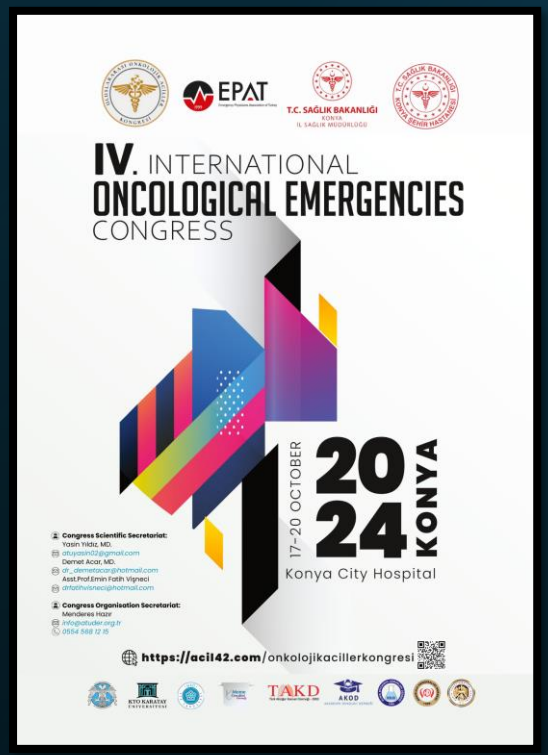
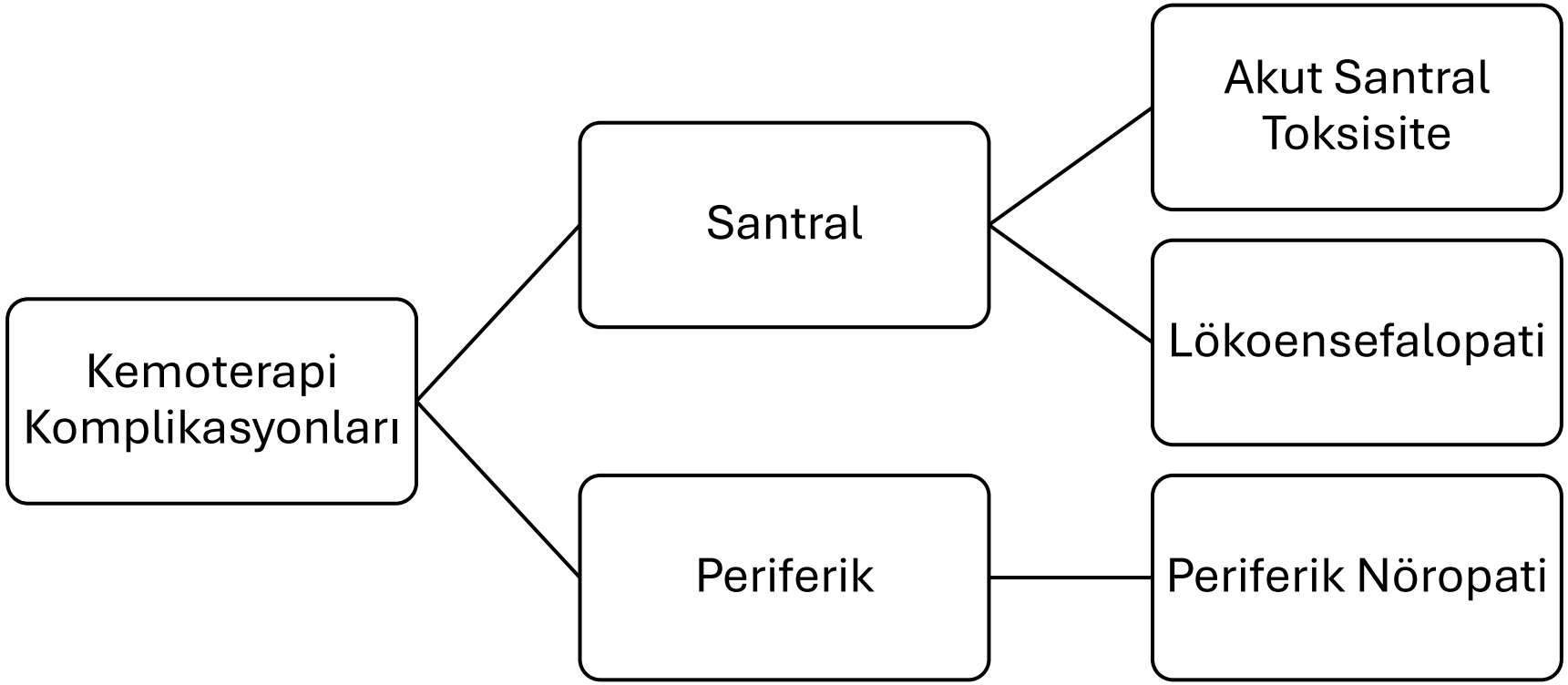
KEMOTERAPÖTİK İLAÇLARIN NÖROTOKSİK ETKİLERİ

Uzm. Dr. Onur Bulut

Konya Şehir Hastanesi Klinik Nörofizyoloji




Kemoterapi Komplikasyonları
Santral
Periferik
Akut Santral Toksisite
Lökoensefalopati
Periferik Nöropati

Akut Santral Toksisite

- En sık görülen klinik tablo akut ensefalopati, serebellar ataksi ve aseptik menenjit.
- Endotelyal ve nöroglial hücreler üzerine doğrudan sitotoksik etki neticesinde.
- Klinik tablo maruziyet sonrası saatler / günler içinde konfüzyon, nöbetler ve bilinç değişikliği. Semptomlar genelde bir süre sonra düzelir.
- Risk faktörleri sitotoksik ajanın dozu, uygulama yolu (IV, intratekal), önceden radyasyon maruziyeti, komorbiditeler.
- Görüntüleme bulguları genellikle silik veya nonspesifiktir.

Aseptik Menenjit

- Intratekal metotreksatın en yaygın nörolojik etkisi.
- Enjeksiyon sonrası 2 – 4 saat içinde* başlayan baş ağrısı, ense sertliği, sırt ağrısı, bulantı, kusma, ateş, uykuya meyil. Semptolar 12 – 72 saat sürer.
- BOS incelemesinde genelde protein artar, pleositoz olur ancak kültürler negatiftir.
- Semptomlar genelde kendi kendine düzelir, tedavi gerektirmez. Baş ağrısı ve ense sertliği ciddiyse kısa süreli kortikosteroid kullanılabilir.
- Önlemek için hidrokortizon veya oral steroidler kullanılabilir.

Akut / subakut ensefalopati

- Genelde yüksek doz metotreksat sonrası ilk 24 saat içinde uykuya meyil, konfüzyon ve nöbetler.
- Semptomlar genelde kendiliğinden düzelir, sekel bırakmaz. Metotreksat tedavisinin de kesilmesini genelde gerekli kılmaz.

- Yüksek doz sık aralık veya düşük doz uzun sürede uygulamalar sonrası geçici fokal nörolojik defisit ile karakterize «inme-benzeri» sendromlar olabilir. Semptomlar ve varsa görüntüleme bulguları geçicidir.

- Paklitaksel normalde kan-beyin bariyerini geçmez ama sınırlı sayıda geçici ensefalopati ve santral sinir sistemi bulguları olan tablolar var. Hepsi de tam düzelmiş.
- Bortezomib ile ilişkili posterior reverzibl ensefalopati sendromları var.

