

Μελέτη των Επιπτώσεων της Νευροτοξικότητας Γυναικών που υποβάλλονται σε Χημειοθεραπεία με Ταξάνες

Δημήτριος Παπαγεωργίου,¹ Δημήτριος Αναστασόπουλος,²
Δημήτριος Μπαφαλούκος,³ Νικόλαος Μαλάμος,⁴
Χρυσούλα Λεμονίδου,⁵ Ελισάβετ Πατηράκη⁶

Neurotoxicity in Women receiving Chemotherapy

Abstract at the end of the article

¹Νοσηλεύτρια ΠΕ, MSc, PhD, Υπεύθυνος
Ογκολογικού Τμήματος, «Ευρωκλινική Αθηνών»,
Αθήνα

²Καθηγήτρια, Τμήμα Νοσηλευτικής, Εθνικό
και Καποδιστριακό Πανεπιστήμιο Αθηνών, Αθήνα

³Διευθυντής Α΄ Ογκολογικής Κλινικής,
Νοσοκομείο "Metropolitan", Πειραιάς

⁴Διευθυντής Ογκολογικής-Γυναικολογικής
Κλινικής, Νοσοκομείο «Ελενα», Αθήνα

⁵Καθηγήτρια, Τμήμα Νοσηλευτικής, Εθνικό
και Καποδιστριακό Πανεπιστήμιο Αθηνών, Αθήνα

⁶Αναπληρώτρια Καθηγήτρια, Τμήμα
Νοσηλευτικής, Εθνικό και Καποδιστριακό
Πανεπιστήμιο Αθηνών, Αθήνα

Εθνικό και Καποδιστριακό
Πανεπιστήμιο Αθηνών

Υποβλήθηκε: 6.6.2010

Επανυποβλήθηκε: 7.9.2010

Εγκρίθηκε: 24.5.2011

Υπεύθυνος αλληλογραφίας:

Δημήτριος Παπαγεωργίου

Σκουφά 2

122 43 Αιγάλεω

Τηλ.: 211 72 08 242

e-mail: dimpapa75@yahoo.gr

Εισαγωγή: Η νευροτοξικότητα ως ανεπιθύμητη ενέργεια εμφανίζεται συχνά σε ασθενείς που λαμβάνουν χημειοθεραπευτικά φάρμακα και σχετίζεται με την αθροιστική δόση, την ένταση της δόσης, τη χρησιμοποίηση ή μη αυξητικών παραγόντων και τα προηγούμενα σχήματα χημειοθεραπείας. Συγκρινόμενη με άλλα συμπτώματα δεν έχει μελετηθεί και δεν έχει διερευνηθεί σε ικανοποιητικό βαθμό από τους επιστήμονες υγείας. **Σκοπός:** Η μελέτη των επιπτώσεων της νευροτοξικότητας σε ασθενείς που υποβάλλονταν σε χημειοθεραπεία. **Υλικό και Μέθοδος:** Μελετήθηκαν 35 γυναίκες ασθενείς με ιστολογικά διαπιστωμένο καρκίνο (27 γυναίκες με πορογενές διηθητικό καρκίνο μαστού και 8 με καρκίνο ωοθηκών). Οι γυναίκες έλαβαν χημειοθεραπεία με ταξάνες (πακλιταξέλη ή ντοσεταξέλη), είτε ως μονοθεραπεία είτε σε συνδυασμό με άλλες χημειοθεραπευτικές ουσίες και αξιολογήθηκαν σε δύο χρονικές στιγμές, στην έναρξη της χημειοθεραπείας και μετά από την ολοκλήρωση του σχήματος. Η αξιολόγησή τους περιελάμβανε τη μέτρηση της εν τω βάθει παλαισθησίας, τη μυϊκή δύναμη, την περιφερική νευροπάθεια, καθώς και την επίδραση της νευροπάθειας σε συγκεκριμένες διαστάσεις της ποιότητας ζωής. **Αποτελέσματα:** Η μυϊκή ισχύς των ασθενών που έλαβαν πακλιταξέλη και ντοσεταξέλη δεν επηρεάστηκε. Η νευροπάθεια ήταν συμμετρική για τα άνω και τα κάτω άκρα. Στο τέλος της θεραπείας βρέθηκε στατιστικά σημαντική ($p < 0,05$) μείωση της παλαισθησίας, με τα μεγαλύτερα ποσοστά στην ομάδα των ασθενών που αντιμετωπίστηκαν με πακλιταξέλη. Η σωματική λειτουργικότητα επηρεάστηκε σημαντικά στην ομάδα των ασθενών που έλαβαν πακλιταξέλη, ενώ η επιτέλεση ρόλων επηρεάστηκε σημαντικά και στις δύο ομάδες ασθενών. Η εκτίμηση της περιφερικής νευροπάθειας ανέδειξε στατιστικά σημαντική διαφορά ($p < 0,05$) και στις δύο ομάδες ασθενών. **Συμπεράσματα:** Τα ευρήματα της μελέτης επιβεβαιώνουν τη σοβαρότητα της εμφάνισης νευροτοξικότητας σε ασθενείς που έλαβαν χημειοθεραπεία με ταξάνες και αναδεικνύει τις δυσμενείς επιπτώσεις της

σε λειτουργίες καθημερινής αυτοεξυπηρέτησης των ασθενών καθώς επιδεινώνουν σημαντικά την ποιότητα ζωής τους. Το συγκεκριμένο εργαλείο θα μπορεί να συμβάλλει στην ολοκληρωμένη αξιολόγηση της περιφερικής νευροπάθειας ασθενών που υποβάλλονται σε χημειοθεραπεία.

Λέξεις ευρετηρίου: Νευροτοξικότητα, περιφερική νευροπάθεια, ποιότητα ζωής, χημειοθεραπεία

Εισαγωγή

Ο καρκίνος συνεχίζει να προβάλλει σημαντικές προκλήσεις για τους επιστήμονες υγείας, τους χρηματοδότες υγείας, αλλά και ολόκληρη την κοινωνία. Η σύγχρονη θεραπευτική αντιμετώπιση των κακοήθων νεοπλασμάτων περιλαμβάνει μεμονωμένα ή σε συνδυασμό, τη χειρουργική θεραπεία, την ακτινοθεραπεία, τη χημειοθεραπεία και τη βιοθεραπεία. Η χημειοθεραπεία αφορά στη χορήγηση κυτταροστατικών ουσιών, που παρεμβαίνουν στον πολλαπλασιασμό και στην ανάπτυξη των κυττάρων και οι ανεπιθύμητες ενέργειές της έχουν μελετηθεί ιδιαίτερα, λόγω της συχνότητας εμφάνισης, της σοβαρότητας και της επίπτωσής τους στην ποιότητα ζωής των ασθενών.^{1,2}

Η νευροτοξικότητα ορίζεται ως η διαταραχή στη δομή και τη λειτουργία των περιφερικών κινητικών, αισθητικών και αυτόνομων νευρών.³ Εμφανίζεται συχνά σε ασθενείς που λαμβάνουν χημειοθεραπευτικά φάρμακα και σχετίζεται με την αθροιστική δόση, την ένταση της δόσης, τη χρησιμοποίηση ή μη αυξητικών παραγόντων, καθώς και τα προηγούμενα σχήματα χημειοθεραπείας.

Ως ανεπιθύμητη ενέργεια της χημειοθεραπείας, συγγκρινόμενη με άλλα συμπτώματα, δεν έχει μελετηθεί και διερευνηθεί σε ικανοποιητικό βαθμό από τους επιστήμονες υγείας. Η πραγματική συχνότητα εμφάνισής της δεν είναι απόλυτα ακριβής. Μελέτες αναφέρουν ότι εμφανίζεται περίπου σε ποσοστό 10–20% των περιπτώσεων ασθενών με καρκίνο.⁴ Στο παρελθόν, αντιμετωπιζόταν ως ανεπιθύμητη ενέργεια «δευτέρας διαλογής», αφού δεν απειλεί ουσιαστικά τη ζωή και τους βιολογικούς δείκτες των ασθενών, γεγονός που ισχύει για άλλες ανεπιθύμητες ενέργειες, όπως για παράδειγμα η αναιμία, η ουδετεροπενία και η θρομβοπενία. Μετά από την ανακάλυψη όμως των αυξητικών παραγόντων (ερυθροποιητίνη, παράγοντας διέγερσης αποικίων των κοκκιοκυττάρων, GCSF), η νευροτοξικότητα αναγνωρίζεται πλέον ως μια σοβαρή και ιδιαίτερα επιβαρυντική για τον ασθενή ανεπιθύμητη ενέργεια, που επιδρά σε μεγάλο βαθμό στην ποιότητα της ζωής του.⁵ Μόλις πρόσφατα έχουν δημιουργηθεί εξειδικευμένες κλίμακες με προσανατολισμό στη νευροτοξικότητα και έχουν αρχίσει να εμφανίζονται μελέτες επίπτωσης της

νευροτοξικότητας στην ποιότητα ζωής των ασθενών που λαμβάνουν χημειοθεραπεία.^{6–8}

Οι νοσηλευτές αν και είναι οι αποδέκτες των παραπόνων και των συμπτωμάτων των ασθενών, δεν έχουν ασχοληθεί ιδιαίτερα με τη μελέτη της επίπτωσης της περιφερικής νευροπάθειας από τη χημειοθεραπεία στη ζωή των ασθενών και δεν έχει δημιουργηθεί ένα αξιόπιστο, διεθνώς αποδεκτό, εργαλείο για την ολοκληρωμένη αξιολόγησή της στην κλινική πρακτική. Ωστόσο, τα τελευταία χρόνια παρατηρείται μια στροφή όλων των οργανισμών Νοσηλευτικής Ογκολογίας (ONS, EONS) προς την πρόληψη, την αναγνώριση και την αντιμετώπιση της νευροτοξικότητας, με ιδιαίτερο ενδιαφέρον στην εκπαίδευση των ασθενών.⁹ Έχει ήδη αρχίσει η έκδοση ειδικών εντύπων, με κατευθυντήριες οδηγίες προς όλους τους ογκολογικούς ασθενείς που πρόκειται να λάβουν νευροτοξικούς χημειοθεραπευτικούς παράγοντες, καθώς και τους ασθενείς που έχουν προδιάθεση να εμφανίσουν περιφερική νευροπάθεια (άτομα με διαβήτη, HIV κ.ά.).

