

# Kemoterápia okozta szenzoros neuropátiák jellegzetességei, diagnosztikája és kezelése

ISTENES ILDIKÓ, NAGY ZSOLT, DEMETER JUDIT

Semmelweis Egyetem, I. Sz. Belgyógyászati Klinika, Budapest

## Levezetési cím:

Dr. Istenes Ildikó, Semmelweis Egyetem,  
I. Sz. Belgyógyászati Klinika, 1078 Budapest, Korányi S. u. 2/A,  
e-mail: istildi78@gmail.com

## Közlésre érkezett:

2016. február 22.

## Elfogadva:

2016. április 4.

Az elmúlt egy-két évtizedben több hatékony citosztatikum és új típusú molekulárisan célzott kezelés bevezetésére került sor, melyekkel hosszabb remissziók és jobb túlélési arányok érhetőek el, ezzel párhuzamosan azonban a korszerű kemoterápia nemkívánatos hatásai megjelenésének a lehetősége is folyamatosan növekszik. Ezek közül egyre nagyobb figyelem fordul a kemoterápia toxikus hatása következtében létrejövő perifériás idegkárosodás, más néven neuropátia (chemotherapy-induced peripheral neuropathy, CIPN) felé, melynek tünetei a perifériás szomatikus vagy autonóm idegek működészavarával hozhatók összefüggésbe. A CIPN jelentőségét az adja, hogy jelenléte kedvezőtlenül hat a beteg életminőségére, ezen túlmenően pedig a kemoterápia dózisének csökkentésére, esetleg felfüggesztésére kényszerítheti a kezelőorvost, ami viszont a beteg gyógyulási esélyeit ronthatja. A jelen összefoglaló áttekinti a CIPN patomechanizmusát, diagnosztikájának, megelőzésének és kezelésének a lehetőségeit, kitérve az egyes gyógyszer csoportok okozta idegkárosodás sajátosságaira. Magyar Onkológia 60:165–175, 2016

**Kulcsszavak:** kemoterápia indukálta polineuropátia, szenzoros neuropátia, proteasómagátlók, platinavegyületek, vinka alkaloidák, taxánok, brentuximab vedotin, angiogenezisgátlók

*Longer remissions and better overall survival rates can be achieved with the introduction of new, effective treatments and targeted therapies in the past 1-2 decades, however, the incidence of side effects is also increasing parallelly. Chemotherapy-induced peripheral neuropathy (CIPN) is a common and potentially debilitating side effect due to peripheral somatic or autonomic nerve dysfunction. CIPN becomes increasingly important, as it affects patients' quality of life, and it is very often a dose limiting factor with the potential for reduced treatment efficacy. The pathomechanism, diagnosis, prevention and treatment possibilities are described in this review with special attention to the different groups of drugs.*

*Istenes I, Nagy Z, Demeter J. Chemotherapy-induced peripheral neuropathy: characteristics, diagnosis and treatment. Hungarian Oncology 60:165–175, 2016*

**Keywords:** chemotherapy-induced peripheral neuropathy, sensory neuropathy, proteasome inhibitors, platinum compounds, vinca alkaloids, taxanes, brentuximab vedotin, angiogenesis inhibitors

## A KEMOTERÁPIA-INDUKÁLT NEUROPÁTIA (CHEMOTHERAPY-INDUCED PERIPHERAL NEUROPATHY, CIPN) ÁLTALÁNOS JELLEMZŐI

A daganatellenes kezelés gyakori mellékhatása a dóziszfüggő módon kialakuló CIPN, mely a kemoterápia egyéb mellékhatásainak jobb kezelési lehetőségei miatt (mint pl. új antiemetikumok, kolóniasztimuláló faktorok) egyre gyakrabban válik dózislimitáló tényezővé. Különösen gyakran alakul ki CIPN pl. platinavegyületek, taxánok, vinka alkaloidák, immunmoduláns szerek és proteaszómagátlók adását követően, de úgy tűnik, hogy az újabb, ún. célzott kezelések kapcsán is számolni kell ezzel a nemkívánatos hatással (1). A károsodás elsősorban a szenzoros funkciót érinti, a motoros és az autonóm érinthettség kevésbé jellemző (2).

A CIPN előfordulásának pontos meghatározása a nem egységes diagnosztikus rendszer miatt nehézségekbe ütközik. Egy nemrégiben publikált metaanalízis szerint, mely 31 CIPN-vizsgálat több mint 4000 betegének az eredményeit értékelte, az összesített prevalencia 48%-nak bizonyult: a kemoterápiás kezelés befejezését követő első hónapban a prevalencia 68,1% volt, ami 6 vagy több hónap elteltével 30%-ra csökkent (3). A kemoterápia-indukált neuropátia jellegzetessége a többi kemoterápia okozta nemkívánatos hatásokhoz képest az, hogy mivel itt egy lassan megújuló szövetet ér káros hatás (szemben a gyorsan proliferáló szövetekkel, mint pl. csontvelő, bél), a tünetek gyakran késleltetve jelentkeznek, illetve a kezelés felfüggesztését, csökkentését követően is még hosszú ideig (akár örökre is) megmaradhatnak.

A daganatellenes kezelés neurológiai mellékhatásainak felismerése differenciáldiagnosztikai szempontból is nagyon fontos, mert míg ez dóziscsökkentést vagy a kemoterápia felfüggesztését vonhatja maga után, addig más, a daganat

által okozott neurológiai szövődmények esetében erre nincs szükség, sőt, a kezelés indokolatlan csökkentése a gyógyulást akadályozhatja. Ez utóbbiak közé tartozik például az alapbetegség következményeként kialakuló paraneopláziás szindróma, a daganat metasztázálása a központi idegrendszerbe, a litikus csontmetasztázisok kapcsán kialakuló patológiás csigolyakompresszió okozta gyöki lézió, vagy egyéb, az alapbetegségtől függetlenül fennálló komorbid neurológiai eltérés. Emellett hangsúlyozandó az is, hogy a neuropátiák hátterében az esetek egyharmadában diabetes, egyharmadban alkohol áll, a maradék egyharmadot több száz betegség alkotja (melybe beletartoznak a fentebb már említett paraneopláziás szindrómák és paraproteinémiák is), ezért ezeket is figyelembe kell venni a neuropátiás panaszokkal küszködő tumoros beteg kezelésének megtervezése kapcsán.

A perifériás idegrendszer két fő részből, az autonóm és a szomatikus idegrendszerből áll, és ennek alapján a perifériás neuropátiák alapvetően két csoportra oszthatók: az autonóm neuropátián a szimpatikus és paraszimpatikus idegkárosodás következtében (az érintett szervrendszernek, azaz a kardiovaszkuláris, gasztrointesztinális, urogenitális, szudomotor rendszernek megfelelően) kialakuló tüneteket értjük, a szomatikus neuropátiához a mozgató- és érzőidegrostok károsodása által okozott tünetek tartoznak. Ez utóbbiak közé soroljuk a fájdalmas neuropátiát, a szimmetrikus polineuropátiát, a multiplex vagy mononeuropátiákat, a radikulopátiákat, plexopátiákat, illetve a motoros neuropátiákat.

