

## Bölüm 41

# KEMOTERAPİ İLİŞKİLİ NÖROPATİK AĞRILARA YAKLAŞIM

**Gizem GÜRSOY<sup>1</sup>**

### GİRİŞ

Nöropatik ağrı sinir sistemindeki primer bir lezyon veya disfonksiyon sonucunda oluşan ağrı olarak tanımlanmıştır. Diyabet, hipotiroidizm gibi metabolik hastalıklar, HIV gibi enfeksiyöz hastalıklar, tiamin eksikliği, alkolizm gibi beslenme bozuklukları, vinkristin, arsenik gibi toksik maddeler, maligniteler, siringomyeli, spinal kord ya da beyin infarktı gibi santral sinir sisteminden kaynaklı lezyonlar, kalıtsal veya inflamatuvar hastalıklar gibi pek çok nedene bağlı olarak nöropatik ağrı gözlenebilir <sup>(1,2)</sup>. Toplumda %6,9 ile %10 arasında değişkenlik gösteren bir sıklıkta saptanır <sup>(3)</sup>.

Kemoterapi ilişkili nöropatik ağrı ise tipik olarak tedavinin ilk 2 ayı içinde başlayıp, tedavi süresince ilerler, %30-40 oranında gözlenir, motor defisitten çok sensörial defisitle seyrederek <sup>(4)</sup>. Nöropatik ağrı; kemik iliği supresyonu ve renal toksisite ile beraber mevcut tedavinin durdurulması veya mevcut ajanın dozunun değiştirilmesinin en sık nedenlerindedir ve hastaların günlük yaşamını ciddi anlamda etkiler <sup>(5,6)</sup>. Nöropatik ağrı semptomları 'coasting' adı verilen durumda kemoterapinin kesilmesine rağmen azalmayabilir <sup>(7)</sup>.

Kemoterapi ile ilişkili nöropati ve ağrı doza (genellikle kümülatiftir), kullanılan ajanın tipine bağlıdır, nedeni ne olursa olsun daha önce sinir hasarı olan hastalarda daha sık görülür <sup>(8)</sup>. Hastaların kliniğine bakıldığında daha önce değinildiği gibi sensörial ağırlıklı, genellikle simetrik olsa da

bazen bir tarafta daha kötü seyirli ve eldiven-çorap tarzı distal tutulum gözlenir, ajanın tipine bağlı olarak ayaklar daha önce etkilenebilir <sup>(6)</sup>. Sensörial tutulum hipoestezi, hiperestezi, parestezi, allodini, termal duylarda azalma, ince motor fonksiyonlarda kayıp gibi geniş bir semptom yelpazesine sahiptir. Hastalar bu durumları yanma, batma, sızlama, elektrik çarpması, cam üzerinde yürüme ya da içinde arılar olan eldivenler giyiyormuş gibi hissetme şeklinde tanımlarlar <sup>(9)</sup>.

Kemoterapi ilişkili nöropatik ağrı, platin bileşikleri (sisplatin, karboplatin, oksaliplatin), vinka alkaloidleri (vinkristin ve vinblastin), taksanlar (paklitaksel ve dosetaksel), proteazom inhibitörleri (bortezomib), epotilonlar (iksabepilon) ve talidomid, suramin, eribulin gibi diğer ilaçlarla ilişkilendirilmiştir <sup>(5,10,11)</sup>. Bu nörotoksik kemoterapötik ajanlar en sık kolorektal, meme, jinekolojik, testiküler, akciğer gibi solid organ tümörlerinde ve multipl myelom gibi hematolojik malignitelerde kullanılırlar <sup>(10)</sup>. Kullanılan ajanın tipine göre %6-96 arasında değişen oranlarda ve sıklıkla doz bağımlı olarak nöropatik ağrı ortaya çıksa da bazen tek bir doz bile nöropatik ağrı gelişimi için yeterli olabilir <sup>(5,6,9,12,13)</sup>. (Tablo 1)

<sup>1</sup> Nöroloji uzmanı, İstanbul Haseki Eğitim ve Araştırma Hastanesi, drgizemgursoy@gmail.com

Tablo 2. Nöropatik ağrı tedavisinde kullanılan ilaçların doz, titrasyon ve etkinlik için kullanım süreleri