Lökoensefalopati

- Başta metotreksat olmak üzere sitotoksik ajanların gecikmiş komplikasyonu.
- Maruziyetten aylar yıllar içinde asemptomatikten, progresif kognitif kötüleşme ve demansa varabilen bir yelpazede kognitif tablo.
- MRG'de T2 ağırlıklı görüntülerde yaygın beyaz cevher hiperintensiteleri.
- Kümülatif doz arttıkça risk artar. Ayrıca intratekal uygulama, beraberinde radyoterapi de riskler arasında.
- Patogenezinde mikroglia aktivasyonu ilişkili miyelin defisiti olduğu düşünülmekte.

Kemoterapinin İndüklediği Periferik Nöropatik (CIPN)

- Duyusal, motor ve otonom sinirleri etkileyen yaygın bir yan etkidir.
- Tanısını koymada herhangi bir altın standart yoktur.
- Gelişmesini önlediği veya sınırladığı gösterilen öne sürülmüş bir strateji veya girişim yoktur.
- Önlenmesi ve tedavisine yönelik stratejilerin belirlenmesi için altında yatan fiziksel, biyokimyasal veya biyolojik mekanizmaları anlamaya çalışmak gereklidir.

Epidemiyoloji

- 4179 hastanın dahil edildiği bir meta-analize göre
  - Kümülatif Prevalans %48
  - Prevalansı KT sonlandıktan
    - İlk bir aylık süre içinde %68.1
    - 3. ayda %60
    - 6. ay veya daha sonra %60
  - İnsidans hesaplanan çalışmaların sonuçları çok değişken (%12 – 96 arası sonuçlar mevcut).

Seretny M. et al. Incidence, prevalence, and predictors of chemotherapy-induced peripheral neuropathy: A systematic review and meta-analysis. Pain. 2014 Dec;155(12):2461-2470.

Risk Faktörleri

- Genetik
  - Risk artışı: SCN4A (OR: 2.65), FGD4 (HR: 1.57) vs.
  - Koruyucu: SCN10A (OR: 0.39)
- Klinik
  - Öncesinde perifeik nöropati varlığı (HR: 1.79)
  - Yaş
  - Sigara öyküsü (paket yılı başına HR: 1.03)
  - Böbrek yetmezliği
- Tedavi ilişkili
  - Doz artışı (sisplatin ve karboplatin için)

Periferik Nöropati Tipleri

- Kalın lif etkilenmeli duyusal ağırlıklı aksonal nöropati

Semptomlar:
Hipoestezi, ağrı, parestezi, allodini, hiperaljezi.
Denge kaybı

Bulgular:
Eldiven – çorap tarzı duyu kusuru
Romberg bulgusu

- İnce lif nöropatisi

Semptomlar:
Ağrı ve yanma hissi

Bulgular:
Eldiven – çorap tarzı ağrı ve ısı duyu kusuru

- Motor nöropati

Semptomlar:
Güç kaybı, tremor, kramp

Bulgular:
Distal güçsüzlük, refleks kaybı, atrofi

- Otonom nöropati

Semptomlar:
Konstipasyon, ortostaz, mesane disfonksiyonu

Bulgular:
Postüral hipotansiyon, kalp hızı değişkenliğinde azalma.

- En çok etkilenen kalın duyusal lifler. Simetrik, uzunluk bağımlı (dying-back) aksonopati.
- Tipik klinik semptomlar ön planda duyusal
  - Pozitif semptomlar: Akral ağrı ve parestezi, iğnelenme hisleri, dizestezi, allodini, hiperaljezi
  - Negatif Semptomlar: Eldiven – çorap tarzı paternde hafif dokunma, vibrasyon, ağrı (pin-prick), propriosepsiyon (diyapozon) kaybı.
- Semptomlar genelde tedavinin ilk 2 ayında ortaya çıkar, tedavi devam ettiği sürece ilerler, tedavi bittikten sonra genelde stabilize olur.
  - Paklitaksel / oksiplatinin indüklediği akut nörotoksisite veya tedavi sonlandıktan sonra şiddetlenme Coasting «kıyıya vurma» fenomeni.
  - Dorsal kök ganglionu etkilenmesine bağlı saf duyusal, geri gönüşümü olmayan, asimetrik klinik tablolar olabilir.*
- Küçük lif nöropatilerinde
  - Ellerde ve ayaklarda yanma, ağrılı hisler. Pin-prick test ile agreve olan delici ağrılar.
  - Ağrılı bölgelerde muayenede ağrı ve ısı algısında azalma.

Pratik Değerlendirme

- Yönetiminde anahtar nokta erken tespit.
- Bazal ve her tedavi seansı öncesi klinik değerlendirme. Şüpheli durumlarda nöroloji konsültasyonu. Var olan veya potansiyel semptomların, nöropati irreverzibl olmadan önce ortaya çıkarılması gerekir.
- Nörofizyolojik Değerlendirme

    - Biyobelirteç: Tanısal veya izlemde kullanımı oturmuş bir biyobelirteç yoktur. Yalnızca serum nörofilament hafif zincir çalışma aşamasında

Her Taramada Cevaplanacak Ana Sorular

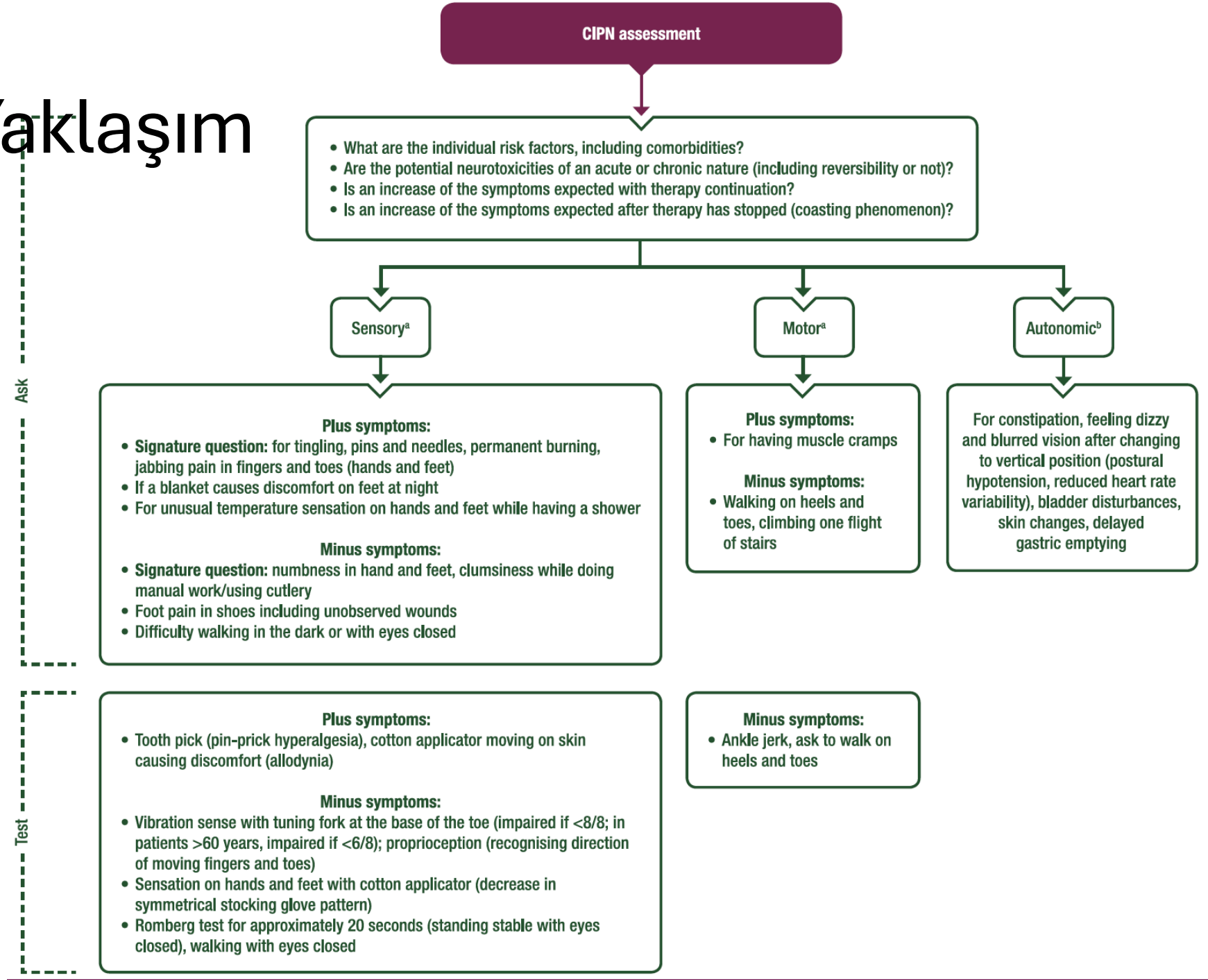
1- Komorbiditelerin de içinde olduğu bireysel risk faktörleri neler ?