Οι ταξάνες, εκτός από την πλατίνη και τα αλκαλοειδή της Vinca, είναι από τα ευρέως χρησιμοποιούμενα χημειοθεραπευτικά φάρμακα που έχουν συσχετιστεί με περιφερική νευροπάθεια, η οποία καθορίζεται από την αθροιστική δόση του χημειοθεραπευτικού φαρμάκου, καθώς και από τον πιθανό συνδυασμό του με κάποια άλλα.^{5,10,11} Για το λόγο αυτόν, στη συγκεκριμένη μελέτη χρησιμοποιήθηκε δείγμα ασθενών που πάσχουν από καρκίνο του μαστού και καρκίνο των ωθηκών, για τους οποίους υπάρχει ένδειξη για χρήση ταξανών.¹²

Είναι η πρώτη μελέτη σε ελληνικό πληθυσμό, στην οποία εκτιμήθηκε προοπτικά η νευροτοξικότητα από χημειοθεραπεία και διερευνήθηκε η σχέση της, με επιμέρους διαστάσεις της ποιότητας ζωής των ασθενών με καρκίνο.

Σκοπός

Σκοπός της παρούσας μελέτης ήταν η διερεύνηση των επιπτώσεων της νευροτοξικότητας που σχετίζεται με τη χορήγηση ταξανών σε γυναίκες με πρωτοπαθές καρκίνο του μαστού και καρκίνο των ωθηκών.

Επιμέρους σκοποί

- Η επικεντρωμένη αξιολόγηση της σχετιζόμενης με τη χορήγηση ταξανών νευροτοξικότητας σε ασθενείς με πρωτοπαθές καρκίνο μαστού και καρκίνο ωοθηκών:
 - Η διερεύνηση της μεταβολής της αντικειμενικής αξιολόγησης της μυϊκής ισχύος και της εν τω βάθει αισθητικότητας των ασθενών κατά τη διάρκεια της χημειοθεραπείας.
 - Η διερεύνηση των δεικτών της σωματικής λειτουργικότητας, της επιτέλεσης ρόλων ως επιπτώσεις της περιφερικής νευροπάθειας, όπως κατηγοριοποιούνται στη χρησιμοποιηθείσα κλίμακα.
- Η σύγκριση των επιπτώσεων της οφειλόμενης σε χημειοθεραπεία νευροτοξικότητας μεταξύ των ασθενών που ελάμβαναν πακλιταξέλη και ντοσεταξέλη.

Μέθοδος

Η παρούσα περιγραφική με συγχρονική συγκριτική μελέτη εκπονήθηκε σε Τμήμα Βραχείας Νοσηλείας Περιφερειακού Γενικού Νοσοκομείου της Αθήνας. Αρχικά, προσεγγίστηκαν 50 γυναίκες ασθενείς με ιστολογικά τεκμηριωμένο καρκίνο είτε γυναικολογικό είτε καρκίνο του μαστού, αλλά η έρευνα ολοκληρώθηκε με δείγμα 35 ασθενών. Οι 15 ασθενείς δε συμπεριλήφθηκαν στην ανάλυση των δεδομένων της μελέτης, επειδή τμήμα αυτών χάθηκε κατά τη διάρκεια της μελέτης, είτε γιατί η ασθενής άλλαξε άμεσα νοσοκομείο, είτε επειδή μετακόμισε σε άλλη πόλη. Στις 35 ασθενείς χορηγήθηκε χημειοθεραπεία με ταξάνες. Ειδικότερα, στη χημειοθεραπευτική αγωγή συμπεριλήφθηκε είτε ντοσεταξέλη ως μονοθεραπεία ή σε συνδυασμό με άλλους χημειοθεραπευτικούς παράγοντες, είτε πακλιταξέλη ως μονοθεραπεία ή σε συνδυασμό με άλλους χημειοθεραπευτικούς παράγοντες.

Δείγμα της μελέτης

Από τις 35 γυναίκες ασθενείς, οι 27 είχαν διαπιστωμένο πορογενές διηθητικό καρκίνο του μαστού ενώ οι υπόλοιπες 8 ασθενείς έπασχαν από καρκίνο των ωοθηκών. Κατά την αρχική εκτίμηση, όλες οι ασθενείς υποβλήθηκαν σε λεπτομερή κλινική εξέταση, κατόπιν λήψης ενός πλήρους ιστορικού.

Κριτήρια επιλογής δείγματος

- Οι ασθενείς είχαν ιστολογικά τεκμηριωμένο καρκίνο
- Ήταν ελεύθερες μεταστατικής νόσου
- Δεν είχαν υποβληθεί προηγούμενα σε χημειοθεραπεία με πλατίνα, αλκαλοειδή της Vinca, άλλη ταξάνη
- Δεν είχαν σακχαρώδη διαβήτη ή γνωστή νευροπάθεια
- Ήταν σε θέση να συμπληρώσουν το ερωτηματολό-

γιο της μελέτης (αποκλείστηκαν ασθενείς με ψυχικά νοσήματα).

Στο μελετηθέντα πληθυσμό των 35 ασθενών, οι 20 έλαβαν ντοσεταξέλη ενώ οι υπόλοιπες 15 ασθενείς έλαβαν πακλιταξέλη.

Διαδικασία συλλογής των δεδομένων

Η συλλογή των δεδομένων του δείγματος έγινε με προσωπική συνέντευξη του πρώτου συγγραφέα στις ασθενείς που προσέρχονταν για χημειοθεραπεία, στη μονάδα βραχείας νοσηλείας του νοσοκομείου. Είναι σημαντικό να τονιστεί, ότι πριν από τη συνέντευξη, μετά την προφορική λήψη άδειας συμμετοχής στη μελέτη των ασθενών, γινόταν έλεγχος του ιατρικού φακέλου της ασθενούς, προκειμένου να ληφθούν επιπλέον στοιχεία που αφορούσαν στο ιστορικό της ασθενούς, σε απαντήσεις ιστολογικών εξετάσεων, σε ημερομηνίες θεραπειών και είδος-δόσεις χημειοθεραπευτικών φαρμάκων.

Η επικεντρωμένη νοσηλευτική αξιολόγηση πραγματοποιήθηκε με τη συλλογή υποκειμενικών δεδομένων, με τη συμπλήρωση ερωτηματολογίου, που εκτιμούσε τις επιπτώσεις της νευροτοξικότητας στη σωματική λειτουργικότητα και την επιτέλεση ρόλων, που αποτελούν διαστάσεις της ποιότητας ζωής, καθώς και αντικειμενικών δεδομένων, κλινική εξέταση της μυϊκής ισχύος και της εν τω βάθει αισθητικότητας (παλλαιοθησία, αίσθηση δονήσεων).

Χρησιμοποιήθηκαν δεδομένα από δύο μετρήσεις: Η πρώτη μέτρηση καταγράφηκε ως T₀: Μετά το πέρας του 1ου κύκλου χημειοθεραπείας και η δεύτερη ως T₁: Μετά το πέρας του βου κύκλου χημειοθεραπείας.

Τα ερωτηματολόγια συμπληρώθηκαν από τον ερευνητή, αφού προηγουμένως ενημερώθηκαν οι ασθενείς για το σκοπό και τη φύση της έρευνας. Για τη διεξαγωγή της έρευνας προηγήθηκε άδεια από την Επιστημονική Επιτροπή του Νοσοκομείου και υπήρχε σύμφωνη γνώμη του Διευθυντή της Κλινικής.

Εργαλεία μέτρησης

α. Ερωτηματολόγιο «Εκτίμησης Σωματικής Λειτουργικότητας και Περιφερικής Νευροπάθειας» των Lois Almadrones et al

Από τη μελέτη της βιβλιογραφίας ανευρέθηκαν τρία ερωτηματολόγια, τα οποία αξιολογούσαν τη νευροτοξικότητα σε σχέση με συγκεκριμένους τομείς της ποιότητας ζωής. Επιλέχθηκε το συγκεκριμένο, επειδή ήταν απλό και σαφές, προσιτό και εύκολο για κλινική νοσηλευτική πρακτική, κατανοητό, μη χρονοβόρο και επίπονο, ώστε να μπορεί να απαντηθεί από τις ήδη καταπονημένες ασθενείς και εκτιμούσε τη σωματική λειτουργικότητα, την επιτέλεση

ρόλων και την περιφερική νευροπάθεια, χρησιμοποιώντας την άποψη και την εμπειρία του ασθενούς.

Η πραγματοποίηση της προσωπικής συνέντευξης του ερευνητή προς τις ασθενείς στηρίχθηκε στο συγκεκριμένο πλήρες ερωτηματολόγιο, μέσα από το οποίο θα πραγματοποιηίτο και η αξιολόγηση του δείγματος.

Το ερωτηματολόγιο αποτελείται από 23 ερωτήσεις, ελέγχει δύο παραμέτρους σε σχέση με τις επιπτώσεις της νευροτοξικότητας στη ζωή της ασθενούς: (α) *Τη σωματική λειτουργικότητα* (ερωτήσεις 1–8), (β) *την επίτευξη ρόλων* (ερωτήσεις 9–12) και (γ) *αξιολογεί την περιφερική νευροπάθεια* (ερωτήσεις 13–23).

Η *σωματική λειτουργικότητα* περιλαμβάνει ερωτήματα σχετικά με το αν χρειάζονται οι ασθενείς βοήθεια για τη σίτιση, την ένδυση, την ατομική υγιεινή. Επίσης, αν παραμένουν στο σπίτι τη μεγαλύτερη διάρκεια της ημέρας, αν παραμένουν σε κρεβάτι ή καρέκλα, αν μπορούν να βαδίσουν μικρή απόσταση χωρίς πρόβλημα ή ακόμη να κάνουν μια βόλτα ή να ανέβουν ένα σκαλί ή σκαλιά. Τέλος, ερωτήθηκαν αν έχουν πρόβλημα στο να σκύβουν, να σηκώνονται, να λυγίζουν.

Η *επίτευξη ρόλων* αναφέρεται στο κατά πόσο η κατάσταση των ασθενών τις εμποδίζει να εργάζονται, να εκτελούν καθημερινές δραστηριότητες στο σπίτι και σε ποιο βαθμό.

