



Baština Akademije nauka i umjetnosti Bosne i Hercegovine

Tumori centralnog nervnog sistema

Lincender Cvijetić, Lidija

2021-04

Akademija nauka i umjetnosti Bosne i Hercegovine

<https://bastina.anubih.ba/items/1869d35d-8b9d-470f-b47b-ea4a64471115>

Preuzeto s Baštine Akademije nauka i umjetnosti Bosne i Hercegovine

<https://bastina.anubih.ba/>

HEMOTERAPIJOM INDUKOVANA PERIFERNA NEUROPATIJA

Osman Sinanović

Medicinski fakultet Univerziteta u Tuzli, 75000 Tuzla
Sarajevo Medical School, University Sarajevo School of Science and Technology
71210 Ilidža, Sarajevo

Autor za korespondenciju:
Osman Sinanović
osman.sinanovic1@gmail.com

Lektorica za B/H/S jezik: Irma Grebović-Muratović
Prevodilac za engleski jezik: Adnan Arnautlija

primljen: 2019, prihvaćen: 2019, objavljen: 2021.

Apstrakt

Liječenje maligne bolesti može rezultirati multiplim toksičnim neželjenim efektima što može limitirati dozu lijeka i uzrokovati dugoročna oštećenja u oboljelog i uticati na njihov kvalitet života. Hemoterapijom uzrokovana periferna neuropatija (Chemotherapy-induced peripheral neuropathy/CIPN) je nerijetko težak i dugoročni neželjeni efekt većine antikancerskih lijekova koji mogu oštetiti senzorna ili motorna vlakna perifernih nerava. Među njima do CIPN-a najčešće dovode takseni (Palitaxel), vinca alkaloidi (Vincristin), platinski-bazirani lijekovi (Cisplatin, Oxaliplatin), proteaza inhibitori (Bortezomib). Simptomi CIPN-a tipično uključuju: utrnulost, bol, osjećaj paljenja, hiperalgeziju, mehaničku alodiniju, te redukciju motorne aktivnosti, odnosno slabost u nogama, manje u rukama. Ispad senzibiliteta je tipično u vidu „rukavica“ i „čarapa“ s najčešćim počinjanjem na vrhovima prstiju. Ovi simptomi mogu biti vrlo neugodni i zahtijevati redukciju doze primijenjenog lijeka ili prekid terapije. Učestalost CIPN-a se kreće od 30 do 70%, u ovisnosti o vrsti lijeka i njegovoj dozi. Simptomi CIPN-a obično počinju nakon ponavljanja doza antikancerskog lijeka i progrediraju u daljem nastavku liječenja. Nakon prestanka liječenja, mogu se povući u potpunosti u kratkom vremenskom periodu, ali i trajati dugo ili zauvijek. Patogeneza razvoja CIPN-a nije do kraja razjašnjena, ali se zna da je osnovna patologija tzv. „dying back“ aksonalna degeneracija distalnih nervnih završetaka. U dijagnostici je osim kliničke procjene na bazi simptoma i neurološkog pregleda neophodna i dodatna objektivizacija koja se može napraviti kvantitativnim senzornim testiranjem i uz pomoć elektromioneurografije, prije svega neurografije motornih i senzornih vlakana, od strane iskusnog elektromiografera. Nažalost, do danas nemamo efikasan

način liječenja u smislu potpune rezolucije simptoma, ali se tegobe ipak mogu reducirati. U prevenciji se može pokušati s primjenom vitamina E u dozi 300 do 600 mg dnevno, a u cilju redukcije bolnih simptoma preporučuje se duloxetina.

