

## ARTYKUŁ POGLĄDOWY/REVIEW PAPER

Wpłynęło: 25.01.2009 • Poprawiono: 29.02.2009 • Zaakceptowano: 29.02.2009

© Akademia Medycyny

# Chemioterapia w leczeniu choroby nowotworowej i jej neurotoksyczność

## *Chemotherapy in the neoplastic diseases treatment and its neurotoxicity*

**Wojciech Łyskawa**

Oddział Anestezjologii i Intensywnej Terapii, Pleszewskie Centrum Medyczne w Pleszewie



### Streszczenie

Chemioterapia to jedna z podstawowych metod leczenia choroby nowotworowej. Jest to proces skomplikowany, wymagający od całego zespołu leczącego dużej wiedzy teoretycznej i właściwego postępowania oraz umiejętności praktycznych. Skuteczność i bezpieczeństwo współczesnej chemioterapii może być zapewnione przez właściwe stosowanie leków przeciwnowotworowych, zapobieganie powikłaniom polekowym jak i zwalczaniu już istniejących działań niepożądanych. Jedną z grup działań niepożądanych to neurotoksyczność cytostatyków. W artykule przedstawiono podstawowe grupy cytostatyków oraz ich działanie na układ nerwowy. Szczególną uwagę zwrócono na neurotoksyczność chemioterapii, która w postępowaniu okołoperacyjnym z chorym stanowi niejednokrotnie problem dla anestezjologa. *Anestezjologia i Ratownictwo 2009; 3: 80-87.*

*Słowa kluczowe: chemioterapia, działanie niepożądane leku, cytostatyki*

### Summary

Chemotherapy is one of basic methods of treatment of the neoplastic diseases. It is a complicated process, requiring a great theoretical knowledge and a good practical approach towards patient. The efficacy and safety of the modern chemotherapy can be achieved by appropriate application of chemotherapeutic drugs and treatment of the existing side effects occurring after their administration. Neurotoxicity is one of the important side effects of the chemotherapeutics used during the therapy. In the article the basic groups of cytostatic drugs and their toxic influence on the nervous system were presented. I put a special emphasis on the neurotoxicity of the chemotherapy, because it could become an important problem for the anesthesiologist in the perioperative period. *Anestezjologia i Ratownictwo 2009; 3: 80-87.*

*Keywords: chemotherapy, adverse drug reactions, cytostatics*

### Wprowadzenie

Choroba nowotworowa ze względu na stale zwiększającą się liczbę zachorowań, jest nadal jedną z najczęstszych przyczyn śmiertelności, pomimo postępów w jej leczeniu. Śmiertelność spowodowana nowotwo-

rami złośliwymi w XX wieku wzrosła z 4% w 1909 r. do 20% w 1998 r. Chemioterapia odgrywa istotną rolę w leczeniu stanów patologicznych, określanym wspólnym mianem choroby nowotworowej.

Przez wiele lat zabieg chirurgiczny i napromienianie były wyłącznymi metodami leczenia nowotworów.

Chemioterapia jako trzecia metoda leczenia choroby nowotworowej za pomocą naturalnych i syntetycznych leków cytostatycznych rozwinęła się w ostatnim dwudziestolecu [1]. Z drugiej strony, jeśli uznać za leczenie nowotworów stosowanie różnych trujących miejscowo substancji, to chemioterapia jest jedną z najstarszych sztuk lekarskich. Już od czasów starożytnych Greków i Rzymian stosowano różne mieszaniny zawierające ługi, kwasy, alkaloidy pokrzyku, szalej, metale, arsen i ich sole.

