

S kemoterapijo in s tarčnimi zdravili povzročeni zapleti centralnega živčevja Central nervous system complications of systemic chemotherapy and of targeted therapy agents

Dijana Babić, dr.med.^{1,3}, Karla Berlec, dr.med.^{1,3}, Aljoša Andlovic, dr.med.^{2,3}, dr. Breda Škrbinc, dr.med.^{1,3}

¹Onkološki inštitut Ljubljana, Sektor internistične onkologije, Zaloška cesta 2, 1000 Ljubljana, Slovenija

²Onkološki inštitut Ljubljana, Oddelek za nevroonkologijo, Zaloška cesta 2, 1000 Ljubljana, Slovenija

³Medicinska fakulteta, Univerza v Ljubljani, Vrazov trg 2, 1000 Ljubljana, Slovenija

Izvleček

V zadnjih desetletjih smo priča intenzivnemu razvoju sistemskega zdravljenja raka. Z zgodnejšo diagnostiko in daljšim ter vse intenzivnejšim zdravljenjem se je razširil tudi obseg nevroloških zapletov sistemskega zdravljenja. Neželeni učinki zdravljenja s kemoterapijo in s tarčnimi zdravili so lahko akutni ali kronični. Neželeni učinki na možgane obsegajo vse od akutne zmedenosti, halucinacij, motenj zavesti, žilno-okluzivnih dogodkov, epileptičnih napadov in cerebelarnih simptomov do kronične levkoencefalopatije in kognitivnega upada. Prizadetost hrbtenjače je pogosto akutna in se kaže kot longitudinalna transverzna mielopatija. Po intratekalni aplikaciji kemoterapevtikov se lahko razvije aseptični meningitis. Mehanizmi nevroloških zapletov, ki prizadenejo centralni živčni sistem, niso povsem pojasnjeni, zato za enkrat nimamo na voljo niti specifičnih metod zdravljenja, niti smernic za zdravljenje teh zapletov.

Ključne besede: Aseptični meningitis, transverzna mielopatija, progresivna multifokalna levkoencefalopatija, posteriorna reverzibilna encefalopatija, kognitivni upad

Abstract

In recent decades, we have witnessed an intensive development of systemic cancer treatment. With earlier diagnosis and longer and more intensive treatment, the range of neurological complications of systemic treatment has also expanded. Side effects of chemotherapy and targeted drug treatment can be acute or chronic. Adverse effects on the brain range from acute confusion, hallucinations, disturbances of consciousness, vaso-occlusive events, seizures and cerebellar symptoms to chronic leukoencephalopathy and cognitive decline. Spinal cord involvement is often acute and manifests as longitudinal transverse myelopathy. Aseptic meningitis may develop after intrathecal administration of chemotherapeutic agents. The mechanisms of neurological complications affecting the central nervous system are not fully understood, so for once we have neither specific treatment methods nor guidelines for the treatment of these complications.

Key words: Aseptic meningitis, transverse myelopathy, progressive multifocal leukoencephalopathy, posterior reversible encephalopathy, cognitive decline

1. Uvod

V zadnjih dveh desetletjih smo priča intenzivnemu razvoju sistemskega zdravljenja raka, ki vključuje tako tradicionalno citotoksično kemoterapijo in hormonsko terapijo kot tudi novejša monoklonska protitelesa in male tarčne molekule. Pomemben napredek v zdravljenju raka je bil dosežen tudi na področju imunoterapije. Z zgodnejšo diagnostiko in z daljšim ter z agresivnejšim zdravljenjem, pogosto s kombinacijo zdravil, se je razširil obseg nevroloških zapletov. Mehanizmi nevroloških zapletov, ki prizadenejo centralni živčni sistem, še niso pojasnjeni. Neželeni učinki na možgane obsegajo širok nabor zapletov, od akutne zmedenosti, halucinacij, motenj zavesti, žilno-okluzivnih dogodkov, epileptičnih napadov in cerebelarnih simptomov do kronične levkoencefalopatije in kognitivnega upada. Prizadetost hrbtenjače je pogosto akutna, predvsem po intratekalni kemoterapiji, in se kaže kot longitudinalna transverzna mielopatija ali aseptični meningitis.