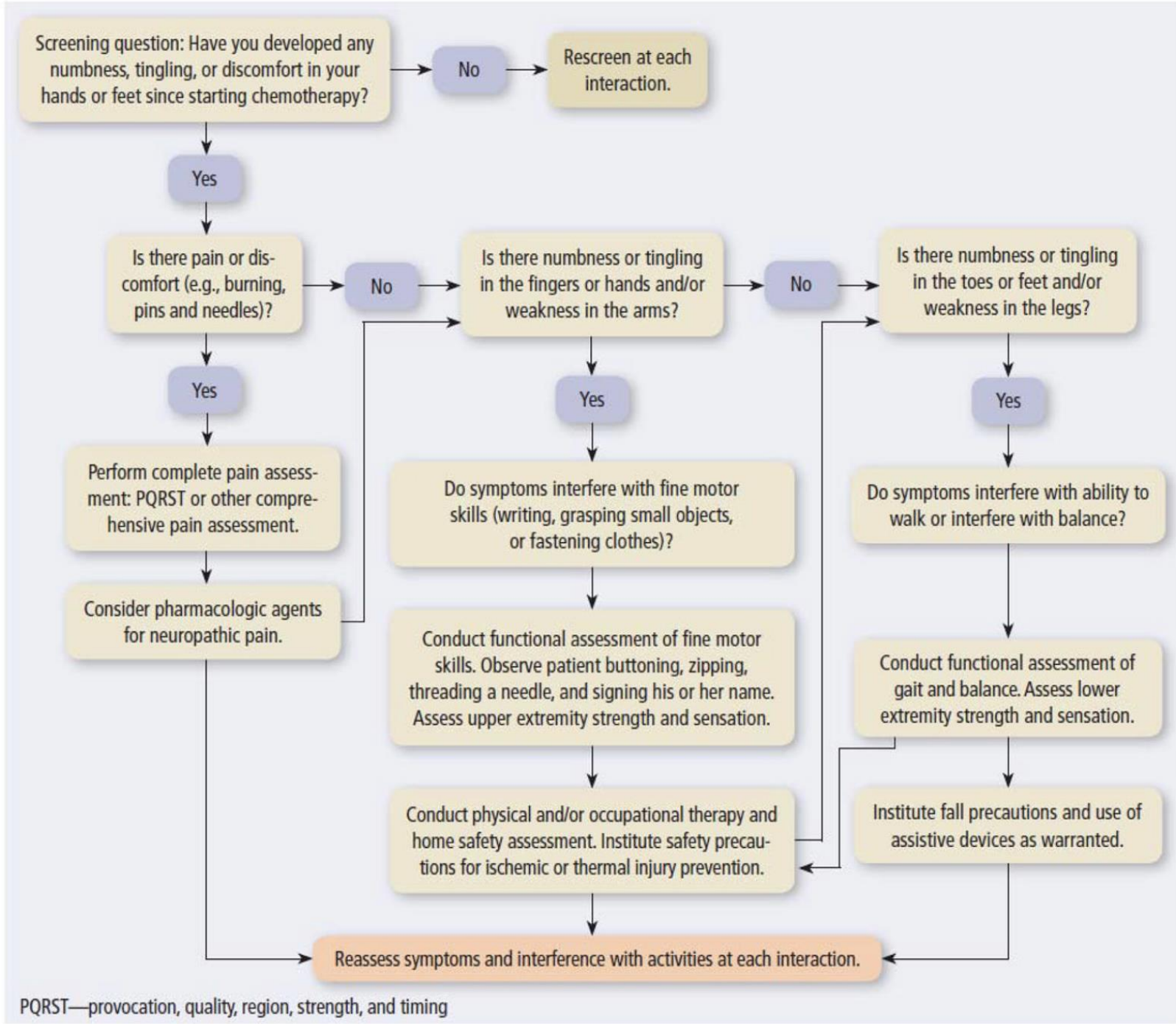
2- Akut neya kronik natürde (reverzibl veya irreverzibl) nörotoksiste riski var mı ?

3- Tedavi devamında semptomlarda artış bekleniyor mu ?

4- Tedavi sonlandıktan sonra semptomlarda artış bekleniyor mu ?

Pratik Klinik Yaklaşım





PQRST—provocation, quality, region, strength, and timing

Tanıma ve Derecelendirmede Kullanılan Ölçekler

- Genel Toksisite Skalaları
- Fonksiyonel Değerlendirme Skalaları
- Yaşam Kalitesi Skalaları
- Kompozit Skalalar

Genel Toksisite Skalaları

- Genel Toksisite Skalaları
  - **Ulusal Kanser Enstitüsü-Yan etkiler için yaygın Termir (NCI-CTCAE)**
    - **Uygulaması kolay, tarama için ve ayrıntılı nörolojik muayene hastaları saptamada faydalı, yaygınlık ve şiddeti iyi ölçer an arası görüş farklılıkları sık.**
  - Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) kriterleri
  - WHO nörotoksisite kriterleri.
  - Ajani Skalası



- **Grade 1:** Hafif; asemptomatik veya hafif semptomlar; klinik veya tanısal gözlemlerle sınırlı; müdahale gereksiz.
  Grade 2: Orta; minimal, lokal veya invaziv olmayan müdahale gereklidir; yaşa uygun günlük yaşam aktivitelerini (ADL) kısıtlar.
  Grade 3: Şiddetli veya tıbbi olarak önemli ancak hemen hayatı tehdit edici değil; hastaneye yatış veya hastanede kalış süresinin uzatılması gereklidir; engelleyici; kendine bakım ADL'yi kısıtlar.
  Grade 4: Hayatı tehdit eden sonuçlar; acil müdahale gereklidir.
  Grade 5: Olumsuz olaylarla ilişkili ölüm.

