

## S kemoterapijo povzročena periferna polinevropatija (CIPN) Chemotherapy induced peripheral neuropathy (CIPN)

Katja Dejanović, dr.med.<sup>1,3</sup>, Aljoša Andlovic, dr.med.<sup>2,3</sup>, dr. Breda Škrbinc, dr.med.<sup>1,3</sup>

<sup>1</sup>Onkološki inštitut Ljubljana, Sektor internistične onkologije, Zaloška cesta 2, 1000 Ljubljana, Slovenija

<sup>2</sup>Onkološki inštitut Ljubljana, Oddelek za nevroonkologijo, Zaloška cesta 2, 1000 Ljubljana, Slovenija

<sup>3</sup>Medicinska fakulteta, Univerza v Ljubljani, Vrazov trg 2, 1000 Ljubljana, Slovenija

### Izvleček

CIPN je disfunkcija perifernega živčevja kot posledica zdravljenja z enim ali s kombinacijo več citostatikov. Najpogostejši povzročitelji CIPN so taksani, derivati platine in vinka alkaloidi, njihovi vzročni mehanizmi CIPN se razlikujejo in so vezani na njihovo citotoksično aktivnost. CIPN se najpogosteje kaže s simptomatiko senzoričnega sistema, redkeje so motorične motnje in motnje avtonomnega živčnega sistema. Dejavniki tveganja za CIPN so splošni, ki jih dobro poznamo in jih do določene mere lahko tudi zamejimo, genetski dejavniki tveganja pa so aktualno predmet intenzivnih raziskav. Patofiziološki procesi nastanka CIPN so delno poznani, gre za več prekrivajočih se mehanizmov, ki povzročijo okvare na nivoju živčnih končičev, aksonske okvare, motnje senzoričnih ganglijev pa tudi okvare hrbtenjače. V patofiziološke mehanizme nastanka CIPN se vpletajo tudi neuro-imunski procesi. Diagnoza CIPN je klinična, v pomoč so lahko specifični vprašalniki za oceno kvalitete življenja, objektivni metoda ocene CIPN je EMG. CIPN ima praviloma reverzibilen potek, v posameznih primerih pa ugotavljamo kronično ireverzibilno stanje. Za zdravljenje CIPN uporabljamo v večji meri nefarmakološke ukrepe, v hujših primerih pa tudi medikamentozno podporo z gabapentinom, pregabalinom ter z amitriptilinom.

**Ključne besede:** s kemoterapijo povzročena polinevropatija - CIPN, senzori-motorična polinevropatija, taksani, derivati platine, vinka alkaloidi, simptomatsko zdravljenje

### Abstract

CIPN is a dysfunction of the peripheral nervous system as a result of treatment with one or a combination of several cytostatic agents. The most common causative agents of CIPN are taxanes, platinum derivatives and vinca alkaloids, their causative mechanisms of CIPN differ and are related to their cytotoxic activity. CIPN is most often manifested by the sensory symptoms, motor disorders and disorders of the autonomic nervous system are rare. The risk factors for CIPN are general, which we know well and can be limited to a certain extent, while genetic risk factors are currently under intensive research. The pathophysiological processes of the formation of CIPN are partially known, they involve several overlapping mechanisms that cause defects at the level of nerve endings, axonal defects, sensory ganglia disorders, as well as spinal cord injury. Neuro-immune processes are also involved. The diagnosis of CIPN is clinical, specific questionnaires for semi-objective quality of life assessment can be helpful, however the objective method of assessing CIPN is EMG. As a rule, CIPN has a reversible course, but in individual cases we find a chronic irreversible condition. For the treatment of CIPN, non-pharmacological measures are mostly used, and in severe cases also medical support with gabapentin, pregabalin and amitriptyline can be beneficial.

**Keywords:** chemotherapy-induced polyneuropathy - CIPN, sensorimotor polyneuropathy, taxanes, platinum derivatives, vinca alkaloids, symptomatic treatment

## 1. Uvod - simptomi in dejavniki tveganja CIPN

CIPN je disfunkcija perifernega živčevja kot posledica zdravljenja z enim ali s kombinacijo več citostatikov. Najpogosteje se kaže s simptomatiko senzoričnega sistema: parestezije, dizestezije, hipoestezije, hiperestezije, alodinija, izguba proprioceptivnih občutkov, v najhujših primerih izguba senzibilitete na sploh – anestezija. Za senzorično simptomatiko je značilna razporeditev po vzorcu rokavic in nogavic s postopnim širjenjem proksimalno, prizadeti pa so lahko tudi možganski živci (najpogosteje ototoksičnost). Redkeje pride do pojava motorične simptomatike, ki se kaže z motnjami hoje (klinično je vtis težav z ravnotežjem), motnjami fine motorike, mišično oslabelostjo, krči, fascikulacijami, v napredovali fazi pride zaradi atrofije drobnih mišic tudi do deformacije stopal. Tudi avtonomna

simptomatika je redka, kaže se lahko z drisko, z zaprtjem vse do paralitičnega ileusa, z retenco/inkontinenco urina, z ortostatsko hipotenzija, z motnjami srčnega ritma, lahko tudi z erektilno disfunkcijo.

