/apjcp.2015.16.14.5589.
46. Loblaw A, Liu S, Cheung P. Stereotactic ablative body radiotherapy in patients with prostate cancer. *Transl Androl Urol*. 2018;7(3):330-340. Published 2018 Jun. doi: 10.21037/tau.2018.01.18.
47. Wang Y, Nasser NJ, Borg J, et al. Evaluation of the dosimetric impact of loss and displacement of seeds in prostate low-dose-rate brachytherapy. *J Contemp Brachytherapy*. 2015;7(3):203-10. Published 2015 Jun. doi: 10.5114/jcb.2015.52127.
48. Chin J, Rumble RB, Kollmeier M, et al. Brachytherapy for Patients with Prostate Cancer: American Society of Clinical Oncology/Cancer Care Ontario Joint Guideline Update. *J Clin Oncol*. 2017;35(15):1737-1743. Published 2017 May 20. doi: 10.1200/JCO.2016.72.0466.
49. Patel SA, Ma TM, Wong JK, et al. External Beam Radiation Therapy with or Without Brachytherapy Boost in Men with Very-High-Risk Prostate Cancer: A Large Multicenter International Consortium Analysis. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2023;115(3):645-653. Published 2023 Mar 1. doi: 10.1016/j.ijrobp.2022.09.075.
50. Dutta SW, Alonso CE, Libby B, et al. Prostate cancer high dose-rate brachytherapy: review of evidence and current perspectives. *Expert Rev Med Devices*. 2018 ;15(1):71-79. Published 2018 Jan. doi: 10.1080/17434440.2018.1419058.
51. Kamran SC, Light JO, Efstathiou JA. Proton versus photon-based radiation therapy for prostate cancer: emerging evidence and considerations in the era of value-based cancer care. *Prostate Cancer Prostatic Dis*. 2019;22(4):509-521. Published 2019 Dec. doi: 10.1038/s41391-019-0140-7.

52. Lau B, Shah TT, Valerio M, et al. Technological aspects of delivering cryotherapy for prostate cancer. *Expert Rev Med Devices*. 2015;12(2):183-90. Published 2015 Jan. doi: 10.1586/17434440.2015.990377.
53. Brawer MK. The evolution of hormonal therapy for prostatic carcinoma. *Rev Urol*. 2001;3(3):1-9. Published 2001. doi: PMID: 16986002 PMCID: PMC1476083.
54. Yu EM, Aragon-Ching JB. Advances with androgen deprivation therapy for prostate cancer. *Expert Opin Pharmacother*. 2022;23(9):1015-1033. Published 2022 Jun. doi: 10.1080/14656566.2022.2033210.
55. Kauffmann G, Liauw SL. The use of Hormonal Therapy to Augment Radiation Therapy in Prostate Cancer: An Update. *Curr Urol Rep*. 2017;18(7):50. Published 2017 Jul. doi: 10.1007/s11934-017-0698-3.
56. Kuc way R, Vicini F, Huang R, et al. Prostate volume reduction with androgen deprivation therapy before interstitial brachytherapy. *J Urol*. 2002;167(6):2443-7. Published 2002 Jun. doi: PMID: 11992054.
57. Patil T, Bernard B. Complications of Androgen Deprivation Therapy in Men with Prostate Cancer. *Oncology (Williston Park)*. 2018;32(9):470-4. Published 2018 Sep 15. doi: PMID: 30248169.
58. Litwin MS, Tan HJ. The Diagnosis and Treatment of Prostate Cancer: A Review. *JAMA*. 2017;317(24):2532-2542. Published 2017 Jun. doi: 10.1001/jama.2017.7248.
59. Roumeguère T, Van Velthoven R. [Focus on the screening for prostate cancer by PSA]. *Rev Med Brux*. 2013;34(4):311-9. Published 2014 Sep. doi: PMID: 24195246.
60. Pavlovich CP. Prostate Cancer: Age-Specific Screening Guidelines [Internet]. USA: Johns Hopkins Medicine; 2024 [cited 2025 Mar 31]. Available from: <https://www.hopkinsmedicine.org/health/conditions-and-diseases/prostate-cancer/prostate-cancer-age-specific-screening-guidelines>.