W 1866 r. Lissauer zaobserwował regresję objawów u chorych na białaczkę szpikową, leczonych niewielką dawką roztworu Fowlera, zawierającego jako czynny składnik arsenian potasu. Amerykanie uważają za pierwszego onkologa Williama B. Coley'a, który w 1897 r. opisał ustępowanie objawów towarzyszących białaczce i chłoniakom pod wpływem ostrych infekcji bakteryjnych, przede wszystkim paciorkowcowych. W 1896 r. sir George Thomas Beatson wykonał po raz pierwszy owarektomię u chorej z rakiem piersi, po której nastąpiła regresja. Hormonozależność raka prostaty udowodnił w 1940 r. Charles Huggins uzyskując dobry efekt terapeutyczny po wykonanym zabiegu orchidektomii. W 1942 r. Gilman, Goodman, Lindskog i Dougherty przeprowadzili w Yale Center badania naukowe z nitrogranulogenem. W 1948 r. Faber opisał remisję u dzieci chorych na białaczkę limfoblastyczną po zastosowaniu aminopteryny. W 1950 r. grupa badaczy z Greenspan'em na czele zaprezentowała 3 grupy leków: alkilujące - nitrogranulogen, antymetabolity - amino- i ametopteryna i pochodną podofilinową: alfa-peltatynę. W 1951 r. opisano pierwsze remisje u chorych na nowotwory lite po zastosowaniu metotreksatu. W 1950 r. Rose i wsp. przedstawili trójetylen melaminy w leczeniu chłoniaków i nowotworów litych. W 3 lata później Shay zaprezentował thiotepę. W 1952 r. Elion, Burgs i Hitchings jako pierwsi zsyntetyzowali 6-merkaptopurynę. W 1957 r. Heidelberger i wsp. przedstawili 5-fluoruracyl. W 1953 r. Everett, Robers i Ross zsyntetyzowali chlorambucil. W 1958 r. Nobel i wsp. opisali po raz pierwszy działanie pochodnych alkaloidów barwnika. W 1958 r. grupa niemieckich badaczy z Brockiem na czele zsyntetyzowała cyklofosamid. Na początku lat 60. ukazały się pierwsze prace o pochodnych nitrozomocznika. Historia taksanów rozpoczęła się w 1962 r., kiedy Artur Barclay zebrał próbki kory cisów kalifornijskich. Wkrótce rozpoczęto badania, a w 1964 r. przedstawiono wyniki badań opisujące cytotoksyczne właściwości tej rośliny. W 1963 r. wyizolowano

pierwszą antrycyklinę - daunorubicynę. W 1971 r. Wall opublikował pracę prezentującą paklitaksel. Początek lat 70. to pierwsze próby z zastosowaniem cisplatyny. W 1966 r. ukazała się publikacja na temat receptorów estrogenowych Jensena i Górskiego. W 1969 r. rozpoczęto w Anglii pierwsze badania tamoksifenu, a w 1971 r. opublikowano. W 1976 r. w Manchesterze badania tamoksifenu w leczeniu uzupełniającym. W latach 80. rozpoczęto we Francji badania kliniczne nowej pochodnej alkaloidów barwnika - winorelbiny. Lata 90. to nowe leki: kladrybina, fludarabina, kapecytabina oraz gemcytabina [2].

Obecnie chemioterapia jest podstawową metodą leczenia nowotworów rozszianych oraz jedną z metod skojarzonego leczenia nowotworów litych. Hormonoterapia, immunoterapia i terapia genowa to trzy kolejne metody leczenia nowotworów. Chemioterapia nowotworów jest znacznie trudniejsza i mniej skuteczna od chemioterapii zakażeń bakteryjnych i wirusowych. Składa się na to wiele powodów, przede wszystkim nieznaną przyczyn wywołujących nowotwory, minimalne różnice biochemiczne między komórką nowotworową a prawidłową, brak swoistości przeciwnowotworowego działania leków cytostatycznych, ich mały współczynnik leczniczy oraz toksyczność dla prawidłowych tkanek. Głównym celem postępowania leczniczego w chorobie nowotworowej jest wyleczenie chorego; jednakże pojęcie wyleczenia jest w onkologii trudne do określenia, wymaga bowiem wielu lat obserwacji chorego - „*O wyleczeniu chorego z nowotworu możemy mówić wtedy, gdy w grupie chorych, którzy po leczeniu przeżyli 10-20 lat, bez objawów choroby nowotworowej, odsetek zgonów ze wszystkich powodów jest taki sam jak w zdrowej populacji ludzi tej samej płci i w tym samym wieku*” – jak definiuje Russel (Zarys chemioterapii nowotworów narządowych i układowych). Gdy wyleczenie jest niemożliwe, należy wtedy dążyć do uzyskania remisji oraz jak najdłuższego utrzymania uzyskanej poprawy, co umożliwia przedłużenie życia i zachowanie sprawności chorego. Realizacji tych dążeń służy złożony sposób postępowania, określanym mianem całkowitej opieki (*total care*), obejmujący wiele ogólnych zasad współczesnego leczenia nowotworów. A oto jej zasady:

1. Leczenie choroby należy rozpocząć jak najwcześniej, natychmiast po ustaleniu rozpoznania.
2. Dążenie do maksymalnego zniszczenia populacji komórek nowotworowych, aż do „ostatniej komórki”.