Fonksiyonel Değerlendirme Skalaları

- Kanser Tedavisinin Fonksiyonel Değerlendirmesi / Jinekolojik Onkoloji Grubu nörotoksisite aracı (FACT/COG-Ntx)
- Periferik Nöropati Skalası
- Oxaliplatin ilişkili Nöropati Anketi
- Uzun dönem Nörotoksisite Skalası
- Hasta Nörotoksisite Anketi (PNQ)

	Not at all	A little bit	Somewhat	Quite a bit	Very much
1. Physical well-being (PWB)					
– I have a lack of energy	0	1	2	3	4
– I have nausea	0	1	2	3	4
– Because of my physical condition, I have trouble meeting the needs of my family	0	1	2	3	4
– I have pain	0	1	2	3	4
– I am bothered by side-effects of treatment	0	1	2	3	4
– I feel ill	0	1	2	3	4
– I am forced to spend time in bed	0	1	2	3	4
2. Social Well-Being (SWB)					
– I feel close to my friends	0	1	2	3	4
– I get emotional support from my family	0	1	2	3	4
– I get support from my friends	0	1	2	3	4
– My family has accepted my illness	0	1	2	3	4
– I am satisfied with family communication about my illness	0	1	2	3	4
– I fell close to my partner (or the person who is my main support)	0	1	2	3	4
– I am satisfied with my sex life	0	1	2	3	4
3. Emotional Well-Being					
– I feel sad	0	1	2	3	4
– I am satisfied with how I am coping with my illness	0	1	2	3	4
– I am losing hope in the fight against my illness	0	1	2	3	4
– I fell nervous	0	1	2	3	4
– I worry about dying	0	1	2	3	4
– I worry that my condition will get worse	0	1	2	3	4
4. Functional Well-Being (FWB)					
– I am able to work (include work at home)	0	1	2	3	4
– My work (include work at home) is fulfilling	0	1	2	3	4
– I am able to enjoy life	0	1	2	3	4
– I have accepted my illness	0	1	2	3	4
– I am sleeping well	0	1	2	3	4
– I am enjoying the things I usually do for fun	0	1	2	3	4
– I am content with the quality of my life right now	0	1	2	3	4
5. Taxane subscale (Tax)					
5a. Neurotoxicity (Ntx) component					
– I have numbness or tingling in my hands	0	1	2	3	4
– I have numbness or tingling in my feet	0	1	2	3	4
– I feel discomfort in my hands	0	1	2	3	4
– I feel discomfort in my feet	0	1	2	3	4
– I have joint pain or muscle cramps	0	1	2	3	4
– I fell weak all over	0	1	2	3	4
– I have trouble hearing	0	1	2	3	4
– I get a ringing or a buzzing in my ears	0	1	2	3	4
– I have trouble buttoning buttons	0	1	2	3	4
– I have trouble feeling the shape of small objects when they are in my hand	0	1	2	3	4
– I have trouble walking	0	1	2	3	4
5b. Taxane component					
– I feel bloated	0	1	2	3	4
– My hands are swollen	0	1	2	3	4
– My legs or feet are swollen	0	1	2	3	4
– I have pain in my fingertips	0	1	2	3	4
– I am bothered by the way my hands or nails look	0	1	2	3	4

These scales consist of a 43-item self-reported questionnaire, divided into three groups: the first one is a 27-item general assessment of quality of life (FACT-G), the second one is a 11-item neurotoxicity subscale (Ntx subscale) and the last 5 items are included in the FACT-Tax scale. Adapted from the original version. Follow this link to the organisation site: http://www.gog.org/.

Table 3 – Peripheral Neuropathy Scale (PNS) (2004). Part one: Functional Status Scale: Please, rate each item selecting the number which best applies to you: 1 = 'not at all', 2 = 'a little', 3 = 'quite a bit', 4 = 'very much'. Part two: Peripheral Neuropathy Scale: Please, rate each item selecting the number which best applies to you: 1 = 'not at all', 2 = 'a little', 3 = 'quite a bit', 4 = 'very much'.

Functional Status Scale				
(A) Physical function				
1. Do you need help with eating, dressing, washing, or using toilet?	1	2	3	4
2. Do you have to stay indoors most or all of the day?	1	2	3	4
3. Are you in bed or in chair most of the day?	1	2	3	4
4. Do you have trouble either in walking a short distance or climbing one flight of stairs?	1	2	3	4
5. Do you have trouble bending, lifting or stooping?	1	2	3	4
6. Do you have trouble either taking a walk or climbing a few flights of stairs?	1	2	3	4
(B) Role function				
1. Does your condition keep you from working at a job or doing household jobs?	1	2	3	4
2. Are you limited in any way doing your work or household jobs?	1	2	3	4
Peripheral Neuropathy Scale (PNS)				
1. Do you have difficulty in buttoning buttons?	1	2	3	4
2. Do you feel any stiffness or tightness in your hands?	1	2	3	4
3. Do you feel any stiffness or tightness in your feet?	1	2	3	4
4. Do you feel clumsy?	1	2	3	4
5. Do you fell any discomfort in your hands?	1	2	3	4
6. Do you fell any discomfort in your feet?	1	2	3	4
7. When holding an object in your hand(s), are you able to feel this shape?	1	2	3	4
8. Do you have tingling in your hands?	1	2	3	4
9. Do you have tingling in your feet?	1	2	3	4
10. Do you have numbness in your hands?	1	2	3	4
11. Do you have numbness in your feet?	1	2	3	4

Adapted from the original version. See Almadrones et al.[11]

Table 4 – Oxaliplatin-associated Neuropathy Questionnaire (2005).

– Do you have...			If you had symptoms during last cycle...									
			... how much of the symptoms did you have?[a]					... did the symptoms affect your daily activities?[b]				
1. UPPER EXTREMITY SYMPTOMS												
...tingling (pin and needles)?	No	Yes	1	2	3	4	5	1	2	3	4	5
... numbness?	No	Yes	1	2	3	4	5	1	2	3	4	5
... difficulty in telling the difference between rough and smooth surfaces?	No	Yes	1	2	3	4	5	1	2	3	4	5
... difficulty in feeling hot things?	No	Yes	1	2	3	4	5	1	2	3	4	5
... difficulty in feeling cold things?	No	Yes	1	2	3	4	5	1	2	3	4	5
... a greater than normal sense of touch (i.e. putting on gloves)?	No	Yes	1	2	3	4	5	1	2	3	4	5
... burning pain or discomfort without cold?	No	Yes	1	2	3	4	5	1	2	3	4	5
... burning pain or discomfort with cold?	No	Yes	1	2	3	4	5	1	2	3	4	5
... difficulty in identifying objects in your hand (i.e. coins)	No	Yes	1	2	3	4	5	1	2	3	4	5
... involuntary hand movements?	No	Yes	1	2	3	4	5	1	2	3	4	5
2. LOWER EXTREMITY SYMPTOMS												
...tingling (pin and needles)?	No	Yes	1	2	3	4	5	1	2	3	4	5
... numbness?	No	Yes	1	2	3	4	5	1	2	3	4	5
... difficulty in telling the difference between rough and smooth surfaces?	No	Yes	1	2	3	4	5	1	2	3	4	5
... difficulty in feeling hot things?	No	Yes	1	2	3	4	5	1	2	3	4	5
... difficulty in feeling cold things?	No	Yes	1	2	3	4	5	1	2	3	4	5
... a greater than normal sense of touch (i.e. discomfort with socks)?	No	Yes	1	2	3	4	5	1	2	3	4	5
... burning pain or discomfort without cold?	No	Yes	1	2	3	4	5	1	2	3	4	5
... burning pain or discomfort with cold?	No	Yes	1	2	3	4	5	1	2	3	4	5
... a feeling of heaviness in your legs?	No	Yes	1	2	3	4	5	1	2	3	4	5
3. ORAL/FACIAL SYMPTOMS												
... jaw pain?	No	Yes	1	2	3	4	5	1	2	3	4	5
... eyelids dropping?	No	Yes	1	2	3	4	5	1	2	3	4	5
... throat discomfort?	No	Yes	1	2	3	4	5	1	2	3	4	5
... ear pain?	No	Yes	1	2	3	4	5	1	2	3	4	5
... tingling in mouth?	No	Yes	1	2	3	4	5	1	2	3	4	5
... difficulty with speech?	No	Yes	1	2	3	4	5	1	2	3	4	5
... burning or discomfort in your eyes?	No	Yes	1	2	3	4	5	1	2	3	4	5
... loss of any vision?	No	Yes	1	2	3	4	5	1	2	3	4	5
... feeling shock/pain down back?	No	Yes	1	2	3	4	5	1	2	3	4	5
... problems with breathing?	No	Yes	1	2	3	4	5	1	2	3	4	5

Adapted from the original version. See Leonard et al.[12]

a In order to rate this item, a progressive scale is provided, in which: **1 stands for 'Hardly any', 5 stands for ' Very much'**.

b In order to rate this item, a progressive scale is provided, in which: **1 stands for 'Hardly at all bothered', 5 stands for 'Extremely bothered'**.