Η *περιφερική νευροπάθεια* αξιολογείται με ερωτήσεις σχετικές με τα προβλήματα που αντιμετωπίζουν οι ασθενείς ως προς το να κουμπώνουν ένα κουμπί, να νιώθουν τα χέρια ή τα πόδια τους σφικτά και άκαμπτα, να αισθάνονται αδέξιος, να έχουν δυσκολία να χρησιμοποιούν τα χέρια ή τα πόδια τους ελεύθερα, καθώς και προβλήματα ως προς την ικανότητά τους να αντιλαμβάνονται το σχήμα ενός αντικειμένου, όταν το κρατούν στα χέρια τους. Επίπλέον, ερωτήσεις τίθενται προς τις ασθενείς σχετικά με το αν παρουσιάζουν παραισθησίες (μυρμήγκιασμα) και αιμωδίες (μούδιασμα) στα άνω ή κάτω άκρα.

Το ερωτηματολόγιο αυτό μεταφράστηκε από την αγγλική στην ελληνική γλώσσα από δύο Έλληνες ειδικούς μεταφραστές στο αντικείμενο των επιστημών υγείας, οι οποίοι έχουν άριστη γνώση της αγγλικής γλώσσας και μετέφρασαν ο ένας ανεξάρτητα από τον άλλο. Υπήρχαν ελάχιστες διαφορές, οπότε με τη συνεργασία των δύο μεταφραστών διαμορφώθηκε η αρχική ελληνική έκδοση του ερωτηματολογίου.

Η έκδοση αυτή, στη συνέχεια, δόθηκε σε έναν επαγγελματία μεταφραστή –ο οποίος δεν είχε γνώση της αγγλικής έκδοσης του ερωτηματολογίου– που το μετέφρασε στην αγγλική γλώσσα (αντίστροφη μετάφραση). Η σύγκριση των αποτελεσμάτων της παραπάνω διαδικασίας δεν έδειξε διαφορές μεταξύ των δύο κειμένων, κι έτσι διαμορφώθηκε η τελική έκδοση του ελληνικού ερωτηματολογίου.

Τέλος, ως μέτρο εσωτερικής συνοχής του ερωτηματολογίου χρησιμοποιήθηκε ο συντελεστής Cronbach's alpha. Η τιμή του συντελεστή Cronbach's alpha για κάθε παράγοντα του ερωτηματολογίου κρίθηκε ιδιαίτερα ικανοποιητική. Συγκεκριμένα, για τον παράγοντα «παλλαισθησία (διαπασών)» ήταν 0,88, για τον παράγοντα «σωματική λειτουργικότητα» ήταν 0,71, για τον παράγοντα «επίτευξη ρόλων» ήταν 0,91 και, τέλος, για τον παράγοντα «περιφερική νευροπάθεια» ήταν 0,81.

β. Κλινική εξέταση μυϊκής ισχύος – εν τω βάθει αισθητικότητας

Η εξέταση της μυϊκής ισχύος αφορά κυρίως σε συγκεκριμένους μυς, αλλά στην κλινική πράξη η εξέταση της ισχύος, συνήθως αφορά σε κινήσεις. Η κλινική εξέταση περιελάμβανε τα άνω και τα κάτω άκρα. Στα άνω άκρα, η εξέταση περιελάμβανε την κάμψη και την έκταση του καρπού και των δακτύλων, ενώ στα κάτω άκρα περιελάμβανε την κάμψη (πελματιαία) και την έκταση (ραχιαία) του άκρου ποδός.

Η ισχύς των διαφόρων μυών εκφράστηκε ποσοτικά με τη χρησιμοποίηση της κλίμακας του Medical Research Council (MRC) της Βρετανίας, η οποία έχει και την ευρύτερη εφαρμογή. Η κλίμακα αυτή αναφέρεται στη μέγιστη ισχύ που επιτεύχθηκε, ανεξαρτήτως διάρκειας. Η διαβάθμιση είναι από 0–5. Η βαθμολόγηση έγινε ως εξής:

- 5: Πλήρης μυϊκή ισχύς
- 4: Μέτρια ελάττωση της μυϊκής ισχύος
- 3: Υπερνίκηση της βαρύτητας
- 2: Μη υπερνίκηση της βαρύτητας
- 1: Ορατή σύσπαση του μυός
- 0: Απουσία δυνατότητας κίνησης ή ορατής σύσπασης του μυός.

Η εν τω βάθει αισθητικότητα (παλλαισθησία) μετρήθηκε με τη βοήθεια ενός ειδικού διαπασών βραδείας συχνότητας (64 Hz). Στο διαπασών υπάρχει μια διαβάθμιση από 0–8/8. Στο 0 δεν υπάρχει αντίληψη της δόνησης, ενώ στα 8/8 υπάρχει πλήρης αντίληψη της δόνησης.

Η μέτρηση έγινε στους δύο δείκτες των άνω άκρων και στα δύο μεγάλα δάκτυλα των κάτω άκρων. Όπως προαναφέρθηκε, η μέτρηση της παλλαισθησίας πραγματοποιήθηκε σε δύο χρονικές περιόδους T₀ και T₁.

Στατιστική ανάλυση

Για τη στατιστική ανάλυση της έρευνας χρησιμοποιήθηκε το στατιστικό πρόγραμμα για τις κοινωνικές επιστήμες Statistical Package for Social Sciences (SPSS), v. 15.

Η αξιολόγηση της νευροτοξικότητας που σχετίζεται με τη χορήγηση ταξανών σε ασθενείς με καρκίνο μαστού ή

καρκίνο ωοθηκών, καθώς και η διερεύνηση της επίπτωσης της νευροτοξικότητας στη ζωή των ασθενών, μελετήθηκαν σε δύο χρονικές περιόδους T₀ και T₁ (μετά το πέρας του 1ου κύκλου χημειοθεραπείας και μετά το τέλος του βου κύκλου χημειοθεραπείας).

Όλες οι παράμετροι σημειώθηκαν σύμφωνα με το ερωτηματολόγιο και με βάση συγκεκριμένη κλίμακα, που χρησιμοποιήθηκε για την κατηγοριοποίηση των δεδομένων.

Για τον έλεγχο κανονικότητας χρησιμοποιήθηκε το one-sample Kolmogorov-Smirnov test, τόσο για το δείγμα των ασθενών που έλαβαν ντοσεταξέλη, όσο και για τις ασθενείς που έλαβαν πακλιταξέλη. Από τα αποτελέσματα της δοκιμασίας one-sample Kolmogorov-Smirnov διαπιστώθηκε ότι για κάποιες μεταβλητές η τιμή p ήταν <0,05, γεγονός που σημαίνει ότι τα συγκεκριμένα δεδομένα δεν ακολουθούσαν την κανονική κατανομή. Οι συμβολισμοί των μεταβλητών, στην απεικόνιση της δοκιμής one-sample Kolmogorov-Smirnov, περιλαμβάνουν τη μυσική ισχύ, την παλλαισθησία, η μέτρηση της οποίας έγινε με διαπασών, τη σωματική λειτουργικότητα, την επιτέλεση ρόλων και την περιφερική νευροπάθεια, αντίστοιχα. Όλες αυτές οι παράμετροι ελέγχονταν ως προς την κανονικότητα και στις δύο περιόδους T₀ και T₁.

Επομένως, εφόσον τα δεδομένα στο σύνολό τους δεν ακολουθούσαν την κανονική κατανομή, για την επίτευξη ομοιομορφίας αλλά και ακρίβειας της στατιστικής ανάλυσης, έγινε χρήση μη παραμετρικών στατιστικών μεθόδων. Αναλυτικότερα, οι μη παραμετρικές τεχνικές χρησιμοποιούνται όταν οι υποκείμενοι πληθυσμοί δεν ακολουθούν την κανονική κατανομή, καθώς και για δεδομένα διατεταγμένης κλίμακας. Για δεδομένα διατεταγμένης κλίμακας, ο υπολογισμός των μέσων τιμών και της τυπικής απόκλισης δεν έχει νόημα, με συνέπεια οι παραμετρικοί έλεγχοι να είναι τελειώς ακατάλληλοι για αυτά τα δεδομένα. Στη συγκεκριμένη περίπτωση, χρησιμοποιήθηκε ο μη παραμετρικός έλεγχος Wilcoxon Signed Ranks test, καθώς και ο Mann-Whitney test. Επίσης, χρησιμοποιήθηκε ο στατιστικός έλεγχος Marginal Homogeneity test για τη στατιστική ανάλυση των παραμέτρων που αποτελούσαν εξαρτημένα δείγματα και, πιο συγκεκριμένα, όταν γινόταν αναφορά στις ίδιες μεταβλητές, η επεξεργασία των οποίων όμως διενεργήθηκε σε διαφορετικές χρονικές περιόδους.

Αποτελέσματα

Δημογραφικά στοιχεία των ασθενών που έλαβαν ντοσεταξέλη και πακλιταξέλη

Από τις 20 γυναίκες που έλαβαν ντοσεταξέλη, οι 16 έλαβαν ντοσεταξέλη μέσα σε συνδυασμό χημειοθεραπευ-

τικού σχήματος είτε με φαρμορουμπικίνη, γεμισιταμπίνη, καρβοπλατίνη ή τραστουζουμάμπη, ενώ οι υπόλοιπες 4 έλαβαν ντοσεταξέλη ως μονοθεραπεία. Το μεγαλύτερο ποσοστό γυναικών ήταν ηλικίας 50–59 ετών, ήταν έγγαμες και είχαν δύο παιδιά. Το μεγαλύτερο ποσοστό αυτών (50%) ασχολούνταν με οικιακά.

Από τις 15 ασθενείς που έλαβαν χημειοθεραπεία με πακλιταξέλη, στις 9 η χορήγηση χημειοθεραπείας έγινε σε συνδυασμό χημειοθεραπευτικού σχήματος πακλιταξέλης είτε με καρβοπλατίνη είτε με φαρμορουμπικίνη, ενώ στις υπόλοιπες 6 η χορήγηση πακλιταξέλης ήταν μονοθεραπεία. Το μεγαλύτερο ποσοστό (40%) ήταν ηλικίας 50–59 ετών, ήταν έγγαμες και είχαν δύο παιδιά. Το μεγαλύτερο ποσοστό και των συγκεκριμένων ασθενών ασχολούνταν με οικιακά (53,3%). Τα δημογραφικά και τα ηλικιακά δεδομένα παρουσιάζονται αναλυτικότερα στον πίνακα 1.