2. Pomembnejši neželeni učinki kemoterapije na centralni živčni sistem

2.1. Encefalopatija je splošen izraz za stanje, ki prizadene zgradbo ali delovanje možganov. Klinična slika encefalopatije vključuje zmedenost, halucinacije, cerebelarne motnje, ekstrapiramidni sindrom, nevropatije možganskih živcev, epileptične napade ter motnje zavesti vse do kome. Pomemben potencialen povzročitelj encefalopatije je citostatik ifosfamid, pojavnost encefalopatije korelira z odmerkom. Po podatkih iz literature se encefalopatija razvije pri 15 – 40 % bolnikov, ki prejemajo visoko-dozno kemoterapijo z ifosfamidom, navadno se pojavi znotraj 24-ih ur od aplikacije in izveni spontano v nekaj dneh, zabaležene pa so tudi ireverzibilne spremembe in smrti. Za lajšanje simptomatike encefalopatije po ifosfamidu uporabljamo metilensko modrilo, benzodiazepine in tiamin.

2.2. Aseptični meningitis je najpogostejši akutni nevrološki zaplet intratekalne aplikacije kemoterapije in lahko prizadane do 60 % bolnikov. Simptomi draženja mening kot so glavobol, vročina, trd vrat in letargija se pojavijo znotraj 4-ih ur po aplikaciji in navadno v 72-ih urah spontano izzvenijo.

2.3. Akutni cerebelarni sindrom je lahko neželen učinek zdravljenja z visokimi odmerki citarabina. Simptomatika se navadno pojavi znotraj 24-ih ur po aplikaciji in se prične s somnolenco in z zmedenostjo, ki jima sledijo cerebelarni znaki kot so ataksija, motnje ravnotežja, dizartrija in nistagmus. Akutni cerebelarni sindrom prizadane do 10 % bolnikov, ki prejmejo odmerek citarabina višji kot 1g/m² in 25 % bolnikov, ki prejmejo odmerek višji od 3 g/m². V primeru začetnih znakov akutnega cerebelarnega sindroma je infuzijo citarabina potrebno ustaviti, simptomi navadno spontano izvenijo v dveh tednih.

2.4. Transverzna mielopatija je idiosinkratični akutni zaplet intratekalne aplikacije tako citarabina kot metotreksata. Pojavi se kot akutna bolečina v hrbtu in radikularna bolečina v nogah, lahko se stopnjuje z izgubo občutka pod nivojem okvare hrbtenjače, paraplegijo in disfunkcijo sfinktrov. Incidenca narašča s predhodnim ali sočasnim obsevanjem, z leptomeningealnimi zasevki in s starostjo. Klinično izboljšanje je časovno variabilno. Smernic za zdravljenje ni, se pa v literaturi pojavljajo posamezni primeri ukrepov intravenske aplikacije kortikosteroidov s sočasnim nadomeščanjem folatov in vit. B12. Funkcionalni izhod je v visokem odstotku slab.

2.5. Možganski kapi podoben sindrom se lahko razvije po intravenski aplikaciji visokodoznega metotreksata, navadno po tretji ali četrti aplikaciji, razvije se v nekaj dneh ali v nekaj tednih. Kaže se z alternirajočimi žariščnimi nevrološkimi znaki kot so hemipareza, afazija ali žariščni epileptični napadi. Mentalni status je spremenljiv.

3. S kemoterapijo povzročene kognitivne motnje

Kognitivne motnje kot posledica zdravljenja s kemoterapevtiki lahko prizadenejo do 70% bolnikov. Pri večini bolnikov so kognitivne motnje prehodne in izzvenijo v nekaj mesecih po zaključenem zdravljenju, lahko pa se pojavijo tudi več let po zdravljenju s KT. Z daljšim preživetjem bolnikov z rakom se večja tudi število bolnikov s kognitivnimi motnjami. Prizadeta sta predvsem besedni spomin in izvršilne funkcije, v manjši meri tudi delovni in vidno-prostorski spomin, motnje v pozornosti in sposobnosti procesiranja. Smernic za zdravljenje ni, prav tako ni bilo odobreno nobeno specifično zdravilo. Svetuje se spodbujanje uravnotežene prehrane in psihofizične aktivnosti, v posameznih primerih iz literature so bila deloma učinkovita zdravila za zdravljenje Alzheimerjeve bolezni (antagonisti receptorjev NMDA, zaviralci holin-esteraz).

