

Obwodowa polineuropatia indukowana leczeniem przeciwnowotworowym jako problem kliniczny

Chemotherapy-induced peripheral neuropathy as a clinical problem

Anna I. Ciszewska¹, Marcin Janecki², Angelika Copija^{1,3}, Ewa Nowakowska-Zajdel^{1,3}

¹Oddział Onkologii Klinicznej, Wojewódzki Szpital Specjalistyczny nr 4 w Bytomiu

²Zakład Medycyny i Opieki Paliatywnej Katedry Pielęgniarstwa, Wydział Nauk o Zdrowiu w Katowicach, Śląski Uniwersytet Medyczny w Katowicach

³Zakład Profilaktyki Chorób Żywnościowo-zależnych, Wydział Zdrowia Publicznego w Bytomiu, Śląski Uniwersytet Medyczny w Katowicach

Streszczenie

Obwodowa polineuropatia indukowana chemioterapią (*chemotherapy-induced peripheral neuropathy* – CIPN) to częste powikłanie leczenia onkologicznego w istotnym stopniu pogarszające jakość życia chorych. Może być powodem zmniejszenia efektywności, a wręcz zniweczenia efektu terapii poprzez konieczność redukcji dawki, a nawet odstawienia skutecznego leku przeciwnowotworowego.

O ile coraz więcej wiadomo na temat patogenezy CIPN, o tyle możliwości określenia czynników predykcyjnych, profilaktyki i leczenia nadal są ograniczone. W artykule omówiono patomechanizm i objawy kliniczne polineuropatii oraz sposoby terapii z uwzględnieniem różnic pomiędzy lekami onkologicznymi, przy których stosowaniu najczęściej obserwuje się polineuropatię. Zwrócono uwagę na potencjalne czynniki predysponujące z uwzględnieniem podłoża genetycznego. W przyszłości może to mieć znaczenie w wyodrębnieniu szczególnie narażonej grupy chorych przy kwalifikacji do określonego rodzaju leczenia.

Słowa kluczowe: polineuropatia indukowana chemioterapią, patomechanizm, duloksetyna.

Abstract

Chemotherapy-induced peripheral neuropathy (CIPN) is a common complication of oncological treatment, leading to a substantial decrease in the quality of life of patients with cancer. It is commonly responsible for reduced efficiency or even cessation of the treatment effect because the effective anticancer drug dose is reduced or discontinued.

Despite the fact that we know more and more about CIPN pathophysiological mechanisms, the predictive factors, prevention, and treatment options are still very limited. The pathomechanism, clinical symptoms, and potential treatment options based of differences between oncological drugs responsible for CIPN are presented in this review. The potential risk factors that may increase the likelihood of developing CIPN, such as genetic background, are also described. This has potential future impact on extracting the CIPN high-risk group of patients qualified to specific oncological treatment options.

Key words: chemotherapy-induced peripheral neuropathy, pathomechanism, duloxetine.

Adres do korespondencji:

Anna I. Ciszewska, Wojewódzki Szpital Specjalistyczny nr 4, ul. Aleja Legionów 10,
41-902 Bytom, e-mail: a_ciszewska@o2.pl

WSTĘP

Rosnąca liczba przypadków wyleczenia choroby nowotworowej i wydłużający się czas życia chorych leczonych paliatywnie spowodowały w ostat-

nich kilkunastu latach zmianę podejścia do działań ubocznych leczenia onkologicznego. Wśród powikłań leczenia systemowego obwodowa polineuropatia indukowana chemioterapią (*chemotherapy-induced peripheral neuropathy* – CIPN) jest obserwowana

u 3–7% chorych w trakcie monoterapii oraz do 38% podczas leczenia skojarzonego [1–4]. Sole platyny, taksony i alkaloidy Vinca to cytostatyki, które najczęściej wywołują polineuropatię. Wśród leków o zróżnicowanym mechanizmie przeciwnowotworowym, takich jak bortezomib i talidomid, polineuropatia jest także częstym objawem ograniczającym dalsze leczenie [5, 6].

Obwodowa polineuropatia indukowana chemioterapią w sposób istotny pogarsza jakość życia chorych, powodując dolegliwości prowadzące do upośledzenia funkcjonowania, z wystąpieniem inwalidztwa ruchowego włącznie. Jest przyczyną zmniejszenia efektywności terapii przeciwnowotworowej poprzez konieczność redukcji dawek leków, zmian schematu chemioterapii, przedwczesnego jej zakończenia. Pomimo intensywnych badań nad patogenezą polineuropatii oraz czynnikami mogącymi mieć znaczenie predykcyjne w jej rozwoju ciągle jest więcej pytań niż odpowiedzi.