3. Należy stosować raczej największe tolerowane dawki chemioterapeutyków z pewnymi przerwami, lecz długotrwale i w odpowiedniej kolejności, a nie dawki mniejsze w sposób ciągły.
4. Postępowanie terapeutyczne powinno zmierzać do wybiórczego niszczenia tkanki nowotworowej z minimalnym i odwracalnym uszkodzeniem prawidłowych tkanek chorego.
5. Współczesna racjonalna chemioterapia wymaga uwzględnienia wpływu leków cytostatycznych na cykl komórkowy.
6. Dobierając leki przeciwnowotworowe, ustalając etapy i sposoby leczenia w różnych okresach choroby należy brać pod uwagę nie tylko rodzaj nowotworu, lecz także charakterystykę jego wzrostu oraz stopień zaawansowania procesu rozrostowego.
7. Istotnym elementem leczenia nowotworów jest terapia wspomagająca i ochronna (*supportive care*), którą należy prowadzić od początku do końca choroby.
8. Terapia wielolekowa (polichemioterapia), polegająca na równoczesnym stosowaniu kilku leków lub na podawaniu ich w odpowiedniej kolejności, daje lepsze wyniki niż stosowanie pojedynczych leków.
9. Chronoterapia.
10. Chemioterapia monitorowana stężeniami cytostatyków w organizmie.
11. Farmakogenetyczne aspekty optymalizacji chemioterapii nowotworów.
12. Chemioprewencja [1].

W swojej codziennej pracy anestezjologowie bardzo często opiekują się pacjentami dotkniętymi chorobą nowotworową, którzy poddani zostali kompleksowemu leczeniu onkologicznemu a między innymi i chemioterapii. W związku z tym napotykają w swoim postępowaniu wielokrotnie na szereg problemów wynikających z charakteru postępującej choroby nowotworowej, dodatkowych obciążeń chorobowych, całego procesu leczniczego a w tym i objawów ubocznych chemioterapii. Znajomość podstawowych wiadomości z tej dziedziny medycyny wydaje się odgrywać coraz większe znaczenie dla naszej specjalności. W codziennej praktyce anestezjologicznej uszkodzenie układu nerwowego jest niezwykle istotnym faktem klinicznym. W tym kontekście neurotoksyczność pojawiająca się podczas chemioterapii stanowi nowe, być może coraz częstsze wyzwanie dla anestezjologii.

## Leki przeciwnowotworowe

Leki przeciwnowotworowe można ująć w kilka grup wg budowy i mechanizmu działania:

- Leki alkilujące
  - a) Pochodne iperytu azotowego: chlormetyna, cyklofosfamid, ifosfamid, chlorambucyl, melifalan
  - b) Pochodne etylenoiminy: trietylenomelamina, tiotepa, triazykwon
  - c) Pochodne kwasu sulfonowego: busulfan
  - d) Pochodne nitrozomocznika:
    - I grupa: karmustyna, lomustyna, semustyna, nimustyna, fotemustyna
    - II grupa: streptozocyna, chlorozocyna
  - e) Triazeny: dakarbazyna, tamozolomid
  - f) Inne leki alkilujące:
    - pochodne cukrowe: mannomustyna, mitobronitol, elobromol, mannosulfan
    - cisplatyna
- Antymetabolity kwasu foliowego, pirymidyn i puryn, inhibitory deaminazy adenozykowej, inne antymetabolity
  - a) Antagoniści kwasu foliowego: metotreksat, edatreksat
  - b) Antagoniści pirymidyn: fluorouracyl, floksurydyna, kapecytabina, tegafur, UFT=uracyl+tegafur, relitrekseid, cytarabina, gemcytabina
  - c) Antagoniści puryn: merkaptopuryna, tioguanina, azatiopryna
  - d) Inhibitory deaminazy adenozykowej: pentostatyna
  - e) Inne antymetabolity: fludarabina, kladrybina, azacytydyna
- Inhibitory topoizomerazy
  - a) Inhibitory topoizomerazy I: kamptotecyna-11, topotekan
- Antybiotyki cytostatyczne
  - a) Antracykliny
    - I generacja: daunorubicyna, doksorubicyna
    - II generacja: akklarubicyna, epirubicyna, idarubicyna, zorubicyna, mitoksantron
  - b) Inne antybiotyki: daktynomycyna, plikamycyna, bleomycyna, peplomycyna, mitomycyna
- Alkaloidy: winblastyna, winkrystyna, windezyna, winorelbina
- Taksoidy: paklitaksel, docetaksel

- Lignany: etopozyd, tenipozyd
- Enzymy: asparaginaza
- Hormony: glikokortykosterydy
- Inne: hydroksykarbamid, prokarbazyna, mitotan, altretamina, amsakryna, razoksan, homoharringtonina, eliptynium, suramina, bizantren, kwas all-trans retinowy, spirogermanium, miltefosyna [1].