Τα κυριότερα ευρήματα για τις ασθενείς που έλαβαν ντοσεταξέλη

Η νευροπάθεια που εμφανίστηκε ήταν συμμετρική. Η ντοσεταξέλη δεν επηρέαζε τη μυσική ισχύ (κάμψη και έκταση του καρπού και των δακτύλων, κάμψη [πελματιαία] και έκταση [ραχιαία] άκρου ποδός [τιμή p=1, > 0,05]). Η νευρο-

Πίνακας 1. Δημογραφικά στοιχεία των ασθενών που έλαβαν ντοσεταξέλη.

Ηλικία (έτη)	Μέση τιμή: 50 έτη, τυπική απόκλιση: 6,92, εύρος: 30–70 έτη	
	n	%
Οικογενειακή κατάσταση		
Έγγαμη	19	95
Άγαμη	1	5
Αριθμός παιδιών		
1 παιδί	5	25
2 παιδιά	10	50
3 παιδιά	2	10
4 παιδιά	2	10
Κανένα παιδί	1	5
Επάγγελμα		
Οικιακά	10	50
Ιδιωτική υπάλληλος	3	30
Αγροτικά	2	10
Δημόσια υπάλληλος	1	5
Εκπαιδευτικός	1	5
Πρωτοπαθής εντόπιση νόσου		
Μαστός	20	100

τοξικότητα που προκλήθηκε από τη χρήση ντοσεταξέλης διέφερε από τη νευροτοξικότητα που προκλήθηκε από τη χρήση πακλιταξέλης. Προκύπτει στατιστικά σημαντική μείωση της εν τω βάθει αισθητικότητας (τιμή $p=0,001$, $< 0,05$), μετά από την ολοκλήρωση των χημειοθεραπευτικών κύκλων. Η μεγαλύτερη μείωση εμφανίστηκε στα δάκτυλα των άνω άκρων σε σχέση με τα δάκτυλα των κάτω άκρων, χωρίς όμως να υπάρχει στατιστικά σημαντική διαφορά στη μεταξύ τους σύγκριση (άνω-κάτω άκρα) (εικόνα 1).

Η ντοσεταξέλη δεν επηρέασε σε στατιστικά σημαντικό βαθμό την ποιότητα ζωής, στον τομέα της σωματικής λειτουργικότητας και στον τομέα της επιτέλεσης ρόλων. Η ντοσεταξέλη προκάλεσε περιφερική νευροπάθεια (τιμή $p=0,003$) και οι ασθενείς ως κυρίαρχα συμπτώματα ανέφεραν, ότι δεν μπορούσαν να κουμπώσουν ένα κουμπί (55%) και να χρησιμοποιήσουν τα χέρια τους ελεύθερα (20%), μετά από την ολοκλήρωση των χημειοθεραπευτικών κύκλων.

Τα κυριότερα ευρήματα για τις ασθενείς που έλαβαν πακλιταξέλη

Η νευροπάθεια που εμφανίστηκε ήταν συμμετρική. Η πακλιταξέλη δεν επηρέασε τη μυϊκή ισχύ (κάμψη και έκταση του καρπού και των δακτύλων, κάμψη [πελματιαία] και έκταση [ραχιαία] άκρου ποδός [τιμή $p=1$, $> 0,05$]). Η νευροτοξικότητα που προκλήθηκε από τη χρήση πακλιταξέλης διέφερε από τη νευροτοξικότητα που προκλήθηκε από τη χρήση ντοσεταξέλης. Διαπιστώθηκε στατιστικά σημαντική μείωση της εν τω βάθει αισθητικότητας (τιμή $p=0,001$, $< 0,05$). Επίσης, στατιστικά σημαντική διαφορά βρέθηκε και στη σύγκριση των άνω και κάτω άκρων (τιμή $p=0,001$, $< 0,05$) (εικόνα 2).

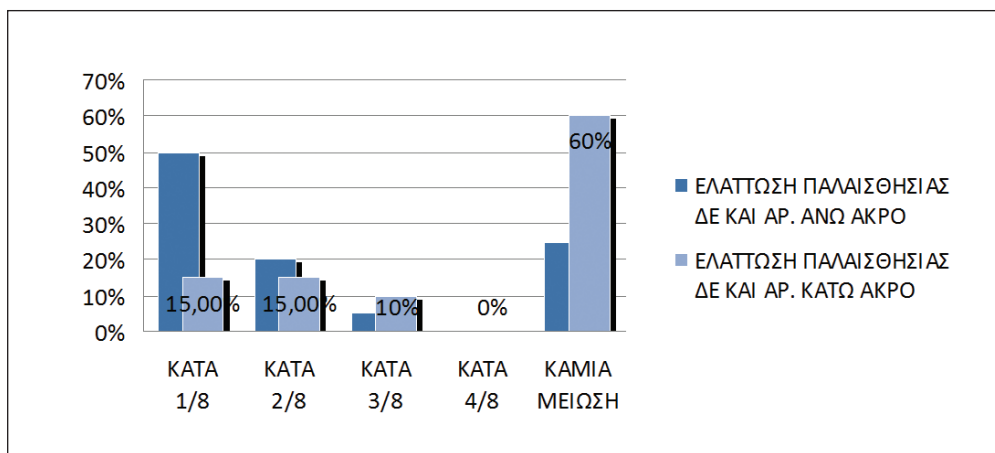
Η πακλιταξέλη επηρέαζε τις διαστάσεις της ποιότητας ζωής των ασθενών, στον τομέα της σωματικής λειτουργι-

κότητας (τιμή $p=0,026$, $< 0,05$), ιδιαίτερα στην ερώτηση εάν αντιμετωπίζουν πρόβλημα να περπατήσουν μια μικρή απόσταση ή να ανέβουν ένα σκαλί (τιμή $p=0,046$, $< 0,05$). Επιπλέον, η πακλιταξέλη επηρέαζε την ποιότητα ζωής στον τομέα της επιτέλεσης ρόλων (τιμή $p=0,007$, $< 0,05$) και κυρίως στις ερωτήσεις (α) εάν η κατάσταση αυτή τις εμπόδιζε να κάνουν δουλειές στο σπίτι (τιμή $p=0,007$, $< 0,05$) και (β) εάν αισθάνονταν με κάθε τρόπο περιορισμένες να κάνουν τις δουλειές του σπιτιού (τιμή $p=0,045$, $< 0,05$).

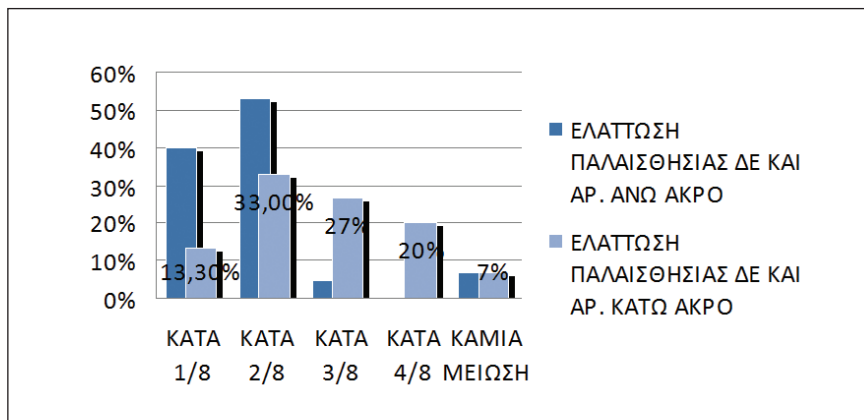
Η πακλιταξέλη προκάλεσε περιφερική νευροπάθεια (τιμή $p=0,001$, $< 0,05$) και οι ασθενείς ως κυρίαρχα συμπτώματα ανέφεραν ότι ένιωθαν τα πόδια τους σφικτά και άκαμπτα (τιμή $p=0,003$, $< 0,05$), αισθάνονταν μυρμήγκιασμα (παραισθησίες) (τιμή $p=0,003$, $< 0,05$) στα χέρια, παραισθησίες (τιμή $p=0,001$, $< 0,05$) στα πόδια και μούδιασμα (αιμωδίες) στα πόδια (τιμή $p=0,001$, $< 0,05$).

Τα κυριότερα ευρήματα από τη σύγκριση πακλιταξέλης και ντοσεταξέλης

Και οι δύο ουσίες δεν επηρέασαν τη μυϊκή ισχύ (κάμψη και έκταση του καρπού και των δακτύλων, κάμψη [πελματιαία] και έκταση [ραχιαία] άκρου ποδός). Και οι δύο ουσίες προκάλεσαν συμμετρική περιφερική νευροπάθεια. Βρέθηκε στατιστικά σημαντική διαφορά ανάμεσα στη μείωση της παλαισθησίας μεταξύ των δύο ουσιών, με την πακλιταξέλη να εμφανίζει υψηλότερα ποσοστά μείωσης (εικόνα 3). Δε βρέθηκε στατιστικά σημαντική διαφορά μεταξύ της επίδρασης στην ποιότητα ζωής στον τομέα της σωματικής λειτουργικότητας. Βρέθηκε στατιστικά σημαντική διαφορά μεταξύ της επίδρασης στην ποιότητα ζωής στον τομέα της επιτέλεσης ρόλων (τιμή $p=0,047$, $< 0,05$) (εικόνα 4). Και στην αξιολόγηση



Εικόνα 1. Σύγκριση της ελάττωσης της παλαισθησίας μεταξύ άνω και κάτω άκρων στις ασθενείς που έλαβαν ντοσεταξέλη.



Εικόνα 2. Σύγκριση της ελάττωσης της παλαισθησίας μεταξύ άνω και κάτω άκρων στις ασθενείς που έλαβαν πακλιταξέλη.