ETIOLOGIA I PATOGENEZA

Neuropatie polekowe, w tym spowodowane lekami przeciwnowotworowymi, w zależności od miejsca uszkodzenia możemy podzielić na aksonopatie, mielinopatie oraz neuronopatie [7].

Aksonalna polineuropatia czuciowo-ruchowa najczęściej jest skutkiem zmian zwyrodnieniowych aksonów o charakterze tzw. obumierania wstecznego. Objawia się symetrycznym osłabieniem wszystkich rodzajów czucia na obszarze rękawiczek i skarpetek, w mniejszym stopniu osłabieniem siły mięśniowej.

Mielinopatie dotyczą uszkodzenia osłonki wypustek nerwowych, a charakter objawów związany jest z ich średnicą. Zajęcie cieńszych włókien powoduje bóle i parestezje przy braku osłabienia siły mięśniowej, a uszkodzenie włókien grubych objawia się zaburzeniami czucia głębokiego z upośledzeniem funkcji motorycznych (objawy pseudotetozji i ataksji chodu). Początkowo osłabienie siły mięśniowej pojawia się w dystalnych częściach kończyn dolnych i postępuje proksymalnie, obejmując również kończyny górne.

Neuronopatie to uszkodzenia dotyczące komórek nerwowych zwojów czuciowych korzeni grzbietowych rdzenia kręgowego. Objawiają się zaburzeniami czucia, koordynacji ruchowej, występowaniem alodynii i/lub bólu neuropatycznego.

Czynnikami sprzyjającymi wystąpieniu CIPN są przebyte leczenie substancjami neurotoksycznymi, obecność białka monoklonalnego (szpiczak plazmocytowy i inne gammopatie), amyloidoza, cukrzyca, niedobór witaminy B₁₂ i kwasu foliowego, rasa afrykańska, niedobory żywieniowe, zakażenie HIV, cho-

roby wątroby i alkoholizm [6, 7]. Częstość występowania rośnie wraz z wiekiem leczonych, co potwierdza zarówno codzienna praktyka, jak i badania kliniczne.

ROZPOZNANIE

Ustalenie rozpoznania opiera się na zebranych wywiadzie, a najpowszechniej używanym narzędziem oceny jest skala NCI-CTCAE (*National Cancer Institute – Common Terminology Criteria for Adverse Events*) G1–5:

- G1 – parestezje, mrowienia bez upośledzenia funkcjonowania;
- G2 – parestezje, zaburzenia czucia upośledzające funkcjonowanie, bez wpływu na aktywność w ciągu dnia;
- G3 – zaburzenia czucia lub parestezje zmieniające aktywność w ciągu dnia;
- G4 – trwałe upośledzenie funkcjonowania;
- G5 – zgon.

Ocena ta jest często krytykowana z uwagi na znaczące rozbieżności wyników, których przyczyną jest subiektywność jej założeń. Możliwość szerszej oceny daje zastosowanie bardziej rozbudowanych skal, np. EORTC QLQ CIPN 20 (*European Organisation for Research and Treatment of Cancer – Quality of Life*), uwzględniających objawy wynikające z uszkodzenia włókien czuciowych, ruchowych i autonomicznych. Chory wypełnia kwestionariusz zawierający trzy główne punkty określające poszczególne dysfunkcje, odpowiadając na szczegółowe pytania o charakter bólu – palenie, pieczenie, parestezje, ich umiejscowienie, zaburzenia chodu, równowagi, wykonywania czynności precyzyjnych. W efekcie powstaje obraz rzeczywistych zaburzeń funkcjonowania w życiu codziennym z możliwością oceny w czasie po zastosowaniu określonej metody leczenia.

Badanie przewodnictwa nerwowego, określane jako złoty standard oceny CIPN, w praktyce jest rzadko stosowane [6, 8, 9].