61. Liebig C et al., Perineural invasion in cancer: a review of the literature. *Cancer*. 2009;115(15), 3379–3391. Published 2009 Aug. doi: 10.1002/cncr.24396.
62. Batsakis JG, Nerves and neurotropic carcinomas. *Ann. Otol Rhinol Laryngol*. 1985; 94(1), 426–427. Published 1985 Jul-Aug. doi: PMID: 4026129.
63. Bockman DE, Büchler M, Beger HG, Interaction of pancreatic ductal carcinoma with nerves leads to nerve damage. *Gastroenterology*. 1994; 107(1), 219–230. Published 1994 Jul. doi: 10.1016/0016-5085(94)90080-9.

64. Bakst, RL, Glastonbury, CM, Parvathaneni, U, et al. Perineural Invasion and Perineural Tumor Spread in Head and Neck Cancer. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 2019; *103*, 1109–1124. Published 2018 Dec 15. doi: 10.1016/j.ijrobp.2018.12.009.
65. Chen SH, Zhang BY, Zhou B, et al. Perineural invasion of cancer: a complex crosstalk between cells and molecules in the perineural niche. *Am J Cancer Res.* 2019;9(1):1-21. Published 2019 Jan 1. PMID: 30755808; PMCID: PMC6356921.
66. Wang, H., Huo, R., He, K. et al. Perineural invasion in colorectal cancer: mechanisms of action and clinical relevance. *Cell Oncol.* 2024;47,1–17. Published 2023 Aug 23. doi: 10.1007/s13402-023-00857-y.
67. E. Al-Sukhni, Attwood K, Gabriel EM, et al., Lymphovascular and perineural invasion are associated with poor prognostic features and outcomes in colorectal cancer: a retrospective cohort study. *Int. J. Surg.* 2017; 37, 42–49. Published 2017 Jan. doi: 10.1016/j.ijso.2016.08.528.
68. Huh JW, Kim HR, Kim YJ. Lymphovascular or perineural invasion may predict lymph node metastasis in patients with T1 and T2 colorectal cancer. *J. Gastrointest. Surg.* 2010; 14(7), 1074–1080. Published 2010 Jul. doi: 10.1007/s11605-010-1206-y.
69. Albergotti WG, Schwarzbach HL, Abberbock S, et al. Defining the Prevalence and Prognostic Value of Perineural Invasion and Angiolymphatic Invasion in Human Papillomavirus–Positive Oropharyngeal Carcinoma. *JAMA Otolaryngol Head Neck Surg.* 2017;143(12):1236–1243. Published 2017 Dec 1 doi:10.1001/jamaoto.2017.2019.
70. Durr ML, Li D, Wang SJ. Oral cavity squamous cell carcinoma in never smokers: Analysis of clinicopathologic characteristics and survival. *American Journal of Otolaryngology.* 2013;34(5):388-93. Published 2013 Sep-Oct. doi: 10.1016/j.amjoto.2013.01.017.
71. Rahima B, Shingaki S, Nagata M, et al. Prognostic significance of perineural invasion in oral and oropharyngeal carcinoma. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod.* 2004;97(4):423-31. Published 2004 Apr. doi: 10.1016/j.tripleo.2003.10.014.
72. Aivazian K, Ebrahimi A, Low TH, et al. Perineural invasion in oral squamous cell carcinoma: quantitative subcategorization of perineural invasion and prognostication. *J Surg Oncol.* 2015 Mar;111(3):352-8. Published 2015 Mar. doi: 10.1002/jso.23821.
73. Tarsitano A, Tardio ML, Marchetti C. Impact of perineural invasion as independent prognostic factor for local and regional failure in oral squamous cell carcinoma. *Oral*

- Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol. 2015;119(2):221-8. Published 2015 Feb. doi: 10.1016/j.oooo.2014.10.004.
74. Brandwein-Gensler M, Teixeira MS, Lewis CM, et al. Oral squamous cell carcinoma: histologic risk assessment, but not margin status, is strongly predictive of local disease-free and overall survival. *Am J Surg Pathol*. 2005;29(2):167-78. Published 2005 Feb. doi: 10.1097/01.pas.0000149687.90710.21.