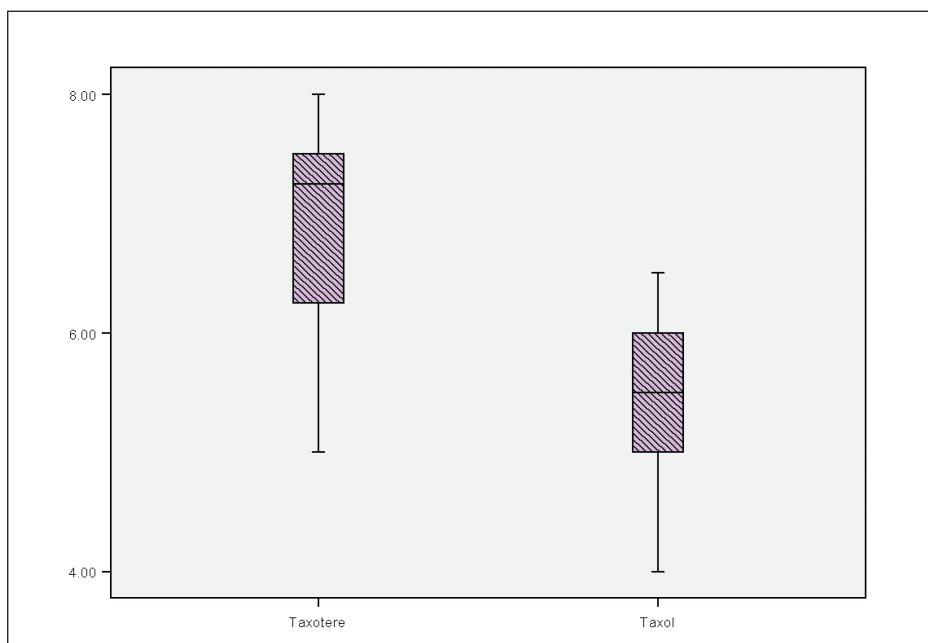
της περιφερικής νευροπάθειας, η πακλιταξέλη εμφανίσε υψηλότερη τιμή σε σχέση με την ντοσεταξέλη (τιμή $p=0,000, < 0,05$) (εικόνα 5).

Συζήτηση

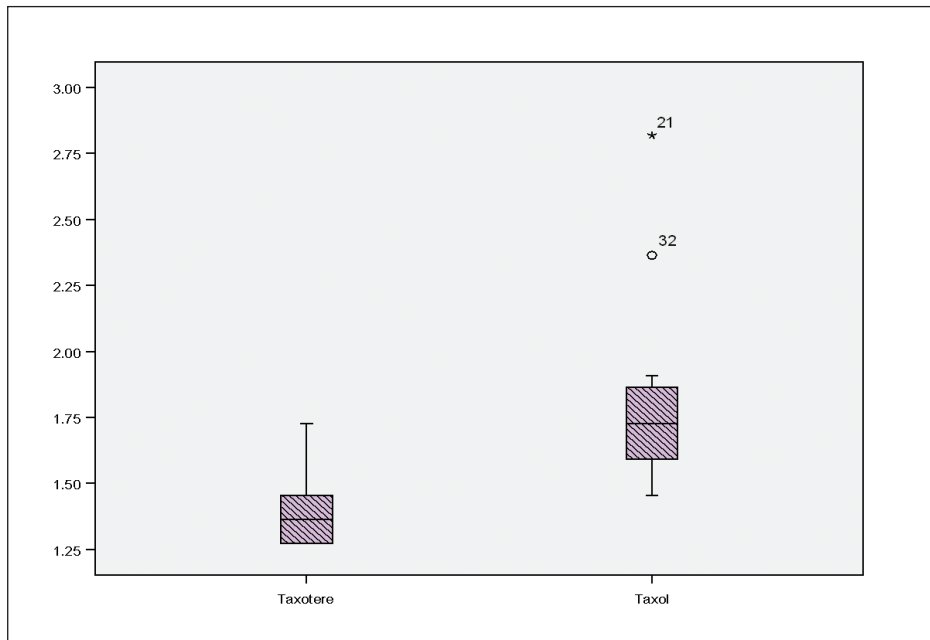
Στην προσπάθεια της εν λόγω διερεύνησης, εκτός από την περιφερική νευροπάθεια, μελετήθηκαν παράγοντες που συνδέονται με αυτή, όπως η μυϊκή ισχύς και η εν τω βάθει αισθητικότητα, αλλά και τομείς της ποιότητας ζωής που επηρεάζονται από αυτή, όπως η

σωματική λειτουργικότητα και η επιτέλεση ρόλων. Πριν από την ανάλυση της νευροτοξικότητας, που σχετίζεται με τη χρήση ταξανών, ελήφθη υπόψη το ιστορικό των ασθενών, ώστε να επιβεβαιωθεί ότι η υπό μελέτη μορφή τοξικότητας δεν προϋπήρχε στις ασθενείς, γεγονός που θα αλλοίωνε τα αποτελέσματα. Πρόκειται για μια επικεντρωμένη νοσηλευτική αξιολόγηση νευροτοξικότητας ογκολογικών ασθενών.

Οι μετρήσεις καταγράφηκαν σε δύο χρονικά διαστήματα, δηλαδή κατά την έναρξη και μετά από τη λήξη της χημειοθεραπευτικής αγωγής. Είναι σημαντική η επιλογή



Εικόνα 3. Σύγκριση των μέσων τιμών της παλαισθησίας για τις δύο θεραπείες.

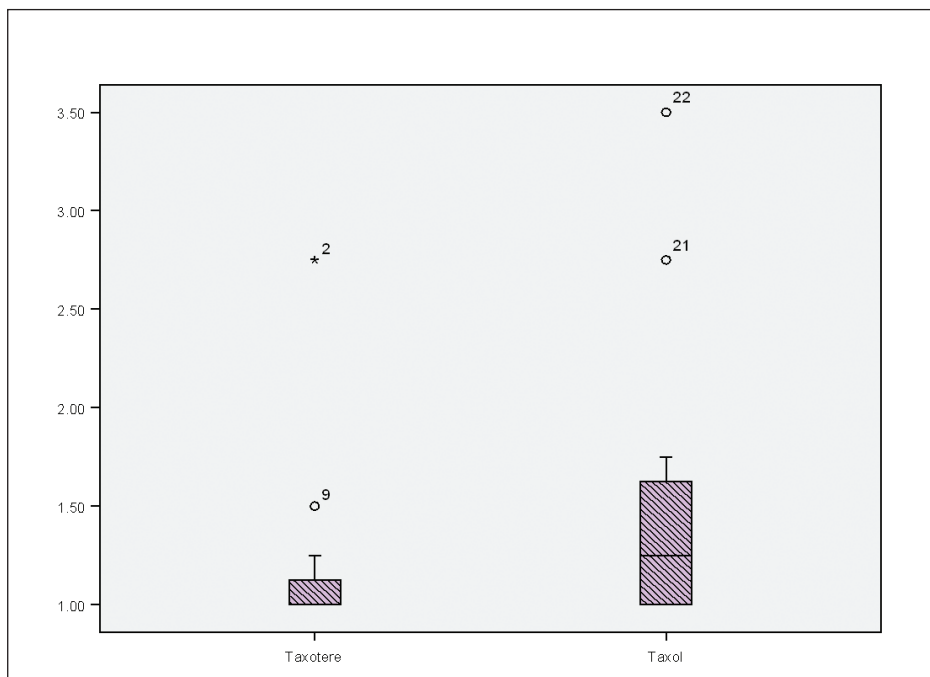


Εικόνα 4. Σύγκριση των μέσων τιμών της περιφερικής νευροπάθειας για τις δύο θεραπείες.

των χρονικών στιγμών στη μελέτη, εφόσον, σύμφωνα με πλήθος ερευνών αναφορικά με τη νευροτοξικότητα, η διαμόρφωση αυτής σχετιζόταν και με το χρονικό διάστημα υποβολής των ασθενών σε χημειοθεραπεία, αφού η εκτε-

νής χορήγηση φαρμάκων διαφοροποιούσε το βαθμό της νευροτοξικότητας και μάλιστα, όπως ήταν αναμενόμενο, με αυξητική πορεία της έντασης.^{11,13-16}

Αυτό επιβεβαιώθηκε και στη συγκεκριμένη μελέτη,



Εικόνα 5. Σύγκριση των μέσων τιμών της επιτέλεσης ρόλων για τις δύο θεραπείες.

Πίνακας 2. Δημογραφικά στοιχεία των ασθενών που έλαβαν πακλιταξέλη.

Ηλικία (έτη)	Μέση τιμή: 60 έτη, τυπική απόκλιση: 7,1, εύρος: 48-70 έτη	
	n	%
Οικογενειακή κατάσταση		
Έγγαμη	19	93,3
Άγαμη	1	6,7
Αριθμός παιδιών		
1 παιδί	4	26,7
2 παιδιά	10	66,7
Κανένα παιδί	1	6,7
Επάγγελμα		
Οικιακά	8	53,3
Ιδιωτική υπάλληλος	2	13,3
Συνταξιούχος	2	13,3
Δημόσια υπάλληλος	1	6,7
Εργάτρια	1	6,7
Εκπαιδευτικός	1	6,7
Πρωτοπαθής εντόπιση νόσου		
Μαστός	6	40,0
Ωοθήκη	9	60,0

εφόσον καταγράφηκαν υψηλότερα ποσοστά νευροτοξικότητας, όταν οι ασθενείς είχαν ολοκληρώσει τον 6ο κύκλο χημειοθεραπείας, ανεξάρτητα από το αν είχαν λάβει ντοσεταξέλη ή πακλιταξέλη.

Η περιφερική νευροπάθεια, ως ανεπιθύμητη ενέργεια από τη χορήγηση χημειοθεραπείας έχει βρεθεί ότι σχετίζεται με την αθροιστική δόση και την ένταση της δόσης.^{9,11,17,18} Γίνεται κατανοητό ότι στο τέλος των κύκλων της χημειοθεραπείας το φαινόμενο θα είναι πιο έντονο, σε σύγκριση με τη στιγμή της έναρξης. Στη συγκεκριμένη μελέτη, βρέθηκε ότι μετά από την ολοκλήρωση της χημειοθεραπείας, υπήρχαν υψηλότερα ποσοστά περιφερικής νευροπάθειας. Επειδή ο πληθυσμός ήταν «καθαρός», χωρίς προϋπάρχοντα νευρολογικά προβλήματα, ήταν εμφανής η διαφορά στο νευρολογικό προφίλ των ασθενών, μετά από την κάθε θεραπεία. Έγιναν μετρήσεις και στο ενδιάμεσο των θεραπειών, με σκοπό τη διερεύνηση της κλιμάκωσης της νευροτοξικότητας, αλλά οι διαφορές από μέτρηση σε μέτρηση ήταν ελάχιστες. Για το λόγο αυτόν, οι μετρήσεις έγιναν στην αρχή και στο τέλος των κύκλων της χημειοθεραπείας, όπου το φαινόμενο ήταν πιο έντονο και οι επιπτώσεις σε διαστάσεις της ποιότητας ζωής περισσότερο εμφανείς. Ταυτόχρονα, έγινε προσπάθεια να μην καταπονούνται οι ασθενείς από τις συνεχείς μετρήσεις. Στη

συγκεκριμένη μελέτη, εκτός από το ερωτηματολόγιο, οι ασθενείς υποβάλλονταν σε μέτρηση της μυϊκής ισχύος των άνω και κάτω άκρων και της εν τω βάθει αισθητικότητας, με τη χρησιμοποίηση ειδικού διαπασών.