Ključne riječi: maligna bolest, hemoterapija, neželjeni efekti, periferna neuropatija

UVOD

Liječenje maligne bolesti može rezultirati multiplim toksičnim neželjenim efektima što može limitirati dozu lijeka i uzrokovati dugoročna oštećenja u oboljelog i uticati na njihov kvalitet života. Kancerske ćelije imaju tendenciju da se brzo razvijaju. Hemoterapijski lijekovi, osim djelovanja na kancerske ćelije, mogu djelovati i na normalne zdrave ćelije, osobito na one koje se brzo razvijaju. Normalne ćelije koje najčešće bivaju pogođene su: ćelije koštane srži koje ulaze u sastav krvi; folikuli kose; ćelije usne šupljine, digestivnog trakta i reproduktivnog sistema. Neki antikancerski lijekovi mogu oštetiti srčane ćelije, ćelije bubrega, mokraćne bešike, pluća i nervnog sistema. Neće svaka osoba imati sve nusefekte, neki će imati samo nekoliko. Intenzitet neželjenih efekata varira od osobe do osobe.

Mnogi neželjeni nusefekti prestaju relativno brzo, ali neki mogu trajati mjesecima ili čak godinama. Neki nusefekti mogu trajati doživotno, kao npr. oni koji dovode do oštećenja srca, pluća, bubrega ili reproduktivnih organa. Najučestaliji neželjeni nusefekti su: umor, gubitak kose, pojava modrica na koži i krvarenja, infekcija, anemija (nizak broj crvenih krvnih zrnaca), mučnina i povraćanje, gubitak apetita, konstipacija, dijareja, problemi vezani za usne, jezik i grlo kao što su osjetljivost i bol prilikom gutanja, problemi vezani za nerve kao što su utrnulost, peckanje i bol, promjene kože i noktiju kao što je suha koža i promjena boje, promjene u funkciji mokraćne bešike kao i problemi s bubrezima, gubitak tjelesne težine, loša koncentracija i mogućnost fokusiranja, promjene raspoloženja, promjene libida i seksualne funkcije, problemi vezani za fertilitet (1-2).

HEMOTERAPIJOM UZROKOVANA PERIFERNA NEUROPATIJA

Hemoterapijom uzrokovana periferna neuropatija (Chemotherapy-induced peripheral neuropathy/CIPN) je nerijetko težak i dugoročni neželjeni efekt većine antikancerskih lijekova koji mogu oštetiti senzorna ili motorna vlakna perifernih nerava. Među njima do CIPN-a najčešće dovode takseni

(Palitaxel), vinca alkaloidi (Vincrisitin), platinski-bazirani lijekovi (Cisplatin, Oxaliplatin), proteaza inhibitori (Bortezomib) (3-6).

Simptomi CIPN-a tipično uključuju: utrnulost, bol (uzrokovana mehaničkim stimulusima, hladnoćom ili pak toplinom), osjećaj paljenja, hiperalgeziiju, mehaničku alodiniju, te redukciju motorne aktivnosti, odnosno slabost u nogama, manje u rukama. Ispad senzibiliteta je tipično u vidu „rukavica“ i „čarapa“ s najčešćim počinjanjem na vrhovima prstiju. U ovisnosti o lijeku koji se primjenjuje, CIPN se može manifestirati kao čista bolna neuropatija (cisplatin, oxaliplatin, carboplatin) ili pak kao miješana senzomotorna neuropatija s ili bez zahvatanja autonomnog nervnog sistema (vincristin, taxol, suramin) (7). Ovi simptomi mogu biti vrlo neugodni i zahtijevati redukciju doze primijenjenog lijeka ili prekid terapije. Učestalost CIPN-a se kreće od 30 do 70%, u ovisnosti o vrsti lijeka i njegovoj dozi. Postoje i saopštenja o nešto drugačijim brojkama, 3-7% u slučaju monoterapije, 38% u slučaju politerapije (8). Simptomi CIPN-a obično počinju nakon ponavljanja doza anti-kancerskog lijeka i progrediraju u daljem nastavku liječenja. Nakon prestanka liječenja, mogu se povući u potpunosti u kratkom vremenskom periodu, ali i trajati dugo ili zauvijek (3-7).

Patogeneza razvoja CIPN-a nije do kraja razjašnjena, ali se zna da je osnovna patologija tzv. „dying back“ aksonalna degeneracija distalnih nervnih završetaka (9).