Dejavniki tveganja za razvoj CIPN so splošni, kamor prištevamo visoko starost, kajenje, sladkorno bolezen, ledvično bolezen, hipotirozo, revmatske bolezni, predhodno prisotno nevropatijo (alkoholna, diabetična, nutricijska, nevrotoksični antibiotiki in drugi nevrotoksini). Sodobne raziskave so usmerjene predvsem na genetske dejavniki, nekateri so že tudi dobro poznani.

## **2. Patofiziologija CIPN**

Patofiziološki procesi nastanka CIPN so delno poznani, vsekakor gre za več prekrivajočih se mehanizmov, ki lahko povzročijo okvare že na nivoju živčnih končičev, lahko gre za aksonske okvare, za motnje senzoričnih ganglijev, ali za okvaro hrbtenjače. V patofiziološke mehanizme nastanka CIPN se vpletajo tudi neuro-imunski procesi.

## **3. Mehanizmi delovanja nevrotoksičnih kemoterapevtikov**

Znani in pogosti povzročitelji CIPN so predvsem, taksani, derivati platine in vinka alkaloidi.

### 3.1. Taksani

Taksani najpogosteje povzročajo senzorično nevropatijo, zelo redko pa motorično ali avtonomno nevropatijo. Pri paklitakselu je incidenca CIPN višja kot pri docetakselu ali pri kabazitakselu, simptomatika CIPN je bolj izražena, simptomi se lahko pojavijo že nekaj dni po 1. odmerku paklitaksela in korelirajo z višino odmerka ter s kumulativno dozo. Po prekinitvi zdravljenja s taksani se simptomatika CIPN praviloma izboljša, okrevanje lahko traja tudi do 3 leta, v posamičnih primerih pa je stanje ireverzibilno.

Mehanizem kemoterapevtskega delovanja taksanov je inhibicija disociacije mikrotubulov (frozen microtubules), zaradi česar pride do oslabiljenega aksonskega transporta, kar vodi v Wallerjevo degeneracijo (degeneracija distalnih živčnih segmentov), spremenjeno aktivnost ionskih kanalčkov ter hiperekscitabilnost perifernih nevronov. Taksani povzročajo tudi poškodbe mitohondrijev in posledično povišano nastajanje ROS in motnje homeostaze Ca, kar vodi v apoptotske spremembe in demielinizacijo perifernih živcev. Aktivacija glia celic in astrocitov dodatno povzroči povišanje nivoja proinflammatoryh citokinov in nastanek vnetja.

### 3.2 Derivati platine

Za derivate platine je značilen pričetek in nato poslabševanje simptomov CIPN šele po končanem zdravljenju, lahko celo po nekaj mesecih. Pri cisplatinu je relativno pogosta tudi ototoksičnost, pri karboplatinu pa se CIPN pojavlja le izjemoma. Oksaliplatin edini povzroča tudi akutno tranzitorno nevropatijo, ki se razvije pri 65-98% bolnikov znotraj nekaj ur po aplikaciji, lahko traja 5-7 dni, z višanjem kumulativnega odmerka oksaliplatina pa lahko tudi precej dlje. Akutna tranzitorna nevropatija se najpogosteje kaže v obliki z mrazom sproženih parestezij rok in nog, nadalje kot faringolaringealna disestezija (občutek težkega dihanja ali požiranja), ptoza vek ali hripavosti, pojavljajo se mišične fascikulacije, v najhujših primerih pa se simptomatika stopnjuje vse do tetaničnih krčev. Najpomembnejši vzročni mehanizem akutne tranzitorne nevropatije je prehodna oslabitev aktivacije Na-kanalčkov v dorzalnih senzoričnih ganglijih in hiperekscitabilnost živcev zaradi metabolitov oksalata. Pri pacitnih, ki prejemajo okasliplatin, je najpomembnejše preventivno ravnanje - preprečevanje stika s hladnimi površinami ter izogibanje mrzlemu zraku.