Ze względu na działanie leków cytostatycznych zależności od fazy cyklu komórkowego, w jakiej działają substancje te dzielimy na:

1. Leki działające niezależnie od fazy cyklu komórkowego (cyklozależne/fazowo-niespecyficzne): leki alkilujące.
2. Leki działające zależnie od fazy cyklu komórkowego (cyklozależne/fazowo-specyficzne) [2] – Tabela 1.

Tabela 1. Podział leków działających zależnie od fazy cyklu komórkowego

Leki działające w fazie S	Leki działające w fazie M
cytarabina doksorubicyna fludarabina flokurydyna fluorouracyl gemcytabina hydroSYMOCZNIK kapecytabina metotreksat merkaptopuryna prokarbazyna raltitrexed tioguanina	winblastyna winkrystyna winorelbina etopozyd tenipozyd paklitaksel docetaksel
	Leki działające w fazie G2
	bleomycyna irinotekan topotekan mitoksantron
	Leki działające w fazie G1
	asparaginaza steroidy

Chemioterapia nowotworów wiąże się z koniecznością stosowania przez lekarzy dużych dawek leków cytostatycznych, w porównaniu z ich małym współczynnikiem leczniczym i akceptowania takiego pułapu efektów toksycznych, jakiego nie akceptuje się w odniesieniu do żadnej ze znanych grup związków farmakologicznych. Wprowadzenie w życie zasad „strategii” terapeutycznej nowotworów zwiększyło skuteczność ich leczenia, jednakże bezpieczeństwo chemioterapii jest niezadawalające. Toksyczność cytostatyków, zwłaszcza dla prawidłowych i szybko proliferujących tkanek gospodarza, jest tak duża, że może prowadzić do niebezpiecznych objawów niepożądanых. Zastosowanie w leczeniu nowotworów nowych

cytostatyków oraz nowych skutecznych programów zestawów wielolekowych spowodowało ujawnienie się nieznanych dotychczas powikłań chemioterapii. Współczesne leczenie nowotworów jest coraz bardziej agresywne, toksyczność cytostatyków zaś osiąga granice tolerancji. Powikłania chemioterapii, ze względu na czas ich wystąpienia można podzielić na natychmiastowe, wczesne, opóźnione i późne [1].

Niezwykle interesującym rodzajem powikłań chemioterapii są działania uboczne leków odnoszące się do układu nerwowego.

## Działania neurotoksyczne

Powikłania neurologiczne są bardzo częstym zjawiskiem w chorobie nowotworowej. Niektóre z nich są związane z procesem nowotworowym, inne z chemioterapią, a niektóre są spowodowane czynnikami innymi niż proces nowotworowy lub chemioterapia. Spośród leków cytostatycznych najczęściej i najsilniej neurotoksycznie działają: alkaloidy barwnika, cisplatyna, ifosfamid, metotreksat (w dużych dawkach), cytarabina (w dużych dawkach). Rzadziej obserwowano objawy neurotoksyczne po zastosowaniu fluorouracylu, prokarbazyny, asparaginazy, cyklofosfamidu, busulfanu (w dużych dawkach), altretamina, amsakryny, dakarbazyny, doksorubicyny, plikamycyny, hydroksykarbamidu, mitotanu, karmustyny. Leki nowej generacji wprowadzone w ostatnich latach również wykazują działanie neurotoksyczne: paklitaksel, docetaksel, pentostatyna, fludarabina, kładrybina, suramina [1].

Niewiele jeszcze wiemy na temat mechanizmów odpowiedzialnych za powstawanie neuropatii, nie mniej jednak wydaje się, że jej występowanie jest związane z rodzajem użytego leku cytostatycznego. Przykładowo cisplatyna lub carboplatyna mogą wywoływać neuropatię czuciową lub bólową. Po zastosowaniu taksanów, auraminy lub winkrystyny neuropatia może być związana z włączeniem w procesy patologiczne również włókien autonomicznego układu nerwowego. Wśród ogniw patogenetycznych zmian w ośrodkowym układzie nerwowym bierze się pod uwagę rolę amonemii, która powstaje po podaniu niektórych terapeutyków. Cisplatyna jest odpowiedzialna za powstanie zmian o charakterze naczyniowym w obrębie ośrodkowego układu nerwowego (OUN). Z kolei ifosfamid stymuluje powstawanie zmian neuropsychologicznych bez uchwytne go podłoża organicznego. Większość zmian neurotoksycznych

ma charakter odwracalny. Nie mniej jednak, jeśli odpowiednio wcześnie nie dojdzie do rozpoznania tego powikłania może dojść do pogłębiania się zmian i ostatecznego ich utrwalenia [3].