Tekintettel arra, hogy a kemoterápia okozta idegrendszeri károsodás leggyakrabban a szenzoros rostokat érinti, az összefoglaló ezt tárgyalja részletesen, de egyes készítmények esetében motoros, ill. autonóm károsodással is kell számolnunk, ezekre a megfelelő helyen utalunk. Az onkológiában használt kezelések egy része a fentiek mellett központi

**1. TÁBLÁZAT.** Az onkohematológiában gyakran használt készítmények neurotoxicitása (4)

Akut encefalopátia (delírium)	5-azacitidin, aszparagináz, blinatumomab, capecitabin, carmustin, chlorambucil, ciszplatin, cladribin, kortikoszteroid, ciklofoszfamid, ciklosporin A, citarabin, dacarbazin, dimetil-szulfoxid, etopozid (HD), fludarabin, gemcitabin, hidroxürea, ifoszfamid, metotrexát (HD, iv., ith), mitomicin C, nitrozureák (HD), nelarabin, procarbazin, tacrolimus, thalidomid, thiotepa (HD), vinkrisztin
Krónikus encefalopátia (demencia)	carmustin, ciszplatin, kortikoszteroid, citarabin, dacarbazin, fludarabin, ifoszfamid, metotrexát, rituximab (ith)
Rohamok	aszparagináz, buszulfán (HD), carmustin, chlorambucil, ciszplatin, kortikoszteroid, ciklofoszfamid (HD), ciklosporin A, citarabin, dacarbazin, dimetil-szulfoxid, eritropoetin, etopozid (HD), fludarabin (HD), gemcitabin, hidroxürea, ifoszfamid, metotrexát, nelarabin, tenipozid, thalidomid, vinkrisztin
Cerebelláris diszfunkció (ataxia)	blinatumomab, ciklosporin A, citarabin, nelarabin, procarbazin
Aszeptikus meningitisz	citarabin (ith), liposzomális citarabin (ith), metotrexát (ith), rituximab (ith), IVIG, monoklonális antitestek, NSAID-ok, trimetoprim-szulfametoxazol
Perifériás neuropátia	5-azacitidin, bortezomib, brentuximab, cabazitaxel, capecitabin, carboplatin, carfilzomib, ciszplatin, cladribin, citarabin, docetaxel, etopozid, fludarabin, gemcitabin, ifoszfamid, ipilimumab, ixabepilon, lenalidomid, nab-paclitaxel, nelarabin, oxaliplatin, procarbazin, sorafenib, sunitinib, tenipozid, thalidomid, vinka alkaloidák

HD: high dose, ith: intrathecalis

2. TÁBLÁZAT. A perifériás idegrendszer rostjai és felépítésük (7)

MIELINHÜVELY	MOTOROS		SZENZOROS		AUTONÓM	
	MIELINIZÁLT	MIELINIZÁLT	VÉKONYAN MIELINIZÁLT	NEM MIELINIZÁLT	VÉKONYAN MIELINIZÁLT	NEM MIELINIZÁLT
Név	A alfa	A alfa-béta	A delta		C	
Vastagság <sup>#</sup>	vastagabb rostok		vékonyabb rostok			
Vezetési sebesség*	gyorsabban vezető rostok		lassabban vezető rostok			
Funkció	izomkontroll	érintés, vibráció, helyzetérzés	hidegérzet, fájdalom	melegérzet, fájdalom	szívfrekvencia, vérnyomás, izzadás, urogenitális, gasztrointesztinális funkciók	

<sup>#</sup>A rostok vastagsága a táblázatban balról jobbra haladva csökken; <sup>\*</sup>a rostok vezetési sebessége a táblázatban balról jobbra haladva csökken

idegrendszeri nemkívánatos mellékhatásokat is okozhat, mint pl. akut és krónikus encefalopátia, ataxia, aszeptikus meningitisz (4) (1. táblázat).

### A KEMOTERÁPIA OKOZTA SZENZOROS KÁROSODÁS PATOMECHANIZMUSA

A perifériás idegrendszert az agyidegek, a gerincvelői idegek, illetve ezek ágai alkotják. A központi idegrendszerhez képest jelentős különbség az, hogy a perifériás idegrendszert nem védi a vér-agy gát, ezért sokkal kevésbé védett a kemoterápiás szerek toxikus hatásaival szemben. Elsősorban a hátsó gyöki ganglionok (dorsal root ganglia, DRG) azok, ahol a rostok és idegek könnyen hozzáférhetők, és talán ez áll annak hátterében, hogy a CIPN kapcsán gyakoribb a szenzoros károsodás (5).

A neuronok és axonjaik fennmaradása nagymértékben függ az axoplazmatikus transzporttól, mely a mitokondriumok, lipidek, szinaptikus vezikulumok, proteinek és egyéb sejtalkotók (axoplazmatikus) transzportját jelenti, melyben alapvető szerepet játszanak a mikrotubulusok. Tekintettel arra, hogy az idegrendszerben az információáramlás alapvetően egy elektrokémiai mechanizmus, fontos az idegszövet stromájában levő Schwann-sejtek, illetve az ezek nyúlványából kialakított mielinhüvely épsége is, hiszen ez biztosítja az ingerület gyors továbbítását.

A kemoterápiás készítmény által okozott strukturális vagy funkciózavar érintheti az idegsejtet, az axont, a mielinhüvelyt, valamint az idegsejtet körülvevő gliaszövetet. A legtöbb toxikus vagy metabolikus neuropátia esetén elsődlegesen az axon károsodik (axonopátia), de a károsodás érintheti elsődlegesen a mielinhüvelyt, ezt láthatjuk például a paraproteinasszociált demielinizációs neuropátiák (mint például anti-mielinasszociált glikoprotein okozta paraproteinémiák) esetében. Természetesen az axonkárosodás demielinizációt, a demielinizáció pedig másodlagos axonkárosodást vonhat maga után. A primer toxikus hatás érintheti az idegtestet is (mint például a platinatartalmú vegyületek esetében), ami ganglioneuronopátiához (hátsó gyöki ganglionokban) vagy neuronopátiához vezet,

melyet klinikai, elektrofiziológiai vizsgálatokkal nem lehet elkülöníteni az axonopátiáktól. A perifériás idegrendszer rostjai különböző felépítésűek, ennek megfelelően a sérülékenységük is különböző. Összességében elmondható, hogy a szenzoros idegrostok általában védtelenebbek a kemoterápiás szerek toxicitásával szemben, illetve minél hosszabb egy ideg, annál sérülékenyebb; a primer axonkárosodás ennek megfelelően a leghosszabb idegek legvégén kezdődik és a károsodás centrális irányba terjed (dying back neuropátia) (6, 7) (2. táblázat).

A CIPN megelőzése és kezelése azért is jelent még mindig kihívást, mert a pontos patomechanizmus nem tisztázott (8, 9). A károsodás lehet excesszív oxidatív stressz (10), axonális transzport zavar (11), mitokondriális károsodás (12), vagy trofik zavar (13) következménye. A tumorsejteken látott hatáshoz hasonlóan a kemoterápiás szer az idegsejtben is a DNS-szintézis, illetve a metabolikus funkciók zavarához vezet, mely apoptózist, illetve visszafordíthatatlan mitokondriális sérülést eredményez. A növényi alkaloidák (vinka alkaloidák, taxánok) a neuron mikrotubuláris rendszerének károsítása révén zavarják a fent már említett axonális transzportfolyamatokat. A vinka alkaloidák az axon mikrotubulusainak szétesését okozzák, ezzel ellentétben a taxánok nagy, rendezetlen mikrotubuláris konglomerátumokat hoznak létre a hátsó gyöki ganglionokban (DRG), az axonokban és a Schwann-sejtekben. A platinatartalmú készítmények a DRG idegsejtjeinek DNS-éhez kötődve indukálnak apoptózist (14). A thalidomid antiangiogenetikus tulajdonsága révén károsítja az axon vérellátását és okoz axonopátiát (6, 15). A proteaszómagátlók a mitokondrium és az endoplazmás retikulum károsítása (főleg a hátsó gyöki ganglionokban), az idegsejt-növekedési faktor (nerve growth factor, NGF) transzkripciójának gátlása (illetve autoimmun faktorok, inflammatorikus folyamatok) révén okoznak neuropátiát (16).

A CIPN fontos, az életminőséget talán a legjobban befolyásoló komponense a neuropátiás fájdalom. Ennek patomechanizmusa sem teljesen tisztázott, az utóbbi évek vizsgálatai felvetik, hogy a hátsó gyöki ganglionokban található excitátoros glutamáttranszporterek működésének megváltozása ebben fontos szerepet játszhat (17).

