

Νευροτοξικότητα Οφειλόμενη σε Νεότερες Θεραπείες για τον Καρκίνο

Δημήτριος Κ. Παπαγεωργίου,¹ Θεοχάρης Ι. Κωνσταντινίδης²

Neurotoxicity Related to New Cancer Treatments

Abstract at the end of the article

¹RN, MSc, PhD, Προϊστάμενος Τμήματος
Ειδικών Θεραπειών, Ευρωκλινική
Αθηνών, Αθήνα,

²Επίκουρος Καθηγητής, Τμήμα
Νοσηλευτικής, Ελληνικό Μεσογειακό
Πανεπιστήμιο, Ηράκλειο

Υποβλήθηκε: 08/02/2019
Επανυποβλήθηκε: 10/06/2019
Εγκρίθηκε: 10/12/2019

Υπεύθυνος αλληλογραφίας:
Δημήτριος Κ. Παπαγεωργίου,
Σκουφά 2, 122 43 Αιγάλεω
Τηλ: (+30) 211-72 08 242
e-mail: dimpapa75@yahoo.gr

Τα τελευταία χρόνια η εφαρμογή νέων καινοτόμων φαρμάκων είτε μεμονωμένα είτε σε συνδυασμό με τις υπάρχουσες θεραπείες έχει μεταβάλλει την εμφάνιση, συχνότητα και ένταση των παρενεργειών που προκαλούν. Συχνά εμφανιζόμενη παρενέργεια είναι η νευροτοξικότητα, η οποία μπορεί να εκδηλωθεί ως κεφαλαλγία, επιληπτική κρίση, εγκεφαλοπάθεια, εγκεφαλικό επεισόδιο, μυελίτιδα, περιφερική νευροπάθεια, μυαλγία και σύνδρομο «πτώσης της κεφαλής». Η έγκαιρη αναγνώριση των συμπτωμάτων μέσω της κατάλληλης και συστηματικής εκπαίδευσης των νοσηλευτών θα συμβάλει σε στοχευμένες παρεμβάσεις που θα βελτιώσουν την ποιότητα ζωής των ασθενών και τη συμμόρφωσή τους με τη θεραπεία.

Λέξεις-ερευρηρίου: Στοχεύουσες θεραπείες, νευροτοξικότητα, ασθενείς με καρκίνο.

Εισαγωγή

Ο καρκίνος αποτελεί μία πολύπλευρη και δύσκολα ιάσιμη νοσολογική οντότητα, η οποία αντιμετωπίζεται με πολλούς τρόπους, είτε επεμβατικά είτε με τη χρήση φαρμακευτικών ουσιών με αντινεοπλασματική δράση. Τα τελευταία χρόνια μια σημαντική θεραπευτική επιλογή στην κλινική πρακτική είναι η χρήση ειδικών πρωτεϊνών-αντισωμάτων, οι οποίες (α) δεσμεύουν καρκινικούς υποδοχείς που σχετίζονται με τον πολλαπλασιασμό του κυττάρου, (β) εμποδίζουν την νεο-αγγειογέννεση, (γ) ενεργοποιούν το ανοσοποιητικό σύστημα του ασθενούς και (δ) στοχεύουν σε συγκεκριμένες κυτταρικές μεταλλάξεις. Λόγω της ειδικής, στοχευτικής τους δράσης αναφέρονται ως στοχεύουσες θεραπείες (targeted therapies).¹

Η χορήγηση των νέων φαρμάκων οδήγησε σε αυξημένη συχνότητα και ένταση πολλών παρενεργειών, όπως είναι η νευροτοξικότητα. Γενικότερα, οι ασθενείς με καρκίνο είναι σε αυξημένο κίνδυνο ανάπτυξης νευροτοξικότητας που οφείλεται όχι μόνο στις θεραπευτικές επιλογές για τον καρκίνο αλλά και στην ίδια τη νόσο και στη συννοσηρότητα των ασθενών, όπως είναι τα άτομα με σακχαρώδη διαβήτη.