PROFILAKTYKA

Pomimo przeprowadzonych licznych badań nie opracowano żadnych metod profilaktyki CIPN [10]. Substancje, których efektywność badano do tej pory, nie tylko nie okazały się skuteczne, lecz w niektórych przypadkach obserwowano wręcz pogorszenie stanu klinicznego chorych. Szczególnie dotyczy to acetyl-L-karnityny i nimodipiny, które stosowano w neuropatii związanej z cisplatyną, oraz rekombinowanego ludzkiego czynnika wzrostu leukocytów stosowanego w neuropatii związanej z cisplatyną skojarzoną z paklitakselem. Negatywnie oceniono amitryptylinę, DDTC (diety-

lotiokarbamid), kwas retinoidowy i amifostynę. Nie potwierdzono znaczenia wlewów wapnia i magnezu w celu profilaktyki neuropatii związanej z oksaliplatyną i nie wykazano korzyści z zastosowania witaminy E w trakcie leczenia opierającego się na cisplatinie i taksoidach. Nie potwierdzono korzystnego działania pregabaliny w profilaktyce neuropatii wywołanej działaniem paklitakselu. Niekuteczna okazała się również wenlafaksyna, której działanie oceniono w grupie chorych leczonych oksaliplatyną [11–15]. Pozytywnie oceniono rolę suplementacji witaminami z grupy B, zwracając szczególną uwagę na znaczenie witaminy B₁₂. Wskutek stresu oksydacyjnego wywołanego leczeniem przeciwnowotworowym dochodzi do funkcjonalnego (nie zawsze jawnego) niedoboru tego czynnika. Ocena korzyści z suplementacji witaminą B₁₂ jako elementu profilaktyki CIPN wymaga jednak dalszych badań [16].

LECZENIE

Jedynym lekiem zalecanym w leczeniu CIPN jest duloksetyna, której skuteczność oceniono w badaniu III fazy w grupie 231 chorych leczonych oksaliplatyną. Lek stosowano w dawce 30 mg/dobę w pierwszym tygodniu oraz 60 mg/dobę w następnych czterech tygodniach, z efektem istotnego zmniejszenia nasilenia bólu w porównaniu z grupą kontrolną. Duloksetyna okazała się mniej skuteczna u chorych leczonych taksoidami. Prawdopodobnie wynika to z odmiennej patogenezы powstawania neuropatii [6, 11]. Gabapentyna/pregabalina i trójcykliczne leki przeciwdepresyjne są skuteczne w neuropatiach o innej niż nowotworowa patogenezы (np. neuropatia cukrzycowa), ale mogą okazać się przydatne również w leczeniu CIPN [6, 11, 17]. Na szczególną uwagę zasługuje skojarzone stosowanie pregabaliny i oksykodonu, ocenione na podstawie długookresowego (90 dni) badania otwartego. Połączenie to skutkuje obniżeniem nasilenia bólu o 80% w porównaniu z monoterapią oksykodonem (76%) i pregabalina (46%). Pozwala również na obniżenie dawki (o 22% w przypadku oksykodonu i o 51% w przypadku pregabaliny). Pregabalina jest lekiem bezpiecznym, praktycznie niewchodzącym w niekorzystne interakcje [17]. Poprawę może przynieść stosowanie żeluzłożonego z baklofenem 10 mg, amitryptyliny 40 mg i ketaminy 20 mg [9].

Korzystne wyniki w zakresie redukcji dolegliwości uzyskano, stosując dożylnе wlewy lidokainy. Badanie było przeprowadzone na niedużej grupie chorych z CIPN. Metoda ta, skuteczna w innych typach neuropatii, wymaga dalszej obserwacji [18].

Obecnie trwają także badania oceniające skuteczność akupunktury i przezskórnej elektrycznej stymulacji nerwów [6, 18, 19].

