

Częstość występowania obwodowej neuropatii wywołanej chemioterapią (*chemotherapy-induced peripheral neuropathy* – CIPN) w populacji pacjentów „onkologicznych” ocenia się na 3–7% w przypadku leczenia jednym cytostatykiem, a przy politerapii może ona sięgać nawet 38%. Badając leki, które miałyby wpłynąć na zmniejszenie uszkodzenia obwodowego układu nerwowego, należy zwrócić przede wszystkim uwagę na ich działanie zabezpieczające pacjenta przed wystąpieniem uciążliwego i bolesnego powikłania. Drugim, być może nawet ważniejszym, aspektem jest zyskanie pewności, że stosowane w profilaktyce leki nie wpłyną w istotny sposób na rozwój choroby nowotworowej ani na skuteczność leczenia przyczynowego.

Wiele leków zostało zbadanych pod kątem skuteczności w zapobieganiu CIPN, jednak dotąd nie wykazano niezbitości działania któregośkolwiek z nich. Nie opracowano również wytycznych postępowania zapobiegawczego podczas chemioterapii. Niniejszy artykuł jest próbą przedstawienia doniesień z dostępnego piśmiennictwa dotyczących możliwości profilaktyki CIPN.

Słowa kluczowe: obwodowa neuropatia wywołana chemioterapią, ból neuropatyczny, efekty uboczne, patofizjologia.

Obwodowa neuropatia wywołana chemioterapią. Część II. Zapobieganie

Krzysztof Brzeziński

Poradnia Leczenia Bólu, Instytut Medycyny Wsi w Lublinie

Dolegliwości bólowe odczuwane przez pacjentów w trakcie choroby nowotworowej najczęściej mają charakter mieszany, gdyż zespołom bólowym o charakterze nocycyptywnym i trzewnym towarzyszy komponent neuropatyczny, będący skutkiem uszkodzenia obwodowego układu nerwowego. Ból neuropatyczny jest wyjątkowo trudnym do leczenia zespołem, dlatego warunkiem osiągnięcia zmniejszenia dolegliwości jest m.in. trafna diagnoza i wdrożenie właściwego leczenia [1–3].

Często przyczyną dolegliwości jest uszkodzenie nerwu jako struktury anatomicznej przez ucisk z zewnątrz (rozrost guza, materiał kostny przy złamaniach patologicznych, w rzadkich przypadkach przerzuty do nerwów). Z punktu widzenia neuropatologii w takim przypadku sekwencja zdarzeń jest dwuetapowa. W pierwszym etapie występuje ból neurogeny (spowodowany uciskiem nerwów), a następstwem przedłużającego się ucisku jest uszkodzenie włókien nerwowych i powstanie bólu neuropatycznego.

Inną postacią bólu neuropatycznego jest obwodowa neuropatia wywołana chemioterapią (*chemotherapy-induced peripheral neuropathy* – CIPN). W tym przypadku dochodzi do uszkodzenia samego aksonu w wyniku działania cytostatyków, dlatego zespół ten zaliczany jest do neuropatii toksycznych [4].

Częstość występowania CIPN w populacji pacjentów „onkologicznych” ocenia się na 1–12% [5], chociaż doniesienia ostatnich lat pozwalają przypuszczać, że mamy do czynienia z narastaniem tego zjawiska [6]. Nieco inne wnioski co do zachorowalności można wysnuć z pracy Cavalettiego i Zanny [7], którzy uważają, że w przypadku leczenia jednym cytostatykiem wynosi ona 3–7%, przy politerapii może zaś sięgać nawet 38%.