Kemoterapevtsko delovanje derivatov platine temelji na tvorbi vezi s celično DNA. Vežejo se tudi na mDNA, kar povzroča poškodbe mitohondrijev ter vodi v zvišano koncentracijo ROS in v oksidativni stres, v encimske motnje, v okvare structure lipidov in proteinov znotraj nevrona pa tudi v disregulacijo homeostaze Ca. Oksalat je tudi vezalec Ca in tudi kot tak zelo verjetno vpliva na razvoj CIPN. Dodaten patomorfološki mehanizem derivatov platine je še aktivacija glia celic s posledičnim sproščanjem

proinflatornih citokinov. Spojine platine tudi vplivajo na aktivnost Na, K in TRP ionskih kanalčkov, kar vodi v hiperekscitabilnost perifernih nevronov.

### 3.3. Vinka alkaloidi

Vsi vinka alkaloidi povzročajo senzori-motorično nevropatijo, ki je odvisna od kumulativnega odmerka. Simptomi CIPN se običajno pojavijo znotraj 3 mesecev od pričetka zdravljenja. Najprej se pojavijo senzorični simptomi v smislu parestezij, čemur lahko sledi oslabelelost distalnih mišičnih skupin. Avtonomi simptomi se pojavijo pri tretjini pacientov. Pogosteje kot pri drugih kemoterapevtikih pride do prizadetosti možganskih živcev. Najbolj nevrotoksičen vinka alkaloid je vinkristin, CIPN, ki jo povzroča, je pogosto boleča in pogosto prizadene tako senzorične kot motorične nevrone.

Kemoterapevtski mehanizem delovanja vinka alkaloidov je zavora polimerizacije mikrotubulov, zaradi česar pride do inhibicije aksonskega transporta in končno tudi do morfološke okvare aksonov. Vinka alkaloidi povzročajo spremembe v dolgih aksonih in v dorzalnih ganglijih, kar vodi v Wallerjevo degeneracijo, spremenjeno aktivnost ionskih kanalčkov in hiperekscitabilnost perifernih nevronov.

## **4. Diagnoza in zdravljenje CIPN**

Diagnozo CIPN postavimo klinično s podrobnim nevrološkim pregledom. Pri postavitvi diagnoze lahko kot orodja za pomoč pri objektivizaciji sicer subjektivne ocene CIPN uporabljamo tudi različne vprašalnike za oceno kvalitete življenja, izmed katerih je najbolj poznan EORTC QLQ20-CIPN20. Kot objektivno metodo za postavitev diagnoze CIPN sicer uporabljamo EMG.

Zdravljenje CIPN je simptomatsko. Od nefarmakoloških metod zdravljenja uporabljamo akupunkturo, krioterapijo, kompresijsko terapijo, s fizično vadbo pa krepimo moči distalnih mišičnih skupin, ter izboljšujemo vzdržljivosti, koordinacijo in ravnotežje. Prvi red farmakološkega zdravljenja je duloksetin. Od drugih zdravil lahko uporabljamo še: gabapentin, pregabalin in triciklični antidepresiv amitriptilin. Pri zdravljenju CIPN je pomembno tudi prepoznavanje in zdravljenje anksioznosti, depresije in motenj spanja, saj le te nevropatsko bolečino lahko poslabšajo.

## **Literatura**

- Jordan, B., Margulies, A., Cardoso, F., Cavaletti, G., Haugnes, H. S., Jahn, P., ... & Jordan, K. (2020). Systemic anticancer therapy-induced peripheral and central neurotoxicity: ESMO–EONS–EANO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, prevention, treatment and follow-up. *Annals of Oncology*, 31(10), 1306-1319.
- Zajączkowska, R., Kocot-Kępska, M., Leppert, W., Wrzosek, A., Mika, J., & Wordliczek, J. (2019). Mechanisms of chemotherapy-induced peripheral neuropathy. *International journal of molecular sciences*, 20(6), 1451.
- Tay, N., Laakso, E. L., Schweitzer, D., Endersby, R., Vetter, I., & Starobova, H. (2022). Chemotherapy-induced peripheral neuropathy in children and adolescent cancer patients. *Frontiers in molecular biosciences*, 9.
- Yang, Y., Zhao, B., Gao, X., Sun, J., Ye, J., Li, J., & Cao, P. (2021). Targeting strategies for oxaliplatin-induced peripheral neuropathy: clinical syndrome, molecular basis, and drug development. *Journal of Experimental & Clinical Cancer Research*, 40(1), 1-25.