

Obwodowa neuropatia wywołana chemioterapią (*chemotherapy induced peripheral neuropathy* – CIPN) należy do neuropatii toksycznych i jest zespołem niezwykle uciążliwych objawów przybierających różne stopnie nasilenia. Składają się na niego: drętwienie dystalnych części kończyn, długotrwałe zaburzenia czucia dotyku, ciepła i zimna, a w cięższych przypadkach poważne zaburzenia motoryczne utrudniające codzienne funkcjonowanie. Każdej z wymienionych postaci zespołu mogą towarzyszyć objawy bólu neuropatycznego w postaci pieczenia, palenia i klucia. Częstość występowania i ciężkość CIPN w przypadku większości chemioterapeutyków zależy od dawki sumarycznej leku. Stwierdzona uprzednio polineuropatia cukrzycowa nie predysponuje do występowania CIPN. Opisywany zespół powstaje w wyniku uszkodzenia aksonów i/lub komórek obwodowego układu nerwowego.

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

Polineuropatia wywołana chemioterapią. Część I. Patofizjologia

Krzysztof Brzeziński

Poradnia Leczenia Bólu, Instytut Medycyny Wsi w Lublinie

Leki stosowane w chemioterapii mają różne mechanizmy działania zarówno na tkankę nowotworową, jak i na obwodowy układ nerwowy, dlatego nie można traktować obwodowej neuropatii wywołanej chemioterapią (*chemotherapy induced peripheral neuropathy* – CIPN) jak jednorodnej jednostki chorobowej. Artykuł jest próbą usystematyzowania wiedzy na temat działania toksycznego chemioterapii na obwodowy układ nerwowy.

Leczenie pacjentów w przebiegu chorób nowotworowych często wiąże się z występowaniem CIPN. Jest to zespół niezwykle uciążliwych objawów przybierający różne stopnie nasilenia. Najczęściej rozpoczyna się od drętwienia dystalnych części kończyn, którego nasilenie powoduje długotrwałe zaburzenia czucia dotyku, ciepła i zimna, aż do poważnych zaburzeń motorycznych utrudniających codzienne funkcjonowanie. Opisywanym dolegliwościom często towarzyszą objawy bólu neuropatycznego w postaci pieczenia, palenia, strzelania czy uczucia rażenia prądem.

Skuteczność terapii przeciwnowotworowych zwiększa przeżywalność chorych, a co za tym idzie – liczbę pacjentów borykających się z dolegliwościami będącymi skutkiem wcześniejszego leczenia. Z tego względu można przypuszczać, że problem bolesnej neuropatii obwodowej będzie narastał. Należy także pamiętać, że inne formy leczenia przeciwnowotworowego również mogą być przyczyną uszkodzenia układu nerwowego [1].

Nie dysponujemy obecnie sprawdzonymi i opartymi na *evidence based medicine* metodami postępowania w razie wystąpienia tych dolegliwości, ale optymizmem napawa fakt, że liczba publikacji dotyczących patomechanizmu, profilaktyki i leczenia ciągle rośnie. W przypadku większości chemioterapeutyków nasilenie CIPN zależy od dawki sumarycznej preparatu, dlatego najczęściej stosowanym sposobem zabezpieczenia chorych przed tego typu dolegliwościami jest ograniczenie leczenia [2–4]. Zasadność takiego działania potwierdzają również badania modelowe [5]. Z pewnością nie jest to najlepsza metoda postępowania, zakłada bowiem balansowanie między skutecznością i toksycznością leczenia, ale przy obecnym stanie wiedzy wydaje się nadal najbezpieczniejszym rozwiązaniem [6].

Leki stosowane w chemioterapii szczególnie silnie działają na te grupy narządów, których komórki ulegają częstym podziałom, dlatego działania uboczne cytostatyków manifestują się głównie w obrębie przewodu pokarmowego, skóry i układu krwiotwórczego.

Nowe chemioterapeutyki działają bardziej selektywnie, dzięki czemu (przynajmniej w założeniu) powinny nieść ze sobą mniejszą toksyczność dla zdrowych tkanek. Niestety, paradoksalnie zakończenia włókien nerwowych i komórki pomocnicze obwodowego układu nerwowego są na tego typu leki bardzo wrażliwe. Środki działające przez rozerwanie mikrotubuli wrzeciona podziałowego wpływają również na zależny od mikrotubuli transport aksonalny. W ten sposób może się objawiać toksyczne działanie chemioterapeutyków na obwodowy układ nerwowy [7].

Nie wiadomo również, w jaki sposób połączenie różnych chemioterapeutyków wpływa na częstość występowania i przebieg CIPN. W większości przypadków stosuje się je w schematach wielolekowych – monoterapia należy ra-

czej do rzadkości. Niewykluczone, że działanie addycyjne lub synergistyczne wobec komórek nowotworowych może się objawiać również wobec komórek obwodowego układu nerwowego [8, 9]. Dotąd nie ma badań prospektywnych opisujących ten problem, brakuje także jasnych algorytmów postępowania podczas diagnozy, profilaktyki i leczenia tego zespołu [10, 11].

W przypadku stwierdzenia CIPN u pacjenta, który był uprzednio leczony innymi lekami, bardzo trudno jest ocenić, co było bezpośrednią przyczyną wystąpienia tego zespołu. Chorzy bardzo często są poddawani terapii różnymi środkami, przy których objawy chorobowe mogą występować z opóźnieniem. Na przykład dolegliwości o charakterze dyzestezji pojawiają się stosunkowo późno (nawet kilka miesięcy po zakończeniu terapii cisplatyną), więc często są uznawane za objaw toksyczności zastosowanych leków lub pogorszenie dolegliwości [12], podczas gdy mogą być konsekwencją dawno już zakończonego leczenia.

Badanie przewodnictwa nerwowego lub elektromiografia nie dostarczają dokładnych informacji co do obecności i nasilenia schorzenia. Przyczyną jest fakt, że badania te ogniskują się na patologii większych włókien nerwowych lub złącza nerwowo-mięśniowego, a opisywany zespół objawów ma swą przyczynę w zmianach chorobowych występujących w obrębie cienkich włókien obwodowych. Z tego względu dokładność tych badań jest niewystarczająca, aby oceniać zmiany wywołane chemioterapią. Duże nadzieje wiązane są z badaniem potencjałów wywołanych, ale nawet tak dokładna diagnostyka powinna być uzupełniona biopsją nerwów obwodowych [13].