4. Pomembnejši nevrološki neželeni učinki tarčnih zdravil

4.1. Progressivna multifokalna leukoencefalopatija – PML – je redko demielinizacijsko obolenje možganov s pogosto smrtnim izidom. Razvije se skoraj izključno pri bolnikih z imunsko pomanjkljvostjo in je posledica reaktivacije latentne okužbe s polioma virusom JC. Klinično se kaže s progresivno izgubo koordinacije,

oslabelosti okončin, progresivno izgubo govora, motnjami vida in z glavobolom. Za zdravljenje PML ni specifičnega zdravljenja.

4.2. Sindrom posteriorne reverzibilne levkoencefalopatije -PRES -je redka nevrološka motnja, ki se največkrat kaže z epileptičnimi napadi, izgubo vida, glavobolom in spremenjenim mentalnim statusom. Pojavlja se ob povišanem krvnem tlaku, eklampsiji, imunosupresivni terapiji in ledvični odpovedi. Diagnozo potrdimo s prikazom vazogenega edema na slikanju možganov z magnetno resonanco (MR), ki je največkrat reverzibilen. Po odstranitvi vzročnega dejavnika (ukinitve zdravil, ki so potencialni vzrok - tarčna terapija, kemoterapija) in simptomatskem zdravljenju zapletov (epileptični napadi..) pride pri večini bolnikov v nekaj dneh do popolnega kliničnega izboljšanja.

Tabela 1: Nevrološki neželeni učinki kemoterapije

	CZS	PZS
Alkilirajoči agensi		
Nitrosourea	Levkoencefalopatija, epileptični napad, optična nevropatija	
Busulfan	Epileptični napad	
Klorambucil	Epileptični napad	
Ciklofosamid	Zmedenost, meglen vid	
Ifosfamid	Encefalopatija	Boleča aksonska senzomotorična PN
Prokarbazin	Glavobol, depresija, psihoza	
Temozolamid	Glavobol	
Dakarbazin	Glavobol, epileptični napad	
Antimetaboliti		
Kladribin	Glavobol	Senzomotorična PN, Guillain-Barré like sindrom
Kapecitabin	Multifokalna levkoencefalopatija, cerebelarna ataksija, hipertonijska	
Citarabin	Akutni cerebelarni sindrom, aseptični* meningitis, mielopatija *	
5-Fluorouracil	Akutni cerebelarni sindrom	
Fludarabin	Glavobol, zmedenost, akutna levkoencefalopatija	
Gemcitabin	Encefalopatija	Senzorična in avtonomna PN, akutna vnetna mielopatija
Metotreksat	Aseptični meningitis*, transverzni mielitits*, akutna in zapoznela (levko)encefalopatija	
Derivati platine		
Cisplatin	Glavobol, encefalopatija, kortikalna slepota, prehodna demielinizacija posteriorne hrbtenjače	Ototoksičnost, senzorična aksonska PN
Karboplatin	Retinopatija	
Oksaliplatin		Prehodne parestezije, mišični krči, senzomotorična aksonska PN

	CŽS	PŽS
Antineoplastični antibiotiki		
Doksorubicin	Cerebralni infarkt, subakutna ascendentna mielopatija*, encefalopatija*	
Daunorubicin	Subakutna ascendentna mielopatija*, encefalopatija	
Taksani		
Paklitaksel	Z infuzijo povezana fotopsija	Senzorimotorična aksonska PN, prehodna akutna mialgija in artralgija
Docetaksel		Senzorična PN
Vinka alkaloidi		
Vinkristin		Senzorimotorična aksonska PN, mononevropatije, avtonomna nevropatija
Vinorelbin		Senzorična aksonska PN
Inhibitorji topoizomeraze		
Irinotekan	Vrtoglavica, dizartrija	
Etoposid	Glavobol, encefalopatija	Senzorimotorična PN