3. TÁBLÁZAT. A neuropátia pozitív és negatív tünetei (7)

ÉRINTETT ROST	NEGATÍV TÜNETEK	POZITÍV TÜNETEK
<b>Szomatikus rendszer</b>		
Motoros rostok	gyengeség	fascikulációk
	fáradtság	görcsök
	hiporeflexia	miokímia
Vastag szenzoros rostok	hipesztézia	paresztézia, hiperpátia
	csökkent vibrációérzet	dizesztézia
	csökkent ízületi helyzet-érzet	
	hiporeflexia	
Vékony szenzoros rostok	hipalgézia	égő dizesztézia, hiperalgézia
	csökkent hőérzet	allogónia, hiperpátia
<b>Autonóm rendszer</b>		
Autonóm rostok		
– kardiovaszkuláris	(ortosztatikus) hipotónia	hipertónia
– gastrointesztinális	székrekedés	hasmenés
– szudomotor	hipohidrózis	hiperhidrózis
– urogenitális	impotencia, petyhüdt hólyag	priapizmus

*Definíciók: miokímia: az izmok akaratlan, féregszerű mozgása; paresztézia: normálistól eltérő, nem feltétlenül kellemetlen érzés, mely kiváltódhat érintésre vagy spontán (pl. bizsergés, hangyamászásérzés); dizesztézia: normálistól eltérő, kellemetlen érzés; hipesztézia: csökkent érzékenység ingerlésre; allogónia: enyhe, fájdalomtalan inger által kiváltott fájdalom; hiperpátia: fájdalmas szindróma, melyet az ingerlésre – különösen az ismétlődő ingerlésre – adott abnormálisan fájdalmas reakció, és a csökkent fájdalomküszöb jellemez; hiperalgézia: fokozott fájdalomválasz egy normálisan fájdalmas ingerre; hipalgézia: csökkent válasz egy normálisan fájdalmas ingerre*

### A KEMOTERÁPIA OKOZTA SZENZOROS KÁROSODÁS KLINIKAI TÜNETEI – A SZENZOROS NEUROPÁTIA PARADOXONA

A szenzoros neuropátia alapvető jellemzője a főként a végtagokon jelentkező, típusos esetben szimmetrikus, harisnya-kesztyű elrendeződést mutató érzészavar. Az alsó végtagokon jelentkező panaszok általában súlyosabbak. A neuropátia súlyosbodásával a fonákérzés, bizsergés, illetve zsidbadás egyre kifejezettebbé válik, és a fájdalom is megjelenik. Ezek a panaszok általában éjjel a legkifejezettebbek, a beteg gyakran a takaró érintését sem tudja elviselni. A szenzoros neuropátia további, elsőre nehezebben felismerhető tünete lehet a járásbizonytalanság-egyensúlyzavar, mely a proprioceptív funkció károsodásával hozható összefüggésbe.

A szenzoros neuropátia paradoxona alatt az idegrendszeri károsodás következtében kialakuló pozitív és negatív tünetek együttesét értjük. Pozitív tünetek azok, melyek normális esetben nincsenek jelen és az idegrendszer túlérzékenysége miatt jönnek létre, a negatív tünetek a károsodott ideg csökkent működésének következményei. A 3. táblázat nemcsak

a szenzoros, hanem a motoros, illetve az autonóm neuropátia esetén észlelt pozitív és negatív tüneteket is összefoglalja, hiszen ennek ismerete az onkológus/hematológus számára a mindennapi gyakorlatban fontos lehet (7).

### A KEMOTERÁPIA OKOZTA POLINEUROPÁTIA RIZIKÓTÉNYEZŐI

A CIPN kialakulásának a rizikótényezői kemoterápiás szerként változóak lehetnek (18) (4. táblázat). Általában véve a kiindulási neuropátia, a korábbi neurotoxikus gyógyszerrel történő kezelés, az idős kor, a diabetes jelenléte, a B<sub>12</sub> és/vagy folsav hiánya, a dohányzás, a csökkent kreatinin clearance és az afrikai rassz növelik a CIPN kialakulásának az esélyét (19, 20).

A személyre szabott medicina és a farmakogenomika érájában a single nucleotide polimorfizmusok (SNP) elemzése nemcsak az egyén kezelésre adott válaszána megítélését, hanem a CIPN kialakulása szempontjából magas vagy alacsony rizikójú betegek azonosítását is célul tűzi. Számos gén, mint pl. GSTP1 (glutathion-S-transzferáz), CYP2C8, CYP3A5, AGXT (alanin-glioxiát-aminotranszferáz), ERCC1 (excision

**4. TÁBLÁZAT.** A CIPN rizikófaktorai gyógyszer típus szerint (18)

KEMOTERÁPIÁS SZER	RIZIKÓTÉNYEZŐ
Ciszplatin	taxán megelőző vagy egyidejű adása, egyszeri és kumulatív dózis, megelőző perifériás neuropátia
Oxaliplatin, akut forma	hideg, infúzió időtartama (2 vs. 4 vagy 6 óra)
Oxaliplatin, krónikus	egyszeri és kumulatív dózis, akut neurotoxicitás súlyossága, infúzió ideje, megelőző neuropátia, kezelés tartama
Paclitaxel Docetaxel Epotilon	egyszeri és kumulatív dózis, platinavegyületek megelőző vagy egyidejű adása, infúzió időtartama (1–3 óra vs. 24 óra)
Bortezomib Thalidomid Lenalidomid Pomalidomid	egyszeri és kumulatív dózis, megelőző perifériás neuropátia
Vinkrisztin	egyszeri és kumulatív dózis, kezelés tartama
Suramin	egyszeri és kumulatív dózis

repair cross-complementing group1), ABCB1 (ATP binding cassette proteins), ITGB3 (integrin B3) single nucleotid polimorfizmus és a neuropátia kialakulása között találtak összefüggést, de egyelőre egyértelmű eredmények nincsenek (21, 22), ugyanis az egymástól függetlenül elvégzett genom-szintű asszociációs vizsgálatok több alkalommal inkonzulív eredményt hoztak az egyes SNP-k tekintetében. Ennek alapján a jövőben ismételt vizsgálatokra és ezek eredményeinek metaanalízisére lesz szükség.

### A SZENZOROS NEUROPÁTIA DIAGNOSZTIKÁJA, SZŰRÉSÉNEK LEHETŐSÉGEI

A CIPN diagnózisának a felállítására több szubjektív és objektív lehetőség áll rendelkezésre, de egyelőre nincs konszenzus a legmegfelelőbb módszer(ek) kiválasztását illetően.

A szubjektív megközelítések közül elterjedt a National Cancer Institute – Common Toxicity Criteria besorolása (NCI-CTCAE version 4.03), melyet egészségügyi szakember állít fel (23) (5. táblázat). Előnye, hogy gyors, egyszerű felmérést tesz lehetővé, ugyanakkor nem tartalmaz információt a károsodás lokalizációját, típusát és súlyosságát illetően (24). Az orvos által felállított skálákhoz képest pontosabb képet adnak a beteg panaszairól és az életminőségéről a páciens által kitöltendő kérdőívek, mint pl. az EORTC QLQ-30 (European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire), a QLQ-CIPN 20 modul, vagy a FACT/GOG-Ntx (Functional Assessment of Cancer/Gynecology Oncology Group Neurotoxicity) kérdőív (25).

Az objektív, noninvazív vizsgálómódszerek közé tartozik a beteg neurológiai vizsgálata, melynek célja a szenzoros (felszínes és mélyérzések), a motoros deficitek értékelése, illetve a reflexeltérések felfedése (24), ami azért fontos, mert ezek a szenzoros neuropátia első tünetei lehetnek, és gyakran megelőzik a panaszok megjelenését. Az elektroneurográfiai vizsgálat (ENG) a motoros és vastag szenzoros rostok vezetési sebessége csökkenésének, illetve az összesített motoros, valamint szenzoros amplitúdók csökkenéseinek alapján támaszthatja alá a neuropátia diagnózisát. Az ENG alkalmas a károsodás mennyiségi felmérésére, a károsodás helyének meghatározására, illetve a demielinizációs-axonális károsodások elkülönítésére, ugyanakkor nem eléggé specifikus (a diabeteses neuropátiát nem tudja elkülöníteni a CIPN-től) és nem eléggé szenzitív: normális vizsgálati eredmény mellett is lehet a betegnek polineuropátiája, nem utolsósorban azért, mert az ENG a vastag mielinizált, gyorsan vezető rostokat vizsgálja, és nem a fájdalmas CIPN-ben érintett vékony rostokat. Ezért fontos a részletes neurológiai anamnézis (fájdalom jellege, lokalizációja), a fizikális és ENG-vizsgálatok együttes értékelése a neuropátia diagnosztikájában.