Yaşam Kalitesi Skalaları

- Avrupa Kanser Araştırma ve Tedavi Organizasyonu (EORTC) QLQ-CIPN20 modülü

FOR THE FOLLOWING TWO QUESTIONS, PLEASE CIRCLE THE NUMBER BETWEEN 1 (= very poor) AND 7 (= excellent) THAT BEST APPLIES TO YOU

29. How would you rate your overall health during the past week? 1 2 3 4 5 6 7
30. How would you rate your overall quality of life during the past week? 1 2 3 4 5 6 7

DURING THE PAST WEEK	Not at all	A little	Quite a bit	Very much
31. Did you have tingling fingers or hands	1	2	3	4
32. Did you have tingling toes or feet?	1	2	3	4
33. Did you have numbness in your fingers or hands?	1	2	3	4
34. Did you have numbness in your toes or feet?	1	2	3	4
35. Did you have shooting or burning pain in your fingers or hands?	1	2	3	4
36. Did you have shooting or burning pain in your toes or feet?	1	2	3	4
37. Did you have cramp in your hands?	1	2	3	4
38. Did you have cramp in your feet?	1	2	3	4
39. Did you have problems standing or walking because of a difficulty in feeling the ground under your feet?	1	2	3	4
40. Did you have difficulty in distinguishing between hot and cold water?	1	2	3	4
41. Did you have a problem holding a pen, which made writing difficult?	1	2	3	4
42. Did you have difficulty in manipulating small objects with your fingers (for example, fastening small buttons)?	1	2	3	4
43. Did you have difficulty in opening a jar or bottle because of weakness in your hand?	1	2	3	4
44. Did you have difficulty because your feet dropped downwards?	1	2	3	4
45. Did you have difficulty in climbing stairs or getting up out of a chair because of weakness in your legs?	1	2	3	4
46. Were you dizzy when standing up from a sitting or lying position?	1	2	3	4
47. Did you have blurred vision?	1	2	3	4
48. Did you have difficulty in hearing?	1	2	3	4
Please, answer the following question, only if you drive a car:	1	2	3	4
49. Did you have difficulty using pedals?				
Please, answer the following question, only if you are a man:	1	2	3	4
50. Did you have difficulty in having or maintaining an erection?				

Kompozit Skalalar (+ Elektrofizyoloji)

- Total Nöropati Skoru
  - Klasik (TNS)
  - Azaltılmış versiyon (TNSr)
  - Klinik versiyon (TNSc)
  - Azaltılmış versiyon kısa form (TNSr-SF)
  - Rasch transformed-TNSc: Otonomik ve DTR maddeleri çıkarılmış
  - TNSr-5 maddeli
  - Modifiye TNS
- Modifiye edilmiş, İnflamatuar Nöropati Nedenleri ve Tedavi Grubu Özet Skoru

Table 9 – Total Neuropathy Score (TNS) and related reduced versions.

Parameter	SCORE				
	0	1	2	3	4
Sensory symptoms	None	Symptoms limited to finger or toes	Symptoms extends to ankle or wrist	Symptoms extends to knee or elbow	Symptoms above knees or elbows, or functionally disabling
Motor symptoms	None	Slight difficulty	Moderate difficulty	Require help/assistance	Paralysis
Autonomics symptoms	0	1	2	3	4 o 5
Pin sensibility	Normal	Reduced in finger/toes	Reduced up to wrist/ ankle	Reduced up to elbow/ knee	Reduced above elbow/knee
Vibration sensibility	Normal	Reduced in finger/toes	Reduced up to wrist/ ankle	Reduced up to elbow/ knee	Reduced above elbow/knee
Strength	Normal	Mild weakness	Moderate weakness	Severe weakness	Paralysis
Tendon reflex	Normal	Ankle reflex reduced	Ankle reflex absent	Ankle reflex absent, others reduced	All reflexes absent
Vibration sensation (QST vibration)	*Normal to 125% of ULN*	*126–150% of ULN*	*151–200% of ULN*	*201–300% of ULN*	*>300% of ULN*
Sural amplitude	Normal/reduced to <5% of LLN	76–95% of LLN	51–75% of LLN	26–50% of LLN	0–25% of LLN
Peroneal amplitude	Normal/reduced to <5% of LLN	76–95% of LLN	51–75% of LLN	26–50% of LLN	0–25% of LLN

QST = Quantitative Sensory Test; ULN = Upper Limit of Normal; LLN = Lower Limit of Normal

Elektrofizyolojik Değerlendirme

- Sinir iletim çalışması ve iğne EMG
  - Kalın lif fonksiyonlarını ölçmede objektif veriler sağlar.
  - Aksonal etkilenme
    - Duyusal yanıt amplitüdlerinde ufalma.
    - Motor yanıt amplitüdlerinde ufalma.
    - Ilımlı latans gecikmeleri ileti hızlarında yavaşlama
    - İğne EMG'de spontan denervasyon ve nörojenik MÜP değişiklikleri
  - Demyelinizasyon
    - Belirgin latans gecikmeleri ileti hızlarında yavaşlama
    - İleti bloğu / temporal dispersiyon

- Genel olarak en sık görülen tablo uzunluk bağımlı duyusal ağırlıklı aksonal sensorimotor polinöropati. (alt ekstremitelere ait sural sinir duyusal aksiyon potansiyellerinin (DSAP) üst ekstremite medyan / ulnar DSAP'lardan daha belirgin etkilendiği). Ancak ajan bazında farklı özellikler olabilir.

- Bortezomib'de ince lif etkilenmesinde fikir vermeyebilir.
- Taksanlar uzunluk bağımlı olmayan, üst ekstremitelerde daha belirgin etkilenme yapabilir.
- Vinkristinde distal aksonal sensorimotor polinöropati ile birlikte distal latansların uzayıp ileti hızları korunabilir.