Η συμμετρικότητα (κατανομή τύπου γάντι-κάλτσα) και η μη επίδραση στη μυϊκή ισχύ, υποδηλώνουν την επίδραση των ταξανών στο αισθητικό τμήμα του νευρικού συστήματος (αισθητική νευροπάθεια). Παρόμοια αποτελέσματα αναφέρονται στη βιβλιογραφία,¹⁹⁻²¹ ισχυροποιώντας την αξιοπιστία του εργαλείου νοσηλευτικής αξιολόγησης που χρησιμοποιήθηκε. Η νευροτοξικότητα οφειλόμενη σε χημειοθεραπεία συχνά συσχετίζεται με εκφυλισμό του νευράξονα και με νευροπάθεια τύπου “dying-back”.²¹ Αυτή η μορφή περιφερικής νευροπάθειας εμφανίζεται μετά από τη χορήγηση της πακλιταξέλης¹⁹ και επιβεβαιώθηκε και στη συγκεκριμένη μελέτη.

Σε μελέτες αναφέρεται μυϊκή αδυναμία μετά από χορήγηση πακλιταξέλης, η οποία βελτιώνεται σταδιακά.²²⁻²⁶ Στο δείγμα της συγκεκριμένης μελέτης, οι ασθενείς δεν εμφάνισαν μείωση στη μυϊκή ισχύ, τόσο στα άνω όσο και στα κάτω άκρα.

Βιβλιογραφικά δεδομένα υποστηρίζουν ότι η ντοσεταξέλη επηρεάζει σε μεγαλύτερο ποσοστό τα άνω άκρα,²⁷ ενώ η πακλιταξέλη τα κάτω άκρα.²⁸ Τα δεδομένα αυτά επαληθεύτηκαν και στη συγκεκριμένη μελέτη, το σημαντικότερο όμως είναι ότι τα εν λόγω αποτελέσματα συνδέθηκαν με τα συμπτώματα και τις δυσκολίες που ανέφεραν οι ίδιοι οι ασθενείς, όπως ότι δυσκολεύονταν να κουμπώσουν ένα κουμπί, ότι δεν μπορούσαν να περπατήσουν μια μικρή απόσταση ή να ανέβουν ένα μικρό σκαλί. Τα συμπτώματα αυτά ή οι ανεπιθύμητες ενέργειες έχουν ιδιαίτερη σημασία γιατί συνδέονται άμεσα με την ποιότητα ζωής των ασθενών. Η νευρολογική εξέταση απορρέει ουσιαστικά μέσα από τις απαντήσεις και τα συμπτώματα του ασθενούς, τα οποία ο ίδιος βαθμολογεί, ανάλογα με τη σοβαρότητα και την έντασή τους.

Η ντοσεταξέλη δεν επηρεάζει τη σωματική λειτουργικότητα, επιτρέποντας στις γυναίκες να μπορούν να αυτοεξυπηρετούνται και να κινούνται ελεύθερα. Ωστόσο, η πακλιταξέλη επηρεάζει τον τομέα αυτόν, με ένα ποσοστό ασθενών να αναφέρει ότι χρειάζεται να παραμένει στο σπίτι τη μεγαλύτερη διάρκεια της ημέρας και ότι αντιμετωπίζει πρόβλημα να περπατήσει μια μικρή απόσταση ή να ανέβει ένα σκαλί. Η ανάδειξη απλών ερωτήσεων, ως εργαλεία στοχευμένης αξιολόγησης διαστάσεων της ποιότητας ζωής, υποδηλώνει τη σημασία που πρέπει να δίνουν οι επιστήμονες υγείας στην άποψη και στις αναφορές των ασθενών. Πράγματα που θεωρούνται πολύ απλά και για κάποιους δεδομένα, στις ασθενείς

που λαμβάνουν πακλιταξέλη επηρεάζονται και έχουν τη σημαντικότητά τους. Δυστυχώς, ελάχιστα είναι γνωστά για τη βιωμένη εμπειρία των ασθενών με συμπτώματα περιφερικής νευροπάθειας και τις πιθανές επιπτώσεις που έχει ως ανεπιθύμητη ενέργεια.^{5,17,29,30} Τα υποκειμενικά συμπτώματα, οι λειτουργικές αναπηρίες, οι επιδράσεις στην καθημερινότητα και η πολύπλοκη αλληλεπίδρασή τους μέσα στο πλαίσιο μιας επώδυνης νόσου και της μακροχρόνιας και πολυδιάστατης θεραπείας της, δεν έχουν επαρκώς περιγραφεί,³⁰⁻³² αναδεικνύοντας με αυτόν τον τρόπο την κλινική σημαντικότητα των ευρημάτων της συγκεκριμένης μελέτης.

Η ντοσεταξέλη επηρεάζει όμως τον τομέα της επίτευξης ρόλων με τις ασθενείς να δηλώνουν σε μικρό ποσοστό (5%), αλλά στατιστικά σημαντικό ότι η περιφερική νευροπάθεια τις εμποδίζει «πάρα πολύ» να κάνουν δουλειές στο σπίτι και σε ποσοστό 10% να νιώθουν πολύ περιορισμένες με κάθε τρόπο να κάνουν δουλειές στο σπίτι. Απώλεια επιδεξιότητας αναφέρεται και σε άλλη προηγούμενη μελέτη.²⁷ Τα αντίστοιχα ποσοστά όσον αφορά στην πακλιταξέλη, είναι 6,7% και 13,3%, αντίστοιχα. Ταυτόχρονα, οι ασθενείς που έλαβαν πακλιταξέλη, σε ποσοστό 13,3% ανέφεραν ότι νιώθουν περιορισμένες να εργαστούν. Από τα συγκεκριμένα ευρήματα διαφαίνεται η ισχυρότερη επίδραση της μίας ουσίας σε σχέση με την άλλη. Παρά το μικρό μέγεθος του δείγματος, είναι αρκετά αντιπροσωπευτικό του προβλήματος που εμφανίζεται σε αυτή την κατηγορία των ασθενών. Ακόμη και η ένδειξη ή η τάση είναι αρκετά σημαντική και μπορεί να κατευθύνει σε άλλες μελέτες, σε νέα ερευνητικά μονοπάτια. Τα ποσοστά 5% και 6,7% που ανέφεραν ότι η περιφερική νευροπάθεια τις εμποδίζει πάρα πολύ να κάνουν δουλειές στο σπίτι, δεν μπορεί να αγνοηθεί και να υποτιμηθεί. Η εργασία στο σπίτι για μια γυναίκα είναι πολύ σημαντική και συνδέεται άμεσα με την αυτοφροντίδα και με το αίσθημα της λειτουργικότητάς της.

Η ντοσεταξέλη προκαλεί περιφερική νευροπάθεια και οι ασθενείς ανέφεραν, σε ποσοστό 45%, λίγη δυσκολία να κουμπώσουν ένα κουμπί και σε ποσοστό 20%, μικρό πρόβλημα στο να χρησιμοποιούν τα χέρια τους ελεύθερα, που σημαίνει υπολειπότητα των άνω άκρων. Τα κάτω άκρα δεν επηρεάζονταν στατιστικά σημαντικά. Η περιφερική νευροπάθεια ελέγχεται μέσα από απλές, αλλά πολύ σημαντικές ερωτήσεις, που ουσιαστικά κατευθύνονται και αναφέρονται στην πηγή του προβλήματος, με κέντρο τον ασθενή και γνώμονα τα προβλήματα και τις δυσκολίες που αντιμετωπίζει. Είναι σημαντικό ότι δε σημειώνεται μείωση της μυϊκής ισχύος στα άνω άκρα (αντικειμενικό εύρημα), αλλά η ασθενής αδυνατούσε να χρησιμοποιήσει

τα χέρια της ελεύθερα και δεν μπορούσε να κουμπώσει ένα κουμπί. Μερικές φορές, είναι πιο σημαντικό για τον ασθενή να μπορεί να εκτελεί κινήσεις στην καθημερινή του ζωή, να έχει δηλαδή μια περίπου φυσιολογική ζωή και ας μην είναι τελείως φυσιολογικοί οι μετρήσιμοι δείκτες του. Η απάντηση «αδυνατώ να χρησιμοποιήσω τα χέρια μου ελεύθερα ή αδυνατώ να κουμπώσω ένα κουμπί», είναι αρκετά σημαντική και προκαλεί εύλογα ερωτήματα και απορίες για το βαθμό και την ένταση των προβλημάτων που αντιμετωπίζουν οι ασθενείς στην καθημερινότητά τους.

Με βάση τα ευρήματα αυτά, οι νοσηλευτές μπορούν να βοηθήσουν τους ασθενείς αφενός με την παροχή ψυχολογικής στήριξης και αφετέρου με την καθοδήγησή τους στην ανεύρεση εναλλακτικών τρόπων αντιμετώπισης του προβλήματος.

Η πακλιταξέλη επιδρά στα άνω άκρα, αλλά εντονότερα στα κάτω άκρα. Τα συμπτώματα που επικρατούν όσον αφορά στα άνω άκρα, παρότι σε μικρότερο βαθμό σε σχέση με την ντοσεταξέλη, είναι η αδυναμία «να κουμπώσουν ένα κουμπί», το αίσθημα «μυρμήγκιασμα» και «μούδιασμα». Από την άλλη πλευρά, προκαλεί εντονότερα συμπτώματα στα κάτω άκρα, όπως ακαμψία και δυσκολία στην κίνηση, «μυρμήγκιασμα» και «μούδιασμα», ευρήματα που επηρεάζουν τις καθημερινές δραστηριότητες των ασθενών. Τα αποτελέσματα αυτά συμφωνούν με τα ευρήματα άλλων κλινικών δοκιμών,^{14,26,28,33} γεγονός που ισχυροποιεί την αξιοπιστία και την εγκυρότητα του εργαλείου που χρησιμοποιήθηκε.