Czynnikiem predestynującym jest uprzednio stwierdzona jakakolwiek postać uszkodzenia obwodowego układu nerwowego. Prawdopodobnie ta występuje nawet wtedy, gdy do uszkodzenia obwodowego układu nerwowego doszło przed wielu laty. Niejednokrotnie objawy gammopatii monoklonalnych mogą być pierwszymi objawami neuropatii w przebiegu innych jednostek chorobowych, np. szpiczaka mnogiego [14]. Nie jest przy tym ważne, jaka była pierwotna przyczyna choroby, ponieważ taką prawidłowość stwierdzono zarówno w przypadku neuropatii dziedzicznej, jak i zapalnej [15–18]. Nie ma znaczenia także okres bez dolegliwości przed podjęciem chemioterapii. Opisany mechanizm nie występuje natomiast u pacjentów cierpiących uprzednio na polineuropatię cukrzycową [19], w dostępnej literaturze nie znaleziono jasnego wytłumaczenia, dlaczego w tych przypadkach nie stwierdza się częstszego występowania CIPN.

Neurotoksyczność wybranych grup leków

Informacje na temat mechanizmów działania wymienionych leków przedstawiono jedynie w aspekcie wywołania uszkodzenia obwodowego układu nerwowego, nie zaś działania przeciwnowotworowego.

Pochodne platyny

Stężenie pochodnych platyny w nerwach obwodowych jest porównywalne do stężenia w guzie, za to znacznie mniejsze niż w mózgu [20–22]. Jest to związane z łatwym przechodzeniem przez siatkę naczyń włosowatych i jednocześnie utrudnionym transportem do ośrodkowego układu nerwowego [23–25]. W doświadczeniach modelowych stwierdzo-

no silne powinowactwo zarówno cisplatyny, jak i oksaliplatyny do kwasu dezoksyrybonukleinowego (DNA) komórek zwoju rdzeniowego [26, 27]. Silne łączenie się leku ze strukturami DNA jest ważnym mechanizmem działania przeciwnowotworowego, ale staje się również przyczyną apoptozy komórek układu nerwowego [28]. Z kolei wiązanie pochodnych platyny z mitochondrialnym DNA uważa się za prawdopodobną przyczynę obumierania neuronów [29]. Według niektórych autorów mechanizm ten jest dość często spotykany u pacjentów z objawem Lermitta [30].

Z tej grupy leków najdłużej używana jest cisplatyna, w której przypadku występowanie działań niepożądanych wyraźnie zależy od kumulacyjnej dawki [31–33]. Uszkodzenie obwodowego układu nerwowego objawia się najczęściej po osiągnięciu sumarycznej dawki 400–500 mg/m², a więc po 3–6 miesiącach leczenia [34, 35]. Najczęściej objawy kliniczne rozpoczynają się od zaburzeń czucia w obrębie dłoni i stóp, którym towarzyszą parestezje i dyzestezje. Niejednokrotnie może nawet dochodzić do ataksji czuciowej. Nie zbadano dotąd, dlaczego objawy niepożądane występują czasami dopiero 3–6 tygodniach po odstawieniu cytostatyków [36] i mogą się zwiększać sukcesywnie przez wiele miesięcy [37]. Objawy ze strony układu autonomicznego występują rzadziej, zwykle w postaci uczucia zmęczenia, zaburzeń rytmu serca lub impotencji [38].

Częstość występowania i nasilenie objawów niepożądanych po oksaliplatynie wykazują również zależność od dawki leku [39, 40], chociaż zjawisko to nie jest tak nasilone jak w wypadku cisplatyny. Duża część chorych (60–80%) odczuwa nieprzyjemne parestezje wywołane zimnem, szczególnie w okolicach gardła, całej twarzy lub jedynie ust, a także w obrębie dłoni. Opisywane są jako pieczenie lub szczypanie wywoływane kontaktem z zimną powierzchnią lub zimnymi płynami. Uczucie to pojawia się najczęściej podczas drugiego lub trzeciego cyklu, trwa ok. 30–60 minut i ma charakter przemijający. Około 20–30% pacjentów doświadcza objawów podobnych do opisanych również w przypadku leczenia cisplatyną [41, 42]. Stwierdzono, że zjawisko to jest bezpośrednio związane z kumulacją dawki [43, 44].

Znacznie mniejszą neurotoksyczność wykazuje **karboplatyna**, jednak w większych dawkach może wywoływać podobne objawy jak cisplatyna. Większe znaczenie w przypadku objawów niepożądanych tego leku ma fakt częstego stosowania go w połączeniu z paklitaksemem, ponieważ u 20% pacjentów leczonych wg tego schematu może wystąpić neurotoksyczność [45].

Diagnostyka różnicowa dotyczy przede wszystkim gangliopatii w przebiegu zespołu paraneoplastycznego [46–48]. Niestety, badania laboratoryjne polegające na poszukiwaniu przeciwciał charakterystycznych dla tego zespołu, badania płynu mózgowo-rdzeniowego czy biopsja nerwów nie dają wyników rozstrzygających. Nadal konieczne jest oparcie się na różnicach przebiegu klinicznego. Zespół paraneoplastyczny daje objawy niesymetryczne, dotyczące części kończyn górnych i okolicy twarzy, CIPN występuje symetrycznie i dotyczy części kończyn dolnych, a objawy w okolicy twarzy mają charakter przemijający. Neuropatia jest zjawiskiem częstym (dotyczy ok. 30% pacjentów), natomiast zespół paranowotworowy występuje dość rzadko.

W przypadku przerwania chemioterapii z powodu wystąpienia objawów rozpoczynającej się neuropatii obwodowej należy się liczyć z możliwością dalszego rozwoju tego zespołu. Nie jest istotne, że substancja czynna zawarta w leku zostaje usunięta z organizmu w ciągu 96 godz. od czasu zaprzestania podawania leku. Zmiany w obrębie układu nerwowego zostały zapoczątkowane i dotąd nie ma sposobu, aby zabezpieczyć pacjenta przed ich rozwojem. Zjawisko to nazywane jest *casting*. Mimo świadomości jego występowania, nadal ani mechanizm powstawania, ani sposoby zahamowania go nie są znane [49].