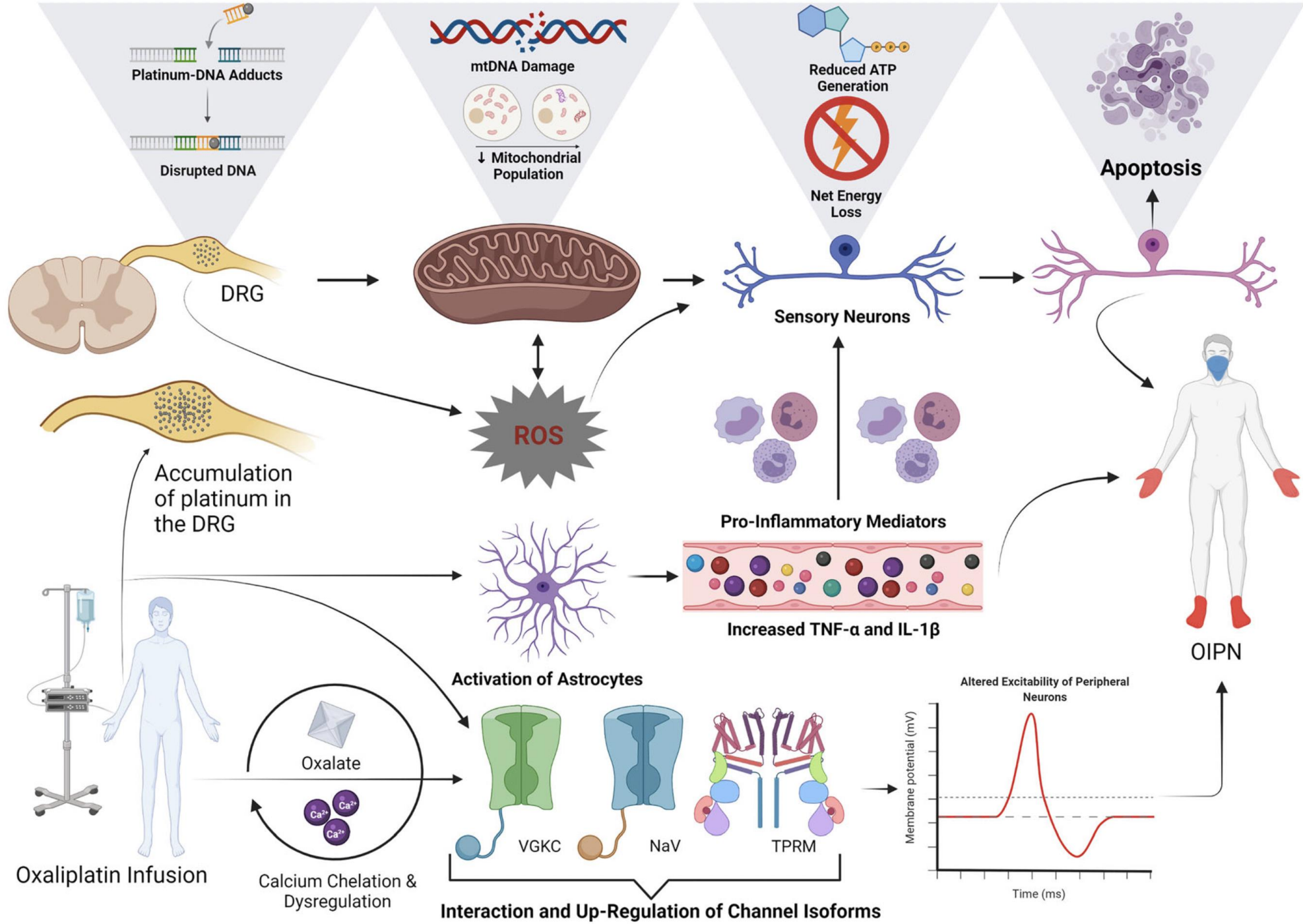
- Diğer Yöntemler
  - Kantitatif Duyusal Test
  - Deri Biyopsisi
  - Korneal konfokal Mikroskopi

Oksaliplatin’in İndüklediği Periferik Nöropati

- Genelde solid tümörlerin tedavisinde kullanılır (mesane, bağırsak, testis, over, uterus, akciğer, baş-boyun).
- CIPN prevalansı en yüksek ajanlar (Yaklaşık %70).
- Sıklıkla «karaya vurma fenomeni»
- En çok etkilediği dorsal kök ganglionu. Ağrı, soğukla indüklenen-allodini, kas krampları, periferik sinir hipereksitabilitesine bağlı nöromiyotoni.

- Akut Periferik Nöropati
  - 3. günde pik yapan duyusal semptomlar (soğuk hipersensivitesi, soğuk yiyecek-içeceklere karşı hassasiyet, boğazda rahatsızlık hissi, kas krampları).
  - Semptomlar seanslar arası genelde persistans gösterir ve devam eden seanslarda artar.
  - Kronik duyusal nöropatiye de gidişatı öngördürür.
  - İnfüzyon zamanında uzatma, doz azaltımı ve tedavi sonlandırılması düşünülebilir.

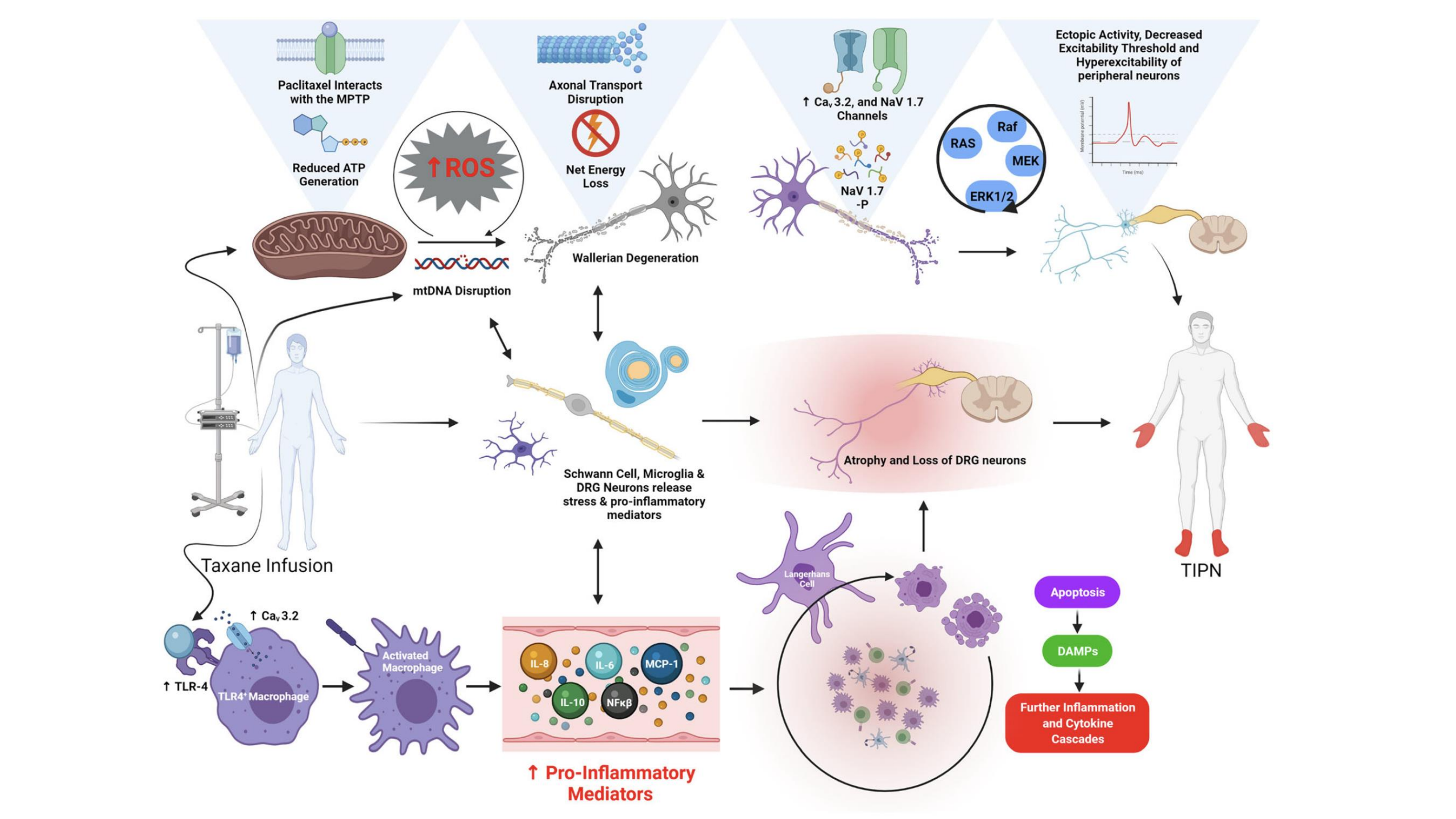
- Mekanizma
  - Dorsal kök ggl. Hasarı
    - DNA çapraz bağlanma
    - Mitokondial oksidatif solunum metabolizmasına etki, oksidatif stresi **doz bağımlı** apoptoz.
  - Periferik motor nöronlarda VGKC ile etkileşim sonucu hipereksitabilite, nöromyotoni.
  - Trigeminal sinirin maksiller dalında Adelta ve C liflerinde eksitabilite.
  - Akut fazda voltaj kapılı sodyum kanalları (NaV) ile etkileşim.
    - Topiramatın nöroprotektif etkisine yönelik preklinik çalışmaların hipotezi olmuştur.


