

Joanna Drat-Gzubicka
Hospicjum ZNMP w Chojnicach

Schorzenia nerwowo-mięśniowe u pacjentów z chorobą nowotworową

Część I. Uszkodzenia nerwów obwodowych w chorobie nowotworowej

Neuromuscular disorders in cancer patients
Part I. Peripheral nerve lesions in cancer patients

Streszczenie

Nie przeprowadzono rozległych badań prospektywnych na temat uszkodzeń nerwów obwodowych u pacjentów z chorobą nowotworową. Szacuje się, że 15–20% chorych na nowotwory cierpi wskutek powikłań neurologicznych. W obwodowym układzie nerwowym występują one u ok. 10% pacjentów, a badania elektrofizjologiczne wykazują, że nawet do 30–40% [1]. Mniej niż 1% powikłań neurologicznych to zespoły paranowotworowe [2].

Najczęstszym schorzeniem nerwów obwodowych jest neuropatia czuciowa spowodowana chemioterapią. Wśród zespołów paranowotworowych dominują również neuropatia oraz zespół Lamberta-Eatona (schorzenie złącza nerwowo-mięśniowego, dotykające głównie chorych z drobnokomórkowym rakiem płuca).

Medycyna Paliatywna w Praktyce 2015; 9, 1: 1–7

Słowa kluczowe: choroba nowotworowa, neuropatia, zespół paranowotworowy, neuropatia po chemioterapii

Abstract

There are no extensive prospective studies on the topic of peripheral nerve lesions in cancer patients. It is estimated that 15–20% of cancer patients have some neurologic complications. In the peripheral nervous system they occur in about 10% of patients, and up to 30–40% in electrophysiologic examinations. Paraneoplastic syndromes make less than 1% of neurologic complications. The most common condition of the peripheral nervous system is sensory neuropathy caused by chemotherapy. Neuropathy is also dominant among the paraneoplastic syndromes, as well as Lambert-Eaton syndrome (neuromuscular junction condition which affects mainly patients with small cell lung carcinoma).

Medycyna Paliatywna w Praktyce 2015; 9, 1: 1–7

Key words: cancer, neuropathy, paraneoplastic syndrome, chemotherapy-induced peripheral neuropathy

Pierwsze wzmianki o zaburzeniach neurologicznych w chorobach nowotworowych pochodzą z 1958 r., kiedy to w „The Lancet” ukazała się praca „Neuro-

logical syndromes associated with carcinoma. The carcinomatous neuromyopathies” autorstwa R. Braina i R.A. Hensona.

Adres do korespondencji: lek. Joanna Drat-Gzubicka

Hospicjum ZNMP

ul. Strzelecka 89, 89–600 Chojnice

tel.: 52 396 21 75

faks: 52 396 09 24

e-mail: asiadrat72@poczta.onet.pl



Medycyna Paliatywna w Praktyce 2015; 9, 1, 1–7

Copyright © Via Medica, ISSN 1898–0678

Ostatnio wzrasta zainteresowanie powikłaniami neurologicznymi choroby nowotworowej ze względu na możliwość obiektywnej diagnostyki, zwłaszcza ze spotów paranowotworowych. Dłuższy czas przeżycia chorych, powoduje, że powikłania związane z postępowaniem choroby, jak i jej leczeniem, można częściej obserwowwać. Objawy uszkodzenia obwodowego układu nerwowego wpływają na całościowy obraz choroby, zmniejszają sprawność pacjentów i obniżają, często w dużym stopniu, jakość ich życia.

Etiologia i patogenez

Obwodowy układ nerwowy w chorobie nowotworowej może być uszkodzony miejscowo lub schorzenie może być uogólnione (tab. 1). Podziału patologii dokonuje się ze względu na poziom uszkodzenia obwodowego układu nerwowego:

- uszkodzenie nerwów obwodowych (uszkodzenie aksonu, mieliny, ciała komórki nerwowej),

Tabela 1. Miejscowe i ogólne przyczyny uszkodzenia obwodowego układu nerwowego w chorobie nowotworowej

Uszkodzenie	Etiologia
Lokalne	Naciekanie, ucisk nerwu
	Radioterapia
	Uszkodzenie <i>vasa nervorum</i>
Uogólnione	Chemioterapia
	Zespoły paraneoplastyczne
	Sterydoterapia
	Wyniszczenie nowotworowe

- uszkodzenie złącza nerwowo-mięśniowego,
- uszkodzenie mięśni.