Rendelkezésre állnak további, nem invazív, kvantitatív szenzoros vizsgálóeszközök, amelyekkel a hő- és fájdalomérzetet vivő vékonyabb rostok vizsgálatára is lehetőség nyílik, ugyanakkor ezek a módszerek nem standardizáltak a CIPN diagnosztikájában. Ilyen vizsgálómódszer például a Neurometer

**5. TÁBLÁZAT.** National Cancer Institute Common Toxicity Criteria for Adverse Events (NCI-CTCE version 4.03, 2009-ben publikált változat) (23)

	GRADE 0	GRADE 1	GRADE 2	GRADE 3	GRADE 4	GRADE 5
Motoros neuropátia	normális	tünetmentes, a gyengeség csak teszttel mutatható ki	szimptomatikus gyengeség, mely zavarja az instrumentális ADL-t	súlyos tünetek: az önálló ADL-t befolyásoló gyengeség (segédeszköz, pl. bot, járókeret kell)	életet veszélyeztető következmények, azonnali beavatkozás szükséges	halál
Szenzoros neuropátia	normális	tünetmentes, de a mélyreflexek kiesnek, vagy paresztézia (pl. zsibbadás)	érzékszavar, paresztézia, mely zavarja az instrumentális ADL-t	súlyos tünetek: az önálló ADL-t befolyásoló érzékszavar, paresztézia	életet veszélyeztető következmények, azonnali beavatkozás szükséges	halál

ADL: activities of daily living, mindennapi életvitel; önálló/self care ADL: azok a tevékenységek, amelyek ahhoz kellene, hogy az egyén elkészüljön (járás, mosakodás, öltözködés, WC-használat, fogmosás, evés); instrumentális ADL: a független életvitelt lehetővé tevő tevékenységek (lőzés, vezetés, telefon/számítógép használata, bevásárlás, saját pénzügyek kezelése, saját gyógyszerek bevétele)

diagnosztikai készülék (Neurotron Incorporated, Baltimore, USA), mely (bőrön keresztül történő elektromos ingerlés során) az áramérzet-küszöbérték (current perception threshold, CPT) három különböző idegrostra specifikus frekvencián (mielinizált vastag rost: 2000 Hz, mielinizált vékony rost: 250 Hz és nem mielinizált vékony rost: 5 Hz) történő meghatározásán alapul, és szenzitív, specifikus, reprodukálható, számszerű eredményt ad.

Az objektív és szubjektív módszereket ötvöző skálák közül a legelterjedtebb a Total Neuropathy Score (TNS) (15, 24) (6. táblázat), aminek azonban hátránya, hogy időigényes és speciális eszközöket igényel (26). A CI-PeriNoms (chemotherapy-induced peripheral neuropathy) Study Group javasolja a TNS rövidebb és könnyebben alkalmazható klinikai változatának (TNSc) az alkalmazását, mivel ez egyaránt jellemzi a beteg panaszait, tüneteit és képességeit, továbbá érzékenységét tekintve jobbnak tűnik az NCI-CTCAE skálánál (27, 28).

Tekintettel arra, hogy a betegek súlyos neuropátia mellett is tünetmentesek lehetnek („nem panaszkodik, hiszen nem érzi”), indokolt lenne a neuropátia szűrése/követése a fent leírt módszerek valamelyikével minden potenciálisan neurotoxikus kezelésben részesülő betegnél a gondozás során. Ez fokozottan érvényes a rizikócsoporthoz tartozó betegekre, akik pl. ismert diabetesesek, vagy már korábban kaptak neurotoxikus gyógyszerrel.

## AZ EGYES KEMOTERÁPIÁS KÉSZÍTMÉNYEK ÁLTAL OKOZOTT NEUROPÁTIA JELLEGZETESSÉGEI (7. TÁBLÁZAT)

### Mikrotubulus-stabilizáló ágensek: taxánok és epothilonok

A taxánok (paclitaxel, nab-paclitaxel, docetaxel) és az epothilonok (ixabepilon) fő hatásmechanizmusa a mikrotubuláris depolimerizáció megakadályozása, mely a perifériás idegben nagy mikrotubulus-konglomerátumokhoz és ezáltal az axonális transzport zavarához vezet, tehát ezek a készítmények elsődlegesen axonkárosodást okoznak, melyet másodlagos demielinizáció kísérhet. A károsodás hosszfüggő, ezért a tünetek mindig disztálisan kezdődnek. A neuropátia előfordulása függ a ciklusonkénti dózistól, a dózistartamtól, az infúzió tartamától, a kumulatív dózistól és a neuropátiát okozó komorbid betegségektől. Specifikus kezelés nem áll rendelkezésre, de mivel az idegsejt megkímélt, a kezelés befejezését követően jó eséllyel regenerálódik a sejt és múlnak el a tünetek (29).

A paclitaxel esetében a betegek 30%-ánál alakul ki a kezelés során perifériás neuropátia, melynek leggyakoribb tünete a kéz- és lábfej égése, zsibbadása, ill. a reflexek kiesése. Ritkábban kialakulhat periorális érzéketlenség, autonóm neuropátia, akut fájdalom szindróma (a kezelést követően 1-2. naptól a 4-5. napig tartó mialgia, artralgia), átmeneti encefalopátia, illetve alsó végtagi fájdalom is. A neuropátia kialakulásának rizikója a dózissal van összefüggésben: háromheti 200 mg/m<sup>2</sup> dózis alatt 5–12%-ban, 250 mg/m<sup>2</sup> dózis felett 20–35%-ban alakul ki neuropátia. A 250 mg/m<sup>2</sup>-t meghaladó dózisoknál

6. TÁBLÁZAT. Total neuropathy score (TNS). Klinikai TNS: az első hét paraméter (15, 24)

PARAMÉTER \ FOKOZAT	0	1	2	3	4
Szenzoros tünet	nincs	csak az ujjakon, lábujjakon	csuklóig, bokáig terjed	könyökig, térdig terjed	könyök, térd fölé terjed
Motoros tünet	nincs	enyhe nehézség	mérsékelt nehézség	segítséget/ segédeszköz igényel	paralízis
Autonóm tünet (szám)	0	1	2	3	4-5
Szúrásérzet	normális	csökkent az ujjakon, lábujjakon	csuklóig, bokáig csökkent	könyökig, térdig csökkent	könyök, térd felett csökkent
Vibrációérzet	normális	csökkent az ujjakon, lábujjakon	csuklóig, bokáig csökkent	könyökig, térdig csökkent	könyök, térd felett csökkent
Izomerő	normális	enyhe gyengeség (MRC4)	mérsékelt gyengeség (MRC3)	súlyos gyengeség (MRC2)	paralízis (MRC0-1)
Mélyreflex	normális	csökkent Achilles-reflex	kiesett Achilles-reflex	kiesett Achilles-reflex, többi csökkent	minden reflex kiesett
Vibrációérzet (QST)	normális–ULN 125%-a	ULN 126–150%-a	ULN 151–200%-a	ULN 201–300%-a	>ULN 300%-a
Surális amplitúdó	normális–LLN 95%-a	LLN 76–95%-a	LLN 51–75%-a	LLN 26–50%-a	LLN 0–25%-a
Peroneus amplitúdó	normális–LLN 95%-a	LLN 76–95%-a	LLN 51–75%-a	LLN 26–50%-a	LLN 0–25%-a

QST: kvantitatív szenzoros teszt (quantitative sensory testing); MRC: Medical Research Council Strength scale; ULN: upper limit of normal (normális felső határa); LLN: lower limit of normal (normális alsó határa)