PATOFIZJOLOGIA CIPN ZWIĄZANA Z TAKSOIDAMI

Taksoidy są lekami o działaniu antymitotycznym wynikającym z zahamowania depolimeryzacji mikrotubul, a przez to wspomaganie ich powstawania i stabilizacji. Powoduje to osłabienie procesu prawidłowej reorganizacji sieci mikrotubul, niezbędnej dla zasadniczych funkcji interfazy i podziału mitotycznego. Jednocześnie dochodzi do tworzenia nieprawidłowych agregatów lub pęczków mikrotubul przez cały cykl życiowy komórki [6, 12]. Uszkodzenie mitochondriów neuronów jest głównym czynnikiem patogenetycznym neuropatii spowodowanej przez taksoidy. Obrzęknięte i zwakuolizowane mitochondria znajdowano w aksonach neuronów modeli zwierzęcych. W efekcie dochodzi do zaburzenia funkcji energetycznych komórki oraz zmian przepuszczalności błon mitochondrialnych poprzez zaburzenie działania znajdujących się w ich obrębie kanałów anionowych (głównie wapniowych). Upośledzeniu ulega funkcja mitochondriów związana z zachowaniem równowagi gospodarki wapniowej i szybkiej wymiany jonów wapnia pomiędzy nimi a siateczką endoplazmatyczną, co wiąże się z nagłymi zmianami potencjału błonowego. W efekcie narastających wskutek rozwijającej się reakcji zapalnej zmian morfologicznych komórek korzeni i zwojów rdzeniowych dochodzi do upośledzenia funkcji sensorycznych i reakcji bólowych. W obrazie klinicznym dominuje neuropatia czuciowa objawiająca się parestezjami i bólem dłoni i/lub stóp. Upośledzenie funkcji motorycznych jest natomiast rzadziej obserwowane. W pierwszych 4 dobach po infuzji paklitakselu może pojawić się ostry ból kostno-stawowy będący zwiastunem rozwijającej się neuropatii. Ryzyko rozwoju CIPN wzrasta ze wzrostem otrzymanej dawki całkowitej leku. W badaniach opisywano mniejszą neurotoksyczność paklitakselu podawanego co tydzień w porównaniu z wlewami paklitakselu co 3 tygodnie (przy podobnej dawce całkowitej), przy czym obserwacje nie są jednoznaczne.

W randomizowanym badaniu trzeciej fazy MITO-7 (*Multicenter Italian Trial in Ovarian Cancer*) porównano pod względem częstości neuropatii grupy chorych z zaawansowanym rakiem jajnika leczonych schematem karboplatyna (dla AUC 5) co 21 dni i paklitaksel 60 mg/m² raz w tygodniu oraz karboplatyna (dla AUC 5) i paklitaksel 175 mg/m² co 3 tygodnie. W grupie drugiej neuropatię stopnia G2 lub wyższego stwierdzono u 17% chorych w porównaniu z 6% chorych leczonych paklitakselem raz w tygodniu [20]. Inne wyniki otrzymała Japońska Grupa Onkologii Ginekologicznej porównująca schemat karboplatyna dla AUC 6 z paklitakselem 80 mg/m² raz w tygodniu ze schematem karboplatyny z paklitakselem 180 mg/m² co 3 tygodnie. W pierwszej grupie obserwowano

neuropatię czuciową stopnia G3 lub wyższego u 7% oraz neuropatię motoryczną stopnia G3 lub wyższego u 5% w porównaniu z (analogicznie) 6% i 4% w grupie drugiej [21]. U większości leczonych taksoidami poprawę obserwuje się dopiero po 3–6 miesiącach od zakończenia leczenia. W części przypadków dolegliwości trwają jednak dłużej i stanowią istotną przyczynę pogorszenia jakości życia. W badaniu Pignata i wsp. oceniono grupę 120 chorych, u których zastosowano w pierwszej linii raka jajnika 6 cykli, opierając się na karboplatynie dla AUC 5 i paklitakselu 175 mg/m² co 3 tygodnie. U 15% badanych neuropatia utrzymywała się po 6 miesiącach, a u 11% po 2 latach od zakończenia leczenia [22].

Docetaksel jest mniej neurotoksyczny od paklitakselu. Jak wynika z badania *Scottish Gynaecological Cancer Trials Group* porównującego toksyczność dwóch schematów: docetaksel w dawce 75 mg/m² i karboplatyna dla AUC 5 oraz paklitaksel 175 mg/m² i karboplatyna dla AUC 5, zaobserwowano, że neurotoksyczność w stopniu > G2 występuje u 11% chorych w grupie pierwszej i aż u 30% chorych w grupie drugiej [23].

PATOFIZJOLOGIA CIPN ZWIĄZANA Z POCHODNYMI PLATYNY

Główną przyczyną neurotoksyczności tej grupy leków jest odkładanie się ich metabolitów w splotach nerwowych korzeni rdzeniowych [6]. Pod wpływem związków platyny dochodzi do zmian trzeciorzędowej struktury DNA mitochondrialnego oraz uruchomienia kaskady patologicznych następstw określanych jako reakcja stresu oksydacyjnego z aktywacją szlaku cytochromu C receptora FAS z grupy receptorów śmierci komórki. Wzrasta również aktywność białek transkrypcyjnych p53, p38 o właściwościach supresorów nowotworowych. Zmiany mają charakter neuronopatii, a ich morfologicznym efektem jest apoptoza neuronów korzeni rdzeniowych. W obrazie klinicznym obwodowej neuropatii czuciowej indukowanej przez cisplatinę oprócz uporczywych parestezji – mrowień i drętwień w obrębie dłoni i stóp, częste jest upośledzenie czucia głębokiego i wibracji, co skutkuje zaburzeniami równowagi i stabilności chodu. Charakterystyczna i unikatowa dla tego związku jest progresja objawów polineuropatii po zakończeniu leczenia z pojawieniem się tzw. objawu Lermite’a – uczucia prądu elektrycznego rozprzeszczynającego się wzdłuż kręgosłupa przy zgięciu głowy w dół.