Νευροτοξικότητα σχετιζόμενη με τη χημειοθεραπεία

Η νευροτοξικότητα ως παρενέργεια της χημειοθεραπείας, έχει ευρέως επισημανθεί και μελετηθεί.² Η επίδραση των χημειοθεραπευτικών φαρμάκων και της ακτινοβολίας στο κεντρικό και περιφερικό νευρικό σύστημα οδηγεί αρκετές φορές σε μείωση της δόσης ή σε διακοπή της θεραπείας. Είναι γνωστή η συνεισφορά του αιματεγκεφαλικού και του αιματονευρικού φραγμού στην προστασία του νευρικού συστήματος. Εντούτοις αρκετές θεραπείες σχετίζονται με την εμφάνιση νευροτοξικότητας, η οποία συχνά είναι η δεύτερη σε συχνότητα και ένταση τοξικότητα μετά την αιματολογική. Η εμφάνισή της κυρίως εξαρτάται από το είδος των χημειοθεραπευτικών φαρμάκων, την αθροιστική δόση τους, τη συνύπαρξη παθολογικών καταστάσεων που επηρεάζουν το νευρικό σύστημα και την ατομική ευαισθησία του κάθε ασθενούς.^{3,4}

Νευροτοξικότητα οφειλόμενη σε νεότερα φάρμακα

Οι νέες θεραπείες (στοχεύουσες, ανοσοθεραπεία) εμφανίζουν λιγότερες και διαφορετικές (ποιοτικά) παρενέργειες σε σύγκριση με την κλασική χημειοθεραπεία. Οι παρενέργειες, οι οποίες εμφανίζονται σε πολλά από τα συστήματα του οργανισμού, οφείλονται κυρίως στην υπερ-ενεργοποίηση του ανοσοποιητικού συστήματος. Το νευρικό σύστημα επηρεάζεται λόγω αυτής της υπερ-ενεργοποίησης ή λόγω της διασταυρούμενης αντίδρασης με τα νευρικά κύτταρα.⁵

Τα σημαντικότερα νευρολογικά προβλήματα που αφορούν στο κεντρικό και το περιφερικό νευρικό σύστημα και πιθανόν να εμφανιστούν από τη χορήγηση των στοχευουσών θεραπειών είναι τα ακόλουθα:

α. **Κεφαλαλγία.** Αποτελεί μια αρκετά συχνή παρενέργεια των θεραπειών του καρκίνου, η οποία σχετίζεται με την ικανότητα ορισμένων φαρμακευτικών ουσιών να διαπερνούν τον αιματεγκεφαλικό φραγμό. Ο μηχανισμός εμφάνισής της δεν είναι απόλυτα κατανοητός. Οι περισσότεροι ασθενείς με ιστορικό κεφαλαλγίας είναι πολύ πιο ευάλωτοι στην εμφάνισουν νέων και εντονότερων επεισοδίων. Ουσίες που έχουν ενοχοποιηθεί για την εμφάνιση κεφαλαλγίας είναι το rituximab, και σπανιότερα το trastuzumab,⁵ το cetuximab,⁶ το ipilimumab,⁷ η ιντερφερόνη,⁸ το olaparib και η ιντερλευκίνη.⁵

β. **Επιληπτικές κρίσεις.** Μπορεί να παρατηρηθούν κατά τη χορήγηση πληθώρας χημειοθεραπευτικών ουσιών. Σε σχέση με τις νεότερες ουσίες, μπορεί να εμφανιστούν μετά από τη χορήγηση ιντερφερόνης, ιντερλευκίνης-2, blinatumomab και σπάνια της θαλιδομίδης.⁹

γ. **Εγκεφαλοπάθεια.** Αρκετά συχνά ασθενείς που λαμβάνουν χημειοθεραπεία εμφανίζουν διαταραχές στη διανοητική τους κατάσταση, η οποία σχετίζεται με τη διαπερατότητα του αιματεγκεφαλικού φραγμού και τη συγκέντρωση φαρμακευτικών ουσιών στο κεντρικό νευρικό σύστημα.¹⁰ Η εγκεφαλοπάθεια συχνά υποχωρεί μετά τη διακοπή χορήγησης των φαρμακευτικών ουσιών που την προκάλεσαν.