Pod względem patogenetycznym zaburzenia nerwowo-mięśniowe w chorobie nowotworowej można podzielić na:

- jatrogenne,
- związane z miejscowym wzrostem nowotworu,
- paraneoplastyczne (tab. 2).

W zależności od rodzaju uszkodzonych włókien nerwowych mogą wystąpić zaburzenia ruchowe (zniesienie odruchów, niedowłady, kurcze, zaniki mięśniowe), zaburzenia czuciowe (osłabienie, zniesienie czucia, parestezje, dysestezje, allodynia, ataksja czuciowa, bóle) oraz zaburzenia autonomiczne (nietrzymanie moczu, zaburzenia motoryki jelit, zaburzenia rytmu serca, labilność ciśnienia tętniczego i inne). Większość wymienionych schorzeń przebiega ostro lub podostro.

Badania dodatkowe

W celu lokalizacji uszkodzenia oraz ustalenia przyczyny uszkodzenia nerwów czasem warto sięgnąć do badań obrazowych (KT, MRI np. splotu barkowego).

Do różnicowania poziomu uszkodzenia (nerwu, mięśnia) mogą posłużyć badania biochemiczne: kinaza fosfokreatynowa (CPK, *creatine phosphokinase*), transaminazy, mioglobina w moczu, poziom elektrolitów. Przy uszkodzeniu na poziomie nerwu parametry te są zwykle prawidłowe.

Badaniem potwierdzającym poziom uszkodzenia obwodowego układu nerwowego jest badanie EMG i przewodnictwa nerwowego, należy jednak pamiętać o jego ograniczeniach. Wykonując klasyczne badanie ocenia się funkcję włókien grubych (czucie

Tabela 2. Podział uszkodzeń obwodowego układu nerwowego w chorobie nowotworowej ze względu na mechanizm uszkodzenia

Mechanizm	Uszkodzona struktura	Patofizjologia
Naciekanie nowotworu lub ucisk, chirurgiczne uszkodzenie nerwu	— nerwy obwodowe — splot barkowy i lędźwiowo-krzyżowy — opony mózgowo-rdzeniowe	— degeneracja aksonu
Chemioterapeutyki	Nerwy obwodowe	— degeneracja aksonu — zwyrodnienie zwojów rdzeniowych nn.czuciowych — demielinizacja nn.obwodowych
Radioterapia	— splot barkowy lub lędźwiowo-krzyżowy — rdzeń kręgowy	— degeneracja aksonalna (z miokimiami w emg) — mielopatia (martwica, demielinizacja, zanik)
Zespół paraneoplastyczny	— zwoje rdzeniowe nn.czuciowych — komórki rogów przednich rdzenia — złącze nerwowo-mięśniowe — mięśnie szkieletowe — śródmięśniowe zakończenia aksonów	— nerwy obwodowe — degeneracja aksonalna — utrata motoneuronów — miastenia, lems — miopatia — neuromiotonia

Tabela 3. Podział popromiennych uszkodzeń obwodowego układu nerwowego

Ostre — do 6 tygodni po radioterapii	Zwykle nie dotyczą obwodowego układu nerwowego
Opóźnione — do 6 miesięcy po radioterapii	Zwykle nie dotyczą obwodowego układu nerwowego (czasem wczesna, głównie łagodna mielopatia manifestująca się objawem Lhennitte'a tzn. uczuciem przeszywania prądu wzdłuż kręgosłupa po zgięciu karku)
Późne — po 6 miesiącach od radioterapii	— ostra niedokrwienna neuropatia splotu barkowego w następstwie zamknięcia tętnicy podobojczykowej po jej naświetleniu, — zwłóknienie popromienne splotów nerwowych — uszkodzenie nerwów obwodowych

Tabela 4. Różnicowanie popromiennego i nowotworowego uszkodzenia splotu barkowego

Uszkodzenie popromienne	Naciek nowotworowy
Niezbyt nasilone dolegliwości bólowe	Silne bóle
Głównie górna część splotu	Główna dolna część splotu
Często towarzyszący obrzęk limfatyczny	Często towarzyszący objaw homera
Miokimie w EMG	Brak miokimii w EMG
W obrazie T2 rozlana hiperintensywność z zachowaną architekturą splotu	Ogniskowy i guzkowy charakter zmian w MRI

wibracji, ułożenie, dotyk), natomiast ocenie nie podlegają włókna cienkie A-delta i C (odczuwanie bólu i temperatury), dlatego u chorego z neuropatią bólową (neuropatią włókien cienkich) przewodzenie może być prawidłowe. Funkcjonowanie włókien cienkich możemy ocenić wykonując laserowe potencjały wywołane lub potencjały wywołane stymulacją temperaturową. Badania te nie są rutynowo wykonywane i w Polsce dostęp do nich jest znacznie ograniczony.