İlaç	Başlangıç dozu/ Günlük maksimum doz	Titrasyon (Tolere edildiği sürece uygulanmalıdır)	Etkinlik için yeterli kullanım süresi
<b>TCA</b>			
Amitriptilin Nortriptilin Desipramin	Yatarken 25 mg/ 150 mg	3 günde bir 25 mg artış	6-8 hafta
<b>SNRI</b>			
Duloksetin	Bir kez 30 mg/ 2 kez 60 mg	1 hafta tolere edildikten sonra günlük 60 mg artış	4 hafta
Venlafaksin	37,5 mg/ 225 mg	Haftada 37,5-75 mg artış	4-6 hafta
<b>Antikonvulzanlar</b>			
Gabapentin	Günde 3 kez 100-300 mg/ 1200 mg	Her hafta 100-300 mg artış	4 hafta
Pregabalin	Günde 3 kez 50 mg ya da 2 kez 75 mg/ 300 mg	3-7 gün tolere edildikten sonra 300 mg'a ulaşana kadar günlük 150 mg artış	4 hafta
Lamotrijin	25 mg/ 400 mg	Haftalık 25 mg artış	2 hafta
<b>Opioidler</b>			
Morfin Oksikodon Metadon	Her 4 saatte bir 10-15 mg/ Maksimum dozu yok	1-2 hafta sonra uzun etkili opioidlere ya da transdermal uygulamalara geçiş	4-6 hafta
Tramadol	Bir ya da iki kez 50 mg/ 400 mg	3-7 günde bir 50-100 mg artış	4 hafta

Medikal tedavinin yetersiz kaldığı olgularda girişimsel yöntemler düşünülebilir <sup>(43)</sup>. Sempatik blok, spinal analjezi, spinal kord stimülasyonu, kimyasal, termik ya da cerrahi nöroliz gibi teknikler yüksek dozda opioid alan hastalarda opioid dozunu düşürmek ya da opioid yan etkilerini azaltmak için uygulanabilir <sup>(42)</sup>.

## SONUÇ

Kemoterapi ilişkili nöropatik ağrı başarılı seyreden bir kemoterapi protokolünün durdurulmasına ya da ajanın dozunun azaltılmasına neden olabilecek kadar hastanın hayatını kısıtlayabilir. Hastalara mevcut yan etkiler ile ilgili detaylı bilgi verilmeli, her kontrolde nöropati sorgulanmalı, böylece nöropati gelişen hastaların erken tanılması sağlanmalıdır. Hastanın yaşam kalitesini arttıracak en uygun ajan seçilmeli, medikal tedaviden fayda görmeyen hastalar girişimsel yöntemler için yönlendirilmelidir.

**Anahtar Kelimeler:** Kemoterapi, nörotoksisite, nöropatik ağrı

## KAYNAKLAR

1. Baron R, Binder A, Wasner G, Neuropathic pain: diagnosis, pathophysiological mechanisms, and treatment. *The Lancet Neurology*. 2010; 9(8): 807-819. Doi: 10.1016/S1474-4422(10)70143-5
2. Tan E, Nöropatik ağrı ve tedavisi. 2007.
3. Van Hecke O, Austin SK, Khan RA, et al. Neuropathic pain in the general population: a systematic review of epidemiological studies. *Pain*. 2014; 155(4): 654-662. Doi: 10.1016/j.pain.2013.11.013
4. Staff NP, Grisold A, Grisold W, et al. Chemotherapy-induced peripheral neuropathy: A current review. *Annals of neurology*. 2017; 81(6): 772-781. Doi: 10.1002/ana.24951
5. Quasthoff S, Hartung HP, Chemotherapy-induced peripheral neuropathy. *Journal of neurology*. 2002; 249(1): 9-17.
6. Farquhar-Smith P, Chemotherapy-induced neuropathic pain. *Current opinion in supportive and palliative care*. 2011; 5(1): 1-7. Doi: 10.1097/SPC.0b013e328342f9cc
7. Blanton, HL, Brelsfoard J, De Turk N, et al, Cannabinoids: current and future options to treat chronic and chemotherapy-induced neuropathic pain. *Drugs*. 2019; 79: 969-995. Doi: 10.1007/s40265-019-01132-x
8. Ocean AJ, Vahdat LT, Chemotherapy-induced peripheral neuropathy: pathogenesis and emerging therapies.