Inhibitory wrzeciona podziałowego

Mechanizm działania przeciwnowotworowego tych leków polega na hamowaniu tworzenia mikrotubuli koniecznych do formowania wrzeciona mitotycznego. Dzięki temu zmniejsza się szybkość podziałów komórkowych, co prowadzi w konsekwencji do zahamowania rozrostu guza. Mikrotubule odgrywają również ważną rolę w transporcie aksonalnym, zapewniającym właściwe funkcjonowanie włókna nerwowego. Zahamowanie tego mechanizmu doprowadza do zaburzeń funkcjonalnych i strukturalnych aksonu i w ich następstwie do jego śmierci. Opisany mechanizm uszkodzenia dotyczy szczególnie cienkich beźmielinowych włókien nerwowych [50]. Występuje zależność między wielkością ekspozycji na czynniki toksyczne i częstością uszkodzenia zakończeń nerwowych, dlatego aksony o większej długości wykazują większą wrażliwość. Im dłuższy jest akson, tym większe niebezpieczeństwo występowania CIPN. W ten sposób tłumaczy się typowy przebieg neuropatii, która rozpoczyna się od dystalnych części kończyn dolnych, obejmując sukcesywnie coraz wyższe partie. Dolegliwości pojawiają się w obrębie kończyn górnych dopiero w następnym etapie. Neuropatia wywołana przez wszystkie leki z tej grupy ma charakter sensoryczny, motoryczny i autonomiczny. Ze względu na typowo obwodowy mechanizm powstawania (bez uszkodzenia komórki) w większości przypadków udaje się przywrócić prawidłowe funkcjonowanie układu nerwowego.

Alkaloidy barwinka z trudnością przenikają przez barierę krew–mózg [51–53], co powoduje ograniczenie uszkodzenia do obwodowych części układu nerwowego, bez zaznaczonej toksyczności wobec komórki nerwowej [54–56].

Neuropatia w przypadku tej grupy leków jest zależna od dawki. Cięższy przebieg mają CIPN po winkrystynie i windezynie, natomiast winblastyna i winorelbina charakteryzują się mniejszą neurotoksycznością. Większe niebezpieczeństwo wystąpienia objawów uszkodzenia układu nerwowego wiąże się z podawaniem winorelbiny u pacjentów leczonych uprzednio za pomocą paklitakselu [57]. Objawy pojawiają się najczęściej w ciągu 3 pierwszych miesięcy od rozpoczęcia leczenia. Początek dolegliwości przeważnie jest związany z występowaniem parestezji i bólu w obrębie stóp i dłoni, którym towarzyszy stopniowo nasilająca się hiperalgecja. Osłabienie siły mięśniowej stanowi również częsty objaw, szczególnie w obrębie nadgarstka i kłębu kciuka. Opisywane są także przypadki mononeuropatii kończyny dolnej, uszkodzenie nerwów czaszkowych w postaci diplopii zaburzeń słuchu i porażenia strun głosowych [58–61]. Groźnym dla życia powikłaniem jest zagrożenie osłabienia perystaltyki jelit z moż-

liwością wystąpienia niedrożności porażennej [62]. Stosunkowo często występują: atonia pęcherza moczowego, impotencja, hipotensja ortostatyczna i zaburzenia rytmu serca [63, 64]. Opisano również rzadkie powikłanie w postaci postępującej neuropatii motorycznej, która doprowadziła do porażenia czterokończynowego [65]. Ciężkie powikłania w postaci nasilonych objawów neuropatii opisywane są w przypadkach, gdy uprzednio stwierdzono występowanie neuropatii dziedzicznych lub zapalnych, co zaznaczono na wstępie.

W diagnostyce różnicowej pod uwagę należy brać oprócz CIPN także ostrą formę zapalnej radikulopatii demielinizacyjnej (*acute inflammatory demyelinating polyneuropathy – AIDP*), jak również nacieczenia nerwów lub korzeni nerwowych.

Charakterystyczne dla neuropatii obwodowej jest symetryczne i dystalne pojawianie się objawów z powolnym narastaniem dolegliwości. Ostra zapalna radikulopatia demielinizacyjna występuje raczej proksymalnie i wiąże się z niesymetrycznym zmniejszeniem siły mięśni w zakresie obszaru unerwienia zajętych korzeni, a nasilenie objawów ma szybszy przebieg. W przypadkach, gdy objawem dominującym jest ból pojawiający się niesymetrycznie, należy brać pod uwagę możliwość nacieku korzeni nerwowych. Z kolei nacieczenie nerwów obwodowych należy podejrzewać w przypadkach wystąpienia niesymetrycznych mononeuropatii. Pomocne są badania płynu mózgowo-rdzeniowego i diagnostyka obrazowa [66].

Nie stworzono algorytmów leczenia ani profilaktyki neuropatii obwodowej wywołanej przez alkaloidy barwinka. Nadal jedynym sposobem zmniejszenia niebezpieczeństwa rozwoju uszkodzenia nerwów jest zmniejszenie dawki chemioterapeutyku, jednak nigdy nie ma pewności, że zespół chorobowy nie będzie się rozwijał nadal. W przypadkach o łagodnym przebiegu można oczekiwać powrotu do zdrowia w ciągu kilku miesięcy, a w cięższych przypadkach może się on znacznie wydłużać. Należy się liczyć z tym, że dolegliwości mogą mieć charakter przewlekły i nie ustępować przez długie lata. Jeżeli wystąpiła neuropatia z dużymi dolegliwościami bólowymi, należy stosować sposoby leczenia wskazane w przypadkach bólu neuropatycznego [67–70].

Taksany, podobnie jak alkaloidy barwinka, działają przez mikrotubule wrzeciona mitotycznego, ale w przeciwieństwie do nich powodują nadmierną stabilizację tych struktur, uniemożliwiając w ten sposób prawidłowy podział komórki. Wpływ taksanów na funkcjonowanie obwodowego układu nerwowego jest podobny jak winkrystyny. Nadmierna stabilizacja mikrotubul koniecznych do właściwego transportu aksonalnego powoduje jego znaczne zaburzenie i w konsekwencji uszkodzenie obwodowych części [71]. Efekty kliniczne nie są jednak tak poważne jak w przypadku leków opisanych wcześniej.

Objawy sensoryczne, zależne od dawki, pojawiają się w znacznie mniejszym stopniu niż w przypadku innych leków z tej grupy [72]. Należą do nich parestezje, zaburzenia czucia i dyzestezje w obrębie stóp i dłoni. Często występują problemy z wykonywaniem czynności wymagających precyzji, takich jak pisanie czy zapięcie guzika. Odruchy ścięgnięte i siła mięśniowa mogą być osłabione, ale są to raczej rzad-

kie przypadki. Docetaksel powoduje cięższy przebieg CIPN niż paklitaksel [73]. Ponieważ taksany są często stosowane razem z innymi lekami o dużym potencjale wywoływania uszkodzenia obwodowego układu nerwowego, trudno jest ocenić, która ze składowych terapii odgrywa wiodącą rolę w powstawaniu patologii, tym bardziej że nie ma badań opisujących ten problem.