Platinum-DNA Adducts
Disrupted DNA
mtDNA Damage
↓ Mitochondrial Population
Reduced ATP Generation
Net Energy Loss
Apoptosis
DRG
Sensory Neurons
ROS
Accumulation of platinum in the DRG
Pro-Inflammatory Mediators
Increased TNF-α and IL-1β
OIPN
Activation of Astrocytes
Oxalate
Ca2+
Ca2+
Ca2+
Oxaliplatin Infusion
Calcium Chelation & Dysregulation
VGKC
NaV
TPRM
Interaction and Up-Regulation of Channel Isoforms
Altered Excitability of Peripheral Neurons
Membrane potential (mV)
Time (ms)

Taksanlar’ın indüklediği Periferik Nöropati

- Meme, over, akciğer, mesane, prostat ve deiğer solid tm’lerde kullanılır.
- Dosetaksel genelde paklitakselden daha az nörotoksik.
- Periferik nöropati doz azaltımı ve tedavi kesmeyi gerektirebilen, hastanın yaşam süresini etkileyen, tedavi ile ilişkili nonhematolojik en sık yan etki.
- En sık yaptığı nöropatik ağrının eşlik ettiği akut, uzunluk bağımlı distal duyusal nöropati. Ciddi vakalarda proksimale çıkar.
- Eldiven-çorap tarzı dağılımla ön planda Abeta, geri planda Adelta ve C lifleri etkilenir. İğnelenme, hissizlik, parestezi, nöropatik ağrı, soğuk ile indüklenen dizestezi ve kas krampları.
- Tedavi bitince genelde düzelir ancak %30 – 40 hastada 6 yıla kadar semptomlar sürebilir.

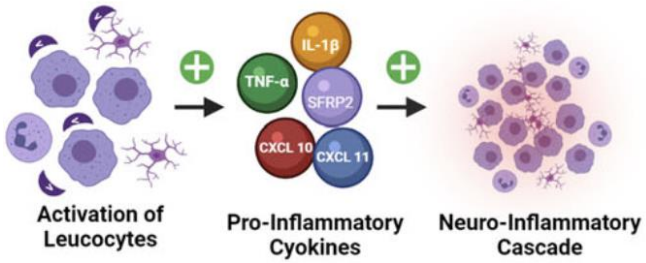
- Mekanizma
  - Mitokondrial disfonksiyon
  - Aksonal mikrotübül ağında kesinti.
  - Voltaj kapılı kalsiyum kanalları (CaV) ve TLR4 ile ilişkili dorsal kök ggl'de eksitabilite ve ektopik spontan aktivite ☞ Nöropatik ağrı

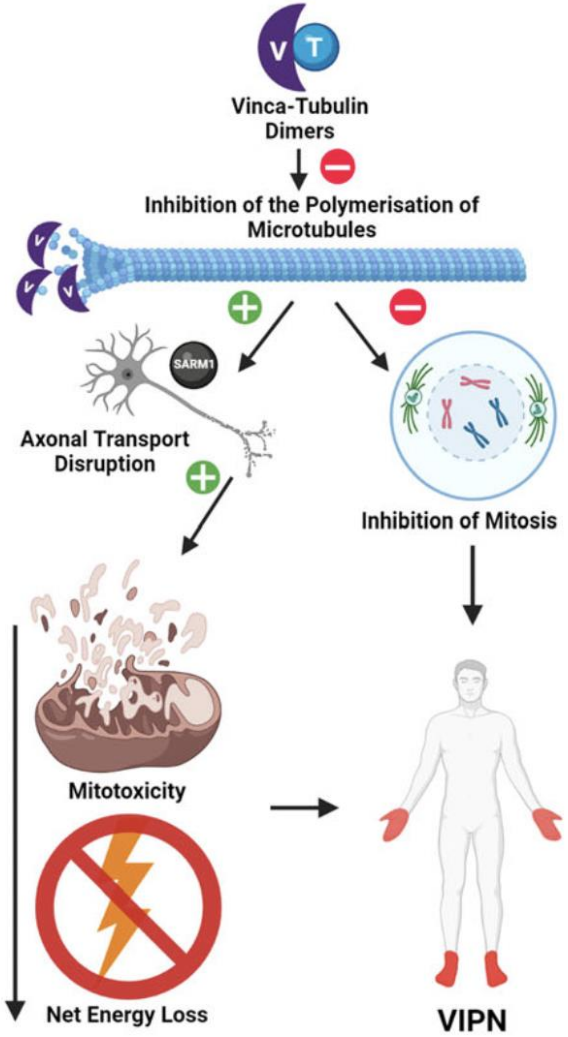

Paclitaxel Interacts with the MPTP
Reduced ATP Generation
↑ ROS
Axonal Transport Disruption
Net Energy Loss
↑ Ca_v3.2, and NaV 1.7 Channels
NaV 1.7 -P
RAS
Raf
MEK
ERK1/2
Ectopic Activity, Decreased Excitability Threshold and Hyperexcitability of peripheral neurons
Wallerian Degeneration
mtDNA Disruption
Taxane Infusion
Schwann Cell, Microglia & DRG Neurons release stress & pro-inflammatory mediators
Atrophy and Loss of DRG neurons
TIPN
↑ Ca_v3.2
↑ TLR-4
TLR4+ Macrophage
Activated Macrophage
IL-8
IL-6
MCP-1
IL-10
NFκβ
↑ Pro-Inflammatory Mediators
Langerhans Cell
Apoptosis
DAMPs
Further Inflammation and Cytokine Cascades

Vinka Alkaloidleri

- Hematolojik maligniteler, testiküler kanser, miyelom, sarkom, böbrek, karaciğer, akciğer ve meme kanserlerinde.
- Vinkristin en nörotoksik olanı; büyük çoğunluğunda nöropati gelişir.
- Ciddiyeti doza bağımlı.
- En sık klinik tablo, belirgin motor etkilenmenin, nadiren de kranial nöropatinin olduğu uzunluk bağımlı duyusal nöropati.
- Hastaların %90'ında kesildikten 1 yıl sonraya kadar semptomlar devam eder.

- Mekanizma
  - Mikrotübül stabilizasyonunu bozarak aksonal transportu keser.
  - Mitokondiral elektron transport zincirini bozarak aksonal dejenerasyona neden olur.