Nie można mówić o CIPN jako o jednorodnym zespole chorobowym, choćby z tego względu, że istnieje wiele grup cytostatyków, z których każda charakteryzuje się innym sposobem uszkodzenia obwodowego układu nerwowego. Jedynymi czynnikami wspólnymi są symptomatologia i lokalizacja dolegliwości (zagadnienia te zostały omówione w osobnym artykule [8]). Nie opracowano bezpiecznego i skutecznego modelu postępowania w CIPN. Autorzy proponowanych algorytmów zastrzegają brak silnych dowodów opartych na zasadach medycyny opartej na faktach (*evidence based medicine* – EBM) i w związku z tym ograniczone możliwości wprowadzania ich w życie [9].

Rozpoczynając chemioterapię, lekarz ma świadomość, że wystąpienie opisywanego zespołu jest bardzo prawdopodobne, a konsekwencją tego zdarzenia może być nawet konieczność przerwania leczenia przyczynowego. Niniejszy artykuł jest próbą przedstawienia doniesień z dostępnego piśmiennictwa dotyczących możliwości profilaktyki CIPN.

Sposoby zapobiegania obwodowej neuropatii wywołanej chemioterapią

Badając leki, które miałyby wpłynąć na zmniejszenie uszkodzenia obwodowego układu nerwowego, należy zwrócić uwagę przede wszystkim na ich działanie zabezpieczające pacjenta przed wystąpieniem uciążliwego i bolesnego powikłania. Drugim, być może nawet ważniejszym, aspektem jest

Tabela 1. Zestawienie leków badanych pod kątem skuteczności w profilaktyce CIPN

Lek badany	Cytostatyki	Ograniczenia	Wnioski	
			PREW (+/-)	CHEM (+/-)
jony Ca, Mg	oksalipłatyna		+	-
wit. E 600 mg	cisplatyna		+	+
amifostyna	cisplatyna, paklitaksel		+/-	+/-
glutation	cisplatyna	(mała grupa)	+	+
glutamina	paklitaksel		+	?
N-acetylocysteina	oksalipłatyna		+	?
acetylo-L-karnityna	cisplatyna, paklitaksel	(brak placebo, mała grupa)	+	?
karbamazepina	oksalipłatyna		-	?
okskarbamazepina	oksalipłatyna	(brak placebo, mała grupa)	+	?
wenlafaksyna	oksalipłatyna	(brak placebo, mała grupa)	+	?

PREW – skuteczność zapobiegania, CHEM – wpływ leku na skuteczność chemioterapii, (+) – pozytywny, (-) – negatywny

zyskanie pewności, że stosowane w profilaktyce leki nie wpłyną w istotny sposób na rozwój choroby nowotworowej ani na skuteczność leczenia przyczynowego. Wyniki badania wielu substancji w warunkach modelowych dawały obiecujące rezultaty, lecz w próbach klinicznych albo nie potwierdzono ich skuteczności, albo okazały się wykazywać działanie kancerogenne. Poniżej zostaną przedstawione rezultaty badań niektórych sposobów zapobiegania uszkodzeniom obwodowego układu nerwowego, dane zbiorcze zestawiono w tabeli 1.

Jony wapnia i magnezu

Gamelin i wsp. przedstawili zachęcające rezultaty badania, którego założeniem było zapobieganie uszkodzeniu obwodowego układu nerwowego przez podawanie jonów magnezu i wapnia podczas terapii oksalipłatyną [10]. Pozytywne wyniki tych obserwacji były o tyle ciekawe, że tego typu postępowanie nie wymagałoby nakładu kosztów ani specjalnego oprzyrządowania. Powtórne sprawdzenie tej hipotezy przeprowadzili Hochster i wsp., ale badanie musiało zostać przerwane z powodu przyspieszonego rozwoju choroby nowotworowej [11]. Potwierdzono wprawdzie pozytywne działanie jonów magnezu i wapnia jako profilaktykę CIPN, ale jednocześnie zaobserwowano ich hamujący wpływ na działanie oksalipłatyny. Stwierdzenie tego zjawiska niesie ze sobą ważne informacje, że podawanie jonów niektórych metali, przeciwdziała zarówno neurotoksyczności, jak i cytotoxyczności [12]. Niestety, na podstawie obecnie zebranej wiedzy nie można polecać tego typu działania ze względu na zagrożenie zmniejszeniem skuteczności chemioterapii.