Przy podejrzeniu uszkodzeń na poziomie złącza nerwowo-mięśniowego lub innego zespołu paraneoplastycznego istnieje możliwość określenia miana przeciwciał na przykład przeciw receptorom acetylocholino, anty-Hu i innych. Celem wykluczenia neuropatii zapalnej czasem należy wykonać badanie płynu mózgowo-rdzeniowego. W wyjątkowych przypadkach istnieją wskazania do badań histopatologicznych — biopsji nerwu, mięśnia lub skóry.

Popromienne uszkodzenia nerwów

Popromienne uszkodzenia obwodowego układu nerwowego w zależności od czasu, jaki upłynął od radioterapii przedstawia tabela 3.

Nerwy obwodowe są względnie odporne na działanie promieniowania jonizującego. Ich uszkodzenie jest wynikiem z jednej strony bezpośredniego wpływu na akson, z drugiej włóknienia *endo i perineurium*, prowadzącego do zmian w *vasa nervorum* i niedokrwienia. Powikłania te występują również, choć rzadko, po brachyterapii wysokiej dawki (HDR, *High Dose Rate*).

Najczęściej uszkodzenie popromienne dotyczy splotu barkowego i lędźwiowo-krzyżowego.

Uszkodzenie splotu barkowego występuje głównie u kobiet po radioterapii raka sutka, rzadziej płuca lub chłoniaków. Objawy pleksopatii pojawiają się od pół roku do nawet 30 lat radioterapii, zwykle jednak występują w ciągu 2 lat. Objawy uszkodzenia splotu barkowego po radioterapii oraz różnicowanie tego uszkodzenia z naciekiem nowotworowym splotu przedstawia tabela 4.

Pleksopatia lędźwiowo-krzyżowa występuje zwykle po radioterapii nowotworów macicy, jajników, jąder i układu limfatycznego. Dominują niedowład kończyn dolnych oraz w mniejszym stopniu zaburzenia czucia.

Do uszkodzenia innych nerwów dochodzi głównie po naświetlaniu głowy i szyi [3].

Autorka niniejszego tekstu obserwowała uszkodzenie nerwu dodatkowego okolicy trójkąta bocznego szyi spowodowane radioterapią.

Neuropatie powodowane przez chemioterapeutyki

Neuropatia wywołana przez chemioterapię (CIPN, *chemotherapy-induced peripheral neuropathy*) jest najważniejszym działaniem niepożądanym ograniczającym maksymalną dawkę leku. Problem ten dotyczy co trzeciego chorego. Wskazaniem do przerwania leczenia jest 3 stopień ciężkości neuropatii (tab. 5).

Leki stosowane w onkologii wywołują zwykle aksonopatie dystalne bądź uszkadzają ciało komórki nerwowej, znacznie rzadziej powodują demielinizację [4].

Tabela 5. Ocena stopnia ciężkości neuropatii (NCI-CTC sensory scale, National Cancer Institute-Common Toxicity Criteria sensory scale)

Stopień	Charakter dolegliwości
0	Brak dolegliwości
1	Parestezje nieupośledzające funkcji, bez zmian w odruchach głębokich
2	Parestezje, zaburzenia czucia upośledzające funkcje, bez wpływu na aktywność dnia codziennego
3	Zniesienie czucia i parestezje zmieniające aktywność dnia codziennego
4	Trwale upośledzenie funkcjonowania

W patofizjologii CIPN mają udział: stres oksydacyjny, uszkodzenie mitochondriów oraz wpływ czynnika wzrostu nerwów. Również czynniki genetyczne mają wpływ na podatność na wystąpienie polineuropatii po leczeniu chemioterapeutykami [5].