Objawy neurotoksyczne towarzyszące leczeniu alkaloidami barwnika, zwłaszcza winkrystyny, można podzielić na 4 rodzaje:

1. Polineuropatia obwodowa (*chemioterapy induced peripheral neuropaty-CIPN*) [4].
2. Neuropatia w zakresie autonomicznego układu nerwowego.
3. Neuropatia nerwów czaszkowych.
4. Encefalopatia [1].

▪ Ad 1) Neuropatia obwodowa

Mechanizm działania winkrystyny polega na tworzeniu wiązań z tubuliną, która jest białkiem strukturalnym mikrotubul. Wywołana w ten sposób depolimeryzacja mikrotubul prowadzi do zahamowania mitozy oraz zaburzeń wielu różnych funkcji komórki [2]. Wśród wielu teorii próbujących wyjaśnić mechanizm neuropatii należy przytoczyć teorię uszkodzenia perykarionu lub aksonu (Cavanagh 1964, Prineas 1969, Spencer i wsp. 1979), uszkodzenie proksymalnej części cytoszkieletu (Spencer i Schaumburg 1977) oraz teorię ściśle wiążącą objawy kliniczne z przepływem aksonalnym (Griffin, Watson 1988). Wszystkie te rozważania dotyczyły zaburzeń statusu energetycznego neuronu, zmniejszenia produkcji białek i dostarczania substancji energetycznych bardziej odległym strukturalnym neuronu. Nowsze badania laboratoryjne wskazują na możliwość bezpośredniej wrażliwości dystalnej części neuronu na działanie cystostatyku niezależnie od możliwości uszkodzenia centralnej części komórki nerwowej [5]. Uszkodzenie obwodowej części nerwu może powodować spontaniczne wyładowania w nocyceptorach włókien typu A i C prowadząc do powstania bólu neuropatycznego, którego występowania znacznie pogarsza jakość życia chorego [6].

Neurotoksyczne działanie winkrystyny jest zależne od dawki, występuje zazwyczaj po przekroczeniu dawki sumarycznej wynoszącej 15-20 mg na kurację i związane jest prawdopodobnie z dużą zawartością tubuliny w neuronach. Charakterystyczne objawy polineuropatii obwodowej są następujące: zanik odruchów ze ścięgna Achillesa i kolanowego, zaburzenia czucia w kończynach górnych i dolnych, a w dalszym etapie bóle, osłabienie mięśniowe oraz zaburzenia chodu, aż do niemożności chodzenia

włącznie [2]. W trakcie leczenia choroby nowotworowej przy pomocy m.in. winkrystyny obserwowano również piorunujące postaci neuropatii z porażeniem czterokończynowym. Moudgil i Riggs przytaczają przypadek 48-letniego chorego leczonego z powodu ostrej białaczki limfoblastycznej, u którego w ciągu 2 tygodni po podaniu całkowitej dawki zaledwie 6 mg winkrystyny rozwinął się obraz wyżej opisanych zaburzeń neurologicznych. Na podstawie szczegółowej analizy przypadku autorzy zaproponowali jednak przyczynę niezależną od neuropatii polekowej – zespół Guillain-Barre, który czasami towarzyszy klinicznemu przebiegowi białaczek [7]. Ciekawym przykładem neuropatii towarzyszącej leczeniu z zastosowaniem winkrystyny jest jednostronne porażenie fałdów głosowych u dzieci, które czasami wymagało nawet zastosowania tracheostomii. Odsetek przypadków porażenia fałdów głosowych w przebiegu leczenia winkrystyną wynosi około 1,36% i zawsze dotyczyło lewej strony. Powikłanie może trwać 6-8 tygodni i zazwyczaj jest odwracalne. Wydaje się, że ten typ powikłania jest wciąż niedocenianym w praktyce klinicznej [8]. Szczególnego znaczenia nabiera fakt podania winkrystyny u chorych z istniejącą już patologią układu nerwowego, np. zespołem Charcot-Marie-Tooth (rodzaj genetycznie uwarunkowanej polineuropatii ujawniającej się w wieku dziecięcym). Ciężkie zaburzenia neurologiczne pod postacią osłabienia siły mięśniowej obwodowych części kończyn górnych, problemów z poruszaniem się utrzymywały się nawet przez 7 miesięcy po odstawieniu leku [9].