7. TÁBLÁZAT. A kemoterápiás szerek által okozott neuropátiák összefoglalása (29)

KEMOTERÁPIA TÍPUSA*	NEVE	TOXIKUS DÓZIS	KLINIKAI TÜNETEK		REVERZIBILITÁS
			SENZOROS	MOTOROS	
taxánok 10–30%	docetaxel	>75 mg/m <sup>2</sup>	enyhe, alsó végtagi túlsúly- lyú disztális szimmetrikus paresztézia, fájdalom	néha lábizomgyen- geség	ált. 3 hónapon belül javul, nab-paclitaxel esetében gyorsabban
	paclitaxel	>200 mg/m <sup>2</sup> 3 hetente			
	nab-paclitaxel	>100 mg/m <sup>2</sup> hetente			
vinka alkaloidák 30–40%	vinkrisztin	4–10 mg is	alsó végtagi túlsúly- lyú, disztális érzéskiesés	néha alsó végtagi izomgyengeség, eső láb, izomgörcsök	általában 3 hónapon belül javul, vinkrisztin esetében perzisz- tálhat
	vindesin		kevésbé toxikusak		
	vinorelbin				
	vinblasztin				
platinaszármazékok 80%	oxaliplatin – akut	bármely dózis (130 mg/m <sup>2</sup> felett gyakori- ribb)	hideg indukálta dizesz- táziák (száj, torok, felső végtagok)	görcsök, torokban is	egy héten belül oldódik
30–40%	– krónikus	>750 mg/m <sup>2</sup>	alsó végtagi, disztális szimmetrikus paresztézia, fájdalom gyakori	általában nincs eltérés	általában 3 hónapon belül javul
	ciszplatin	>300 mg/m <sup>2</sup>			részleges javulás, a kezelés elhagyása után progrediálhat hónapokig
10–20%	carboplatin	>300 mg/m <sup>2</sup>	kevésbé súlyos tünetek		
egyéb					
20–40%	thalidomid	20 g	enyhe-közepes disztális, alsó végtagi érzészavar	izomgyengeség ritka	részben reverzibilis, egy évnél tovább is fennállhat
30–40%	bortezomib	1,3 mg/m <sup>2</sup>	enyhe-közepes disztális, alsó végtagi érzészavar, fájdalmas paresztézia	általában enyhe, ritkán súlyos alsó végtagi gyengeség	általában 3 hónapon belül javul, néha megmarad
	ixabepilon	40–120 mg/m <sup>2</sup>	fájdalmas paresztézia	10%-ban van gyen- geség	4–6 héten belül javul
30%	suramin	>350 µg/ml plazma- szint	Guillan-Barré-szerű érezészavar		a kezelés befejeztével általában javul

\*A százalékok a szenzoros neuropátia elfordulási gyakoriságát jelzik az egyes készítményekkel kapcsolatban

már az első ciklus alkalmával jelentkezhetnek a tünetek, a kisebb dózisoknál a neuropátia megjelenésére átlagosan 715 mg/m<sup>2</sup> összdózisnál kellett számítani. Az infúzió időtartama is befolyásoló tényező lehet (3 h vs. 24 h), de ezzel kapcsolatban ellentmondásosak az eredmények (30).

A nab-paclitaxel okozta perifériás neuropátia esetében a klinikai tapasztalatok egyelőre szegényesek, mindenesetre az ossztoxicitási profilja a többi taxánhoz képest jobb: neuropátia hasonló arányban alakul ki, de úgy tűnik, hogy a tünetek hamarabb javulnak a kezelés befejezését követően.

A docetaxel szenzoros és motoros neuropátiát egyaránt okozhat, bár kevésbé gyakran, mint a paclitaxel.

Az ixabepilon (2007-ben törzskönyvezte az FDA) fázis III-as klinikai vizsgálatok szerint a taxánokhoz hasonlóan disztális szenzoros, motoros neuropátiát okoz (7).

#### Vinka alkaloidák: vinkrisztin, vinblasztin, vindesin, vinorelbin

A vinka alkaloidák a mikrotubulus-formáció gátlása révén zavarják az axonális transzportfolyamatokat. A taxánokhoz hasonlóan disztális, szimmetrikus neuropátiát okoznak. Vinkrisztin esetében a betegek többségénél (60%) kialakul valamilyen fokú neuropátia. A legelső tünet gyakran a lábujjhegy vagy a lábfej paresztéziája izomgörcsökkel vagy anélkül. A tünetek gyakran több héttel a kezelés megkezdése után indulnak, de az első dózis után is előjöhhetnek, sőt, a tünetek a kezelés befejezését követően is kialakulhatnak és progrediálhatnak több hónapig, mielőtt a javulás elindulna. A vinkrisztin és a vindesin súlyosabb károsodáshoz vezet, mint a vinorelbin és a vinblasztin (18, 31).

**Proteaszómagátlók: bortezomib, carfilzomib**

A bortezomib a proteasóma gátlásán keresztül vezet a mielómasejtek apoptózisához. A bortezomib indukálta poli-neuropátia (BIPN) kialakulása összefüggésben áll a kezelés időtartamával és a dózis nagyságával: kb. a betegek egyharmadánál alakul ki típusosan az első kezelési ciklusokban, az ötödik ciklust követően azonban nem növekedik a BIPN előfordulása [16, 32]. A pontos patomechanizmus még tisztázatlan: a mitokondrium és az endoplazmás retikulum károsodása, a neurotrop hormonok regulációjának felborulása, valamint autoimmun mechanizmusok és gyulladásos folyamatok következtében axondegeneráció jön létre, mely inkább szenzoros, mint motoros károsodásban nyilvánul meg [33]. A BIPN tünetei közé tartozik az enyhétől igen súlyos fokozatig terjedő, főleg a kéz- és lábujjakat érintő neuropátiás fájdalom, a végtagokra lokalizálódó hipesztézia, a mélyreflexek gyengülése és a propiocepció megváltozása. Motoros neuropátia a betegek 10%-ában fordul elő, mely általában enyhébb fokú, alsó végtagi disztális izomgyengeségben nyilvánul meg, illetve néha autonóm károsodással is számolni kell.

A BIPN kialakulásának rizikófaktorait illetően nem egységes az irodalom. A kezelési mód (az infúzió tartama, gyakorisága, a ciklus felépítése), a kiindulási neuropátia jelenléte, az egyéb, neuropátiát okozó betegségek együttes fennállása (pl. diabetes mellitus, etilizmus, örökletes neuropátiák, paraneopláziás szindróma, károsodott májfunkció) és az életkor egyaránt szóba jöhetnek rizikófaktorokként [33]. A kiindulásakor is fennálló neuropátia úgy tűnik, hogy elsősorban a súlyosabb neuropátiák arányát növeli, és nem befolyásolja a neuropátia összincidenciáját [16]. Figyelemre méltó, hogy az életkorról sem sikerült egyértelműen bebizonyítani, hogy növeli a neuropátia kialakulásának rizikóját [34]. Érdekes módon bortezomib kombinálása egyéb neurotoxikus készítménnyel (pl. thalidomiddal) sem vezetett a neuropátia rizikójának növekedéséhez, sőt, a súlyosabb neuropátiák előfordulása viszonylag alacsonyabbnak bizonyult, illetve lenalidomid kombinációval egyes esetekben a neuropátia még javult is. Feltételezik, hogy a thalidomid és a lenalidomid antiinflammatorikus (IFN-alfa-gátlás) hatásmechanizmuson keresztül fejt ki protektív hatást a bortezomib által kiváltott gyulladásos folyamatokkal szemben [35].

A bortezomibkezelés mellett létrejövő súlyos fokú neuropátia gyakran vezet dóziscsökkentéshez vagy a kezelés felfüggesztéshez [8. táblázat] [36, 37]. Nagy esetszámú kontrollált vizsgálatok eredményei arra utalnak, hogy a bortezomibkezelés felfüggesztését követően a tünetek 3 hónapon (mediánérték) belül enyhülnek, vagy teljesen megszűnnek, ugyanakkor arról is vannak adatok, hogy mindehhez 2 évre is szükség volt [16]. Új lehetőséget jelenthet a második generációs proteaszómainhibitor carfilzomib, mely úgy tűnik, hogy a bortezomibhoz hasonló mellékhatásprofíllal (anémia, trombocitopénia, fáradtság, nehézlégzés, hányinger) rendelkezik, de nem okoz neuropátiát [38, 39].

**Angiogenezisgátlók: thalidomid, lenalidomid, pomalidomid**

A thalidomid mielómaellenes hatását elsősorban immunmoduláción, valamint az angiogenezis gátlásán keresztül fejti ki. A thalidomid indukálta neuropátia (TIPN) előfordulása egy évnél tovább tartó kezelés esetében 75% is lehet [40]. Kialakulása összefüggésben áll a kezelés időtartamával, ezért 6 hónapnál tovább tartó alkalmazása lehetőség szerint kerülendő. Kivételt képezhetnek ez alól az idős, hosszan tartó kezelésre szoruló betegek, akiknél alacsony dózis (100 mg/nap) alkalmazásával a kezelés hosszabb ideig is fenntartható a neuropátia romlása nélkül [36]. A bortezomibbal ellentétben a thalidomid gyakran okoz szenzomotoros neuropátiát, és az elektrofiziológiai vizsgálatok is elsősorban axonális károsodásra utalnak.