- Supportive Care in Cancer. 2004; 12(9): 619-625. Doi: 10.1007/s00520-004-0657-7
9. Colvin LA, Chemotherapy-induced peripheral neuropathy: where are we now? *Pain*. 2019; 160: S1-S10. Doi: 10.1097/j.pain.0000000000001540
  10. Cavaletti G, Paola A, Argyriou AA, et al, Chemotherapy-induced peripheral neurotoxicity: A multifaceted, still unsolved issue. *Journal of the Peripheral Nervous System*. 2019; 24: S6-S12. Doi: 10.1111/jns.12337
  11. Park SB, Goldstein D, Krishnan AV, et al, Chemotherapy-induced peripheral neurotoxicity: a critical analysis. *CA: a cancer journal for clinicians*. 2013; 63(6): 419-437. Doi: 10.3322/caac.21204
  12. Hilken P, Pronk LC, Verweij J, et al, Peripheral neuropathy induced by combination chemotherapy of docetaxel and cisplatin. *British journal of cancer*, 1997; 75(3): 417. Doi: 10.1038/bjc.1997.68
  13. Heinzlef O, Lotz JP, Rouillet E, Severe neuropathy after high dose carboplatin in three patients receiving multidrug chemotherapy. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*, 1998; 64(5): 667-669. Doi: 10.1136/jnnp.64.5.667
  14. Argyriou AA, Bruna J, Marmiroli P, et al, Chemotherapy-induced peripheral neurotoxicity (CIPN): an update. *Critical reviews in oncology/hematology*. 2012; 82(1): 51-77. Doi: 10.1016/j.critrevonc.2011.04.012
  15. Miltenburg N, Boogerd W, Chemotherapy-induced neuropathy: a comprehensive survey. *Cancer treatment reviews*. 2014; 40(7): 872-882. Doi: 10.1016/j.ctrv.2014.04.004
  16. Jaggi AS, Singh N, Mechanisms in cancer-chemotherapeutic drugs-induced peripheral neuropathy. *Toxicology*. 2012; 291(1-3): 1-9. Doi: 10.1016/j.tox.2011.10.019
  17. Screnci D, McKeage MJ, Galettis P, et al, Relationships between hydrophobicity, reactivity, accumulation and peripheral nerve toxicity of a series of platinum drugs. *British Journal of Cancer*. 2000; 82(4): 966. Doi: 10.1054/bjoc.1999.1026
  18. Thompson SW, Davis LE, Kornfeld M, et al, Cisplatin neuropathy. Clinical, electrophysiologic, morphologic, and toxicologic studies. *Cancer*. 1984; 54(7): 1269-1275. Doi: 10.1002/1097-0142(19841001)54:7<1269::AID-CNC-R2820540707>3.0.CO;2-9
  19. Kautio AL, Haanpää M, Kautiainen H, et al, Oxaliplatin scale and National Cancer Institute-Common Toxicity Criteria in the assessment of chemotherapy-induced peripheral neuropathy. *Anticancer research*. 2011; 31(10): 3493-3496.
  20. Sahenk Z, Brady ST, Mendell JR, Studies on the pathogenesis of vincristine-induced neuropathy. *Muscle & nerve*. 1987; 10(1): 80-84.
  21. Moudi M, Go R, Yien CY, et al, Vinca alkaloids. *International journal of preventive medicine*. 2013; 4(11): 1231.
  22. Carlson K, Ocean AJ, Peripheral neuropathy with microtubule-targeting agents: occurrence and management approach. *Clinical breast cancer*. 2011; 11(2): 73-81. Doi: 10.1016/j.clbc.2011.03.006
  23. Smith EML, Current methods for the assessment and management of taxane-related neuropathy. *Clinical journal of oncology nursing*. 2013; 17(1): 22-34. Doi: 10.1188/13.CJON.S1.22-34
  24. Argyriou AA, Koltzenburg M, Polychronopoulos P, et al, Peripheral nerve damage associated with administration of taxanes in patients with cancer. *Critical reviews in oncology/hematology*. 2008; 66(3): 218-228. Doi: 10.1016/j.critrevonc.2008.01.008