Oksaliplatyna stosowana w leczeniu paliatywnym oraz uzupełniającym nowotworów przewodu pokarmowego jest najbardziej neurotoksycznym chemioterapeutycznym.

Objawy mogą mieć charakter przewlekły (w opisanym wyżej mechanizmie molekularnym). Jednocześnie dla tego związku charakterystyczna jest indukcja ostrej neuropatii objawiającej się bolesnymi parestezjami w obrębie ust i kończyn z typową nadwrażliwością na zimno. Mechanizm patogenetyczny jest inny i wiąże się z dysfunkcją kanałów sodowych i potasowych znakowanych napięciem z następczą nadreaktywnością nocyceptorów [6, 12].

Ostra neuropatia występuje praktycznie u każdego leczonego (ponad 90%), na początku terapii objawy zwykle ustępują samoistnie. Jednak cykle powtarzane co dwa tygodnie przez pół roku (czasem dłużej) oraz przekroczenie dawki kumulacyjnej 850 mg/m² indukują u wielu chorych (30–50%) powstanie postaci przewlekłej z objawami parestezji, drętwień, ale również ataksji czuciowej i deficytów funkcjonalnych [24].

Chociaż nasilenie zwykle zmniejsza się w czasie, to objawy są obserwowane nawet po wielu latach (po 24 miesiącach 37,5% w stopniu 1., 29,2% w stopniu 2. i 0,7% w stopniu 3., po 48 miesiącach 11,9% w stopniu 1., 2,8% w stopniu 2. i 0,7% w stopniu 3., po 8 latach 30,4% w stopniu 2. i wyższym) [7, 25, 26].

W grupie osób wyleczonych onkologicznie z przetrwałymi objawami CIPN często obserwuje się depresję, zaburzenia snu oraz istotne obniżenie jakości życia [12].

PATOFIZJOLOGIA CIPN ZWIĄZANA Z TALIDOMIDEM I BORTEZOMIBEM

Wprowadzenie nowych leków przyniosło przełom w terapii chorych na szpiczaka plazmocytozowego. Jednak neurotoksyczność okazała się bardzo częstym powikłaniem ich stosowania. Talidomid jest lekiem o złożonym immunomodulującym, przeciwzapalnym i antyangiogenym mechanizmie działania. Objawy polineuropatii rozwijają się między 1. i 8. miesiącem leczenia, a średni czas przed wystąpieniem pierwszego zdarzenia wynosi 42,3 tygodnia [5, 27].

Mechanizm neurotoksyczności nie jest do końca wyjaśniony i wynika ze współistnienia różnych przyczyn. Po pierwsze działanie antyangiogenne prowadzi do niedokrwienia nerwów obwodowych, obserwuje się bezpośrednie działanie toksyczne leku na zwoje grzbietowe korzeni ruchowych lub też działanie pośrednie poprzez hamujący wpływ na transkrypcyjny czynnik białkowy NF-κB, czego efektem jest regulowanie aktywności czynników neurotropowych. Neuropatia ma charakter aksonalny, co potwierdzają badania biopsyjne. W pierwszym okresie dominują parestezje w obrębie stóp, a następnie dłoni.

W późniejszym czasie pojawiają się zaburzenia czucia powierzchownego o charakterze niedoczulicy i hiperpatii oraz czucia głębokiego prowadzące

do zaburzenia statyki chodu. Najczęściej uszkodzone są włókna grube mielinowe o najdłuższym przebiegu, rzadziej włókna cienkie i komórki zwojów korzeni grzbietowych. Występowanie polineuropatii u chorych leczonych talidomidem jest zależne od dawki leku oraz czasu trwania terapii. Dawki wyższe niż 200 mg/dobę przyjmowane przez okres dłuższy niż rok istotnie zwiększają ryzyko pojawienia się neurotoksyczności oraz wystąpienia neuropatii potalidomidowej [5].