Τα νεότερα φάρμακα προκαλούν επίσης, αλλαγές στη διανοητική κατάσταση του ασθενούς, με αποτέλεσμα να εμφανίζεται ληθαργικότητα, σύγχυση, παραισθήσεις, κατάθλιψη και νοητική βραδύτητα.⁹ Οι ουσίες που έχουν ενοχοποιηθεί είναι το sunitinib, το bortezomib, το blinatumomab, οι υψηλές δόσεις ιντερφερόνης⁸ και η θαλιδομίδη.¹¹ Το bevacizumab, το ipilimumab, το sunitinib και το rituximab προκαλούν ένα απώτερο αναστρέψιμο σύνδρομο εγκεφαλοπάθειας, το οποίο σχετίζεται και με την προκαλούμενη αύξηση της αρτηριακής πίεσης.⁵ Το ramucirumab μπορεί να προκαλέσει αναστρέψιμη οπίσθια λευκοεγκεφαλοπάθεια, που είναι σπάνιο σύνδρομο και χαρακτηρίζεται με διαταραχές μνήμης, οξεία υπέρταση, κεφαλαλγία και διαταραχές στην όραση.¹² Σε κάποιες περιπτώσεις μικρότερες δόσεις φαρμακευτικών ουσιών προκαλούν νευροψυχιατρικά προβλήματα στους ασθενείς, όπως κατάθλιψη και γνωστική επιβράδυνση.⁹ Επίσης η θαλιδομίδη έχει ενοχοποιηθεί για την εμφάνιση υπνηλίας, η οποία αναστρέφεται μετά τη διακοπή της θεραπείας.¹³

δ. **Εγκεφαλικό επεισόδιο.** Οι ασθενείς με καρκίνο εμφανίζουν αυξημένα ποσοστά εγκεφαλικών επεισοδίων λόγω της νόσου ή της θεραπείας που λαμβάνουν. Οι υψηλές δόσεις μεθοτρεξάτης έχουν ενοχοποιηθεί για την εμφάνιση επεισοδίων που μοιάζουν με εγκεφαλικό (stroke like).¹⁴ Παρόμοια κλινική εικόνα εμφανίζεται συχνά με τη χορήγηση νεότερων φαρμάκων όπως είναι το bevacizumab. Το συγκεκριμένο φάρμακο αυξάνει την πιθανότητα εμφάνισης εγκεφαλικής αγγειακής θρόμβωσης και ενδοκρανιακής αιμορραγίας ενώ το ipilimumab προκαλεί αρτηρίτιδα και φλεγμονή σε μεγάλα αγγεία.⁵

ε. Η *μυελίτιδα* προκαλεί συνήθως αδυναμία στα κάτω άκρα, διαταραχές αισθητικότητας και αλλαγές στις συνήθειες του εντέρου και της ουροδόχου κύστης.¹⁵ Τα συγκεκριμένα συμπτώματα εμφανίζονται κυρίως μετά από ενδοραχιαία χορήγηση χημειοθεραπευτικών ουσιών και είναι εντονότερα σε περιπτώσεις που έχουμε και ακτινοβολήση της περιοχής. Οι ασθενείς που λαμβάνουν ipilimumab μπορεί να εμφανίσουν φλεγμονή στη σπονδυλική στήλη, η οποία να εξελιχθεί σε οξεία εγκάρσια μυελίτιδα. Εμφανίζονται αισθητικές και κινητικές αλλαγές με παράλληλη επίδραση στην ουροδόχο κύστη και στο έντερο.¹⁶