A TIPN kialakulásának rizikófaktorait illetően sem csengenek össze a különböző vizsgálatok eredményei, mindenestre megállapítható, hogy a kor, a kezelés időtartama, dózisintenzitása és a kumulatív dózis különböző mértékben hatással lehetnek a neuropátia kialakulására, így ezeket figyelembe kell venni a kezelés megtervezésekor [36]. Az újgenerációs thalidomidanalógok (mint pl. a lenalidomid, pomalidomid) a rendelkezésre álló adatok alapján kevésbé neurotoxikusak [41, 42].

**Platinaszármazékok: ciszplatin, oxaliplatin, carboplatin**

A platinaszármazékok az idegsejt DNS-éhez kötődve okoznak apoptózist, illetve felmerül, hogy a mitokondriális DNS-hez való kötődés áll a késeltetett idegsejthalál hátterében. Elsősorban a hátsó gyöki ganglionok, ritkábban a perifériás idegek az érintettek. A neuropátia kialakulása ebben az esetben is szoros összefüggésben áll a kumulatív dózissal.

Ciszplatin esetében 400-500 mg/m<sup>2</sup> összdózis felett a betegek nagy részénél számítani kell disztálisan induló, proximálisan terjedő végtagi fájdalom és paresztéziák megjelenésére, általában 3-6 hónappal a kezelés elkezdését követően. A vastag rostok károsodását jelzi a gyakran kialakuló súlyos szenzoros ataxia. Lhermitte-tünet (előrehajlaskor elektromos érzés a gerinc mentén) kialakulása sem ritka jelenség. A ciszplatinnal kapcsolatos idegkárosodás második leggyakoribb formája az ototoxicitás, melynek részletezése meghaladja az összefoglaló kereteit.

Oxaliplatin esetében a betegek 60-80%-ánál jelentkeznek neuropátiás tünetek. Ennek egyik tipikus példája a hideg által kiváltott akut neurotoxicitás, melyet feltehetőleg a perifériás idegek membránja ioncsatornáinak szétesése következtében kialakuló hiperexcitabilitás okoz [43]. A tünetek általában a második vagy harmadik kezeléskor jelentkeznek az infúzió befejezését követően 30-60 perc elteltével, reverzibilis torok-, száj-, arc-, kéz-, lábzsibbadás formájában, melyet a hideg provokál vagy súlyosbít. A tünetek 2-3 nap után megszűnnek, de sajnos a betegek 20-30%-ánál tartós szenzoros károsodás alakulhat ki. Az akut toxicitás kialakulását befo-



**8. TÁBLÁZAT.** Dózismódosítási irányelvek bortezomib és thalidomid indukálta polineuropátia esetén (36, 37)

NEUROPÁTIA FOKA	BORTEZOMIB*	THALIDOMID
Grade 1 (paresztézia, gyengeség és/vagy reflexkiesések fájdalom vagy funkcióvesztés nélkül)	nincs szükség dózismódosításra (1,3 mg/m <sup>2</sup> heti kétszer)	nincs szükség dózismódosításra
Grade 1 fájdalommal vagy Grade 2 (funkcióromlással jár, de nem akadályozza a mindennapi aktivitást)	dózis 1 mg/m <sup>2</sup> -re csökkentendő	50%-os dóziscsökkentés, vagy a kezelés felfüggesztése a tünetek elmúlásáig, majd 50%-os dózissal újramezteni
Grade 2 fájdalommal, vagy Grade 3 (mindennapi aktivitást akadályozza)	k kezelés felfüggesztése a tünetek elmúlásáig, majd 0,7 mg/m <sup>2</sup> -es dózisban újraindítani heti egyszer	kezelés felfüggesztése a tünetek elmúlásáig, majd csökkentett dózisban újramezteni, ha a neuropátia ≤grade 1
Grade 4 (tartós szenzomotoros neuropátia, mely súlyosan akadályozza a mindennapi aktivitást)	kezelés abbahagyása	kezelés abbahagyása

\*Richardson et al (37) már grade 1 neuropátia esetén javasol dóziscsökkentést, és grade 2 fájdalommal, grade 3, grade 4 esetén a kezelés felfüggesztését/abba hagyását javasolja

lyásolja a dózis (130 mg/m<sup>2</sup> fölött gyakoribb, mint 85 mg/m<sup>2</sup> alatt), illetve az infúzió időtartama (az infúzió 6 órára való megemlése megelőzheti a tünetek ismétlődését a további kezelések kapcsán). A ciszplatinhoz hasonlóan az oxaliplatin esetében is kialakulhat dózisdependens, késői neuropátia, mely a ciszplatinneuropátiával szemben általában reverzibilis. A carboplatin a ciszplatinhoz képest kevésbé neurotoxikus, bár nagy dózisban vagy paclitaxellel kombinálva a betegek 20%-ánál számíthatunk neuropátia kialakulására.

A platinaszármazékok kapcsán fontos megemlíteni a „coasting” jelenséget, mely azt jelenti, hogy a kezelés befejezését követően a tünetek még akár 2 hónapig is romolhatnak, mielőtt javulásnak indulnának. A tünetek várhatóan egy éven belül megszűnnek, de egyes esetekben perzisztálnak, vagy csak részleges javulás következik be. Ennek, ill. a „coasting” jelenségnek a hátterében az állhat, hogy a platinaszármazékok hosszú időre akkumulálódnak a ganglionokban (1, 18).

#### Immunterápia: brentuximab vedotin (BV)

A brentuximab vedotin egy CD30-specifikus antitest-gyógyszer konjugátum (antibody-drug conjugate, ADC), amit relabáló vagy refrakter Hodgkin-limfómában és anaplasztikus nagysejtes limfómában alkalmaznak (44). Klinikai vizsgálatok arra utalnak, hogy a perifériás neuropátia gyakori szövődmény, melynek hátterében a vinka alkaloidáknál látottakhoz hasonlóan az axontranszport diszrupciója állhat (44). A BV indukálta perifériás neuropátia elsősorban szenzoros, az alap fázis II-es vizsgálatban a betegek 42%-ában fordult elő bármilyen fokú szenzoros károsodás, 8%-nál ez grade 3 súlyosságú neuropátiát jelentett, motoros károsodás pedig a betegeknek csak 11%-ánál alakult ki (45, 46). A neuropátia kumulatív bizonyult, bármilyen fokú károsodás medián 12,4 hét, grade 2 neuropátia medián 27,3 hét elteltével jelent meg, grade 3 súlyosságú károsodás kialakulásához pedig medián 38 hét kellett. Grade 4 neuropátia nem jött létre.

A neuropátia az esetek többségében reverzibilis, a kezelés befejezését/megszakítását/dózisredukciót követően a betegek 80%-ánál medián 13,2 hét alatt csökkentek a panaszok, 50% pedig teljesen panaszmentessé vált. Ennek megfelelően újonnan fellépő vagy romló grade 2-3 neuropátia esetén javasolt a kezelés megszakítása addig, amíg a neuropátia grade 1-re vagy enyhébbre csökken, ezt követően 1,2 mg/ttkg-mal (21 naponta) kell folytatni a kezelést. Grade 4 neuropátia esetén abba kell hagyni a kezelést. A vizsgálatban gabapentint, pregabalin alkalmaztak sikerrel a neuropátiás fájdalom csökkentésére (46).