Diagnostyka różnicowa jest podobna do stosowanej w przypadku alkaloidów barwinka, a dolegliwości zmniejszają się przeważnie po kilku tygodniach od ukończenia leczenia. Redukcja dawki leków z jednoczesnym wydłużeniem czasu leczenia w wielu przypadkach zmniejsza częstość występowania powikłań.

W przypadku pochodnych **podofilotoksyny** opisywanymi powikłaniami są ataksja, encefalopatia i mielopatia [74], ale nie stwierdzono, aby terapia lekami z tej grupy była przyczyną CIPN. Opisano wprawdzie neurotoksyczność **epotilonów** [75], ale nie można wykluczyć, że może być ona spowodowana toksycznym działaniem kremoforu, używanego w celu zwiększenia rozpuszczalności tych leków w wodzie [76].

Bortezomib został wprowadzony do leczenia szpiczaka mnogiego ze względu na unikalny mechanizm działania przez inhibicję proteasomu. Patofizjologia i postępowanie w CIPN po bortezomibie i talidomidzie zostały szczegółowo opisane przez Bilińską i wsp. [77].

Leki alkilujące

Cyklofosfamid nie ma istotnego wpływu na częstość występowania CIPN, natomiast w przypadku ifosfamidu częstość występowania tego zespołu ocenia się na ok. 8% i to jedynie po stosowaniu większych dawek [78]. Początkowo rozwój dolegliwości jest powolny, po czym nasilają się objawy w postaci parestezji i bólu w obrębie stóp. Odruchy ścięgniste są osłabione, ale nadmierna męczliwość nóg występuje rzadko. Po odstawieniu leku objawy ustępują powoli (do kilku lat), a powrót do zdrowia nigdy nie jest całkowity.

Prokarbazyna stosowana w chemioterapii guzów mózgu i w przypadkach onkohematologicznych raczej rzadko wywołuje poważne neuropatie, częstsze są natomiast przypadki bólów mięśniowych [79].

Tiotepa po podawaniu dokanałowym może być przyczyną mielopatii [80] lub neuropatii motorycznej [81]. Wysokie dawki dożylnie mogą zaś wywołać encefalopatię [82].

Antybiotyki

Antybiotyki przeciwnowotworowe to grupa składająca się z wielu leków, szeroko stosowanych w chemioterapii. Wprawdzie opisywano uszkodzenia komórek zwoju korzenia tylnego podczas stosowania doksorubicyny w doświadczeniach modelowych [83, 84], jednak nie opisano znacznego stopnia neuropatii obwodowych po podawaniu leków z tej grupy. Na pierwszy plan wysuwa się kardiotoxyczność doksorubicyny, a neurotoksyczność stwierdzana jest podczas jej stosowania łącznie z winkrystyną lub talidomidem, więc traktować ją można jako efekt innych składowych terapii złożonej.

Antymetabolity

Mechanizm działania leków z tej grupy polega na hamowaniu syntezy niektórych metabolitów koniecznych do

prawidłowej syntezy kwasu rybonukleinowego (RNA) i DNA. Neuropatia stwierdzana w wypadku tej grupy leków ma częściej postać ośrodkową niż obwodową. Ponieważ opisywane są jedynie pojedyncze przypadki CIPN i nie znaleziono badań prowadzonych na większym materiale, można uznać, że nie jest to częste powikłanie po terapii antymetabolitami.

W przypadku podawania **metotreksatu** dokanałowo może się zaznaczyć neurotoksyczność tego leku, lecz neuropatia obwodowa należy do rzadkości. W piśmiennictwie można znaleźć opisy pleksopatii w odcinku lędźwiowym zarówno u dzieci [85], jak i dorosłych [86]. Nie można jednak wykluczyć, że przyczyną było zajęcie ośrodkowego układu nerwowego przez proces nowotworowy lub jednoczesne stosowanie innych leków, a szczególnie winkrystyny [87–91].

Arabinozyd cytozyny (Ara-C) w monoterapii, jak również w połączeniu z fludarabiną, może wywoływać mielopatię lub encefalopatię [92]. Neuropatia obwodowa w tym przypadku, podobnie jak podczas stosowania innych leków z tej grupy, należy do rzadkości [93, 94]. Doniesienia na ten temat zawierają głównie opisy przypadków, których nie można odnosić bezpośrednio do praktyki klinicznej. Arabinozyd cytozyny jest nadal rekomendowany do leczenia opaniaków, a niebezpieczeństwo rozwoju neuropatii obwodowej uważa się za niewielkie.

Gemcytabina u 10% chorych może wywoływać objawy niepożądane w postaci stanów podgorączkowych, uczucia zmęczenia, bólów mięśniowych lub stawowych albo parestezji. Nie znaleziono doniesień na temat stwierdzonej neuropatii obwodowej po stosowaniu tego leku w monoterapii. W opisie przypadku zawierającym takie sugestie znajdują się informacje, że pacjent był leczony uprzednio karboplatiną [95], więc nie można wykluczyć, że była ona przyczyną powikłań. Gemcytabina jest łączona często z taksanami, pochodnymi platyny i alkaloidami barwinka, a więc lekami, które często wywołują CIPN. Nie stwierdzono, aby monoterapia gemcytabiną groziła wystąpieniem neuropatii obwodowej [96].

W przypadku **5-fluorouracylu** (5-FU) u 2–5% pacjentów opisywano objawy uboczne ze strony ośrodkowego układu nerwowego [97]. Niewielka liczba przypadków CIPN została opisana podczas leczenia skojarzonego z lewamisolem [98, 99] i eniluracylem [100].

Kapecytabina jest metabolizowana do 5-FU i w związku z tym również nie stwierdzono częstego występowania CIPN po leczeniu tym preparatem. Opisywane są pojedyncze przypadki powikłań neurologicznych w postaci opadania stopy i parestezji w okolicy ust u pacjentów w przebiegu leczenia raka trzustki. Częściej przypisuje się temu leкови wywoływanie erytrodyzestezji w zakresie stóp i dłoni. Wiąże się to raczej z miejscową reakcją skórą w postaci zaczerwienienia i obrzęku pojawiającego się kilka dni po rozpoczęciu terapii. Lek wydzielany jest przez gruczoły potowe dłoni i stóp i gromadzi się pod naskórkiem, wywołując stan zapalny. Niejednokrotnie takiemu zespołowi objawów towarzyszy uczucie pieczenia i kłucia o podobnej lokalizacji. Stwierdzono jednak, że w tym przypadku nie dochodzi do trwałego uszkodzenia obwodowego układu nerwowego [101, 102], reakcja jest zaś przemijająca.