Krøigård i sar. (10) su pokazali da oboljeli koji su tretirani s oxaliplatinom ili docetaxel-om mogu imati samo senzorne simptome i znake, a elektrodijagnostičko testiranje kod tih bolesnika može jasno pokazati zahvaćenost i senzornih i motornih vlakana. Nadalje, mnogi simptomi mogu imati senzorne simptome uz normalne elektroneurografske nalaze. Rađene su i biopsije kože kao i kvantitativno senzorno testiranje koje upućuje na predominantnu neuropatiju malih vlakana (11).

U **dijagnostici** je osim kliničke procjene na bazi simptoma i neurološkog pregleda neophodna i dodatna objektivizacija koja se može napraviti kvantitativnim senzornim testiranjem i uz pomoć elektromiografije, prije svega neurografije motornih i senzornih vlakana (tipično se observira redukcija amplitude senzornih nervnih potencijala), od strane iskusnog elektromiografera (3, 12-13).

Tretman. Nažalost, do danas nemamo efikasan način liječenja u smislu potpune rezolucije simptoma, ali se tegobe ipak mogu reducirati.

Napravljeno je više pokušaja u smislu **prevencije** simptoma CIPN-a i samog oštećenja perifernog nervnog sistema i nekim supstancama se daje

obećavajuća uloga (14). Ispitivan je preventivni uticaj različitih supstanci kao što su npr. preparati kalcija i magnezija, koji bi mogli imati preventivnu ulogu u razvoju CIPN-a, ali s druge strane postoje saopštenja o njihovom nepovoljnom učinku u smislu redukcije antikarcinomske učinkovitosti hemoterapijskih lijekova; npr. kod davanja oxaliplatin (14-16). Objavljen je i pozitivan preventivni efekt vitamina E u dozi od 300 odnosno 600 mg dnevno, a bez interakcije sa citostaticima (cisplatin, paclitaxel) (17-20). Za dvije ispitivane supstance pokazano je pogoršanje simptoma CIPN-a u poređenju s placebom: acetyl-L-carnitine i nimodipine (21, 22).

Američko društvo za kliničku onkologiju (American Society of Clinical Oncology/ASCO) je 2014. godine objavilo vodič za prevenciju CIPN-a, bazirano na sistematičkom pregledu 42 randomizirane kontrolirane studije koje su uključile 18 supstanci, naglašavajući da ne postoji konzistentan klinički značajan benefit analiziranih supstanci u smislu prevencije CIPN-a (23).

U cilju utvrđivanja efektivnog tretmana simptoma CIPN-a u nedavnoj prošlosti, ispitivan je učinak devet različitih supstanci, što je uključivalo antiepileptike gabapentin (24) i lamotrigin (25), te antidepresive nortriptyline (26) i amitriptyline (27). Nažalost, prema saopštenjima autora ovih studija ni jedan od ovih lijekova nije imao značajan pozitivan učinak (28).

Ispitivan je učinak venlafaxina u cilju prevencije i redukcije akutne oxaliplatin-indukovane neurotoksičnosti u placebo kontroliranoj studiji koja je uključila mali broj bolesnika (četrdeset osam), te je pokazana izvjesna efikasnost u smislu odstranjenja povratne akutne neurotoksičnosti kao i redukcije incidence kumulativne permanentne neurosenzorne toksičnosti nakon završetka tretmana s oxaliplatinom (29).

U studiji Bartona i sar. (30), analiziran je učinak miksture sastavljene od baclofena, amitriptylina i ketamina u poređenju s placebom (dva puta dnevno kroz četiri sedmice) i utvrđeno je poboljšanje motorne neuropatije i trend poboljšanja simptoma senzorne neuropatije ali je ukupni konačni efekat, iako pozitivan, bio slab. Nadalje u studiji Gewandtera i sar. (31) ispitivan je učinak istovremenog davanja amitriptylina i ketamina (dva puta dnevno kroz šest sedmica) i nije utvrđen signifikantni učinak ovih lijekova.