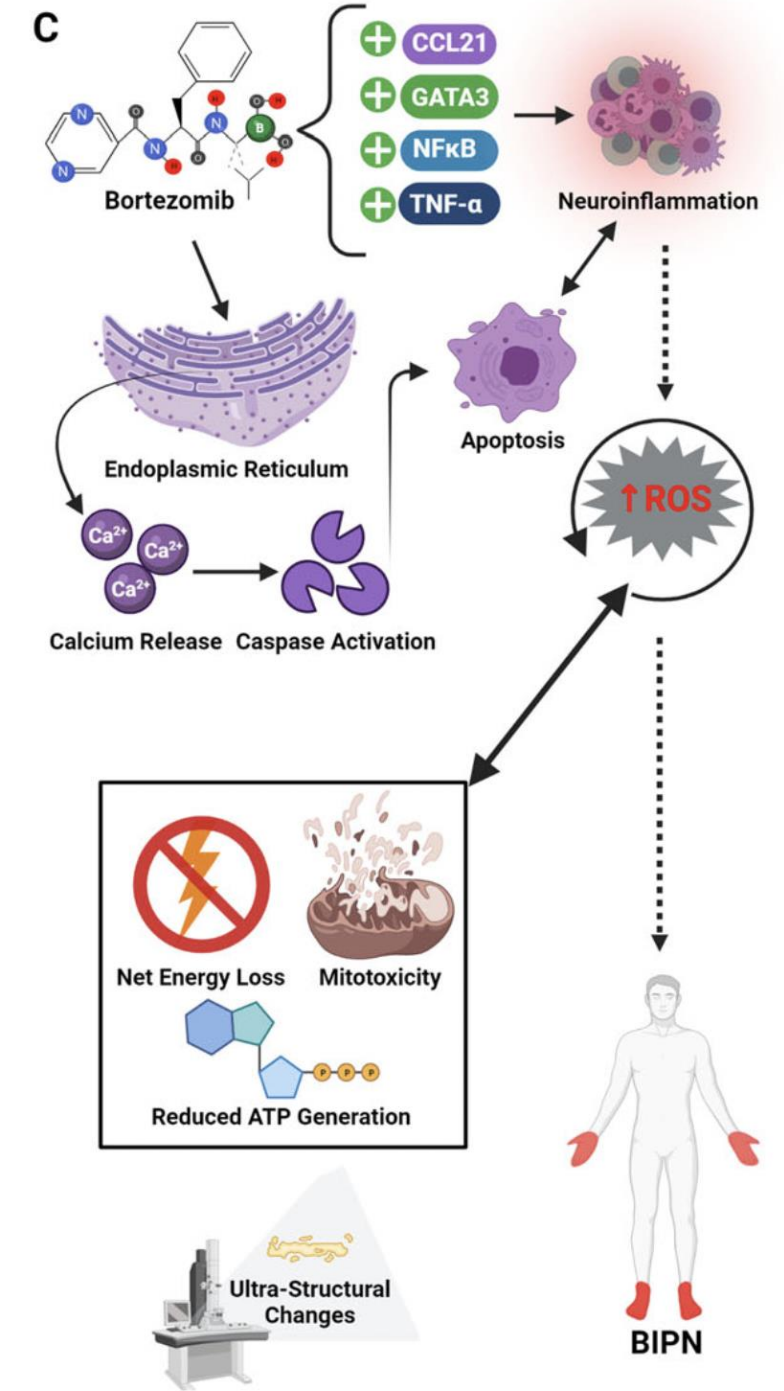




Bortezomib

- Multipl myelom, mantle-cell lenfoma tedavisinde kullanılan bir proteazom inhibitörü.
- Hafif/orta duyusal kayıp, hafiften ağıra değişken derecede nöropatik ağrı, alt ekstremite distallerinde hafif motor zaaf yapan distal, simetrik, uzunluk bağımlı aksonal sensorimotor polinöropati yapar.

- Mekanizma
  - Endoplazmik retikulumda intrasesllüler Ca salımı ile ingüklenen apoptoz.
  - A ve C liflerinde mitokondrial hasar.
  - Kalın liflerde myelin yıkımı ve C-liflerinde aksonal dejenerasyon
  - DRG'de inflamatuar sinyal kaskadlarında aktivasyon ☞ Hayvan deneylerinde mekanik allodini



Önleme İle İlgili Çalışmalar

- Alfa lipoik asit preklinik çalışmalarda pozitif bulgular olsa da randomize kontrollü çalışmalarda etkisi gösterilememiş.
- Vitamin E ve glutatyon için geniş faz 3 çalışmalarda belirgin nöroprotektif etkisi yok.
- Glutaminin birkaç çalışmada dizestezilerin insidansı ve şiddeti, sinir iletim çalışması ve bulgular, günlük yaşam aktiviteleri üzerine olumlu etkileri var.
- Oxaliplatin ile tedavi edilen ilerlemiş kolorektal kanser hastaları ile yapılan bazı çalışmalarda Ca/Mg infüzyonun periferik nöropatiyi azalttığı gösterilmiş ama geniş çaplı randomize kontrollü çalışmalar benzer sonuçları vermemiştir.

Teşekkürler

Kaynaklar

- Seretny M, Currie GL, Sena ES, Ramnarine S, Grant R, MacLeod MR, Colvin LA, Fallon M. Incidence, prevalence, and predictors of chemotherapy-induced peripheral neuropathy: A systematic review and meta-analysis. Pain. 2014 Dec;155(12):2461-2470. doi: 10.1016/j.pain.2014.09.020. Epub 2014 Sep 23. PMID: 25261162.
- CONTINUUM (MINNEAP MINN) 2023;29(6, NEURO-ONCOLOGY): 1809–1826.

- Seretny M, Currie GL, Sena ES, Ramnarine S, Grant R, MacLeod MR, Colvin LA, Fallon M. Incidence, prevalence, and predictors of chemotherapy-induced peripheral neuropathy: A systematic review and meta-analysis. Pain. 2014 Dec;155(12):2461-2470. doi: 10.1016/j.pain.2014.09.020. Epub 2014 Sep 23. PMID: 25261162.

- Perry JR, Warner E. Transient encephalopathy after paclitaxel (Taxol) infusion. Neurology. 1996 Jun;46(6):1596-9. doi: 10.1212/wnl.46.6.1596. PMID: 8649555.
- Rook J, Rosser T, Fangusaro J, Finlay J. Acute transient encephalopathy following paclitaxel treatment in an adolescent with a recurrent suprasellar germinoma. Pediatr Blood Cancer. 2008 Mar;50(3):699-700. doi: 10.1002/pbc.21040. PMID: 16991134.
- Terwiel E, Hanrahan R, Lueck C, D'Rozario J. Reversible posterior encephalopathy syndrome associated with bortezomib. Intern Med J. 2010 Jan;40(1):69-71. doi: 10.1111/j.1445-5994.2009.02097.x. PMID: 20561367.
- Ho CH, Lo CP, Tu MC. Bortezomib-induced posterior reversible encephalopathy syndrome: clinical and imaging features. Intern Med. 2014;53(16):1853-7. doi: 10.2169/internalmedicine.53.2383. Epub 2014 Aug 15. PMID: 25130124.
- Wick W, Hertenstein A, Platten M. Neurological sequelae of cancer immunotherapies and targeted therapies. Lancet Oncol. 2016 Dec;17(12):e529-e541. doi: 10.1016/S1470-2045(16)30571-X. PMID: 27924751.