Leki z różnych grup terapeutycznych

Suramina to lek obecnie raczej rzadko używany ze względu na swą toksyczność. Uszkodzenie obwodowego układu nerwowego dotyczy zarówno ciała komórki, aksonu, jak i ostonki mielinowej [103], dlatego CIPN wywołana przez ten lek może przybierać formę nie tylko neuropatii obwodowej, lecz także demielinizacyjnej [104].

Lanolidomid jest analogiem talidomidu i w porównaniu z nim wywołuje bardziej nasilone objawy uboczne w postaci senności i neuropatii [105].

Trójtlenek arsenu jest rzadko używany ze względu na swą toksyczność, może wywoływać zależne od dawki i długości aksonu neuropatie, częściowo ustępujące po zakończeniu terapii [106]. **Tipifarnib** wykazuje głównie działania hepatotoksyczne, natomiast neurotoksyczności nie zalicza się do jego głównych działań ubocznych [107].

Podsumowanie

Przedstawiony materiał obrazuje złożoność problemów związanych z patofizjologią obwodowej neuropatii wywołanej chemioterapią. Omawiane grupy leków mają różnicowany mechanizm działania przeciwnowotworowego, a co za tym idzie, także uszkodzenie obwodowego układu nerwowego przebiega w bardzo różny sposób. Nie można w tej sytuacji uważać CIPN za jednorodny zespół chorobowy, mimo że objawy są bardzo podobne. Badania dotychczas przeprowadzone nie dają jednoznacznych wyników będących podstawą do wysnucia wniosków na temat sposobu postępowania zarówno profilaktycznego, jak i leczniczego. Nadal jedyną, w miarę skuteczną, metodą pozostaje ograniczenie dawki lub zaprzestanie dalszej chemioterapii w wypadku wystąpienia objawów opisywanego zespołu i zastosowanie leczenia objawowego.

Podziękowania

Dziękuję Pani lek. med. Beacie Kościańskiej za cenne uwagi podczas przygotowania manuskryptu.

Piśmiennictwo

- Ziółkowska E, Zarzycka M, Meller A, Wiśniewski T. Powiktania oczne po radioterapii nowotworów regionu głowy i szyi – przegląd piśmiennictwa. *Współczesna Onkol* 2009; 13: 251-4.
- Dougherty PM, Cata JP, Cordella JV, Burton A, Weng HR, et al. Taxol-induced sensory disturbance is characterized by preferential impairment of myelinated fiber function in cancer patients. *Pain* 2004; 109: 132-42.
- Flatters SJ, Bennett GJ. Ethosuximide reverses paclitaxel- and vincristine-induced painful peripheral neuropathy. *Pain* 2004; 109: 150-61.
- Flatters SJ, Bennett GJ. Studies of peripheral sensory nerves in paclitaxel-induced painful peripheral neuropathy: evidence for mitochondrial dysfunction. *Pain* 2006; 122: 245-57.
- Bennett GJ. Pathophysiology and animal models of cancer-related painful peripheral neuropathy. *Oncologist* 2010; 15: 9-12.
- Kaley TJ, Deangelis LM. Therapy of chemotherapy-induced peripheral neuropathy. *Br J Haematol* 2009; 145: 3-14.
- Windebank AJ, Grisold W. Chemotherapy-induced neuropathy. *J Peripheral Nerv Syst* 2008; 13: 27-46.
- Ramirez JJ, Kaufmann SH, Windebank AJ. Paclitaxel potentiates cisplatin neurotoxicity in dorsal root ganglion neurons. *Neurology* 1996; 46: A288.
- Sun X, Windebank AJ. Hypoxia potentiates suramin neurotoxicity in rat dorsal root ganglia in vitro. *Soc Neurosci* 1996; Abstr 22: 948.
- Pachman DR, Barton DL, Watson JC, Loprinzi CL. Chemotherapy-induced peripheral neuropathy: prevention and treatment. *Clin Pharmacol Ther* 2011; 3: 377-87.
- Wolf S, Barton D, Kottschade L, Grothey A, Loprinzi C. Chemotherapy-induced peripheral neuropathy: prevention and treatment strategies. *Eur J Cancer* 2008; 44: 1507-15.
- Verstappen CC, Koeppen S, Heimans JJ, Huijgens PC, Scheulen ME, Strumberg D, Kiburg B, Postma TJ. Dose-related vincristine-induced peripheral neuropathy with unexpected off-therapy worsening. *Neurology* 2005; 64: 1076-1077.
- Casanova-Molla J, Grau-Junyent JM, Morales M, Valls-Solé J. On the relationship between nociceptive evoked potentials and intraepidermal nerve fiber density in painful sensory polyneuropathies. *Pain* 2011; 152: 410-8.
- Gajos A, Kiełsiński W, Szadkowska I, Chmielowska E, Niewodniczy A, Bogucki A. Opis przypadku. Nabyte neuropatie obwodowe w przebiegu gammapatii monoklonalnych. *Neurologia i Neurochirurgia Polska* 2007; 41: 169-75.
- Chauvenet AR, Shashi V, Selsky C, Morgan E, Kurtzberg J, Bell B. Vincristine-induced neuropathy as the initial presentation of charcot-marie-tooth disease in acute lymphoblastic leukemia: a Pediatric Oncology Group study. *J Pediatr Hematol Oncol* 2003; 25: 316-20.
- Graf WD, Chance PF, Lensch MW, Eng LJ, Lipe HP, Bird TD. Severe vincristine neuropathy in Charcot-Marie-Tooth disease type 1A. *Cancer* 1996; 77: 1356-62.
- Bakshi N, Maselli RA, Gospe SM Jr, Ellis WG, McDonald C, Mandler RN. Fulminant demyelinating neuropathy mimicking cerebral death. *Muscle Nerve* 1997; 20: 1595-7.
- Orejuna-García AM, Pascual-Huerta J, Pérez-Melero A. Charcot-Marie-Tooth disease and vincristine. *J Am Podiatr Med Assoc* 2003; 93: 229-33.
- Goetz MP, Erlichman C, Windebank AJ, et al. Phase I and pharmacokinetic study of two different schedules of oxaliplatin, irinotecan, fluorouracil, and leucovorin in patients with solid tumors. *J Clin Oncol* 2003; 21: 3761-9.
- Gregg RW, Molepo JM, Monpetit VJ, Mikael NZ, Redmond D, Gadia M, Stewart DJ. Cisplatin neurotoxicity: the relationship between dosage, time, and platinum concentration in neurologic tissues, and morphologic evidence of toxicity. *J Clin Oncol* 1992; 10: 795-803.
- Scenci D, McKeage MJ, Galettis P, Hambley TW, Palmer BD, Baguley BC. Relationships between hydrophobicity, reactivity, accumulation and peripheral nerve toxicity of a series of platinum drugs. *Br J Cancer* 2000; 82: 966-72.
- Thompson SW, Davis LE, Kornfeld M, Hilgers RD, Standefer JC. Cisplatin neuropathy. Clinical, electrophysiologic, morphologic, and toxicologic studies. *Cancer* 1984; 54: 1269-75.
- Anzil AP, Blinzinger K, Herrlinger H. Fenestrated blood capillaries in rat cranio-spinal sensory ganglia. *Cell Tissue Res* 1976; 167: 563-7.
- Jacobs JM. Vascular permeability and neurotoxicity. *Environ Health Perspect* 1978; 26: 107-16.
- Olsson Y. Studies on vascular permeability in peripheral nerves. IV. Distribution of intravenously injected protein tracers in the peripheral nervous system of various species. *Acta Neuropathol* 1971; 17: 114-26.
- McDonald ES, Randon KR, Knight A, Windebank AJ. Cisplatin preferentially binds to DNA in dorsal root ganglion neurons in vitro and in vivo: a potential mechanism for neurotoxicity. *Neurobiol Dis* 2005; 18: 305-13.
- Ta LE, Espeset L, Podratz J, Windebank AJ. Neurotoxicity of oxaliplatin and cisplatin for dorsal root ganglion neurons correlates with platinum-DNA binding. *Neurotoxicology* 2006; 27: 992-1002.
- Gill JS, Windebank AJ. Cisplatin-induced apoptosis in rat dorsal root ganglion neurons is associated with attempted entry into the cell cycle. *J Clin Invest* 1998; 101: 2842-50.
- Podratz JL, Schlattau AW, Chen BK, Knight AM, Windebank AJ. Platinum adduct formation in mitochondrial DNA may underlie the phenomenon of coasting. *J Peripheral Nerv Syst* 2007; 12: 69.
- Eeles R, Tait DM, Peckham MJ. Lhermitte's sign as a complication of cisplatin-containing chemotherapy for testicular cancer. *Cancer Treat Rep* 1986; 70: 905-7.
- Krupar-Hansen A, Fugleholm K, Helweg-Larsen S, Hauge EN, Schmalbruch H, Trojaborg W, Krupar C. Examination of distal in-