Witamina E

Pace i wsp. opublikowali w 2003 r. wyniki badania, w którym wykorzystywano antyoksydacyjne działanie witaminy E w dawce 300 mg/dobę [13]. Ważnym spostrzeżeniem był brak aktywności witaminy E wobec działania przeciwnowotworowego cisplatyny. Badanie zostało powtórzone przez Argyriou i wsp. [14–16] i również uzyskano bardzo pozy-

tywne efekty podawania witaminy E w dawce 600 mg/dobę zarówno w przypadku terapii cisplatyną, jak i paklitaksemem. Z tego względu można rozpatrywać suplementację witaminą E jako rodzaj profilaktyki CIPN, niemniej jednak wymaga to dalszych badań [12, 17].

Amifostyna

Amifostyna jest związkiem organicznym z grupy związków tiofosforanów, której działanie antyoksydacyjne polega na wymiataniu wolnych rodników. Pierwsze próby zastosowania tego związku w profilaktyce CIPN wykazały, że patologia obwodowego układu nerwowego występowała przy wyższej dawce kumulacyjnej cisplatyny, nie wywołując jednocześnie skutków ubocznych [18]. Kolejne badania określające skuteczność tego typu działań w przypadku chorych leczonych cisplatyną z paklitaksemem [19] i cisplatyną z cyklofosfamidem [20] nie wykazały pozytywnego efektu zabezpieczającego, a badanie prowadzone przez Kempa i wsp. wykazało duże ograniczenia w stosowaniu tego związku, ze względu na częstość występowania hipotonii podczas infuzji amifostyny [21].

Glutation

Działanie profilaktyczne glutationu ma polegać na zmniejszeniu stężenia cisplatyny w komórkach zwoju kręgowego i wpływie na indukowane przez nią białko p53 [21, 22]. Istnieje jednak niebezpieczeństwo zmniejszenia w jego przypadku działania przeciwnowotworowego ze względu na zwiększenie wydalania nerkowego cisplatyny. Wprawdzie badania z randomizacją z kontrolą placebo potwierdzają skuteczność zapobiegania CIPN, nie wykazując jednocześnie wpływu na leczenie zasadnicze [23], jednak pozytywne wnioski ograniczone są niewielką liczbą pacjentów biorących udział w badaniu, dlatego nie można w pełni rekomendować takiego postępowania.

Glutamina

Glutamina jest specyficznym aminokwasem endogennym, który w warunkach uszkodzenia komórki powinien być

traktowany jako aminokwas egzogenny. Rola tego związku w profilaktyce CIPN polega na przeciwdziałaniu stresowi oksydacyjnemu [24]. Odnotowano prawdopodobny wpływ tego aminokwasu na wytwarzanie czynnika wzrostu nerwów (*nerve growth factor* – NGF), którego obecność może być jednym z ważnych czynników powstawania CIPN [25, 26]. Dostarczanie aminokwasów niedoborowych może być związane z lękiem przed wpływem na rozwój wszystkich komórek ulegających szybkiemu podziałowi, dlatego (mimo że nie stwierdzono tego klinicznie) istnieje obawa, że glutamina może wpłynąć na rozrost guza. Doświadczenia kliniczne potwierdzają skuteczność tego aminokwasu w profilaktyce CIPN u pacjentów leczonych paklitakselem, mimo wszystko obawa przed zmniejszeniem skuteczności przeciwnowotworowej ogranicza stosowanie tego typu suplementacji [17, 24].

N-acetylocysteina

N-acetylocysteina odgrywa rolę w zabezpieczeniu komórek układu nerwowego przez zwiększanie stężenia glutationu w komórkach zwoju kręgowego. Znalezione tylko jedno badanie oceniające pozytywny wpływ tego typu profilaktyki u pacjentów podczas terapii oksaliplatyną [27], lecz mała liczba pacjentów nie pozwala realnie ocenić bezpieczeństwa tego leku.