στ. *Περιφερική νευροπάθεια*. Ουσίες που εμποδίζουν την αγγειογένεση όπως η θαλιδομίδη, λεναλιδομίδη και η πομαλιδομίδη προκαλούν αισθητική περιφερική νευροπάθεια, με εμφάνιση επώδυνης δυσαισθησίας, απώλεια αισθητικότητας, αδυναμίας, μυϊκών κραμπών και τρέμουλου.¹⁷ Μπορεί να επηρεαστεί και το αυτόνομο νευρικό σύστημα και να εμφανιστεί δυσκοιλιότητα, υπόταση και βραδυκαρδία.¹¹ Το brentuximab προκαλεί κυρίως αισθητική και σπανιότερα κινητική νευροπάθεια.¹⁸ Το trastuzumab μπορεί να προκαλέσει αισθητική νευροπάθεια.¹⁹ Το ipilimumab έχει ενοχοποιηθεί για την εμφάνιση οξείας (σπανίως χρονίας) φλεγμονώδους απομυελινωτικής πολυνευροπάθειας και για επιπτώσεις στο αυτόνομο νευρικό σύστημα.⁷ Επίσης, η περιφερική νευροπάθεια εμφανίζεται στο 35–45% των ασθενών που λαμβάνουν bortezomib, με εκδήλωση μυϊκής αδυναμίας, υπεραισθησία, υπαισθησία, παραισθησία, αίσθημα καύσους, άλγος και απώλεια αισθητικότητας στα χέρια και στα πόδια.²⁰

ζ. *Μυαλγία*. Μετά από τη χορήγηση του brentuximab και του rituximab εμφανίζεται μυαλγία. Σε ασθενείς που λαμβάνουν το imatinib παρατηρούνται μυϊκές κράμπες σε ποσοστό 20–50%.²¹ Το ipilimumab έχει ενοχοποιηθεί για την εμφάνιση φλεγμονώδους μυοπάθειας, η οποία περιλαμβάνει τους μύς του προσώπου, του φάρυγγα αλλά και των άκρων.⁵

η. *Το σύνδρομο «πτώσης της κεφαλής»* (πόνος στον αυχένα και αδυναμία έκτασής του) παρατηρείται μετά από τη χορήγηση του selumetinib.²²

Η πρώιμη και έγκαιρη αναγνώριση των συμπτωμάτων που υποδηλώνουν νευροτοξικότητα, απαιτεί συστηματική εκτίμηση του ασθενούς, δεδομένου ότι αποτελούν παρενέργειες που μπορεί να εμφανιστούν και σε άλλες καταστάσεις που σχετίζονται με τη νόσο ή με άλλες θεραπείες. Η λήψη του ιστορικού πρέπει να συμπεριλαμβάνει το είδος και το στάδιο του καρκίνου,

το θεραπευτικό σχήμα, τις τιμές βιοδεικτών που υποδηλώνουν την ευαισθησία στη συγκεκριμένη θεραπεία, την πιθανή λήψη φαρμάκων που μπορεί να αντενδείκνυται με τις στοχεύουσες θεραπείες και σχετικά χρόνια νοσήματα που μπορεί να επιδεινωθούν από την εφαρμογή της θεραπείας όπως είναι οι νευρολογικές και ψυχιατρικές διαταραχές, η υπέρταση, η ψωρίαση, η καρδιακή και αναπνευστική νόσος και ο σακχαρώδης διαβήτης. Επίσης καταγράφονται προηγούμενες αλλεργίες και η ανταπόκριση σε προηγούμενες, αυτού του είδους, θεραπείες.

Η νευρολογική εξέταση εκτιμά την καλή λειτουργία του νευρικού συστήματος όπως το θυμικό, τον προσανατολισμό, τη μνήμη, τη διαταραχή προσοχής, την αισθητηριακή αντίληψη, την περιφερική νευροπάθεια και την κοινωνική ενασχόληση και επιβεβαιώνει πιθανές παθολογικές καταστάσεις. Επιπρόσθετα, πρέπει εκτιμάται η νεφρική, ηπατική και αιματολογική κατάσταση, η ικανότητα αυτοεξυπηρέτησης, το υποστηρικτικό δίκτυο, η συμμόρφωση στη θεραπεία, η οικονομική κατάσταση, οι πληροφοριακές και οι εκπαιδευτικές ανάγκες του ασθενούς και της οικογένειάς του και η διατροφική του κατάσταση. Παράλληλα θα πρέπει να αξιολογούνται σχολαστικά και συμπτώματα από άλλα συστήματα του οργανισμού.²³ Καταστάσεις όπως οι διαταραχές στην όραση και την ακοή, στη βάδιση και την ισορροπία, συχνές πτώσεις, δυσκολία στο ντύσιμο, ανώδυνα μουδιάσματα, μη φυσιολογική αίσθηση των άκρων, αλλαγές στις συνήθειες του εντέρου και της κύστης, πτώση αντικειμένων από τα χέρια τους κ.ά, πρέπει να αξιολογούνται ως προς την πιθανότητα να είναι αποτέλεσμα νευροτοξικότητας.²⁴