  25. Argyriou AA, Iconomou G, Kalofonos HP, Bortezomib-induced peripheral neuropathy in multiple myeloma: a comprehensive review of the literature. *Blood, The Journal of the American Society of Hematology*. 2008; 112(5): 1593-1599. Doi: 10.1182/blood-2008-04-149385
  26. Chaudhry V, Cornblath DR, Polydefkis M, et al, Characteristics of bortezomib- and thalidomide-induced peripheral neuropathy. *Journal of the Peripheral Nervous System*. 2008; 13(4): 275-282. Doi: 10.1111/j.1529-8027.2008.00193.x
  27. Altaha R, Fojo T, Reed E, et al, Epothilones: a novel class of non-taxane microtubule-stabilizing agents. *Current pharmaceutical design*. 2002; 8(19): 1707-1712.
  28. Rivera E, Lee J, Davies A, Clinical development of ixabepilone and other epothilones in patients with advanced solid tumors. *The oncologist*. 2008; 13(12): 1207-1223. Doi: 10.1634/theoncologist.2008-0143
  29. Argyriou AA, Marmiroli P, Cavaletti G, et al, Epothilone-induced peripheral neuropathy: a review of current knowledge. *Journal of pain and symptom management*. 2011; 42(6): 931-940. Doi: 10.1016/j.jpainsymman.2011.02.022
  30. Chaudhry V, Cornblath DR, Corse A, et al, Thalidomide-induced neuropathy. *Neurology*. 2002; 59(12): 1872-1875.
  31. Yücel A, Çimen A, Nöropatik ağrı: Mekanizmalar, tanı ve tedavi. *Ağrı Dergisi*. 2005; 17(1): 5-13.
  32. Bennett MI, Attal N, Backonja MM, et al, Using screening tools to identify neuropathic pain. *Pain*. 2007; 127(3): 199-203.
  33. Bennett M, The LANSS Pain Scale: the Leeds assessment of neuropathic symptoms and signs. *Pain*. 2001; 92(1-2): 147-157.
  34. Galer BS, Jensen MP, Development and preliminary validation of a pain measure specific to neuropathic pain: the Neuropathic Pain Scale. *Neurology*. 1997; 48(2): 332-338.
  35. Polomano RC, Bennett GJ, Chemotherapy-evoked painful peripheral neuropathy. *Pain medicine*. 2001; 2(1): 8-14. Doi: 10.1046/j.1526-4637.2001.002001008.x
  36. Chung T, Prasad K, Lloyd TE, Peripheral neuropathy: clinical and electrophysiological considerations. *Neuroimaging Clinics*. 2014; 24(1): 49-65. Doi: 10.1016/j.nic.2013.03.023
  37. Çelebi N, Canbay Ö, Şahin A, Nöropatik ağrıda tanı ve tedavide güncel yaklaşımlar. *Türkiye Klinikleri Journal of Medical Sciences*. 2007; 27(6): 862-869.
  38. Finnerup NB, Otto M, McQuay HJ, et al, Algorithm for neuropathic pain treatment: an evidence based proposal. *Pain*. 2005; 118(3): 289-305. Doi: 10.1016/j.pain.2005.08.013
  39. Cleeland CS, Farrar JT, Hausheer FH, Assessment of cancer-related neuropathy and neuropathic pain. *The Oncologist*. 2010; 15(Supplement 2): 13-18.
  40. Attal N, Cruccu G, Baron R, et al, EFNS guidelines on the pharmacological treatment of neuropathic pain:

- 2010 revision. European journal of neurology. 2010; 17(9): 1113-e88. Doi: 10.1111/j.1468-1331.2010.02999.x
41. Eisenberg E, Alon N, Ishay A, et al, Lamotrigine in the treatment of painful diabetic neuropathy. European journal of neurology. 1998; 5(2): 167-173. Doi: 10.1046/j.1468-1331.1998.520167.x
42. Miguel R, Interventional treatment of cancer pain: the fourth step in the World Health Organization analgesic ladder? Cancer Control. 2000; 7(2): 149-156. Doi: 10.1177/107327480000700205
43. Coşkun D, Mahli A, Kaptan Aİ, Nöropatik Ağrıda Nöroliz. Türkiye Klinikleri Anesthesiology Reanimation-Special Topics. 2019; 12(2): 123-127.