  75. Raja SN, Carr DB, Cohen M, et al. The revised International Association for the Study of Pain definition of pain: concepts, challenges, and compromises. *Pain*. 2020;161(9):1976-1982. Published 2020 Sep 1. doi: 10.1097/j.pain.0000000000001939.
  76. Loeser JD, Melzack R. Pain: an overview. *Lancet*. 1999;353(9164):1607-9. Published 1999 May 8. doi: 10.1016/S0140-6736(99)01311-2.
  77. Basbaum AI, Bautista DM, Scherrer G, et al. Cellular and molecular mechanisms of pain. *Cell*. 2009;139(2):267-84. Published 2009 Oct 16. doi: 10.1016/j.cell.2009.09.028
  78. Besson JM. The neurobiology of pain. *Lancet*. 1999;353(9164):1610-5. Published 1999 May 8. doi: 10.1016/s0140-6736(99)01313-6.
  79. Venkatachalam K, Montell C. TRP channels. *Annu Rev Biochem*. 2007; 76:387-417. Published 2007. doi: 10.1146/annurev.biochem.75.103004.142819.
  80. Garland EL. Pain processing in the human nervous system: a selective review of nociceptive and biobehavioral pathways. *Prim Care*. 2012 Sep;39(3):561-71. Published 2012 Sep. doi: 10.1016/j.pop.2012.06.013.
  81. Hansen GR, Streltzer J. The psychology of pain. *Emerg Med Clin North Am*. 2005;23(2):339-48. Published 2005 May. doi: 10.1016/j.emc.2004.12.005.
  82. Braz J, Solorzano C, Wang X, et al. Transmitting pain and itch messages: a contemporary view of the spinal cord circuits that generate gate control. *Neuron*. 2014;82(3):522-36. Published 2014 May 7. doi: 10.1016/j.neuron.2014.01.018.
  83. Morrison I, Perini I, Dunham J. Facets and mechanisms of adaptive pain behavior: predictive regulation and action. *Front Hum Neurosci*. 2013; 7:755. Published 2013 Nov 28. Doi: PMCID: PMC3842910 PMID: 24348358.

84. Lee SJ, Ralston HJ, Drey EA, et al. Fetal pain: a systematic multidisciplinary review of the evidence. *JAMA*. 2005;294(8):947-54. Published 2005 Aug 24. doi: 10.1001/jama.294.8.947.
85. Anand KJ, Hickey PR. Pain and its effects in the human neonate and fetus. *N Engl J Med*. 1987;317(21):1321-9. Published 1987 Nov 19. doi: 10.1056/NEJM198711193172105.
86. Sikandar S, Dickenson AH. Visceral pain: the ins and outs, the ups and downs. *Curr Opin Support Palliat Care*. 2012;6(1):17-26. Published 2012 Mar. doi: 10.1097/SPC.0b013e32834f6ec9.
87. Raffaelli W, Arnaudo E. Pain as a disease: an overview. *J Pain Res*. 2017; 10:2003-2008. Published 2017. doi: 10.2147/JPR.S138864.
88. IASP. Terminology [Internet]. Washington, DC: IASP; 2011 [cited 2025 Apr 2]. Available from: <https://www.iasp-pain.org/resources/terminology/?navItemNumber=576>.
89. Scholz J, Finnerup NB, Attal N, et al. Classification Committee of the Neuropathic Pain Special Interest Group (NeuPSIG). The IASP classification of chronic pain for ICD-11: chronic neuropathic pain. *Pain*. 2019;160(1):53-59. Published 2019 Jan. doi: 10.1097/j.pain.0000000000001365.
90. Campbell JN, Meyer RA. Mechanisms of neuropathic pain. *Neuron*. 2006;52(1):77-92. Published 2006 Oct 5. doi: 10.1016/j.neuron.2006.09.021.
91. Kuner, R.; Flor, H. Structural plasticity and reorganisation in chronic pain. *Nat. Rev. Neurosci*. 2016; 18(1), 20–30. Published 2016. doi: 10.1038/nrn.2016.162.