Duloxetine se pokazao kao efikasan u tretmanu diabetičke neuropatije (32, 33), a onda je provedena klinička studija radi utvrđivanja njegove moguće efikasnosti u tretmanu bolne CIPN (34). Ispitivani bolesnici su bili na hemoterapiji s paclitaxelom (40%) i oxaliplatinom (59%). Studija je pokazala značajno smanjenje boli kod onih koji su uzimali duloxetine u poređenju s

placebom. Bazirano na ovoj studiji ASCO vodič preporučuje upotrebu duloxetina za tretman CIPN-a (24).

Ispitivan je i mogući učinak akupunktura kao i terapije masažom, ali su rezultati kontroverzni i nekonzistentni. Nadalje, postoje saopštenja o mogućem pozitivnom učinku neinvazivne kutane elektrostimulacije (34-36).

ZAKLJUČAK

Hemoterapijom indukovana periferna neuropatija je česta komplikacija liječenja karcinomske bolesti i značajno utiče na kvalitet života oboljelih. Mogućnosti prevencije kao i liječenja su oskudni, ali se uvijek nešto može pokušati. Vitamin E u prevenciji se pokazao kao učinkovito sredstvo, a duloxetin u redukciji bolnih simptoma. Obzirom da su brojna ispitivanja u toku, očekivati je u dogledno vrijeme nove pozitivne mogućnosti.

References

1. Hauner K, Maisch P, Retz M. Side effects of chemotherapy. *Urologe A*. 2017; 56(4): 472-479.
2. Beaver CC, Magnan MA. Managing Chemotherapy Side Effects: Achieving Reliable and Equitable Outcomes. *Clin J Oncol Nurs*. 2016; 20(6): 589-591.
3. Cavaletti G, Marmiroli P. Chemotherapy-induced peripheral neurotoxicity. *Nat Rev Neurol*. 2010; 6(12): 657-666.
4. Park SB, Goldstein D, Krishnan AV, Lin CS, Friedlander ML, Cassidy J, Koltzenburg M, Kiernan MC. Chemotherapy-induced peripheral neurotoxicity: a critical analysis. *CA Cancer J Clin*. 2013; 63(6): 419-437.
5. Seretny M, Currie GL, Sena ES, Ramnarine S, Grant R, MacLeod MR, Colvin LA, Fallon M. Incidence, prevalence, and predictors of chemotherapy-induced peripheral neuropathy: A systematic review and meta-analysis. *Pain*. 2014; 155(12): 2461-2470.
6. Brewer JR, Morrison G, Dolan ME, Fleming GF. Chemotherapy-induced peripheral neuropathy: Current status and progress. *Gynecol Oncol*. 2016; 140(1): 176-183.
7. Quasthoff S, Hartung HP. Chemotherapy – induced peripheral neuropathy. *J neurol*. 2002; 249: 9-17.
8. Cavaletti G, Zanna C. Current status and future prospects for the treatment of chemotherapy-induced peripheral neurotoxicity. *Eur J Cancer*. 2002; 38: 1832–1837.
9. Fukuda Y, Li Y, Segal RA. A Mechanistic Understanding of Axon Degeneration in Chemotherapy-Induced Peripheral Neuropathy. *Front Neurosci*. 2017; 11:481.
10. Krøigård T, Schrøder HD, Qvortrup C, et al. Characterization and diagnostic evaluation of chronic polyneuropathies induced by oxaliplatin and docetaxel comparing skin biopsy to quantitative sensory testing and nerve conduction studies. *Eur J Neurol*. 2014; 21(4): 623–629.
11. Sharma S, Venkitaraman R, Vas PR, et al. Assessment of chemotherapy-induced peripheral neuropathy using the LDI FLARE technique: a novel technique to detect neural small fiber dysfunction. *Brain Behav*. 2015; 5(7): e00354. 10.1002/brb3.354.