Rozwój polineuropatii związany jest też z mechanizmem działania bortezomibu, czyli z hamowaniem proteasomu 26S, dużego kompleksu białkowego unieczynnającego białka „wyznaczone” do degradacji przez ubikwitynę w mechanizmie zaplanowanej proteolizy, poprzez blokowanie jądrowego czynnika transkrypcyjnego (NF- κ B).

W efekcie dochodzi do zaburzenia przekazywania sygnałów wewnątrz komórki, zatrzymania cyklu komórkowego i apoptozy [5, 26]. Inną przyczyną indukcji neuropatii może być uszkodzenie mitochondriów z następczym rozwojem reakcji stresu oksydacyjnego. W lutym 2015 r. opublikowano metaanalizę 34 badań dotyczących częstości występowania neuropatii obwodowej indukowanej bortezomibem. Analizą objęto 6492 chorych na szpiczaka i chłoniaki złośliwe [26]. Wykazano, że polineuropatia występowała u 31,9% chorych na szpiczaka, w tym w stopniu G3 i G4 u 7,9%, oraz odpowiednio u 37,7% i 8,8% chorych na chłoniaki złośliwe. Średni czas rozwoju polineuropatii u chorych na szpiczaka otrzymujących standardową dawkę bortezomibu 2 razy w tygodniu w cyklach 21-dniowych wynosił 6–12 tygodni, przy dawce kumulacyjnej leku 30–45 mg/m². Polineuropatia ma głównie charakter aksonalny. Objawia się osłabieniem wszystkich rodzajów czucia (na obszarze rękawiczek i skarpetek), kłującym bólem stóp i przeczulicą. U ok. 10% chorych dochodzi do porażenia mięśni kończyn dolnych i znacznych niedowładów kończyn górnych. Mogą wystąpić również ortostatyczne spadki ciśnienia tętniczego i inne objawy uszkodzenia autonomicznego układu nerwowego.

W profilaktyce stosowano modyfikację dawki w zależności od nasilenia objawów polineuropatii czy też podskórne podawanie leku. Wykazano też, że ten sposób podawania leku zmniejsza odsetek ciężkich powikłań neurologicznych i szczególnie jest rekomendowany u chorych powyżej 75. roku życia [5].

NEUROTOKSYCZNOŚĆ ZWIĄZANA Z ALKALOIDAMI VINCA

Mechanizm działania przeciwnowotworowego alkaloidów Vinca polega na uszkodzeniu wrzeciona kariokinetycznego poprzez wiązanie się z wewnątrzkomórkowym białkiem tubuliną i ha-

mowanie powstawania mikrotubuli, a w efekcie zatrzymaniu mitozy w stadium metafazy. W komórkach nowotworowych dochodzi do wybiórczego hamowania procesu naprawy DNA oraz syntezy RNA (hamuje polimerazę RNA zależną od DNA). Neurotoksyczność jest bardzo częstym niepożądanym działaniem związanym szczególnie z winkrystyną. Objawy dotyczą obwodowego i autonomicznego układu nerwowego. Mogą wystąpić drgawki, parestezje, zniesienie odruchów głębokich, ataksja, nieprawidłowy chód, postępujący niedowład czterokończynowy, mrowienie i drętwienie opuszek palców stóp i rąk oraz zespół opadającej stopy i ręki. Wśród objawów uszkodzenia autonomicznego układu nerwowego najczęściej występują zaburzenia czynności jelit prowadzące do ciężkich zaparć, a nawet niedrożności. Rutynowo zaleca się podczas terapii stosowanie profilaktyki zaparć. Opisywano także inne objawy, takie jak zaburzenia naczyniowe (nadciśnienie i podciśnienie ortostatyczne) czy atonia pęcherza moczowego. Neuropatie pojawiają się częściej u chorych powyżej 40. roku życia, zazwyczaj po podaniu całkowitej dawki 5–6 mg [28].

PODSUMOWANIE

W leczeniu onkologicznym z zastosowaniem leków o potencjalnym działaniu neurotoksycznym szczególnie istotne jest wyodrębnienie grupy chorych najbardziej narażonych na rozwój CIPN. Prowadzone są badania dotyczące predyspozycji genetycznych. W przypadku paklitakselu badane są mutacje genów, takich jak: *CYP2C8*, *CYP3A4*, *CYP3A5*, *ABCB1*. Udało się wykazać związek między obecnością wariantu *CYP2C8*3* a dwukrotnym wzrostem ryzyka neuropatii [24]. Stwierdzono także istnienie dwóch wariantów genowych w zakresie ekspresji genu dla tubuliny β , terapeutycznego celu taksoidów, o różnym ryzyku wystąpienia CIPN.