Cisplatyna uszkadza ciało komórki nerwowej. Ma dużą skłonność do kumulacji w komórce zwoju nerwowego. Powikłania po tym leku pojawiają się zwykle po przekroczeniu dawki skumulowanej — 400 mg/m². Narastanie objawów po zakończeniu chemioterapii, to zjawisko nazywane *coasting*. Objawy kliniczne obejmują w pierwszej kolejności zaburzenia czucia głębokiego, potem zniesienie odruchów.

Oksaliplatyna wywołuje kanałopatię zależną od potencjału. Objawy jej neurotoksyczności mogą być ostre i przewlekłe. Objawy ostre występują w postaci parestezji i dysestezji rąk i stóp, czasem również ust i gardła i są prowokowane zimnem. Dodatkowo mogą występować objawy nadpobudliwości mięśniowej pod postacią szczykocisku czy kurczów. Objawy przewlekłe związane są z uszkodzeniem zwojów tylnych i mają postać typowej neuropatii czuciowej. Drugi i wyższy stopień neuropatii występuje u 40–50% chorych, trzeci lub wyższy u 10–20% pacjentów. U ponad 10% chorych z neuropatią objawy utrzymują się powyżej 2 lat [6].

Winkrystyna i inne alkaloidy Vinca, poprzez wpływ na mikrotubule, zaburzają transport aksonalny, powodując neuropatię aksonalną typu *dying back* (uszkodzenie aksonu rozpoczynające się od zakończeń nerwowych i postępujące w kierunku ksobnym). Klinicznie dominują zaburzenia czucia, a u jednej trzeciej chorych występują objawy autonomiczne. Rzadko dochodzi do osłabienia mięśni, ale jeśli już do niego dojdzie, to może być znaczne. U dzieci częste jest porażenie strun głosowych.

Kolejną grupę chemioterapeutyków „nieprzyjaznych” nerwom obwodowym stanowią taksony. Leki te są często stosowane w leczeniu raka piersi. Mechanizm uszkodzenia polega na powstawaniu nieuporządkowanych siatek mikrotubul w ciałach neuronów, aksonach i komórkach Schwanna. Klinicznie obserwuje się objawy bólowe i zaburzenia czucia. Objawy te, w różnym nasileniu, dotyczą nawet 70% leczonych

[7]. Neuropatia dotyczy w większym stopniu włókien grubych. Wystąpienie neuropatii po paklitakselu może być poprzedzone ostrym zespołem bólowym związanym z paklitakselem (P-APS, *paclitaxel-associated acute pain syndrome*) występującym u ok. 60% chorych w ciągu pierwszych dni otrzymywania leku. Zespół ten wiązano początkowo z patologią stawową lub mięśniową. Być może ma on podłoże mieszane, gdyż u chorych, u których dominującym objawem P-APS są drętwienia i mrowienia części rozwija się CIPN, niż u chorych z dominującymi ostrymi i palącymi bólami [8, 9].

Talidomid powoduje uszkodzenie tylnych zwojów rdzeniowych (ciała komórki) oraz włókien o dużej średnicy. Jeżeli przybiera postać neuropatii bólowej (najczęstsza u pacjentów ze szpiczakiem mnogim), to ma charakter aksonopatii typu *dying back*. Występują wówczas dystalne zaburzenia czucia z silnymi bólami [10]. Potem mogą dołączać się duże dosiebne niedowładki. Po 6 miesiącach leczenia objawy występują u 41% chorych, po roku u 75%. Rokowanie w tej neuropatii jest złe. Lenalidomid (analog talidomidu o znacznie większej sile terapeutycznej) powoduje znacznie mniej powikłań w postaci polineuropatii.

Bortezomib (inhibitor proteasomów) powoduje wystąpienie neuropatii u 36% leczonych. Nie wykazano korelacji pomiędzy skumulowaną dawką leku i czasem trwania terapii. Objawy kliniczne obejmują głównie dolegliwości bólowe (neuropatię włókien cienkich) [10].

Chemioterapeutyką uszkadzającą wybiórczo komórkę Schwanna jest suramina. Wywołuje ona neuropatię demielinizacyjną klinicznie podobną do zespołu Guillain-Barre.

Opisano również neuropatię demielinizacyjną, która wystąpiła 5 miesięcy po leczeniu cetuximabem (przeciwciała monoklonalne skierowane przeciwko receptorowi nabłonkowego czynnika wzrostu) [11].