▪ Ad 2) Neuropatia w zakresie autonomicznego układu nerwowego

Najgroźniejszym typem neuropatii w zakresie układu autonomicznego jest porażenna niedrożność jelit. Ten typ powikłania występuje u 33-46% chorych leczonych winkrystyną [1]. Przyczynia się do tego wpływ winkrystyny na splot kręzkowy powodując zmniejszoną aktywność perystaltyczną jelit. Leker i wsp przytoczyli w piśmiennictwie przypadek chorej z chorobą Parkinsona, leczonej małymi dawkami winkrystyny z powodu przerzutowego raka sutka, u której doszło do rozwinięcia się niedrożności, która ustąpiła po 25 dniach leczenia zachowawczego [10]. Do rzadszych objawów uszkodzenia układu autonomicznego należą: zatrzymanie moczu, impotencja, podciśnienie ortostatyczne [1].

- Ad 3) Neuropatia nerwów czaszkowych

Winkrystyna może uszkadzać również nerwy czaszkowe: II, V, VII, VIII, X [1]. W badaniach na zwierzętach odkryto również odwracalną neuropatię dotyczącą nerwów węchowych. Podaż leku stymulowała apoptozę neuronów węchowych, a szczególnie nasilone zjawiska dotyczyły samic [11]. U niektórych osób wywołuje upośledzenie wzroku lub podwójne widzenie. Opisywano przypadki zaburzeń widzenia u dziecka z podejrzeniem neurofibromatozy, u którego po 6 cyklach chemioterapii z winkrystyną przejściowo rozwinęły się zaburzenia widzenia [12]. Neuropatia obejmująca nerw trójdzielny przebiega pod postacią silnego bólu zuchwy, który występuje w czasie pierwszych godzin podawania lub rzadko zespół nadmiernego rozległego czucia bólu. Objawy uszkodzenia nerwów czaszkowych są zwykle obustronne [1].

- Ad 4) Encefalopatia

Rzadziej obserwowano encefalopatię pod postacią drgawek lub zespołu nieprawidłowego wydzielania hormonu antydiuretycznego [1]. Jeżeli są opisywane przypadki, to są one traktowane jako nietypowe powikłanie. Do przykładowych objawów, które mogą się pojawić zaliczono np.: zmiany zachowania, afazja, halucynacje wzrokowe, niedowład prawostronny z cechami uogólnionego skurczu naczyniowego u 7-letniej dziewczynki leczonej chemioterapią z powodu ostrej białaczki limfoblastycznej. Trudno jest jednoznacznie zdecydować, który z zastosowanych leków miał decydujące znaczenie w patogenezie zmian patologicznych, ponieważ w przytoczonym przypadku zostały zastosowane: dokanałowo cytarabina oraz dożylnie winkrystyna, asparaginaza i deksametazon. Przedstawione objawy wycofały się co prawda po 10 dniach, nie mniej jednak obraz ośrodkowego układu nerwowego (OUN) w badaniu rezonansu magnetycznego unormował się dopiero po 4 miesiącach [13].

Po przerwaniu podawania leków zaburzenia neurologiczne ustępują po upływie kilku tygodni lub miesięcy. Różnice działania neurotoksycznego między alkaloidami barwnika można wyrazić w sposób następujący: winkrystyna>windezyna>winblastyna>winor elbina. Są to różnice ilościowe, a nie jakościowe.

Do czynników ryzyka wystąpienia neurotoksyczności podczas leczenia alkaloidami barwnika zalicza się uprzednio istniejące zaburzenia neurologiczne, młody wiek (mniej niż 60 lat) oraz zaburzenia czynności wątroby [1].

Metotreksat w dużych dawkach powoduje ostrą encefalopatię z objawami podobnymi do udaru mózgowego (zaburzenia świadomości, zaburzenia mowy, porażenie połowicze, niekiedy drgawki) i leukoencefalopatię (zmiany osobowości, demencja, zaburzenia świadomości) [1,4].

Cytarabina powoduje uszkodzenie OUN, zwłaszcza mózdzku. Paklitaksel, docetaksel, pentostatyna, fludarabina, kladrybina powodują uszkodzenie ośrodkowego (encefalopatia, zaburzenia świadomości, senność, śpiączka, bóle i zawroty głowy, bezsenność, drgawki) i obwodowego układu nerwowego (bóle i drżenia mięśniowe, porażenia wiotkie lub spastyczne kończyn, parestezje, neuropatia czuciowa). Cytarabina, cyklofosamid, dakarbazyna, doksorubicyna, busulfan, plikamycyna, mitotan, karmustyna, hydroksykarbamid, altretamina, amsakryna mogą wywołać zaburzenia czynności OUN: encefalopatię, drgawki, zespół objawów mózdkowych, zaburzenia świadomości, halucynacje, stany depresyjne, senność i bezsenność [1].