W zakresie cisplatyny badano ekspresję GSTs (transferazy S-glutationowej), która prawdopodobnie pełni funkcję ochronną przeciwko neurotoksyczności spowodowanej tym lekiem. Oceniano znaczenie polimorfizmu GSTs w grupie 238 chorych leczonych z powodu raka jądra, wyodrębniając grupę z ekspresją wariantu GSTP1-GG mniej narażoną na rozwój polineuropatii. Przeprowadzono również badania u chorych leczonych oksaliplatyną z powodu raka jelita grubego, identyfikując chorych o fenotypie GSTP1T/T, bardziej narażonych na jej neurotoksyczne działanie [29, 30].

Obecnie brak jednak przełożenia otrzymanych wyników na praktykę kliniczną. Pomimo wielokierunkowych badań nie opracowano sposobów farmakologicznej profilaktyki powikłań neurolo-

gicznych, możliwości leczenia również są nadal niezadowolające.

Obwodowa polineuropatia indukowana chemioterapią pozostaje nadal bardzo trudnym problemem klinicznym u chorych, u których uzyskano wydłużenie przeżycia, ale często kosztem jakości życia. Zidentyfikowanie grupy narażonej na trwałe powikłania neurologiczne związane z toksycznością leczenia onkologicznego wydaje się najważniejszym kierunkiem badawczym.

Autorzy deklarują brak konfliktu interesów.