- volvement in cisplatin-induced neuropathy in man. An electrophysiological and histological study with particular reference to touch receptor function. *Brain* 1993; 116: 1017-41.
32. Fu KK, Kai EF, Leung CK. Cisplatin neuropathy: a prospective clinical and electrophysiological study in Chinese patients with ovarian carcinoma. *J Clin Pharm Ther* 1995; 20: 167-72.
 33. McKeage MJ. Comparative adverse effect profiles of platinum drugs. *Drug Saf* 1995; 13: 228-44.
 34. Ozols RF, Ostchega Y, Myers CE, Young RC. High-dose cisplatin in hypertonic saline in refractory ovarian cancer. *J Clin Oncol* 1985; 3: 246-50.
 35. Walsh TJ, Clark AW, Parhad IM, Green WR. Neurotoxic effects of cisplatin therapy. *Arch Neurol* 1982; 39: 719-20.
 36. Mollman JE, Hogan WM, Glover DJ, McCluskey LF. Unusual presentation of cis-platinum neuropathy. *Neurology* 1988; 38: 488-90.
 37. Grunberg SM, Sonka S, Stevenson LL, Muggia FM. Progressive paresthesias after cessation of therapy with very high-dose cisplatin. *Cancer Chemother Pharmacol* 1989; 25: 62-4.
 38. Hansen RA, Gartlehner G, Powell GE, Sandler RS. Serious adverse events with infliximab: analysis of spontaneously reported adverse events. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2007; 5: 729-35.
 39. Gamelin E, Gamelin L, Bossi L, Quasthoff S. Clinical aspects and molecular basis of oxaliplatin neurotoxicity: current management and development of preventive measures. *Semin Oncol* 2002; 29: 21-33.
 40. Raymond E, Chaney SG, Taamma A, Cvitkovic E. Oxaliplatin: a review of preclinical and clinical studies. *Ann Oncol* 1998; 9: 1053-71.
 41. Grothey A. Oxaliplatin-safety profile: neurotoxicity. *Semin Oncol* 2003; 30: 5-13.
 42. Lehky TJ, Leonard GD, Wilson RH, Grem JL, Floeter MK. Oxaliplatin-induced neurotoxicity: acute hyperexcitability and chronic neuropathy. *Muscle Nerve* 2004; 29: 387-92.
 43. Kiernan MC, Krishnan AV. The pathophysiology of oxaliplatin-induced neurotoxicity. *Curr Med Chem* 2006; 13: 2901-7.
 44. Leonard GD, Wagner MR, Quinn MG, Grem JL. Severe disabling sensory-motor polyneuropathy during oxaliplatin-based chemotherapy. *Anticancer Drugs* 2004; 15: 733-5.
 45. International Collaborative Ovarian Neoplasm Group. Paclitaxel plus carboplatin versus standard chemotherapy with either single-agent carboplatin or cyclophosphamide, doxorubicin, and cisplatin in women with ovarian cancer: the ICON3 randomised trial. *Lancet* 2002; 360: 505-15.
 46. Voltz RD, Posner JB, Dalmau J, Graus F. Paraneoplastic encephalomyelitis: an update of the effects of the anti-Hu immune response on the nervous system and tumour. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1997; 63: 133-6.
 47. Graus F, Keime-Guibert F, Reñé R, Benyahia B, Ribalta T, Ascaso C, Escaramis G, Delattre JY. Anti-Hu-associated paraneoplastic encephalomyelitis: analysis of 200 patients. *Brain* 2001; 124: 1138-48.
 48. Bryl M, Ramlau R, Dyszkiewicz W. Postępowanie w zaawansowanych inwazyjnych grasiczakach – przegląd piśmiennictwa. *Współczesna Onkol* 2004; 8: 148-52.
 49. Albers J, Chaudhry V, Cavaletti G, Donehower R. Interventions for preventing neuropathy caused by cisplatin and related compounds. *Cochrane Database Syst Rev* 2007; CD005228.
 50. Paulson JC, McClure WO. Inhibition of axoplasmic transport by colchicine, podophyllotoxin, and vinblastine: an effect on microtubules. *Ann N Y Acad Sci* 1975; 253: 517-27.
 51. Jackson DV Jr, Castle MC, Poplack DG, Bender RA. Pharmacokinetics of vincristine in the cerebrospinal fluid of subhuman primates. *Cancer Res* 1980; 40: 722-4.
 52. Greig NH, Soncrant TT, Shetty HU, Momma S, Smith QR, Rapoport SI. Brain uptake and anticancer activities of vincristine and vinblastine are restricted by their low cerebrovascular permeability and binding to plasma constituents in rat. *Cancer Chemother Pharmacol* 1990; 26: 263-8.
 53. Schaumburg H. Vinca Alkaloids. In: *Experimental and Clinical Neurotoxicology*. 2nd ed. Schaumburg H, Spencer P (eds.). Oxford University Press, New York 2000; 1232-5.
 54. Pan YA, Misgeld T, Lichtman JW, Sanes JR. Effects of neurotoxic and neuroprotective agents on peripheral nerve regeneration assayed by time-lapse imaging in vivo. *J Neurosci* 2003; 23: 11479-88.