PN: polinevropatija

*v primeru intratekalne aplikacije

Tabela 2: Nevrološki neželeni učinki tarčne terapije

	CŽS	PŽS
Biološka terapija		
Interferoni	Tremor, zmedenost, motnje obnašanja,	Aksonska senzorimotorična PN
Interleukini	encefalopatija, epileptični napadi	
TNF		
Enzalutamid	Epileptični napad, depresija	
L-asparginaza	Tromboza duralnih sinusov, možganski infarkt	
Talidomid	Prehodno somnolenca	Aksonska senzorimotorična PN

PN: polinevropatija

	CŽS	PŽS
Monoklonska protitelesa		
Alemtuzumab	PML, encefalopatija, epileptični napadi, motnje govora	
Bevacizumab	CŽS krvavitev, CVI, PRES, optična nevropatija, kognitivne motnje	
Brentuksimab	PML	aksonska senzomotorična PN, Guillain-Barré sindrom, CIDP
Cetuksimab	Somnolenca	Mišični krči, parestezije
Polatuzumab		Senzorimotorna PN
Rituksimab	Glavoboli, omotica, PML, PRES	Mialgije, lumbosakralne parastezije
Trastuzumab	Glavoboli, omotica, nespečnost	Boleče senzorične PN
Majhne molecule TKI		
Imatinib, nilotinib, dasatinib	CV dogodki, tranzverzni mielitisi, glavoboli	Reverzibilna proksimalna miopatija
EGFR inhibitorji	Glavoboli, napadi	Senzorična PN
VEGFR inhibitorji	PRES, ishemična kap	Ototoksičnost, senzorična aksonska PN
ALK inhibitorji	Glavoboli, optična nevropatija	Mialgija, senzorična PN
Ibrutinib	Glavoboli, omotica, PML	Prehodne parestezije, mišični krči, senz aksonska PN
BRAF inhibitorji	Možganski edem, intraparenhimska krvavitev	Okvara obraznega živca (vemurafenib)
MEK inhibitorji		Rabdomioliza, huda retinopatija
Palbociklib		Mialgije, motnje okusa
NTRK inhibitorji	omotica, motnje ravnotežja, motnje spanja	
Bortezomib		Boleče senzorične PN
mTOR inhibitorji		
Rapamycin, Everolimus, Temsirolimus	PRES	Reverzibilna mišična oslabelost
SMO inhibitorji		
Sonidegib, Vismodegib		Motnje okusa, mialgije, mišični spazmi

PML, Progresivna multifokalna leukoencefalopatija; PRES, Sindrom posteriorne reverzibilne levkoencefalopatije; PN, periferna nevropatija; CIDP, kronična inflamatorna demielinizirajoča poliradikulopatija

5. Zaključek

Z razvojem številnih vrst systemskega zdravljenja raka, ki vse pogosteje vključujejo tudi dolgotrajnejše, intenzivnejše in multimodalne oblike zdravljenja, se je razširil tudi obseg potencialnih nevroloških zapletov. Z daljšanjem življenjske dobe bolnikov se večja število primerov zgodnejših kognitivnih motenj, ki bolnike spremljajo tudi še leta po zaključenem systemskem zdravljenju. Ker mehanizmi nevroloških zapletov, ki prizadenejo centralni živčni sistem, niso popolnoma jasni, tudi nimamo usmerjenih zdravil in specifičnih smernic zdravljenja teh zapletov. Za čim bolj ugoden izhod zdravljenja je zato pomembna zgodnja prepoznavna zapletov, ustrezna prilagoditev systemskega zdravljenja raka, ter predvsem ustrezno podporno zdravljenje.

Literatura

- Gilbert Y, Patrick YW, Eudocia QL. Neurological Complications of Systemic Cancer and Antineoplastic Therapy <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-821976-8.00015-3>
- Zukas M.A., Schiff D, Neurological complications of new chemotherapy agents <https://doi.org/10.1093/neuonc/nox115>