92. Kocot-Kępska, M.; Zajączkowska, R.; Mika, et al. A. Peripheral Mechanisms of Neuropathic Pain—The Role of Neuronal and Non-Neuronal Interactions and Their Implications for Topical Treatment of Neuropathic Pain. *Pharmaceuticals* 2021; 14(2), 77. Published 2021 Jan 20. doi: 10.3390/ph14020077.
93. Cai-xia Cui, Hong-yu Liu, Na Yue, et al. Research progress on the mechanism of chronic neuropathic pain. *IBRO Neuroscience Reports*, 2023;14, 80-85. Published 2022 Dec 20. doi: 10.1016/j.ibneur.2022.12.007.
94. Abdou, AK, Rizzo, JR, Liu, J. Obtaining a Pain History. In: Sackheim, K. (eds) *Pain Management and Palliative Care*. 1<sup>st</sup> ed. New York, NY, Springer; 2015.p 7-11.
95. Colloca, L, Ludman, T, Bouhassira, D, et al. Neuropathic pain. *Nature reviews. Disease primers*, 2021;58(4), 257-260. doi: 10.29399/npa.27549.

96. Dansie EJ, Turk DC. Assessment of patients with chronic pain. *Br J Anaesth*. 2013;111(1):19-25. Published 2013 Jul. doi: 10.1093/bja/aet124.
97. Crisman, E, Appenzeller-Herzog, C, Tabakovic, S, et al. Multidimensional versus unidimensional pain scales for the assessment of analgesic requirement in the emergency department: a systematic review. *Intern Emerg Med* 19. 2024;19(5), 1463-1471. Published 2024 Aug. doi: 10.1007/s11739-024-03608-5.
98. Treede RD, Jensen TS, Campbell JN, et al. Neuropathic pain: redefinition and a grading system for clinical and research purposes. *Neurology*. 2008;70(18):1630-5. Published 2008 Apr 29. doi: 10.1212/01.wnl.0000282763.29778.59.
99. Meacham K, Shepherd A, Mohapatra DP, et al. Neuropathic Pain: Central vs. Peripheral Mechanisms. *Curr Pain Headache Rep*. 2017;21(6),28. Published 2017 Jun. doi: 10.1007/s11916-017-0629-5.
100. National Cancer Institute (NIH). Cancer Pain (PDQ) – Health Professional Version [Internet]. USA: NIH; 2024 [cited 2025 Apr 2]. Available from: [https://www.cancer.gov/about-cancer/treatment/side-effects/pain/pain-hp-pdq#\\_3](https://www.cancer.gov/about-cancer/treatment/side-effects/pain/pain-hp-pdq#_3).
101. Greco MT, Roberto A, Curli O, et al. Quality of Cancer Pain Management: An Update of a Systematic Review of Undertreatment of Patients with Cancer. *Journal of Clinical Oncology*. 2014;32(36), 4149-54. Published 2014 Dec 20. doi: 10.1200/JCO.2014.56.0383.
102. Leppert W, Zajackowska J, Wordliczek J, et al. Pathophysiology and Clinical Characteristics of Pain in most common locations in cancer patients. *JPP*. 2016; 67(6), 787-799. Published 2016. doi: PMID: 28195060
103. Russo M, Sundaramurthi T. An Overview of Cancer Pain: Epidemiology and Pathophysiology. *Seminars in Oncology Nursing*. 2019;35(3), 223-8. Published 2019 Jun. doi: 10.1016/j.soncn.2019.04.002.
104. Portenoy RK, Ahmed E. Cancer Pain Syndromes. *Hematology/Oncology Clinics of North America*. 2018;32(3), 371-86. Published 2018 Jun. doi: 10.1016/j.hoc.2018.01.002.
105. Payne, R. Pain Management in the Patient with Prostate Cancer. *Cancer*. 1993;80(1), 1608-13. Published 1993 Feb 1. doi: 10.1002/1097-0142(19930201)71:3+<1131: aid-cncr2820711435>3.0.co;2-v.
106. Oseni SO, Naar C, Pavlovic M, et. al . The Molecular Basis and Clinical Consequences of Chronic Inflammation in Prostatic Diseases: Prostatitis, Benign

- Prostatic Hyperplasia and Prostate Cancer. *Cancers*. 2023;15(12), 3110. Published 2023 Jun 8. doi: 10.3390/cancers15123110.