U około 50% chorych poddanych chemioterapii występują objawy neurotoksyczności.

Częstość występowania i nasilenia objawów niepożądanych ze strony układu nerwowego zależne są od wieku chorego, zaawansowania procesu nowotworowego, liczby kursów podaży leków i zastosowanych cytostatyków oraz ich sumarycznej dawki. Regresja procesu nowotworowego poprawia tolerancję na leki. U chorych bez pozytywnej reakcji na leki, objawy uszkodzenia układu nerwowego występują częściej i cechują się większym nasileniem [14]. Dodatkowym czynnikiem zwiększającym ryzyko neurotoksyczności jest napromienianie OUN, cukrzyca, współistnienie innych schorzeń neurologicznych, uszkodzenie bariery krew mózg niezależnie od etiologii.

Mimo że powikłania neurologiczne są podobne w przypadku różnych cytostatyków, to różny jest mechanizm neurotoksycznego działania leku. Uszkodzeniu ulegają poszczególne elementy komórek i dróg nerwowych. Uszkodzenie ciała komórki nerwowej, pociągające za sobą uszkodzenie całego neuronu i jest powodowane przez cisplatynę i leki z tej grup. Wpływają one także na replikację i funkcje metaboliczne neuronów prowadząc do uszkodzenia mitochondriów i apoptozy.

Uszkodzenie otoczki mielinowej komórek Schwanna prowadzi do demielinizacji. W tej sytuacji pierwsze zaburzenia dotyczą przewodnictwa nerwo-

wego, co w skrajnych przypadkach może doprowadzić ciężkiej ostrej zapalnej polineuropatii demielinizacyjnej o podłożu autoimmunologicznym – objawy opisana po zastosowaniu suraminy. Zaburzenia transportu aksonalnego wywołane najczęściej przez alkaloidy vinca, które mają działanie neurotoksyny jonowej.

Powstawanie nieuporządkowanych siatek mikrotubul w neuronach zwojów korzeni grzbietowych, ich aksonach i komórkach Schwann są powodowane przez pochodne taksanu. Leki te powodują również dolegliwości o charakterze bólu neuropatycznego w następstwie zmian w rdzeniowych transporterach glejowych dla glutamianu [4].

### Możliwości przeciwdziałania

Neurotoksyczność chemioterapeutyków implikuje konieczność wprowadzania środków zapobiegawczych. Jak do tej pory wydaje się, że witamina E ma ochronne działanie w stosunku do nerwów obwodowych w przypadkach chorych leczonych cisplatyną i taksanami. Tymidyna znajduje zastosowanie jako środek protekcyjny w trakcie terapii 5-fluorouracyłem a błękit metylenowy przy zastosowaniu ifosfamid. Celem zmniejszenia ryzyka encefalopatii po metotreksacie wykorzystywany jest kwas foliowy [3]. Coraz większego znaczenia nabiera działania acetyl-L-karnityna, która w badaniach na zwierzętach zmniejsza częstość spontanicznych wyładowań w aferentnych włóknach bólowych nawet o 50% [6]. Wśród środków, które mogą w przyszłości znaleźć zastosowanie jako środek neuroprotekcyjny jest interleukina 6 (Il-6). W badaniach eksperymentalnych zmniejszała neurotoksyczność cisplatyny, paclitakselu i winkrystyny bez wpływu na działanie antymitotyczne, co stwarza nowe możliwości profilaktyczne i terapeutyczne [15].

Niewątpliwie w każdym przypadku wystąpienia powikłania neurologicznego w trakcie leczenia przeciwnowotworowego, niezbędna jest konsultacja neu-

rologiczna mająca na celu precyzyjne zdiagnozowanie charakteru i rozległości zmian patologicznych [3].