Acetylo-L-karnityna

Nie jest znany mechanizm działania profilaktycznego tego związku, stwierdzono natomiast, że wpływa zarówno na regenerację uszkodzonych włókien nerwowych, jak i zmniejsza impulsację bólowe we włóknach A i C [28–30]. Badania przeprowadzone na niewielkiej grupie pacjentów, bez kontroli placebo, leczonych paklitakselem lub cisplatyną wykazały pozytywne efekty [31], niemniej jednak na ich podstawie nie można rekomendować leku do stosowania klinicznego.

Ludzka rekombinowana interleukina

Ważną rolę podczas powstawania uszkodzenia obwodowego układu nerwowego mogą odgrywać cytokiny. Badania modelowe wykazały działanie zabezpieczające interleukiny 6 w przypadku CIPN po paklitakselu, cisplatynie i winkrystynie [32]. Kolejne doświadczenia w warunkach klinicznych u pacjentów nie potwierdziły założonego działania profilaktycznego, ponieważ nie stwierdzono istotnych różnic między grupą pacjentów leczonych i otrzymujących placebo [33–35].

Leki przeciwpadaczkowe

Zaburzenie funkcjonowania kanałów sodowych jest jednym z prawdopodobnych mechanizmów odpowiedzialnych za uszkodzenie komórek nerwowych w przypadku stosowania oksaliplatyny [36–38]. Ze względu na to, że karbamazepina hamuje czynność tych kanałów, próbowano użyć tego leku w profilaktyce CIPN. Niestety, nie stwierdzono różnic między grupą badaną i grupą placebo [39].

Okskarmazepina jest nowszym lekiem przeciwpadaczkowym, działającym zarówno na kanały sodowe, jak i wapniowe. Próby stosowania go zapobiegawczo podczas

podawania oksaliplatyny przyniosły wprawdzie pozytywne rezultaty, ale nie były to badania kontrolowane placebo, przeprowadzono je z udziałem małej grupy pacjentów, dlatego też należy traktować je jako pilotażowe, niedające jeszcze podstaw do stosowania tego leku w klinice [36]. Podobne ograniczenia dotyczą wniosków płynących z doniesień o stosowaniu wenlafaksyny [39].

Wiele leków zostało zbadanych pod kątem skuteczności w zapobieganiu wystąpieniu CIPN, jednak dotąd nie wykazano niezbieżności działania któregokolwiek z nich. Nie opracowano również wytycznych postępowania zapobiegawczego podczas chemioterapii. Nadziej budzą nieliczne prace mówiące o próbach wprowadzania algorytmów postępowania w CIPN [40], które mogą zmienić dotychczasowe podejście do zapobiegania i leczenia tego uciążliwego zespołu bólowego. Konieczne są dalsze badania prospektywne, oceniające skuteczność profilaktyki CIPN, jak również bezpieczeństwo w postaci braku wpływu na leczenie przyczynowe nowotworu.