 55. Sahenk Z, Brady ST, Mendell JR. Studies on the pathogenesis of vincristine-induced neuropathy. *Muscle Nerve* 1987; 10: 80-4.
 56. Iqbal Z, Ochs S. Uptake of Vinca alkaloids into mammalian nerve and its subcellular components. *J Neurochem* 1980; 34: 59-68.
 57. Fazey B, Zifko U, Meryn S, Huber H, Grisold W, Dittrich C. Vinorelbine-induced neurotoxicity in patients with advanced breast cancer pretreated with paclitaxel – a phase II study. *Cancer Chemother Pharmacol* 1996; 39: 150-6.
 58. Burns BV, Shotton JC. Vocal fold palsy following vinca alkaloid treatment. *J Laryngol Otol* 1998; 112: 485-7.
 59. Sanderson PA, Kuwabara T, Cogan DG. Optic neuropathy presumably caused by vincristine therapy. *Am J Ophthalmol* 1976; 81: 146-50.
 60. Lugassy G, Shapira A. Sensorineural hearing loss associated with vincristine treatment. *Blut* 1990; 61: 320-1.
 61. Kalcioğlu MT, Kuku I, Kaya E, Oncel S, Aydogdu I. Bilateral hearing loss during vincristine therapy: a case report. *J Chemother* 2003; 15: 290-2.
 62. Low PA, Vernino S, Suarez G. Autonomic dysfunction in peripheral nerve disease. *Muscle Nerve* 2003; 27: 646-61.
 63. Hohneker JA. A summary of vinorelbine (Navelbine) safety data from North American clinical trials. *Semin Oncol* 1994; 21: 42-7.
 64. Curran MP, Plosker GL. Vinorelbine: a review of its use in elderly patients with advanced non-small cell lung cancer. *Drugs Aging* 2002; 19: 695-721.
 65. Moudgil SS, Riggs JE. Fulminant peripheral neuropathy with severe quadriplegia associated with vincristine therapy. *Ann Pharmacother* 2000; 34: 1136-8.
 66. Glantz MJ, Cole BF, Glantz LK, Cobb J, Mills P, Lekos A, Walters BC, Recht LD. Cerebrospinal fluid cytology in patients with cancer: minimizing false-negative results. *Cancer* 1998; 82: 733-9.
 67. Dworkin RH, O'Connor AB, Backonja M, et al. Pharmacologic management of neuropathic pain: evidence-based recommendations. *Pain* 2007; 132: 237-51.
 68. Finnerup NB, Sindrup SH, Jensen TS. The evidence for pharmacological treatment of neuropathic pain. *Pain* 2010; 150: 573-81.
 69. Dworkin RH, O'Connor AB, Audette J, et al. Recommendations for the pharmacological management of neuropathic pain: an overview and literature update. *Mayo Clin Proc* 2010; 85 (3 Suppl): S3-14.
 70. Dzierżanowski T, Ciałkowska-Rysz A. Neuropathic pain in palliative care patients. *Medycyna Paliatywna* 2010; 2: 57-66.
 71. Apfel S. Taxoids. In: *Experimental and Clinical Neurotoxicology*. 2nd ed. Schaumburg H, Spencer P (eds.). Oxford University Press, New York 2000; 1135-9.
 72. Postma TJ, Vermorken JB, Liefing AJ, Pinedo HM, Heimans JJ. Paclitaxel-induced neuropathy. *Ann Oncol* 1995; 6: 489-94.
 73. Hilkens PH, Verweij J, Vecht CJ, Stoter G, van den Bent MJ. Clinical characteristics of severe peripheral neuropathy induced by docetaxel (Taxotere). *Ann Oncol* 1997; 8: 187-90.
 74. Boillot A, Cordier A, Guerauld E, Julliot MC, Balvay P, Billerey C, Barale F (1989): A rare case of severe toxic peripheral neuropathy: poisoning by podophyllin. *Apropos of 1 case. J Toxicol Clin Exp* 1989; 9: 409-12.
 75. Rogalska A, Marczak A, Szwed M, Gajek A, Józwiak Z. Epitolony – nadzieja dla pacjentów niewrażliwych na leczenie taksanami. *Współczesna Onkol* 2010; 14: 205-10.
 76. Brat DJ, Windebank AJ, Brimijoin S. Emulsifier for intravenous cyclosporin inhibits neurite outgrowth, causes deficits in rapid axonal transport and leads to structural abnormalities in differentiating N1E115 neuroblastoma. *J Pharmacol Exp Ther* 1992; 261: 803-10.
 77. Bilińska M, Usnarska-Zubkiewicz L, Dmoszyńska A. Polineuropatia wywołana talidomidem i bortezomibem u chorych na szpiczaka mnogiego, możliwości leczenia bólu neuropatycznego. *Zalecenia Polskiej Grupy Szpiczakowej. Współczesna Onkol* 2008; 12: 441-6.
 78. Patel SR, Vadhan-Raj S, Papadopolous N, Plager C, Burgess MA, Hays C, Benjamin RS. High-dose ifosfamide in bone and soft tissue sarcomas: results of phase II and pilot studies – dose-response and schedule dependence. *J Clin Oncol* 1997; 15: 2378-84.
 79. Spivack SD. Drugs 5 years later: procarbazine. *Ann Intern Med* 1974; 81: 795-800.