#### A CIPN KEZELÉSE, MEGELŐZÉSÉNEK LEHETŐSÉGEI

Több táplálékkiegészítő, vitamin, ill. gyógyszer esetében felmerült, hogy alkalmasak lehetnek a CIPN megelőzésére vagy kezelésére, ugyanakkor a legtöbb készítmény esetében nincs elégséges vizsgálati eredmény arra, hogy rutin használatuk elterjedjen a mindennapi gyakorlatban. A rendelkezésre álló, CIPN megelőzését, ill. kezelését célzó randomizált kontrollált vizsgálatok eredményeinek áttekintésével született meg az ASCO (American Society of Clinical Oncology) irányvonala 2014-ben, aminek alapján jelenleg nincs olyan szer, amely bizonyítottan alkalmas lenne a CIPN megelőzésére, illetve kezelésére. A 9. táblázat felsorolja azokat a készítményeket, amelyeket egyenesen nem javasolnak, vagy amelyekről nem áll elég információ a hasznosságukat/biztonságosságukat illetően (47).

A neuropátiás fájdalmat egy nagy (231) esetszámú, placebo-kontrollált, cross-over vizsgálatban a duloxetin szignifikáns módon (p=0,003) csökkentette (49), ami alapján a szakértők javasolják a szer adását neuropátiás fájdalom kezelésére. A testület véleménye szerint ezen túlmenően az egyéb típusú neuropátiában észlelt hatékonyságuk alapján érdemes lehet megkísérlni a triciklikus antidepresszánsok (nortriptilin, desipramin), a gabapentin és a pregabalin adását is, mérlegelve

**9. TÁBLÁZAT.** A CIPN prevenciójával (a) és kezelésével (b) kapcsolatos megfontolások [ASCO irányvonala alapján, kiegészítve Brami et al 2016-ban megjelent összefoglalójával] (47,48)

a)	
NEM JAVASOLT	NEM ADHATÓ EGYELŐRE EGYÉRTELMŰ AJÁNLÁS
L-acetil-karnitin amifostin amitriptilin Ca-Mg oxaliplatin alapú kezelésnél dietil-ditio-karbamát (DDTC) glutathion (GSH) paclitaxel/carboplatin kezelésnél nimodipin Org2766 (ACTH-analóg) ATRA (all-transz-retinsav) rhuLIF (recombinant human leukemia inhibitory factor) E-vitamin	N-acetil-cisztein carbamazepin glutaminsav glutathion (GSH) ciszplatin- vagy oxaliplatin alapú kezelésnél goshajingikan (GJG) omega-3 zsírsav oxcarbazepin venlafaxin alfa-liponsav akupunktúra
b)	
ADHATÓ	NEM ADHATÓ EGYELŐRE EGYÉRTELMŰ AJÁNLÁS
duloxetine	L-acetil-karnitin triciklikus antidepresszánsok (nortriptilin, desipramin) gabapentin, pregabalin helyi gél (baclofen-, amitriptilin-, ketamintartalmú)

a költséget, a potenciális veszélyeket, a hasznot és a beteg preferenciáit. A CIPN kezelésével kapcsolatban egyelőre nem adható ajánlás az L-acetil-karnitin adását illetően sem, mert ugyan egy még nem publikált tanulmány pozitív eredményről számolt be, a prevencióban történő alkalmazásakor viszont rosszabb kimenetellel volt összefüggésbe hozható. A baclofen-, amitriptilin-, ketamintartalmú helyi gél adása is szóba jöhet egy vizsgálat pozitív eredményei alapján (47).

#### IRODALOM

- Grisold W, Cavaletti G, Windebank AJ. Peripheral neuropathies from chemotherapeutics and targeted agents: diagnosis, treatment and prevention. *Neuro Oncol* 14(Suppl 4): iv45–54, 2012
- Cavaletti G, Cornblath DR, Merckies IS, et al. The Chemotherapy Induced Peripheral Neuropathy Outcome Measures Standardization Study: From consensus to the first validity and reliability findings. *Ann Oncol* 24:454–462, 2013
- Seretny M, Currie GL, Sena ES, et al. Incidence, prevalence, and predictors of chemotherapy-induced peripheral neuropathy: a systematic review and meta-analysis. *Pain* 155:2461–2470, 2014
- Magge RS, DeAngelis LM. The double-edged sword: neurotoxicity of chemotherapy. *Blood Rev* 29:93–100, 2015
- Cavaletti G, Marmiroli P. Chemotherapy-induced peripheral neurotoxicity. *Curr Opin Neurol* 28:500–507, 2015

A szegényes fegyvertár miatt fontos a neuropátia szempontjából veszélyeztetett egyének kiszűrése, fokozottabb ellenőrzése. Szorosan kell követni azokat a betegeket, akik korábban már perifériás idegrendszeri károsodást elszenvedtek, vagy akik egyéb belgyógyászati betegségeik (pl. diabetes mellitus, hipotireózis, veseelégtelenség, alkoholizmus stb.) révén neuropátia kialakulására hajlamosabbak. Ezeknél a betegeknél a párhuzamosan fennálló alapbetegség egyensúlyban tartása (pl. jó szénhidrátanyagcsere-helyzet elérése diabetes esetén) csökkentheti a CIPN kialakulásának az esélyét. Az alultáplált, az etilizmusban vagy felszívódási zavarban szenvedő betegek különösen veszélyeztetettek a neuropátia kialakulása szempontjából, ezeknél a betegeknél fontos a megfelelő tápláltsági állapot elérése.

CIPN kialakulása esetén a dózis csökkentése, a ciklusok közötti időszakok növelése, illetve szükség esetén a kezelés megszakítása az, amitől várható a neuropátia javulása. A bortezomib és a thalidomid indukálta neuropátia esetén követendő algoritmust a 8. táblázat foglalja össze. A bortezomib szubkután adása megtartott terápiás hatékonyság mellett csökkent neurotoxicitással járt együtt egy fázis III-as vizsgálat alapján (50), ugyanakkor egy másik, nemrégiben publikált vizsgálatban a terápiás hatékonyság és a toxicitás is azonos volt a vénás és a szubkután adás esetében (51).

Összefoglalva, számos kemoterápiás készítmény dózislimitáló mellékhatása a perifériás neuropátia, mely nemcsak a kezelés alatt, hanem a megnövekedett túlélés miatt hosszú távon is kedvezőtlenül befolyásolja a beteg életminőségét. Mivel jelenleg nem áll rendelkezésre bizonyítottan hatékony kezelés, ezért a szövődmény megelőzése, korai felismerése és a daganatellenes terápia időben történő módosítása különösen nagy jelentőséggel bír. A CIPN diagnosztikájának egységesítésével, megelőzésével és kezelésével kapcsolatos klinikai vizsgálatok mellett szükséges a CIPN patomechanizmusának, genetikai hátterének feltárását célul tűző alapkutatások folytatása is, hogy a jövőben a neuropátiával szemben hatékonyabb, egységes fellépésre nyíljon lehetőség, amivel jobb életminőség lesz biztosítható a daganatos betegségek hosszú távú túlélői számára.

- Miltenburg NC, Boogerd W. Chemotherapy-induced neuropathy: A comprehensive survey. *Cancer Treatment Rev* 40:872–882, 2014
- Gutiérrez-Gutiérrez G, Sereno M, Miralles A, et al. Chemotherapy-induced peripheral neuropathy: clinical features, diagnosis, prevention and treatment strategies. *Clin Trans Oncol* 12:81–91, 2010
- Carozzi VA, Canta A, Chiorazzi A. Chemotherapy-induced peripheral neuropathy: what do we know about mechanisms? *Neurosci Lett* 596:90–107, 2015
- Cavaletti G. Chemotherapy-induced peripheral neurotoxicity (CIPN): what we need and what we know. *J Peripher Nerv Syst* 19:66–76, 2014
- Ferrier J, Pereira V, Busserolles J, et al. Emerging trends in understanding chemotherapy induced peripheral neuropathy. *Curr Pain Headache Rep* 17:364, 2013
- Meregalli C, Chiorazzi A, Crozzi VA, et al. Evaluation of tubulin polymerization and chronic inhibition of proteasome as cytotoxicity mechanisms in bortezomib induced peripheral neuropathy. *Cell Cycle* 13:612–621, 2014