Neuropatie niedoborowe

U wszystkich chorych w okresie wyniszczenia dochodzi do niedoborów witamin.

Nerwy obwodowe są szczególnie wrażliwe na niedobór witamin B1, B6, B12 oraz E i PP [12].

Neuropatie paraneoplastyczne

Zespół paraneoplastyczny to zespół objawów występujących częściej w powiązaniu z nowotworem, niż można się tego spodziewać na podstawie ryzyka ogólnego, przy czym objawy te nie są wynikiem wzrostu guza, przerzutów, chemioterapii, radioterapii, niedożywienia i współistniejącego zakażenia. Są to zaburzenia rzadkie, najczęściej występujące u pacjentów z rakiem drobnokomórkowym płuca, według różnych źródeł to 1–5% przypadków. Mogą poprzedzać rozpoznanie nowotworu lub wystąpić po jego rozpoznaniu.

Większość zaburzeń paraneoplastycznych ma podłoże autoimmunologiczne. Na drodze mimikry immunologicznej powstają przeciwciała skierowane przeciwko własnym antygenom. Jednakże nie wszystkie objawy zespołów paranowotworowych można wytłumaczyć w ten sposób. Duży wpływ na układ nerwowy mają cytokiny, takie jak: czynnik martwicy nowotworu alfa (TNF alfa, *tumor necrosis factor alpha*), interleukina 1 beta (IL-1 beta, *interleukin-1 beta*) i interleukina 6 (IL-6, *interleukin 6*).

W związku z dużą ilością badań prowadzonych w 2004 roku grupa ekspertów ustaliła kryteria diagnostyczne [13]. Wyróżniono zespoły paranowotworowe klasyczne, wśród których znalazła się podostra neuropatia (właściwie neuronopatia) czuciowa. Do zespołów nieklasycznych zaliczono neuropatie demielinizacyjne oraz neuropatie z utratą aksonów (czuciwo-ruchowe, ruchowe i autonomiczne) [14]. Opisało również przeciwciała onkoneuronalne dokładnie określone (anty-Hu, Yo, CV2, Ri, Ma2, amphiphysin) i częściowo charakterystyczne dla zespołów paranowotworowych. Najczęściej stwierdza się przeciwciała anty-Hu, ich miano koreluje z ciężkością zespołu paranowotworowego.

Na podstawie kombinacji zespołu objawów klinicznych (klasycznych lub nie), przeciwciała (wysokie lub częściowo charakterystyczne) i obecności (lub nie) choroby nowotworowej można obecnie rozpoznać pewny lub prawdopodobny zespół paraneoplastyczny.

W neuronopatii czuciowej często występują przeciwciała anti-Hu lub CV2. Nie są one jednak zarezerwowane tylko dla tego schorzenia (przeciwciała anty-Hu mogą pojawić się w neuropatii czuciowo-ruchowej z LEMS lub neuropatii czuciowej z neuromiotonią) [10].

Przeciwciała te mogą pozostać nawet po wyleczeniu choroby nowotworowej [15].

Neuronopatia czuciowa jest w 90% przypadków związana z rakiem drobnokomórkowym płuca. W ba-

daniu histopatologicznym manifestuje się naciekami zapalnymi w zwojach rdzeniowych, wtórnym zanikiem aksonów oraz zwyrodnieniem korzeni tylnych, nerwów obwodowych i sznurów tylnych. Poziom białka w płynie mózgowo-rdzeniowym często jest podwyższony. Klinicznie neuronopatia ta ma przebieg podostry, jest często bólowa, może być niesymetryczna. Kończyny górne zostają wciągnięte w proces chorobowy, wyraźna jest też utrata propriocepcji (czucia głębokiego). Zażęty może być również układ autonomiczny. Rozpoznanie powinno być potwierdzone badaniem przewodnictwa nerwowego — uszkodzenie o typie aksonalnym. Uszkodzenia te są wyraźne w badaniu, gdy przeważa uszkodzenie grubych włókien mielinowych.

Jeżeli w proces chorobowy wciągnięte są również nerwy ruchowe, to należy utrzymać nazwę neuronopatia czuciowa i dodać „z zajęciem motoneuronu”. Taka czuciowo-ruchowa polineuropatia aksonalna wydaje się występować najczęściej. Zwykle pojawia się w przebiegu nowotworów płuca, żołądka, sutka, jelita grubego, trzustki, jądra. Zaczyna się zwykle od zaburzeń czucia w dystalnych częściach kończyn, potem dołączają objawy uszkodzenia włókien ruchowych. W badaniu przewodnictwa dominują objawy uszkodzenia aksonalnego, z obniżoną amplitudą potencjałów czuciowych i ruchowych, przy prawidłowej bądź nieznacznie zwolnionej szybkości.