12. Miltenburg NC, Boogerd W. Chemotherapy-induced neuropathy: a comprehensive survey. *Cancer Treat Rev.* 2014; 40(7): 872-882.
13. Albers JW, Chaudhry V, Cavaletti G, Donehower RC. Interventions for preventing neuropathy caused by cisplatin and related compounds. *Cochrane Database Syst Rev.* 2007;1(1):CD005228.
14. Brzezinsky K. Chemotherapy-induced peripheral neuropathy. Part II. Prevention. *Contemp Oncol (Pozn).* 2012; 16(3): 258-261.
15. Gamelin L, Boisdrón-Celle M, Delva R, Guérin-Meyer V, Ifrah N, Morel A, Gamelin E. Prevention of oxaliplatin-related neurotoxicity by calcium and magnesium infusions: a retrospective study of 161 patients receiving oxaliplatin combined with 5-fluorouracil and leucovorin for advanced colorectal cancer. *Clin Cancer Res.* 2004; 10: 4055-4061.
16. Hochster HS, Grothey A, Childs BH. Use of calcium and magnesium salts to reduce oxaliplatin-related neurotoxicity. *J Clin Oncol.* 2007; 25: 4028-4029.
17. Pace A, Savarese A, Picardo M, et al. Neuroprotective effect of vitamin E supplementation in patients treated with cisplatin chemotherapy. *J Clin Oncol.* 2003; 21: 927-931.
18. Argyriou AA, Chroni E, Koutras A, Ellul J, Papapetropoulos S, Katsoulas G, Iconomou G, Kalofonos HP. Vitamin E for prophylaxis against chemotherapy-induced neuropathy. *Neurology.* 2005; 64: 26-31.
19. Argyriou AA, Chroni E, Koutras A, Iconomou G, Papapetropoulos S, Polychronopoulos P, Kalofonos HP. Preventing paclitaxel-induced peripheral neuropathy: a phase II trial of vitamin E supplementation. *J Pain Symptom Manage.* 2006; 32: 237-244.
20. Argyriou AA, Chroni E, Koutras A, Iconomou G, Papapetropoulos S, Polychronopoulos P, Kalofonos HP. A randomized controlled trial evaluating the efficacy and safety of vitamin E supplementation for protection against cisplatin-induced peripheral neuropathy: final results. *Support Care Cancer.* 2006; 14: 1134-1140.
21. Hershman DL, Unger JM, Crew KD, et al. Randomized double-blind placebo-controlled trial of acetyl-L-carnitine for the prevention of taxane-induced neuropathy in women undergoing adjuvant breast cancer therapy. *J Clin Oncol.* 2013; 31(20):2627-2633.
22. Cassidy J, Paul J, Soukop M, et al. Clinical trials of nimodipine as a potential neuroprotector in ovarian cancer patients treated with cisplatin. *Cancer Chemother Pharmacol.* 1998;41(2): 161-166.
23. Hershman DL, Lacchetti C, Dworkin RH, et al. Prevention and management of chemotherapy-induced peripheral neuropathy in survivors of adult cancers: American Society of Clinical Oncology clinical practice guideline. *J Clin Oncol.* 2014; 32(18): 1941-1967.
24. Rao RD, Michalak JC, Sloan JA, et al. Efficacy of gabapentin in the management of chemotherapy-induced peripheral neuropathy: a phase 3 randomized, double-blind, placebo-controlled, crossover trial (N00C3). *Cancer.* 2007; 110(9): 2110-2118.
25. Rao RD, Flynn PJ, Sloan JA, et al. Efficacy of lamotrigine in the management of chemotherapy-induced peripheral neuropathy: a phase 3 randomized, double-blind, placebo-controlled trial, N01C3. *Cancer.* 2008; 112(12): 2802-2808.
26. Hammack JE, Michalak JC, Loprinzi CL, et al. Phase III evaluation of nortriptyline for alleviation of symptoms of cis-platinum-induced peripheral neuropathy. *Pain.* 2002; 98(1-2): 195-203.
27. Kautio AL, Haanpää M, Saarto T, Kalso E. Amitriptyline in the treatment of chemotherapy-induced neuropathic symptoms. *J Pain Symptom Manage.* 2008;35(1):31-39.