80. Gutin PH, Levi JA, Wiernik PH, Walker MD. Treatment of malignant meningeal disease with intrathecal thioTEPA: a phase II study. *Cancer Treat Rep* 1977; 61: 885-7.
81. Martín Algarra S, Henriquez I, Rebollo J, Artieda J. Severe polyneuropathy and motor loss after intrathecal thiotepa combination chemotherapy: description of two cases. *Anticancer Drugs* 1990; 1: 33-5.
82. Cairncross G, Swinnen L, Bayer R, et al. Myeloablative chemotherapy for recurrent aggressive oligodendroglioma. *Neuro Oncol* 2000; 2: 114-9.
83. Cho ES. Toxic effects of adriamycin on the ganglia of the peripheral nervous system: a neuropathological study. *J Neuropathol Exp Neurol* 1977; 36: 907-15.
84. Bigotte L, Olsson Y. Retrograde transport of doxorubicin (adriamycin) in peripheral nerves of mice. *Neurosci Lett* 1982; 32: 217-21.
85. Koh S, Nelson MD Jr, Kovanlikaya A, Chen LS. Anterior lumbosacral radiculopathy after intrathecal methotrexate treatment. *Pediatr Neurol* 1999; 21: 576-8.
86. Moore BE, Somers NP, Smith TW. Methotrexate-related non-necrotizing multifocal axonopathy detected by beta-amyloid precursor protein immunohistochemistry. *Arch Pathol Lab Med* 2002; 126: 79-81.
87. Boogerd W, Moffie D, Smets LA. Early blindness and coma during intrathecal chemotherapy for meningeal carcinomatosis. *Cancer* 1990; 65: 452-7.
88. Harila-Saari AH, Huuskonen UE, Tolonen U, Vainionpää LK, Lanning BM. Motor nervous pathway function is impaired after treatment of childhood acute lymphoblastic leukemia: a study with motor evoked potentials. *Med Pediatr Oncol* 2001; 36: 345-51.
89. Ionasescu VV. Charcot-Marie-Tooth neuropathies: from clinical description to molecular genetics. *Muscle Nerve* 1995; 18: 267-75.
90. Shibutani M, Okeda R, Hori A, Schipper H. Methotrexate-related multifocal axonopathy. Report of an autopsy case. *Acta Neuropathol* 1989; 79: 333-5.
91. Weiss S, Kahn Y. Intrathecal methotrexate causing paraplegia in a middle-aged woman. *Acta Haematol* 1978; 60: 59-61.
92. Kornblau SM, Cortes-Franco J, Estey E. Neurotoxicity associated with fludarabine and cytosine arabinoside chemotherapy for acute leukemia and myelodysplasia. *Leukemia* 1993; 7: 378-83.
93. Russell JA, Powles RL. Letter: neuropathy due to cytosine arabinoside. *Br Med J* 1974; 4: 652-3.
94. Cheson BD, Vena DA, Foss FM, Sorensen JM. Neurotoxicity of purine analogs: a review. *J Clin Oncol* 1994; 12: 2216-28.
95. Dormann AJ, Grünewald T, Wigglinghaus B, Huchzermeyer H. Gemcitabine-associated autonomic neuropathy. *Lancet* 1998; 351: 644.
96. Colomer R, Llombart-Cussac A, Lluch A, et al. Biweekly paclitaxel plus gemcitabine in advanced breast cancer: phase II trial and predictive value of HER2 extracellular domain. *Ann Oncol* 2004; 15: 201-6.
97. Allegra CJ, Grem JL. Antimetabolites. In: *Cancer Principles and Practice in Oncology*. 5th ed. De Vita V, Hellman S, Rosenberg SA (eds). Lippincott-Raven, Philadelphia 1997; 432-52.
98. Moertel CG, Fleming TR, Macdonald JS, et al. Levamisole and fluorouracil for adjuvant therapy of resected colon carcinoma. *N Engl J Med* 1990; 322: 352-8.
99. Stein ME, Drumea K, Yarnitsky D, Benny A, Tzuk-Shina T. A rare event of 5-fluorouracil-associated peripheral neuropathy: a report of two patients. *Am J Clin Oncol* 1998; 21: 248-9.
100. Saif MW, Wilson RH, Harold N, Keith B, Dougherty DS, Grem JL. Peripheral neuropathy associated with weekly oral 5-fluorouracil, leucovorin and eniluracil. *Anticancer Drugs* 2001; 12: 525-31.
101. Hamilton S. Hand-foot syndrome. 2005; http://www.chemocare.com/managing/handfoot_syndrome.asp
102. Nagore E, Insa A, Sanmartín O. Antineoplastic therapy-induced palmar plantar erythrodysesthesia ("hand-foot") syndrome. Incidence, recognition and management. *Am J Clin Dermatol* 2000; 1: 225-34.
103. Russell JW, Gill JS, Sorenson EJ, Schultz DA, Windebank AJ. Suramin-induced neuropathy in an animal model. *J Neurol Sci* 2001; 192: 71-80.
104. Chaudhry V, Eisenberger MA, Sinibaldi VJ, Sheikh K, Griffin JW, Cornblath DR. A prospective study of suramin-induced peripheral neuropathy. *Brain* 1996; 119: 2039-52.
105. Hussein MA. Lenalidomide: patient management strategies. *Semin Hematol* 2005; 42: 22-5.
106. Hansen RA, Gartlehner G, Powell GE, Sandler RS. Serious adverse events with infliximab: analysis of spontaneously reported adverse events. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2007; 5: 729-35.
107. Robertson MJ, Kahl BS, Vose JM, et al. Phase II study of enzastaurin, a protein kinase C beta inhibitor, in patients with relapsed or refractory diffuse large B-cell lymphoma. *J Clin Oncol* 2007; 25: 1741-6.

Adres do korespondencji

Krzysztof Brzeziński
 Poradnia Leczenia Bólu
 Instytut Medycyny Wsi w Lublinie
 ul. Jaczewskiego 2
 20-090 Lublin
 tel. 605 228 412
 e-mail: k.brzezinski@op.pl

Submitted: 14.01.2012

Accepted: 15.02.2012