### Podsumowanie

Mimo znacznego postępu, jaki się dokonał w zakresie tradycyjnych metod leczenia onkologicznego ich objawy uboczne stanowią nadal istotny problem. Jednym z nich jest problem objawów ubocznych ze strony ośrodkowego i obwodowego układu nerwowego będących w sferze zainteresowań anestezjologów. To anestezjodolodzy często na sali operacyjnej mają do czynienia z pacjentami poddanymi chemioterapii, które modulują działanie ośrodkowego układu nerwowego. Prowadząc znieczulenie ogólne anestezjodolodzy często zastanawiają się, które z objawów pojawiających się w trakcie znieczulenia i zabiegu operacyjnego to objawy działań niepożądanych procesu znieczulenia a które procesu chorobowego lub chemioterapii, jaki jest jej wpływ na świadomość. Niezwykle interesującą kwestią jest wzajemne oddziaływania cytostatyków i leków znieczulenia ogólnego. Również znieczulenie regionalne stawia anestezjologa przed wieloma pytaniami w postępowaniu z chorym poddanym chemioterapii: jaki jest wpływ cytostatyków na układ obwodowy i wegetatywny oraz kliniczne implikacje. Powstaje pytanie: jakie przeciwwskazania niesie ze sobą chemioterapia dla anestezji regionalnej, jakie działania niepożądane to kwestia zastosowanej chemii, a które to powikłania znieczulenia. W tym kontekście wiedza na temat podstaw chemioterapii wydaje się coraz bardziej niezbędna w praktyce anestezjologicznej.

Adres do korespondencji:

Wojciech Łyskawa

63-300 Pleszew, ul. Poznańska 125a

Tel.: (+48) 22 627 39 86

E-mail: woj85@wp.pl

**Piśmiennictwo**

1. Orzechowska-Juzwenko K. Zarys chemioterapii nowotworów narządowych i układowych. Wrocław: VOLUMED; 2000.
2. Krzakowski M. Onkologia Kliniczna. Warszawa: Wydawnictwo Medyczne BORGIS; 2001.
3. Sioka C, Kyritsis AP. Central nad peripheral nervous system toxicity of common chemotherapeutic agents. *Cancer Chemother Pharmacol* 2008; published on line.
4. Nagańska E. Powikłania neurologiczne po leczeniu onkologicznym. *Przewodnik Lekarza* 2007.
5. Silva A, Wang Q, Wang M i wsp. Evidence for direct amonal toxicity in vincristine neuropathy. *J Peripher Nervous System* 2006; 11: 211-16.
6. Xiao WH, Bennett GJ. Chemotherapy-evoked neuropathic pain: abnormal spontaneous discharge in A-fiber and C-fiber primary afferent neurons and its suppression by acetyl-L-carnitine. *Pain* 2008; 135: 262-70.
7. Moudgil SS, Riggs JE. Fulminant peripheral neuropathy with severe quadriparesis associated with vincristine therapy. *Ann Pharmacotherapy* 2000; 34(10): 1136-8.
8. Kuruvilla G, Perry S, Wilson B, El-Hakim H. The natural history of vincristine-induced laryngeal paralysis in children. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 2009; 135(1): 101-5.
9. Nishikawa T, Kawakami K, Kumamoto T i wsp. Severe neurotoxicities In a case of Charcot-Marie-Tooth disease type 2 caused by vincristine for acute lymphoblastic leukemia. *J Pediatr Hematology/Oncology* 2008; 30(7): 519-21.
10. Leker RR, Peretz T, Hubert A i wsp. Vincristine-induced paralytic ileus in Parkinson's disease. *Parkinsonism Rel Dis* 1997; 3 (2): 109-10.
11. Kai K, Sahto H, Yoshida M i wsp. Species and sex differences In susceptibility to olfactory lesions among the mouse, rat and monkey following an intravenous injection of vincristine sulphate. *Toxicologic Pathology* 2006; 34: 223-31.
12. Weisfeld-Adams JD, Dutton GN, Murphy DM. Vincristie sulfate as a possible cause of optic neuropathy. *Pediatric Blood Cancer* 2008; 48(2): 238-40.
13. Pound C, Keene D, Udjus K i wsp. Acute encephalopathy and cerebral vasospasm after multiagent chemotherapy including PEG-asparaginase and intrathecal cytarabine for the treatment of acute lymphoblastic leukemia. *J Pediatric Hematology/Oncology* 2007; 29(3): 183-7.
14. Słowik-Gabryelska A, Opozda K. Neurologiczne objawy niepożądane chemioterapii cytoredukcyjnej u chorych na raka płuca. *Współczesna Onkologia* 2000.
15. Callizot N, Andriambesolon E, Glass J i wsp. Interleukin-6 protects against paclitaxel, cisplatin and vincristine-induced neuropathies without impairing chemotherapeutic activity. *Cancer Chemother Pharmacol* 2008; 62: 995-1007.