Θα ήταν ενδιαφέρον να διερευνηθεί η επίδραση των σχετικών φαρμάκων και σε άλλες διαστάσεις της ποιότητας ζωής των ασθενών, σε άλλες ομάδες ασθενών, αλλά και σε σχέση με την οικογενειακή κατάσταση των ασθενών. Τα ευρήματα από αντίστοιχες μελέτες θα βοηθήσουν τους νοσηλευτές και τους άλλους επαγγελματίες υγείας στην καλύτερη οργάνωση της φροντίδας, με στόχο τη μείωση των συμπτωμάτων και την προαγωγή της ποιότητας ζωής των ασθενών. Στη συγκεκριμένη μελέτη δεν προέκυψαν στατιστικώς σημαντικά αποτελέσματα για τη σχέση της νευροτοξικότητας και του αριθμού των παιδιών, πιθανόν λόγω του μικρού δείγματος των ασθενών ή της ήπιας νευροτοξικότητας, ενώ απουσιάζουν αντίστοιχα διεθνή δεδομένα. Διαφαίνεται όμως ότι η μη ικανότητα για εργασία στο σπίτι ή η αδυναμία χρησιμοποίησης των χεριών με ελευθερία, το αίσθημα των ποδιών ως σφικτά και άκαμπτα, επιδρά πιο έντονα στις γυναίκες που έχουν δύο ή και περισσότερα παιδιά. Αυτό μπορεί να ερμηνευτεί από τις μεγαλύτερες απαιτήσεις που βιώνει η μητέρα ασθενής. Ο ρόλος των νοσηλευτών στην περίπτωση αυτή,

εκτός από την παροχή άμεσης φροντίδας στην ασθενή, μπορεί να επεκταθεί με παρεμβάσεις στην οικογένεια ή με παραπομπή σε κοινωνική υπηρεσία ή σε πόρους στην κοινότητα για την αντιμετώπιση του προβλήματος.

Επίσης, όλα αυτά τα ευρήματα είναι σημαντικά, προκειμένου να διεξαχθεί μια πληρέστερη μελέτη του φαινομένου και το ενδιαφέρον να στραφεί στην πρόληψη και στην αντιμετώπισή του. Τα παιδιά, η εργασία, η ηλικία της ασθενούς και άλλοι παράγοντες αποτελούν τους προγνωστικούς δείκτες για την εμφάνιση των συμπτωμάτων, ενώ η καταγραφή τους μπορεί να συνδράμει στη σωστότερη ολοκλήρωση της θεραπείας τους.

Δε βρέθηκε στατιστικά σημαντική σχέση μεταξύ της επίδρασης στην επίτευξη ρόλων, την περιφερική νευροπάθεια και το επάγγελμα. Θα ήταν πολύ ενδιαφέρον να πραγματοποιηθεί μια μεταγενέστερη έρευνα, προκειμένου να ελεγχθεί εάν η επίδραση είναι η ίδια σε γυναίκες που είναι αγρότισσες για παράδειγμα και σε γυναίκες που ασχολούνται μόνο με τα οικιακά ή είναι υπάλληλοι. Το είδος της εργασίας σχετίζεται άμεσα με συγκεκριμένες κινήσεις και χειρισμούς του σώματος, που όταν επηρεαστούν, θα επηρεάζεται και η ικανότητα ενός ατόμου για εργασία.

Στη σύγκριση μεταξύ αυτών που έλαβαν πακλιταξέλη και εκείνων που έλαβαν ντοσεταξέλη, επιβεβαιώθηκε το διεθνώς αποδεκτό, ότι η πακλιταξέλη είναι ισχυρότερο νευροτοξικό φάρμακο.³⁴⁻³⁷

Σημαντικό αποτέλεσμα, αν και αναμενόμενο, ήταν το εύρημα σχετικά με τη μείωση της παλλαισθησίας στις ασθενείς έπειτα από τη χορήγηση πακλιταξέλης και ντοσεταξέλης.⁵ Η μείωση αυτή αποτελεί ουσιαστικά την απόδειξη της εγκατάστασης περιφερικής νευροπάθειας.³⁸⁻⁴¹ Υπήρχε στατιστικά σημαντική διαφορά ανάμεσα στις δύο ουσίες, με την πακλιταξέλη να εμφανίζει υψηλότερα ποσοστά μείωσης της παλλαισθησίας, γεγονός που οδηγεί στο συμπέρασμα ότι οι συγκεκριμένοι ασθενείς εμφάνιζαν μεγαλύτερα ποσοστά νευροτοξικότητας.

Τέλος, ένα πολύ σημαντικό εύρημα της εν λόγω μελέτης είναι η αξιοπιστία και η ακρίβεια του *συγκεκριμένου εργαλείου (ερωτηματολόγιο) εκτίμησης υποκειμενικών δεδομένων της νευροτοξικότητας*, καθώς και η βοήθεια που μπορεί να προσφέρει στην ανάπτυξη εξατομικευμένου σχεδίου φροντίδας των ασθενών. Με την παρούσα μελέτη αξιολογήθηκε για την αξιοπιστία και την εφαρμοσιμότητά της σε Έλληνες ασθενείς η συγκεκριμένη κλίμακα και προέκυψε ότι αξιολογεί στοχευμένα σχετιζόμενους με τη νευροτοξικότητα, συγκεκριμένους τομείς της ποιότητας ζωής, καθώς και την περιφερική νευροπάθεια. Βασικό στοιχείο της είναι ότι χρησιμοποιεί την εμπειρία, το βίωμα και τα συμπτώματα που αναφέρει ο ασθενής, χωρίς να

καταφεύγει σε ακριβείς παρακλινικές εξετάσεις, χρονόμετρα, κοπιαστικές για τον ασθενή, οι οποίες απαιτούν τη συμμετοχή και ειδικών επαγγελματιών υγείας, που πολλές φορές δεν υπάρχουν σε κάποια κλινική ή νοσοκομείο (για παράδειγμα νευρολόγος).

Περιορισμοί της μελέτης

Τα αποτελέσματα της παρούσας μελέτης θα πρέπει να ερμηνευτούν λαμβάνοντας υπόψη κάποιους συγκεκριμένους περιορισμούς. Το δείγμα των ασθενών ήταν μικρό, αλλά η προσπάθεια ήταν να ανευρεθεί ομοιογενής πληθυσμός ως προς τη νόσο και το αρχικό στάδιο. Δεν επελέγησαν ασθενείς με οποιαδήποτε άλλη μορφή καρδίου ή ασθενείς που είχαν λάβει παλαιότερη χημειοθεραπευτική αγωγή με νευροτοξικά φάρμακα ή ασθενείς με προϋπάρχουσα νευροπάθεια, προκειμένου να αποφευχθεί στατιστικό σφάλμα στις μετρήσεις και στην αξιολόγηση των δεδομένων. Το δείγμα ελήφθη από ένα μόνο νοσοκομείο επειδή (α) εφαρμόζονται σε όλα τα νοσοκομεία όμοια θεραπευτικά πρωτόκολλα και (β) το νοσοκομείο είναι αμιγώς γυναικολογικό με ικανοποιητικό αριθμό ασθενών. Πολλές ασθενείς προέρχονταν από επαρχιακές πόλεις ή από περιοχές αρκετά μακριά από το κέντρο της Αθήνας. Η επίσκεψή τους στο νοσοκομείο ήταν σπάνια, μετά από την ολοκλήρωση των θεραπειών τους, γεγονός που δυσχέραινε την προσπάθεια συνεχούς εκτίμησης και επικοινωνίας του ερευνητή. Απαιτούνται περισσότερες μελέτες σε μεγαλύτερο δείγμα ασθενών και με τη συμμετοχή ενδεχομένως περισσότερων ομάδων για τη διερεύνηση του προβλήματος. Επίσης, είναι σημαντικό να διερευνηθούν με την εφαρμογή ποιοτικής μεθοδολογίας, οι στρατηγικές αντιμετώπισης που χρησιμοποιούν οι ασθενείς, καθώς και η επίδραση των συμπτωμάτων της νευροτοξικότητας στη συναισθηματική τους σφαίρα.

Συμπεράσματα

Η χορήγηση ταξανών επηρεάζει στατιστικά σημαντικά την εμφάνιση νευροτοξικότητας, έστω κι αν αυτή κυμαίνεται σε διαφορετικά επίπεδα, ανάλογα με το είδος της χημειοθεραπείας και το χρονικό διάστημα χορήγησης αυτής. Ουσιαστικά, προκαλείται μια συμμετρική αισθητική νευροπάθεια. Αποτελεί ένα σημαντικό παράγοντα μεταβολής και κατά κύριο λόγο επιδείνωσης της ποιότητας ζωής των ασθενών και είναι δυνατό να επιφέρει ακόμη και χρόνια ή μόνιμα προβλήματα, είτε στη σωματική λειτουργικότητα, είτε στην επίτευξη ρόλων, αλλά και στα επίπεδα περιφερικής νευροπάθειας των ασθενών. Αξίζει να μελετηθούν οι μακροχρόνιες επιπτώσεις της

νευροτοξικότητας ξεχωριστά αλλά και σε συνδυασμό με άλλα σχετικά συμπτώματα (ομάδες συμπτωμάτων). Οι νοσηλευτές μπορούν και να αξιολογούν (στοχευμένα) και να εκτιμούν τη συγκεκριμένη ανεπιθύμητη ενέργεια και πλέον να παρεμβαίνουν, με στόχο την πρόληψη και την αντιμετώπισή της.

Τέλος, προτείνεται η εφαρμογή και η χρησιμοποίηση της συγκεκριμένης κλίμακας στην καθημερινή κλινική πρακτική, από τους νοσηλευτές. Είναι ένα εργαλείο που έχει τη δυνατότητα προσφοράς ουσιαστικής βελτίωσης στην αξιολόγηση των αναγκών των ασθενών και κατ' επέκταση στη βελτίωση της ποιότητας ζωής τους.