Piśmiennictwo

1. Chong MS, Bajwa ZH. Diagnosis and treatment of neuropathic pain. *J Pain Symptom Manage* 2003; 25: S4-S11.
2. Allen RR. Neuropathic pain in the cancer patient. *Neurol Clin* 1998; 16: 869-88.
3. Dieleman JP, Kercklaan J, Huygen FJ, Bouma PA, Sturkenboom MC. Incidence rates and treatment of neuropathic pain conditions in the general population. *Pain* 2008; 137: 681-8.
4. Umapathi T, Chaudhry V. Toxic neuropathy. *Curr Opin Neurol* 2005; 18: 574-80.
5. Paice JA. Mechanisms and management of neuropathic pain in cancer. *J Support Oncol* 2003; 1: 107-20.
6. Lavoie Smith EM, Bakitas MA, Homel P, Fadul C, Meyer L, Skalla K, Bookbinder M. Using quality improvement methodology to improve neuropathic pain screening and assessment in patients with cancer. *J Cancer Educ* 2009; 24: 135-40.
7. Cavaletti G, Zanna C. Current status and future prospects for the treatment of chemotherapy-induced peripheral neurotoxicity. *Eur J Cancer* 2002; 38: 1832-7.
8. Brzeziński K. Chemotherapy-induced polyneuropathy. Part I. Pathophysiology. *Współczesna Onkol* 2012; 16: 72-8.
9. Visovsky C, Collins M, Abbott L, Aschenbrenner J, Hart C. Putting evidence into practice: evidence-based interventions for chemotherapy-induced peripheral neuropathy. *Clin J Oncol Nurs* 2007; 11: 901-13.
10. Gamelin L, Boisdron-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: 4055-61.
11. Hochster HS, Grothey A, Childs BH. Use of calcium and magnesium salts to reduce oxaliplatin-related neurotoxicity. *J Clin Oncol* 2007; 25: 4028-9.
12. Albers JW, Chaudhry V, Cavaletti G, Donehower RC. Interventions for preventing neuropathy caused by cisplatin and related compounds. *Cochrane Database Syst Rev* 2007; (1): CD005228.
13. 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: 927-31.
14. 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.
15. 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: 237-44.