107. Ladha SS, Spinner RJ, Suarez GA, et al. NEOPLASTIC LUMBOSACRAL RADICULOPLEXOPATHY IN PROSTATE CANCER BY DIRECT PERINEURAL SPREAD: AN UNUSUAL ENTITY. *MUSCLE & NERVE*. 2006;34(1), 659-65. Published 2006 Jun 29. doi: 10.1002/mus.20597.
  108. Rigor BM Sr. Pelvic cancer pain. *J Surg Oncol*. 2000;75(4), 280-300. Published 2000 Dec. doi: 10.1002/1096-9098(200012)75:4<280: aid-jso13>3.0.co;2-q.
  109. Passavanti MB, Pota V, Sansone P, et al. Chronic Pelvic Pain: Assessment, Evaluation, and Objectivation. *Pain Res Treat*. 2017(1). Published 2017 Nov 20. doi: 10.1155/2017/9472925.
  110. Yeh CF, Li WY, Chu PY, et al. Pretreatment pain predicts perineural invasion in oral squamous cell carcinoma: A prospective study. *Oral Oncology*. 2016;61, 115-119. Published 2016 Sep 9. doi: 10.1016/j.oraloncology.2016.07.016.
  111. Ye Y, Jensen DD, Viet CT, et al. Advances in Head and Neck Cancer Pain. *Journal of Dental Research*. 2022;101(9):1025-1033. Published 2022 Apr 13. doi:10.1177/00220345221088527.
  112. Salvo E, Campana, WM, Scheff, NN, et al. Peripheral nerve injury and sensitization underlie pain associated with oral cancer perineural invasion. *PAIN*. 2020;161(11): 2592-2602. Published 2020 Nov. doi: 10.1097/j.pain.0000000000001986.
  113. Shi RJ, Ke BW, Tang YL, et al. Perineural invasion: A potential driver of cancer-induced pain. *Biochemical Pharmacology*. 2023;215. Published 2023 Sep. doi: 10.1016/j.bcp.2023.115692.
  114. Hartel M, di Mola FF, Selvaggi F, et al. Vanilloids in pancreatic cancer: potential for chemotherapy and pain management. *Gut*. 2006;55,519-528. Published 2005 Sep 20. doi: 10.1136/gut.2005.073205.
  115. Meints SM, Edwards RR. Evaluating psychosocial contributions to chronic pain outcomes. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*. 2018;87 (Pt B),168-182. Published 2018 Dec 20. doi: 10.1016/j.pnpbp.2018.01.017.
  116. Anekar AA, Hendrix JM, Cascella M. WHO Analgesic Ladder [Internet]. USA: NIH; 2023 [cited 2025 Apr 2]. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK554435/>.

117. Raffa RB, Pergolizzi JV Jr. A modern analgesics pain 'pyramid'. J Clin Pharm Ther. 2014;39(1),4-6. Published 2014 Feb. doi: 10.1111/jcpt.12110.
118. Bates D, Schultheis BC, Hanes MC, et al. A Comprehensive Algorithm for Management of Neuropathic Pain. Pain Med. 2019;20(Suppl 1), 2-12. Published 2019 Jun 1. doi: 10.1093/pm/pnz075.
119. Matejowsky HG, Kataria S, Spillers NJ, et al. Interventional procedures for refractory neuropathic pain. Explor Neurosci. 2023; 2:276–86. Published 2023 Dec 22. doi: 10.37349/en.2023.00028.
120. Χρονά Ε. Εργαλεία εκτίμησης ασθενούς. [Internet]. Ελλάδα. Ελληνική εταιρία αλγολογίας; 2024 [cited 2025 Apr 2]. Available from: <https://algologia.gr/%CE%B5%CF%81%CE%B3%CE%B1%CE%BB%CE%B5%CE%AF%CE%B1-%CE%B5%CE%BA%CF%84%CE%AF%CE%BC%CE%B7%CF%83%CE%B7%CF%82-%CE%B1%CF%83%CE%B8%CE%B5%CE%BD%CE%BF%CF%8D%CF%82/>