PIŚMIENNICTWO

- de Walden-Gałuszko K, Ciałkowska-Rysz A. *Medycyna Paliatywna*. Wydawnictwo Lekarskie PZWL, Warszawa 2015.
- Dobrogowski J, Zajączkowska R, Dutka J, Wordliczek J. Patofizjologia i klasyfikacja bólu. *Pol Przegl Neurol* 2011; 7: 20-30.
- Malec-Milewska M, Krajnik M, Wordliczek J. Chory na nowotwór. Kompendium leczenia bólu. Medical Education, Warszawa 2013.
- Żylicz Z, Krajnik M. Jak powstaje ból? Neurofizjologia bólu dla początkujących. *Pol Med Paliat* 2003; 2: 49-56.
- Bilińska M, Usnarska-Zubkiewicz L, Moszyńska A. Polineuropatia wywołana talidomidem i bortezomibem u chorych na szpiczaka mnogiego, możliwości leczenia bólu neuropatycznego. *Zalecenia Polskiej Grupy Szpiczakowej. Współcz Onkol* 2008; 12: 441-446.
- Brewer JR, Morrison G, Dolan ME, Fleming GF. Chemotherapy-induced peripheral neuropathy: Current status and progress. *Gynecol Oncol* 2016; 140: 176-183.
- Banach M, Juranek J, Antczak J. Neuropatie polekowe. *Fam Med Prim Care Rev* 2015; 17: 284-288.
- Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) Version 4.0.N.I.o.H. U.S. Department of Health and Human Services, National Cancer Institute. Editor 2009.
- Postma TJ, Aaronson NK, Heimans JJ i wsp.; EORTC Quality of Life Group. The development of an EORTC quality of life questionnaire to assess chemotherapy-induced peripheral neuropathy: the QLQ-CIPN20. *Eur J Cancer* 2005; 41: 1135-1139.
- Kerckhove N, Pereira B, Pezet D, Balayssac D. Clinical assessment of new antineuropathic strategies for chemotherapy-induced peripheral neuropathy: pain should not be the principal endpoint. *Pain* 2017; 158: 180-182.
- Hershman DL, Lacchetti C, Dworkin RH i wsp.; American Society of Clinical Oncology. 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: 1941-1967.
- Kerckhove N, Collin A, Condé S i wsp. Long-term effects, pathophysiological mechanisms, and risk factors of chemotherapy-induced peripheral neuropathies: a comprehensive literature review. *Front Pharmacol* 2017; 8: 86.
- Kim PY, Johnson CE. Chemotherapy-induced peripheral neuropathy: a review of recent findings. *Curr Opin Anaesthesiol* 2017; 30: 570-576.
- Shinde SS, Seisler D, Soori G i wsp. Can pregabalin prevent paclitaxel-associated neuropathy? An ACCRU pilot trial. *Support Care Cancer* 2016; 24: 547-553.
- Zimmerman C, Atherton PJ, Pachman D i wsp. MC11C4: a pilot randomized, placebo-controlled, double-blind study of venlafaxine to prevent oxaliplatin-induced neuropathy. *Support Care Cancer* 2016; 24: 1071-1078.
- Schloss JM, Colosimo M, Airey C i wsp. A randomised, placebo-controlled trial assessing the efficacy of an oral B group vitamin in preventing the development of chemotherapy-induced peripheral neuropathy (CIPN). *Support Care Cancer* 2017; 25: 195-204.
- Dzierzanowski T, Ciałkowska-Rysz A. Leki przeciwdrgawkowe w leczeniu adjuwantowym bólu nowotworowego. *Med Paliat* 2012; 4: 197-203.
- van den Heuvel SAS, van der Wal SEL, Smedes LA i wsp. Intravenous lidocaine: old-school drug, new purpose-reduction of intractable pain in patients with chemotherapy induced peripheral neuropathy. *Pain Res Manag* 2017; 2017: 8053474.
- Wong R, Major P, Sagar S. Phase 2 study of acupuncture-like transcutaneous nerve stimulation for chemotherapy-induced peripheral neuropathy. *Integr Cancer Ther* 2016; 15: 153-164.
- Pignata S, Scambia G, Katsaros D i wsp.; Multicentre Italian Trials in Ovarian cancer (MITO-7); Groupe d'Investigateurs Nationaux pour l'Étude des Cancers Ovariens et du sein (GINECO); Mario Negri Gynecologic Oncology (MaNGO); European Network of Gynaecological Oncological Trial Groups (ENGOT-OV-10); Gynecologic Cancer InterGroup (GCI) Investigators. Carboplatin plus paclitaxel once a week versus every 3 weeks in patients with advanced ovarian cancer (MITO-7): a randomised, multicentre, open-label, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2014; 15: 396-405.
- Katsumata N, Yasuda M, Takahashi F i wsp.; Japanese Gynecologic Oncology Group. Dose-dense paclitaxel once a week in combination with carboplatin every 3 weeks for advanced ovarian cancer: a phase 3, open-label, randomised controlled trial. *Lancet* 2009; 374: 1331-1338.
- Pignata S, De Placido S, Biamonte R i wsp. Residual neurotoxicity in ovarian cancer patients in clinical remission after first-line chemotherapy with carboplatin and paclitaxel: the Multicenter Italian Trial in Ovarian cancer (MITO-4) retrospective study. *BMC Cancer* 2006; 6: 5.
- Beijers AJ, Mols F, Vreugdenhil G. A systematic review on chronic oxaliplatin-induced peripheral neuropathy and the relation with oxaliplatin administration. *Support Care Cancer* 2014; 22: 1999-2007.
- Park SB, Lin CS, Krishnan AV i wsp. Long-term neuropathy after oxaliplatin treatment: challenging the dictum of reversibility. *Oncologist* 2011; 16: 708-716.
- Andre T, Boni C, Navarro M i wsp. Improved overall survival with oxaliplatin, fluorouracil, and leucovorin as adjuvant treatment in stage II or III colon cancer in the MOSAIC trial. *J Clin Oncol* 2009; 27: 3109-3116.
- Yothers G, O'Connell MJ, Allegra CJ i wsp. Oxaliplatin as adjuvant therapy for colon cancer: updated results of NSABP C-07 trial, including survival and subset analyses. *J Clin Oncol* 2011; 29: 3768-3774.
- Banach M, Jurczyszyn A, Skotnicki A. [Thalidomide induced peripheral neuropathy in multiple myeloma patients]. *Przegl Lek* 2015; 72: 629-635.
- Hertz DL, Roy S, Jack J i wsp. Genetic heterogeneity beyond CYP2C8*3 does not explain differential sensitivity to paclitaxel-induced neuropathy. *Breast Cancer Res Treat* 2014; 145: 245-254.
- McLeod HL, Sargent DJ, Marsh S i wsp. Pharmacogenetic predictors of adverse events and response to chemotherapy in metastatic colorectal cancer: results from North American Gastrointestinal Intergroup Trial N9741. *J Clin Oncol* 2010; 28: 3227-3233.
- Oldenburg J, Kraggerud SM, Brydoy M i wsp. Association between long-term neuro-toxicities in testicular cancer survivors and polymorphisms in glutathione-S-transferase-P1 and -M1, a retrospective cross sectional study. *J Transl Med* 2007; 5: 70.