Neuropatia autonomiczna jest rzadko spotykaną neuropatią paranowotworową, najczęściej związaną z rakiem drobnokomórkowym płuca. Do jej objawów należą: gastropareza, dysfagia, zaburzenia ortostatyczne, zaburzenia w oddawaniu moczu. Często współistnieje z paranowotworowym zapaleniem mózgu i rdzenia, zespołem Lamberta-Eatona i neuronopatią czuciową [16]. Neuropatia paranowotworowa może przebiegać także jako uszkodzenie pojedynczego nerwu lub jako mononeuropatia *multiplex*. Wpływ obecności zespołu paranowotworowego na rokowanie nie jest jednoznacznie określony. Przeważa pogląd, że jest on rokowniczo niekorzystny.

Uszkodzenia nerwów spowodowane nowotworami osłonek

Kolejną grupą uszkodzeń nerwów obwodowych są guzy wywodzące się z komórek tworzących strukturę nerwów — komórek Schwanna, komórek onerwii i fibroblastów. Klasyfikacja Światowej Organizacji Zdrowia (WHO, *World Health Organization*) wyodrębnia cztery rodzaje takich nowotworów:

— Nerwiak osłonkowy (schwannoma) — I stopień złośliwości według WHO, wywodzący się z komórek

Schwanna. Rozwija się głównie w piątej dekadzie życia, a u osób z neurofibromatozą typu II pojawia się wcześniej. Umiejscowiony jest przeważnie na skórze głowy, karku i kończyn.

- Nerwiakowłókniak (*neurofibroma*) — I stopień złośliwości według WHO, zbudowany z komórek Schwanna, komórek perineurialnych i fibroblastów. Zwykle jest nowotworem pojedynczym, mnogie widuje się u osób z neurofibromatozą typu I. Najczęstsze lokalizacje to skóra i tkanka podskórna oraz wewnątrz nerwów obwodowych, rzadko korzenie nerwów rdzeniowych.
- Onerwiak (*perineurioma*) — I stopień złośliwości według WHO. Postać wewnątrznerwowa zdarza się głównie u dzieci i młodych dorosłych, przeważnie w nerwach kończyn. Przedstawia obraz odcinkowego, równomiernego pogrubienia gałęzi nerwu na długości od kilku do kilkudziesięciu centymetrów. Inne nazwy tego nowotworu to: neuropatia przerostowa (*localized hypertrophic neuropathy*), nerwiakowłókniak śródnierwowy (*intraneural neurofibroma*), przerostowe zapalenie nerwu (*hypertrophic interstitial neuritis*). Bardzo rzadko może wystąpić jako onerwiak złośliwy (II/III stopień złośliwości wg WHO).
- Złośliwy nowotwór osłonek nerwów obwodowych (MPNST, *malignant peripheral nerve sheath tumor*) — II, III lub IV stopień złośliwości według WHO, najczęściej zlokalizowany w dużym lub średnim pniu nerwu w jednej z kończyn. W większości rozwija się z istniejącego już nerwiakowłókniaka, w ponad połowie przypadków dotyczy chorych na neurofibromatozę typu I. Głównie chorują na niego dorośli, choroba częściej dotyka kobiety [17].

Inne neuropatie

Nieco inną grupę neuropatii stanowią te, które są powiązane z gammopatiami monoklonalnymi, chłoniakami i innymi chorobami układu odpornościowego. Są to najczęściej neuropatie czuciowe z dominującą ataksją. W przebiegu szpiczaka pojawiają się razem z gammopatią monoklonalną (objawy polineuropatii występują u 13% chorych, a neurograficznie nawet u 39% przed rozpoczęciem leczenia cytostatycznego) lub zespołem POEMS (*POEMS syndrome: polyneuropathy, organomegaly, endocrinopathy, myeloma, skin changes*) [18].

Neuropatia czuciowo-ruchowa może wystąpić również po przeszczepie szpiku kostnego w mechanizmie reakcji przeszczep przeciw gospodarzowi.