12. Bennett GJ, Doyle T, Selvemini D. Mitotoxicity in distal symmetrical sensory peripheral neuropathies. *Nat Rev Neurol* 10:326–336, 2014
13. Saad M, Tafani C, Psimaras D, et al. Chemotherapy induced peripheral neuropathy in the adult. *Curr Opin Oncol* 25:634–641, 2014
14. Stillman M, Cata JP. Management of chemotherapy-induced peripheral neuropathy. *Curr Pain Headache Rep* 10:279–287, 2006
15. Argyriou AA, Bruna J, Marmiroli P, et al. Chemotherapy-induced peripheral neurotoxicity (CIPN): an update. *Crit Rev Oncol Hematol* 82:51–77, 2012
16. Richardson PG, Briemberg H, Jagannath S, et al. Frequency, characteristics and reversibility of peripheral neuropathy during treatment of advanced multiple myeloma with bortezomib. *J Clin Oncol* 24:3113–3120, 2006
17. Cata JP, Weng HR, Chen JH. Altered discharges of spinal wide dynamic range neurons and down-regulation of glutamate transporter expression in rats with paclitaxel-induced hyperalgesia. *Neuroscience* 138:329–338, 2006
18. Argyriou AA, Kyritsis AP, Makatsoris T, et al. Chemotherapy induced peripheral neuropathy in adults: a comprehensive update of the literature. *Cancer Manag Res* 6:135–147, 2014
19. Dimopoulos MA, Mateos MV, Richardson PG, et al. Risk factors for and reversibility of peripheral neuropathy associated with bortezomib-melphalan-prednisone in newly diagnosed patients with multiple myeloma: sub-analysis of the phase 3 VISTA study. *Eur J Haematol* 86:23–31, 2011
20. Brewer JR, Morrison G, Dolanb ME, et al. Chemotherapy-induced peripheral neuropathy: Current status and progress. *Gynecol Oncol* 140:176–183, 2016
21. Alberti P, Cavaletti G. Management of side effects in the personalized medicine era: chemotherapy induced peripheral neuropathy. *Methods Mol Biol* 1175:301–322, 2014
22. Cavaletti G, Alberti P, Marmiroli P. Chemotherapy induced peripheral neurotoxicity in the era of pharmacogenomics. *Lancet* 12:1151–1161, 2011
23. National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events v 4.0 NCI, NIH, DHHS, May 29 NIH publication #09-7473, 2009
24. Cavaletti G, Marmiroli P. Chemotherapy induced peripheral neurotoxicity. *Nat Rev Neurol* 6:656–666, 2010
25. Hershman DL, Weimer LH, Wang A, et al. Association between patient reported outcomes and quantitative sensory tests for measuring long-term neurotoxicity in breast cancer survivors treated with adjuvant paclitaxel chemotherapy. *Breast Cancer Res Treat* 124:767–774, 2011
26. Cavaletti G, Bogliun G, Marzorati L, et al. Grading of chemotherapy induced peripheral neurotoxicity using the Total Neuropathy Scale. *Neurology* 61:1297–1300, 2003
27. Cavaletti G, Frigeni B, Lanzani F, et al. The Total Neuropathy Score as an assessment tool for grading the course of chemotherapy-induced peripheral neurotoxicity: comparison with the National Cancer Institute–Common Toxicity scale. *J Peripher Nerv Syst* 12:210–215, 2007
28. Cavaletti G, Cornblath DR, Merkies IS, et al. The chemotherapy induced peripheral neuropathy outcome measures standardization study: from consensus to the first validity and reliability findings. *Ann Oncol* 24:454–462, 2013
29. Windebank AJ, Grisold W. Chemotherapy induced neuropathy. *J Peripher Nerv Syst* 13:27–46, 2008
30. Smith RE, Brown AM, Mamounas EP, et al. Randomized trial of 3-hour versus 24-hour infusion of high-dose paclitaxel in patients with metastatic or locally advanced breast cancer: National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project Protocol B-26. *J Clin Oncol* 17:3403–3411, 1999
31. Verstappen CC, Koeppen S, Heimans JJ, et al. Dose-related vincristine-induced peripheral neuropathy with unexpected off-therapy worsening. *Neurology* 64:1076–1077, 2005
32. Chaudry V, Cornblath DR, Polydefkis M, et al. Characteristics of bortezomib- and thalidomide-induced peripheral neuropathy. *J Peripher Nerv Syst* 13:275–282, 2008
33. Argyriou AA, Iconomou G, Kalofonos HP. Bortezomib-induced peripheral neuropathy in multiple myeloma: a comprehensive review of the literature. *Blood* 112:1593–1599, 2008
34. Richardson PG, Sonneveld P, Schuster MW, et al. Reversibility of symptomatic peripheral neuropathy with bortezomib in the phase III APEX trial in relapsed multiple myeloma: impact of a dose-modification guideline. *Br J Haematol* 144:895–903, 2009
35. Badros A, Goloubeva O, Dalal JS, et al. Neurotoxicity of bortezomib therapy in multiple myeloma: a single center experience and review of the literature. *Cancer* 110:1042–1049, 2007
36. Mohty B, El-Cheikh J, Yakoub-Agha I, et al. Peripheral neuropathy and new treatments for multiple myeloma: background and practical recommendations. *Haematologica* 95:311–319, 2010
37. Richardson PG, Delforge M, Beksac M, et al. Management of treatment-emergent peripheral neuropathy in multiple myeloma. *Leukemia* 26:595–608, 2012
38. McBride A, Klaus JO, Stickerl-Goldstein K. Carfilzomib: a second-generation proteasome inhibitor for the treatment of multiple myeloma. *Am J Health Syst Pharm* 72:353–360, 2015
39. Colson K. Treatment related symptom management in patients with multiple myeloma: a review. *Supp Care Cancer* 23:1431–1445, 2015
40. Tosi P, Zamagni E, Cellini C, et al. Neurological toxicity of long-term (>1 year) thalidomide therapy in patients with multiple myeloma. *Eur J Haematol* 74:212–216, 2005
41. Briani C, Torre CD, Campagnolo M, et al. Lenalidomide in patients with chemotherapy induced polyneuropathy and relapsed or refractory multiple myeloma: results from a single centre prospective study. *J Peripher Nerv Syst* 18:19–24, 2013
42. San Miguel J, Weisel K, Moreau P, et al. Pomalidomide plus low dose dexamethasone versus high dose dexamethasone alone for patients with relapsed and refractory multiple myeloma (MM-003): a randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 14:1055–1066, 2013
43. Park SB, Goldstein D, Lin CS, et al. Acute abnormalities of sensory nerve function associated with oxaliplatin-induced neurotoxicity. *J Clin Oncol* 27:1243–1249, 2009
44. Younes A, Bartlett NL, Leonard JP, et al. Brentuximab vedotin (SGN-35) for relapsed CD30 positive lymphomas. *N Engl J Med* 363:1812–1821, 2010
45. Younes A, Gopal AK, Smith SE, et al. Results of a pivotal phase II study of brentuximab vedotin for patients with relapsed or refractory Hodgkin's lymphoma. *J Clin Oncol* 30:2183–2189, 2012
46. Siddiqi T, Thomas SH, Chen R. Role of brentuximab vedotin in the treatment of relapsed or refractory Hodgkin lymphoma. *Pharmacogenomics Pers Med* 7:79–85, 2014
47. Hershman DL, Lacchetti C, Dworkin RH, et al. Prevention and management of chemotherapy induced peripheral neuropathy in survivors of adult cancers: American Society of Clinical Oncology clinical practice guideline. *J Clin Oncol* 32:1–30, 2014
48. Brami C, Bao T, Gang D. Natural products and complementary therapies for chemotherapy-induced peripheral neuropathy: A systematic review. *Crit Rev Oncol Hematol* 98:325–334, 2016
49. Smith EM, Pang H, Cirrincione C, et al. Effect of duloxetine on pain, function, and quality of life among patients with chemotherapy-induced painful peripheral neuropathy: A randomized clinical trial. *JAMA* 309:1359–1367, 2013
50. Moreau P, Pylypenko H, Grosicki S, et al. Subcutaneous versus intravenous administration of bortezomib in patients with relapsed multiple myeloma: a randomised, phase 3, non-inferiority study. *Lancet Oncol* 12:431–440, 2011
51. Minarik J, Pavlicek P, Puor L, et al. Subcutaneous bortezomib in multiple myeloma patients induces similar therapeutic response rates as intravenous application but it does not reduce the incidence of peripheral neuropathy. *PLoS One* 10:e0123866, 2015