16. 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: 1134-40.
17. Kaley TJ, Deangelis LM. Therapy of chemotherapy-induced peripheral neuropathy. *Br J Haematol* 2009; 145: 3-14.
18. Mollman JE, Glover DJ, Hogan WM, Furman RE. Cisplatin neuropathy. Risk factors, prognosis, and protection by WR-2721. *Cancer* 1988; 61: 2192-5.
19. Moore DH, Donnelly J, McGuire WP, Almadrone L, Cella DF, Herzog TJ, Waggoner SE; Gynecologic Oncology Group. Limited access trial using amifostine for protection against cisplatin- and three-hour paclitaxel-induced neurotoxicity: a phase II study of the Gynecologic Oncology Group. *J Clin Oncol* 2003; 21: 4207-13.
20. Kemp G, Rose P, Lurain J, et al. Amifostine pretreatment for protection against cyclophosphamide-induced and cisplatin-induced toxicities: results of a randomized control trial in patients with advanced ovarian cancer. *J Clin Oncol* 1996; 14: 2101-12.
21. Cascinu S, Cordella L, Del Ferro E, Fronzoni M, Catalano G. Neuroprotective effect of reduced glutathione on cisplatin-based chemotherapy in advanced gastric cancer: a randomized double-blind placebo-controlled trial. *J Clin Oncol* 1995; 13: 26-32.
22. Park SA, Choi KS, Bang JH, Huh K, Kim SU. Cisplatin-induced apoptotic cell death in mouse hybrid neurons is blocked by antioxidants through suppression of cisplatin-mediated accumulation of p53 but not of Fas/Fas ligand. *J Neurochem* 2000; 75: 946-53.
23. Cascinu S, Catalano V, Cordella L, et al. Neuroprotective effect of reduced glutathione on oxaliplatin-based chemotherapy in advanced colorectal cancer: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *J Clin Oncol* 2002; 20: 3478-83.
24. Savarese DM, Savy G, Vahdat L, Wischmeyer PE, Corey B. Prevention of chemotherapy and radiation toxicity with glutamine. *Cancer Treat Rev* 2003; 29: 501-13.
25. Vahdat L, Papadopoulos K, Lange D. Reduction of paclitaxel-induced peripheral neuropathy with glutamine. *Clin Cancer Res* 2001; 7: 1192-7.
26. De Santis S, Pace A, Bove L, et al. Patients treated with antitumor drugs displaying neurological deficits are characterized by a low circulating level of nerve growth factor. *Clin Cancer Res* 2000; 6: 90-5.
27. Lin PC, Lee MY, Wang WS, et al. N-acetylcysteine has neuroprotective effects against oxaliplatin-based adjuvant chemotherapy in colon cancer patients: preliminary data. *Support Care Cancer* 2006; 14: 484-7.
28. Pisano C, Pratesi G, Laccabue D, et al. Paclitaxel and cisplatin-induced neurotoxicity: a protective role of acetyl-L-carnitine. *Clin Cancer Res* 2003; 9: 5756-67.
29. Flatters SJ, Xiao WH, Bennett GJ. Acetyl-L-carnitine prevents and reduces paclitaxel-induced painful peripheral neuropathy. *Neurosci Lett* 2006; 397: 219-23.
30. Xiao WH, Bennett GJ. Chemotherapy-evoked neuropathic pain: abnormal spontaneous discharge in A-fiber and C-fiber primary afferent neurons and its suppression by acetyl-L-carnitine. *Pain* 2008; 135: 262-70.
31. Bianchi G, Vitali G, Caraceni A, Ravaglia S, Capri G, Cundari S, Zanna C, Gianni L. Symptomatic and neurophysiological responses of paclitaxel- or cisplatin-induced neuropathy to oral acetyl-L-carnitine. *Eur J Cancer* 2005; 41: 1746-50.
32. Callizot N, Andriambeloson E, Glass J, Revel M, Ferro P, Cirillo R, Vitte PA, Dreano M. Interleukin-6 protects against paclitaxel, cisplatin and vincristine-induced neuropathies without impairing chemotherapeutic activity. *Cancer Chemother Pharmacol* 2008; 62: 995-1007.
33. Davis ID, Kiers L, MacGregor L, et al. A randomized, double-blind, placebo-controlled phase II trial of recombinant human leukemia inhibitory factor (rhILF, emfilermin, AM424) to prevent chemotherapy-induced peripheral neuropathy (see comment). *Clin Cancer Res* 2005; 11: 1890-8.
34. van den Bent MJ. Prevention of chemotherapy-induced neuropathy: leukemia inhibitory factor (comment). *Clin Cancer Res* 2005; 11: 1691-3.
35. Wen PY. A randomized, double-blinded, placebo-controlled phase II trial of recombinant human leukemia inhibitory factor (rhILF, emfilermin, AM424) to prevent chemotherapy-induced peripheral neuropathy (comment). *Clin Cancer Res* 2005; 11: 1685-6.
36. Argyriou AA, Chroni E, Polychronopoulos P, et al. Efficacy of oxcarbazepine for prophylaxis against cumulative oxaliplatin-induced neuropathy. *Neurology* 2006; 67: 2253-5.
37. Argyriou AA, Polychronopoulos P, Iconomou G, Chroni E, Kalofonos HP. A review on oxaliplatin-induced peripheral nerve damage. *Cancer Treat Rev* 2008; 34: 368-77.
38. von Delius S, Eckel F, Wagenpfeil S, et al. Carbamazepine for prevention of oxaliplatin-related neurotoxicity in patients with advanced colorectal cancer: final results of a randomised, controlled, multicenter phase II study. *Invest New Drugs* 2007; 25: 173-80.
39. Durand JP, Brezault C, Goldwasser F. Protection against oxaliplatin acute neurosensory toxicity by venlafaxine. *Anticancer Drugs* 2003; 14: 423-5.
40. Smith EM, Bakitas MA, Homel P, Piehl M, Kingman L, Fadul CE, Bookbinder M. Preliminary assessment of a neuropathic pain treatment and referral algorithm for patients with cancer. *J Pain Symptom Manage* 2011; 42: 822-38.

Adres do korespondencji

Krzysztof Brzeziński
 Poradnia Leczenia Bólu
 Instytut Medycyny Wsi w Lublinie
 ul. Jaczewskiego 2
 20-090 Lublin, Polska
 e-mail: k.brzezinski@op.pl

Praca wpłynęła: 14.01.2012

Zaakceptowano do druku: 15.02.2012