W przebiegu choroby nowotworowej — raka piersi, może wystąpić również neuropatia z ucisku w postaci zespołu cieśni nadgarstka. To uszkodze-

nie nerwu pośrodkowego często występuje u kobiet po mastektomii (5–10%), niezależnie od obecności obrzęku limfatycznego [19]. Szczególnie wysokie ryzyko (nawet 30%) pojawienia się tego schorzenia dotyczy chorych w wieku po menopauzalnym, przyjmujących inhibitory aromatazy (anastrozol, lestrozol, exemestan), zwykle w okresie do 18 miesięcy od rozpoczęcia terapii. Nasilenie objawów jest średnie, a ryzyko zwiększa się, jeśli wcześniej stosowana była hormonalna terapia zastępcza lub chemioterapia [20]. Objawy mogą ustąpić po zamianie leku na tamoksifen.

Leczenie

Leczenie uszkodzeń nerwów jest bardzo trudne. Nerwy mogą zregenerować się samoistnie. Wymaga to jednak długiego czasu, nawet do 3 lat. Objawowe leczenie neuropatii obejmuje leki przeciwpadaczkowe i przeciwdepresyjne. Mają one na celu zmniejszenie bólu neuropatycznego i innych przykrych doznań czuciowych. W leczeniu bólu neuropatycznego po chemioterapii aktualnie najlepszym lekiem wydaje się duloksetyna [21]. Zalecana jest również wenlafaksyna [22].

Nie są znane efektywne i w pełni udokumentowane metody zapobiegawcze. Obecnie na etapie badań są propozycje podawania glukonianu wapnia i siarczanu magnezu u chorych leczonych oksaliplatiną, witaminy E w przebiegu terapii cisplatiną oraz N-acetylocysteiny, glutationu i glutaminy. Preparaty te podaje się profilaktycznie łącznie z chemioterapeutykami [6, 23, 24].

Podawanie bortezomibu z dexametazonem oraz oxaliplatiną z niesterydowymi lekami przeciwzapalnymi może łagodzić przebieg polineuropatii [25].

Na etapie badań na zwierzętach jest wpływ ekstraktu zielonej herbaty na neuropatię wywołaną oksaliplatiną oraz wpływ nikotyny na ból wywołany tą neuropatią [26, 27].

W przypadku zaburzeń ruchowych ważne jest utrzymanie siły mięśniowej i zakresu ruchów oraz ogólnej sprawności chorego, aby chronić go przed zbyt szybkim zniedołężnieniem i unieruchomieniem.

Piśmiennictwo

1. Krarup C., Crone C. Neurophysiological studies in malignant disease with particular reference to involvement of peripheral nerves. *Journal Of Neurology* 2002; 249: 651–661.
2. Hildebrand J., Gangi D. Supportive care of neurologic complications. *Curr Opin Oncol.* 1992; 4: 632–641.
3. Mizobuchi K., Kincaid J. Accessory neuropathy after high-dose radiation therapy for tongue-base carcinoma. *Muscle Nerve* 2003; 28: 650–651.
4. Bogucki A., Sławek J. *Neuropatie nabyte*. Wydawnictwo Czelej, Lublin 2004: 120–123.