Συμπέρασμα

Η θεραπευτική αντιμετώπιση του του καρκίνου στο πλαίσιο της εξατομικευμένης ιατρικής, που αποτελεί τον στόχο των επόμενων δεκαετιών, διαρκώς εξελίσσεται, χρησιμοποιώντας νέες θεραπευτικές ουσίες, περισσότερο στοχευμένες. Παράλληλα, η πολυετής πλέον εμπειρία από τη μέχρι τώρα χρησιμοποίηση αυτών των ουσιών έχει αυξήσει τη γνώση για τις πιθανές τους παρενέργειες. Το νευρικό σύστημα όπως και τα υπόλοιπα, επηρεάζεται ποικιλοτρόπως και πιθανόν στο πλαίσιο των συνδυαστικών θεραπειών (χημειοθεραπεία και στοχεύουσες θεραπείες), να επηρεάζεται με ακόμα μεγαλύτερη ένταση. Για τον λόγο αυτόν είναι σημαντική η έγκαιρη αναγνώριση και η αξιολόγηση όλων των συμπτωμάτων από εκπαιδευμένους στην ογκολογία επαγγελματίες υγείας.

ABSTRACT

Neurotoxicity Related to New Cancer Treatments

Dimitrios C. Papageorgiou,¹ Theocharis I. Konstantinidis²¹RN, MSc, PhD, Head Nurse One Day Clinic, Euroclinic Athens,²Assistant Professor, Nursing Department, Hellenic Mediterranean University, Greece

In recent years, the application of new innovative drugs either individually or in combination with existing treatments has changed the appearance, frequency and intensity of the side effects they cause. A common side effect is neurotoxicity, which can appear as headache, seizures, encephalopathy, stroke, myelitis, peripheral neuropathy, myalgia, and "head drop" syndrome. Early recognition of symptoms through appropriate and systematic training of will contribute to targeted interventions that will improve patients' quality of life and their compliance with treatment.

Key-words: Targeted therapy, neurotoxicity, cancer patient.

✉ **Corresponding Author:** Dimitrios C. Papageorgiou, 2 Skoufa street, GR-122 43 Egaleo, Athens, Greece, Tel: (+30) 211-72 08 242, e-mail: dimpapa75@yahoo.gr