ABSTRACT

Study of Neurotoxic Effects on Women undergoing Chemotherapy with Taxanes

Dimitrios Papageorgiou,¹ Dimitrios Anastasopoulos,² Dimitrios Bafaloukos,³ Nikolaos Malamos,⁴ Chrysoula Lemonidou,⁵ Elisavet Patiraki⁶

¹Nurse, MSc, PhD, Head of the Oncology Department, "Eurokliniki", Athens, ²Professor, Department of Nursing, National and Kapodistrian University of Athens, ³Director, 1st Oncology Clinic, "Metropolitan" Hospital, Pireus, ⁴Director, 1st Oncology-Gynaecology Clinic, "Elena" Midwifery Hospital, Athens, ⁵Professor, Department of Nursing, National and Kapodistrian University of Athens, ⁶Associate Professor, Department of Nursing, National and Kapodistrian University of Athens, Athens, Greece

Background: Neurotoxic side effects occur frequently in patients receiving chemotherapy regimes and are related to the cumulative dose, dose intensity, the use of growth factors and previous chemotherapy regimes. Compared with other symptoms of side effects, neurotoxicity has not been investigated adequately by health professionals. **Aim:** To study the effects of neurotoxicity in female patients receiving chemotherapy. **Method:** The study sample comprised 35 women with histologically confirmed cancer (27 with breast cancer and 8 with ovarian cancer). The women received chemotherapy based on taxanes (one group received paclitaxel and the other docetaxel), either alone or in combination with other chemotherapeutic substances, and they were evaluated at two time points, at the start of chemotherapy and after completion of the course. The assessment included the measurement of deep pain sensation, muscular strength, peripheral neuropathy, and the impact of neuropathy on specific dimensions of quality of life. **Results:** The muscular power of patients who received paclitaxel or docetaxel was not affected. Neuropathy was detected in the upper and lower extremities following both forms of chemotherapy, which was symmetrical. At the end of chemotherapy a statistically significant ($p < 0.05$) decrease was found in vibration sensation, with the highest percentages in the group of patients treated with paclitaxel. Physical function was significantly affected in the patients who received paclitaxel, while role performance was significantly affected in both groups. The assessment of peripheral neuropathy revealed statistically significant changes following chemotherapy in both groups of patients. **Conclusions:** The study findings confirm the severity of neurotoxicity in patients receiving chemotherapy with taxanes, and its negative effects on the daily living activities of the patients which significantly aggravate their quality of life. Application of the specific tool used in this study can contribute to the holistic assessment of peripheral neuropathy in patients undergoing chemotherapy. **NOSILEFTIKI 2011, 50 (3): 307–319.**

Key-words: chemotherapy, neurotoxicity, peripheral neuropathy, quality of life

✉ **Corresponding Author:** Dimitris Papageorgiou, 2 Skoufa street, GR-122 43 Egaleo, Greece, tel.: +30 211 72 08 242, e-mail: dimpapa75@yahoo.gr

Βιβλιογραφία

1. Cella DF, Cherin EA. Quality of life during and after cancer treatment. *Compr Ther* 1988, 14:69–75
2. Cella D, Peterman A, Hudgens S, Webster K, Socinski M. A. Measuring the side effects of taxane therapy in oncology: The functional assessment of cancer therapy-taxane (FACT-Taxane). *Cancer* 2003, 98:822–831
3. Almadrones L, Armstrong T, Gilbert M, Schwartz R. *Chemotherapy-induced neurotoxicity*. Phillips Group Oncology Communications Co, Philadelphia, 2002:1–20
4. Armstrong T, Rust D, Kohtz JR. Neurologic, pulmonary, and cutaneous toxicities of high-dose chemotherapy. *Oncol Nurs Forum* 1997, 24(Suppl 1):23–33
5. Windebank AJ, Grisold W. Chemotherapy-induced neuropathy. *J Peripher Nerv Syst* 2008, 13:27–46
6. Postma TJ, Aaronson NK, Heimans JJ, Muller MJ, Hildebrand JG, Delattre JY et al. The development of an EORTC qual-

- ity of life questionnaire to assess chemotherapy-induced peripheral neuropathy: The QLQ-CIPN20. *Eur J Cancer* 2005, 41:1135–1139
7. Richardson P, Jagannath S, Colson K. Optimizing the efficacy and safety of bortezomib in relapsed multiple myeloma. *Clin Adv Hematol Oncol* 2006, 4:1; discussion 8; suppl 13
 8. Almadrones L, McGuire DB, Walczak JR, Florio CM, Tian C. Psychometric evaluation of two scales assessing functional status and peripheral neuropathy associated with chemotherapy for ovarian cancer: A gynecologic oncology group study. *Oncol Nurs Forum* 2004, 31:615–623
 9. Wilkes G. Peripheral neuropathy related to chemotherapy. *Semin Oncol Nurs* 2007, 23:162–173
 10. Vinay C, Rowinsky EK, Sartorius SE, Donehower RC, Cornblath DR. Peripheral neuropathy from taxol and cisplatin combination chemotherapy: Clinical and electrophysiological studies. *Ann Neurol* 1994, 35:304–311
 11. Nielsen Edith, Jeannine Brant. Chemotherapy-induced neurotoxicity: Assessment and interventions for patients at risk. *Am J Nurs* 2002, 102(Suppl 4):16–19
 12. National Cancer Institute. NCI, USA, 2009
 13. Postma TJ, Heimans JJ. Grading of chemotherapy-induced peripheral neuropathy. *Ann Oncol* 2000, 11:509–513
 14. Verstappen CC, Heimans JJ, Hoekman K, Postma TJ. Neurotoxic complications of chemotherapy in patients with cancer: Clinical signs and optimal management. *Drugs* 2003, 63:1549–1563
 15. Visovsky C. Chemotherapy-induced peripheral neuropathy. *Cancer Invest* 2003, 21:439–451
 16. Wilkes GM. Neurological disturbances. In: Groenwald S, Frogge M, Goodman M, Yarbrow C (eds) *Cancer symptom management*. Jones and Bartlett Publ, Boston, 1996:324–325
 17. Armstrong T, Almadrones L, Gilbert MR. Chemotherapy-induced peripheral neuropathy. *Oncol Nurs Forum* 2005, 32:305–311
 18. Marrs J, Newton S. Updating your peripheral neuropathy “know-how”. *Clin J Oncol Nurs* 2003, 7:299–303
 19. Polomano RC, Mannes AJ, Clark US, Bennett GJ. A painful peripheral neuropathy in the rat produced by the chemotherapeutic drug, paclitaxel. *Pain* 2001, 94:293–304
 20. Van Gerven JM, Moll JW, van den Bent MJ, Bontenbal M, van der Burg ME, Verweij J et al. Paclitaxel (taxol) induces cumulative mild neurotoxicity. *Eur J Cancer* 1994, 30A:1074–1077
 21. Peltier AC, Russell JW. Recent advances in drug-induced neuropathies. *Curr Opin Neurol* 2002, 15:633–638
 22. Rowinsky EK, Onetto N, Canetta RM, Arbusk SG. Taxol: The first of the taxanes. An important new class of antitumor agents. *Semin Oncol* 1992, 19:646–662
 23. Rowinsky EK, Eisenhauer E, Chaundhry V, Arbusk SG, Donehower RC. Clinical toxicities encountered with paclitaxel (Taxol). *Semin Oncol* 1993, 20(Suppl 3):1–15
 24. Lorenz E, Hagen B, Himmelman A, Kjørstad K, Onsrud M, Tingulstad S et al. A phase II study of biweekly administration of paclitaxel in patients with recurrent epithelial ovarian cancer. *Int J Gynecol Cancer* 1999, 9:373–376
 25. Freilich RJ, Balmaceda C, Seidman AD, Rubin M, DeAngelis LM. Motor neuropathy due to docetaxel and paclitaxel. *Neurology* 1996, 47:115–118
 26. Forsyth PA, Balmaceda C, Peterson K, Seidman AD, Brasher P, DeAngelis LM. Prospective study of paclitaxel -induced peripheral neuropathy with quantitative sensory testing. *J Neurooncol* 1997, 35:47–53
 27. Hilkens PH, Verweij J, Stoter G, Vecht CJ, van Putten WL, van den Bent MJ. Peripheral neurotoxicity induced by docetaxel. *Neurology* 1996, 46:104–108
 28. Polomano RC, Bennett GJ. Chemotherapy-evoked painful peripheral neuropathy. *Pain Med* 2001, 2:8–14
 29. Armstrong TS. Symptoms experience: A concept analysis. *Oncol Nurs Forum* 2003, 30:601–606
 30. Hausheer FH, Schilsky RL, Bain S, Berghorn EJ, Lieberman F. Diagnosis, management and evaluation of chemotherapy-induced peripheral neuropathy. *Semin Oncol* 2006, 33:15–49
 31. Dunlap B, Paice JA. Chemotherapy-induced peripheral neuropathy: A need for standardization in measurement. *J Support Oncol* 2006, 4:398–399
 32. Polomano RC, Farrar JT. Pain and neuropathy in cancer survivors. Surgery, radiation, and chemotherapy can cause pain; research could improve its detection and treatment. *Am J Nurs* 2006, 106(Suppl 3):39–47
 33. Sparano JA, Wang M, Martino S, Jones V, Perez EA, Saphner T et al. Weekly paclitaxel in the adjuvant treatment of breast cancer. *N Engl J Med* 2008, 358:1663–1671
 34. Vasey PA, Jayson GC, Gordon A, Gabra H, Coleman R, Atkinson R et al. Phase III randomized trial of docetaxel-carboplatin versus paclitaxel-carboplatin as first-line chemotherapy for ovarian carcinoma. *J Natl Cancer Inst* 2004, 96:1682–1691
 35. Vasey PA, on behalf of the Scottish Gynaecological Cancer Trials Group. Survival and longer-term toxicity results of the SCOTROC study: Docetaxel-carboplatin (DC) vs paclitaxel-carboplatin (PC) in epithelial ovarian cancer (EOC). *Proc Am Soc Clin Oncol* 2002, 21:202a (abstr 804)
 36. Vasey PA. Role of docetaxel in the treatment of newly diagnosed advanced ovarian cancer. *J Clin Oncol* 2003, 21(Suppl 10):136s–144s
 37. Rose PG, Smrekar M. Improvement of paclitaxel-induced neuropathy by substitution docetaxel for paclitaxel. *Gynecol Oncol* 2003, 91:423–425
 38. Young MJ, Breddy JL, Veves A, Boulton AJ. The prediction of diabetic neuropathic foot ulceration using vibration perception thresholds. A prospective study. *Diabetes Care* 1994, 17:557–560
 39. Boulton AJ, Kubrusly DB, Bowker JH, Gadia MT, Quintero L, Becker DM et al. Impaired vibratory perception and diabetic foot ulceration. *Diabet Med* 1986, 3:335–337
 40. Oshita F, Saijo N, Egushi K, Ohe Y, Tamura T, Shinkai T et al. Vibratory perception threshold in normal volunteers. *Gan To Kagaku Ryoho* 1994, 21:255–259
 41. Garrow AP, Boulton AJ. Vibration perception threshold – a valuable assessment of neural dysfunction in people with diabetes. *Diabetes Metab Res Rev* 2006, 22:411–419