5. Saad M., Tafani C., Psimaras D., Ricard D. Chemotherapy-induced peripheral neuropathy in the adult. *Curr Opin Oncol.* 2014; 26: 634–641.
6. Weickhardt A., Wells K., Wells M. Oxaliplatin-induced neuropathy in colorectal cancer. *J Oncol.* 2011; Article ID: 1–7.
7. Nagańska E. Powikłania neurologiczne po leczeniu onkologicznym. *Przewodnik Lekarza* 2007; 9: 54–59.
8. Loprinzi C., Reeves B., Dakhil S., Sloan J., Wolf S. i wsp. Natural history of paclitaxel-associated acute pain syndrome: prospective cohort study NCCTG N08C1. *J Clin Oncol.* 2011; 29: 1472–1478.
9. D. Reeves B., Dakhil S., Sloan J., Wolf S., Burger K. i wsp. Further data supporting that paclitaxel-associated acute pain syndrome is associated with development of peripheral neuropathy: North Central Cancer Treatment Group trial N08C1. *Cancer.* 2012; 118: 5171–5178.
10. Bilińska M., Usnarska-Zubkiewicz L., Dmoszyńska A. Poli-neuropatia wywołana talidomidem i bortezomibem u chorych na szpiczaka mnogiego, możliwości leczenia bólu neuropatycznego. *Zalecenia Polskiej Grupy Szpiczakowej. Współczesna Onkologia* 2008; 12: 441–446.
11. Beydoun S.R., Shatzmiller R.A. Chronic immune-mediated demyelinating polyneuropathy in the setting of cetuximab treatment. *Clin Neurol Neurosurg.* 2010; 112: 900–902.
12. Krzakowski M. Zespoły paranowotworowe. *Polska Medycyna Paliatywna* 2002; 1: 57–66.
13. Graus F., Delattre J.Y., Antoine J.C. i wsp. Recommended diagnostic criteria for paraneoplastic neurological syndromes. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2004; 75: 1135–1140.
14. Michalak S. Klasyfikacja i rozpoznawanie neurologicznych zespołów paranowotworowych. *Polski Przegląd Neurologiczny* 2008; 4: 163–167.
15. Finsterer J., Unterberger U., Grisold W. Asymptomatic persistence of anti-Yo antibodies for 5 years without relapse of malignancy. *Neuropathology* 2007; 27: 300–304.
16. Emeryk-Szajewska B. Elektrofizjologiczna diagnostyka obwodowego układu nerwowego w zespołach paranowotworowych. *Polski Przegląd Neurologiczny* 2008; 4: 190–198.
17. Papierz W., Liberski P. Nowotwory osłonek nerwów czaszkowych i nerwów obwodowych. W: *Neuroonkologia kliniczna*. Liberski P., Kozubski W., Biernat W., Kordek R. (red.). Wydawnictwo Czelej, Lublin 2011: 345–357.
18. Lange D.J., Latov N., Trojaborg W., Rowland L.P. *Neuropatie nabyte*. W: *Neurologia Merritta*. Rowland L.P. (red.). Urban & Partner, Wrocław 2004: 613.
19. Dawson W.J., Elenz D.R., Winchester D.P., Feldman J.L. Elective hand surgery in the breast cancer patient with prior ipsilateral axillary dissection. *Ann Surg Oncol.* 1995; 2: 132–137.
20. Sestak I., Sapunar F., Cuzick J. Aromatase inhibitor-induced carpal tunnel syndrome: results from the ATAC trial. *J Clin Oncol.* 2009; 27: 4961–4965.
21. Smith E.M., Pang H., Cirrincione C., Fleishman S., Paskett E.D., Ahles T. i wsp. Effect of duloxetine on pain, function, and quality of life among patients with chemotherapy-induced painful peripheral neuropathy: a randomized clinical trial. *JAMA.* 2013; 309: 1359–1367.
22. Szczudlik A., Dobrogowski J., Wordliczek J., Stępień A., Krajnik M. i wsp. Rozpoznanie i leczenie bólu neuropatycznego: przegląd piśmiennictwa i zalecenia Polskiego Towarzystwa Badania Bólu i Towarzystwa Neurologicznego — część druga. *Ból* 2014; 14: 8–21.
23. Wolf S., Barton D., Kottschade L., Grothey A., Loprinzi C. Chemotherapy-induced peripheral neuropathy: prevention and treatment strategies. *European Journal of Cancer* 2008; 44: 1507–1515.
24. Wen F., Zhou Y., Wang W., Hu Q.C., Liu Y.T. i wsp. Ca/Mg infusions for the prevention of oxaliplatin-related neurotoxicity in patients with colorectal cancer: a meta-analysis. *Ann Oncol.* 2013; 24: 171–178.
25. Kanbayashi Y., Hosokawa T., Okamoto K. i wsp. Statistical identification of predictors for peripheral neuropathy associated with administration of bortezomib, taxanes, oxaliplatin or vincristine using ordered logistic regression analysis. *Anticancer Drugs* 2010; 21: 877–881.
26. Lee J.S., Kim Y.T., Jeon E.K., Won H.S., Cho Y.S., Ko Y.H. Effect of green tea extracts on oxaliplatin-induced peripheral neuropathy in rats. *BMC Complement Altern Med.* 2012; 12: 124.
27. Di Cesare Mannelli L., Zanardelli M., Ghelardini C. Nocotine is a pain reliver in trauma- and chemotherapy-induced neuropathy models. *Eur J Pharmacol.* 2013; 711: 87–94.