Βιβλιογραφία

1. Talwa V, Babu P, Raina S. An overall review of targeted therapy in solid cancers. *Curr Med Research Pract* 2017, 7:99–105
2. Park SB, Goldstein D, Krishnan AV, Lin CS, Friedlander ML, Cassidy J et al. Chemotherapy-induced peripheral neurotoxicity: a critical analysis. *CA Cancer J Clin* 2013, 63:419–437
3. Sioka C, Kyritsis AP. Central and peripheral nervous system toxicity of common chemotherapeutic agents. *Cancer Chemother Pharmacol* 2009, 63:761–767
4. Argyriou AA, Bruna J, Marmiroli P, Cavaletti G. Chemotherapy-induced peripheral neurotoxicity (CIPN): an update. *Crit Rev Oncol Hematol* 2012, 82:51–77
5. Stone JB, DeAngelis LM. Cancer treatment-induced neurotoxicity: Focus on newer treatments. *Nat Rev Clin Oncol* 2016, 13:92–105
6. Pfeiffer P, Nielsen D, Yilmaz M, Iversen A, Vejlb C, Jensen BV. Cetuximab and irinotecan as third line therapy in patients with advanced colorectal cancer after failure of irinotecan, oxaliplatin and 5-fluorouracil. *Acta Oncol* 2007, 46:697–701
7. Bot I, Blank CU, Boogerd W, Brandsma D. Neurological immune-related adverse events of ipilimumab. *Pract Neurol* 2013, 13:278–280
8. Meyers CA, Scheibel RS, Forman AD. Persistent neurotoxicity of systemically administered interferon-alpha. *Neurology* 1991, 41:672–676
9. Sioka C, Kyritsis AP. Central and peripheral nervous system toxicity of common chemotherapeutic agents. *Cancer Chemother Pharmacol* 2009, 63:761–767
10. Chue AL, Fernando IN, Hussain SA, Yates DA. Chemotherapy related encephalopathy in a patient with Stage IV cervical carcinoma treated with cisplatin and 5-fluorouracil: a case report. *Cases J* 2009, 2:8526
11. Mazumder A, Jagannath S. Thalidomide and lenalidomide in multiple myeloma. *Best Pract Res Clin Haematol* 2006, 19:769–780
12. Κομποσιώρας Κ, Τσαπακίδης Κ. Ramucirumab. Στο: Τσουκάλας ΝΓ (Συντονισμός- Επιμέλεια). *Νεότερες θεραπείες στην Ογκολογία: Εγχειρίδιο ενημέρωσης ασθενών για τις ανεπιθύμητες ενέργειες*. Εταιρεία Ογκολόγων Παθολόγων Ελλάδας, Αθήνα, 2019:117–118
13. Dimopoulos MA, Eleutherakis-Papaiaκονου V. Adverse effects of thalidomide administration in patients with neoplastic diseases. *Am J Med* 2004, 117:508–515
14. Watanabe K, Arakawa Y, Oguma E, Uehara T, Yanagi M, Oyama C et al. Characteristics of methotrexate-induced stroke-like neurotoxicity. *Int J Hematol* 2018, 108:630–636
15. West TW. Transverse myelitis--a review of the presentation, diagnosis, and initial management. *Discov Med* 2013, 16:167–77
16. Liao B, Shroff S, Kamiya-Matsuoka C, Tummala S. Atypical neurological complications of ipilimumab therapy in patients with metastatic melanoma. *Neuro Oncol* 2014, 16:589–593
17. Mileskhn L, Stark R, Day B, Seymour JF, Zeldis JB, Prince HM. Development of neuropathy in patients with myeloma

- treated with thalidomide: patterns of occurrence and the role of electrophysiologic monitoring. *J Clin Oncol* 2006, 24:4507–4514
18. Younes A, Bartlett NL, Leonard JP, Kennedy DA, Lynch CM, Sievers EL et al. Brentuximab vedotin (SGN-35) for relapsed CD30-positive lymphomas. *N Engl J Med* 2010, 363:1812–1821
19. Mrsić M, Grgić M, Budisić Z, Podolski P, Bogdanić V, Labar B et al. Trastuzumab in the treatment of advanced breast cancer: single-center experience. *Ann Oncol* 2001, 12(Suppl 1):S95–96
20. Αραβαντινού Ε, Λιόντος Μ. Bortezomib. Στο: Τσουκαλάς ΝΓ (Συντονισμός- Επιμέλεια.). *Νεότερες θεραπείες στην Ογκολογία: Εγχειρίδιο ενημέρωσης ασθενών για τις ανεπιθύμητες ενέργειες*. Εταιρεία Ογκολόγων Παθολόγων Ελλάδας, Αθήνα, 2019:43–44
21. Soffiatti R, Trevisan E, Ruda R. Neurologic complications of chemotherapy and other newer experimental approaches. *Handb Clin Neurol* 2014, 121:1199–1218
22. Chen X, Schwartz GK, DeAngelis LM, Kaley T, Carvajal RD. Dropped head syndrome: report of three cases during treatment with a MEK inhibitor. *Neurology* 2012, 79:1929–1931
23. Keith B, Abueg KD. Nursing implications of targeted therapies and biotherapy. In: Itano KZ, Brant JM, Saria MG (eds) *Core curriculum for oncology nursing*. 5th edition. Elsevier, 2016:251–267
24. Lavoie Smith E, Zanville N. Peripheral neuropathy, Chapter 21. In: Brown CG (eds) *A guide to oncology symptom management*. 2nd edition. Pittsburgh, Oncology nursing society, 2015: 531–549