28. Durand JP, Deplanque G, Montheil V, et al. Efficacy of venlafaxine for the prevention and relief of oxaliplatin-induced acute neurotoxicity: results of EFOF, a randomized, double-blind, placebo-controlled phase III trial. *Ann Oncol.* 2012; 23(1): 200-205.
29. Barton DL, Wos EJ, Qin R, et al. A double-blind, placebo-controlled trial of a topical treatment for chemotherapy-induced peripheral neuropathy: NCCTG trial N06CA. *Support Care Cancer.* 2011; 19(6): 833-841.
30. Gewandter JS, Mohile SG, Heckler CE, et al. A phase III randomized, placebo-controlled study of topical amitriptyline and ketamine for chemotherapy-induced peripheral neuropathy (CIPN): a University of Rochester CCOP study of 462 cancer survivors. *Support Care Cancer.* 2014; 22(7): 1807-1814.
31. Wernicke JF, Pritchett YL, D'Souza DN, et al. A randomized controlled trial of duloxetine in diabetic peripheral neuropathic pain. *Neurology.* 2006; 67(8): 1411-1420.
32. Raskin J, Pritchett YL, Wang F, et al. A double-blind, randomized multicenter trial comparing duloxetine with placebo in the management of diabetic peripheral neuropathic pain. *Pain Med.* 2005; 6(5): 346-356.
33. Smith EM, Pang H, Cirrincione C, et al. Effect of duloxetine on pain, function, and quality of life among patients with chemotherapy-induced painful peripheral neuropathy: a randomized clinical trial. *JAMA.* 2013; 309(13): 1359-1367.
34. Coyne PJ, Wan W, Dodson P, et al. A trial of Scrambler therapy in the treatment of cancer pain syndromes and chronic chemotherapy-induced peripheral neuropathy. *J Pain Palliat Care Pharmacother.* 2013; 27(4): 359-364.
35. Smith TJ, Coyne PJ, Parker GL, et al. Pilot trial of a patient-specific cutaneous electrostimulation device (MC5-A Calmare®) for chemotherapy-induced peripheral neuropathy. *J Pain Symptom Manage.* 2010; 40(6): 883-891.
36. Pachman DR, Weisbrod BL, Seisler DK, et al. Pilot evaluation of Scrambler therapy for the treatment of chemotherapy-induced peripheral neuropathy. *Support Care Cancer.* Published online September 24, 2014.

CHEMOTHERAPY-INDUCED PERIPHERAL NEUROPATHY

Abstract

Treatment of a malignant disease can result in multiple toxic side effects which can limit the drug dosage and cause long-term damage to the patient and affect their quality of life. Chemotherapy-induced peripheral neuropathy (CIPN) is often a severe and long-term side effect of most anticancer drugs that can damage sensory or motor fibres of peripheral nerves. Among them, taxanes (Palitaxel), vinca alkaloids (Vincristin), platinum-based drugs (Cisplatin, Oxaliplatin), protease inhibitors (Bortezomib) most often lead to CIPN. Symptoms of CIPN typically include: numbness, pain, burning sensation, hyperalgesia, mechanical allodynia, and decreased motor activity, i.e. weakness in the legs, less so in the arms. The loss of sensibility is typically in the form of “gloves” and “socks”, most commonly beginning on the fingertips. These symptoms can be very unpleasant and require a dose reduction or discontinuation of therapy. The incidence of CIPN ranges from 30 to 70%, depending on the type of drug and its dosage. Symptoms of CIPN usually begin after repeated doses of anticancer drug and progress in further treatment. After cessation of treatment, they can withdraw completely in a short period of time but can also last a long time, or indefinitely. The pathogenesis of the development of CIPN has not been fully explained, but it is known that the basic pathology is the so-called “dying back” axonal degeneration of the distal nerve endings. In addition to clinical assessment based on symptoms and neurological examination, additional objectification is necessary in the diagnosis, which can be done by quantitative sensory testing and with the help of electromyoneurography, primarily motor and sensory fibre neurography, by an experienced electromyographer. Unfortunately, to date we do not have an effective treatment in terms of complete resolution of symptoms, but they can still be reduced. In prevention, one can try the use of vitamin E in a dose of 300 to 600 mg per day, and duloxetine is recommended in reducing painful symptoms.

Key Words: Malignant disease, Chemotherapy, Side effects, Peripheral neuropathy