

# Kemoterapi İlişkili Periferik Nöropati ve Tedavisi

## Chemotherapy-Induced Peripheral Neuropathy and Treatment

Okan Ermiş<sup>1,2</sup>, Didem Tuba Akçalı<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>Gazi Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Anesteziyoloji ve Reanimasyon Ana Bilim Dalı, Ankara, Türkiye

<sup>2</sup>Gazi Üniversitesi Nöropsikiyatri Merkezi, NÖROM, Ankara, Türkiye

### ABSTRACT

Chemotherapy induced peripheral neuropathy is a syndrome with distal symmetrical sensorial-dominant pain, tingling and numbness caused by neurotoxic chemotherapeutic agents. The severity increases with cumulative doses of chemotherapy, besides decrease in quality of life, may lead to cessation of treatment which may effect survival. Neurotoxicity causes large fiber and small fiber neuropathy through many pathologic mechanisms including mitochondrial dysfunction and oxidative stress. Dose related neuropathic pain is most commonly seen with taxanes, platins, vinca alkaloids, bortezomib and brentuximab. There is a limited effect of anticonvulsant and antidepressant medication for treatment. In this review awareness about chemotherapy induced peripheral neuropathy, prevention and treatment are discussed.

**Keywords:** Chemotherapy, pain, neuropathy, small fiber neuropathy

### ÖZ

Kemoterapi ilişkili periferik nöropati, nörotoksik kemoterapik ajanlarla oluşan, distal, simetrik, duyuşsal komponenti baskın ağrı, uyuşma, karıncalanmayla giden bir sendromdur. Hastalarda tekrarlayan dozlarla şiddeti artabilmekte, hastanın yaşam kalitesini bozmasının yanı sıra, kemoterapi dozunda azalma ve tedavi protokolünde değişiklik gerektirmekte ve sağkalımı etkilemektedir. Nörotoksisite de, başta mitokondriyal disfonksiyon ve oksidatif stres olmak üzere çeşitli mekanizmalar aracılığıyla kalın lif ve ince lif nöropatisine neden olmaktadır. Sıklıkla taksan grubu, platin grubu, vinka alkaloidleri, bortezomib ve brentiksumab kullanan hastalarda el ve ayaklarda doz ilişkili nöropatik ağrı izlenir. Tedavide kullanılan antikonvülsan ve antidepressanların etkileri oldukça sınırlıdır. Bu derlemede kemoterapi ilişkili periferik nöropati konusunda farkındalık sağlamak amaçlanmakta, önlenmesi ve tedavisi ele alınmaktadır.

**Anahtar sözcükler:** Kemoterapi, ağrı, nöropati, ince lif nöropatisi

## GİRİŞ

Kanser insidansı, dünya nüfusunun artışı ve yaşam sürelerinin uzamasıyla birlikte giderek yükselmektedir. Uluslararası Kanser Araştırma Ajansı (IARC: The International Agency for Research on Cancer) tarafından yayınlanan Global Kanser İstatistikleri (GLOBOCAN 2020)'nde, yıllık 19,3 milyon kanser vakası öngörülmüştür (1). Sağkalım kemoterapi, cerrahi ve radyoterapi uygulamaları ile hastaların üçte ikisinde 5 yıl ve üzerine çıkmıştır (2).

Kemoterapi ilişkili periferik nöropati (KİPN), kemoterapiye bağlı en sık karşılaşılan yan etkilerden biri olup, akut ve kronik problemlere yol açabilmektedir (3). Taksanlar (paklitaksel, dosetaksel), platinyum bileşikleri (sisplatin, oksaliplatin, karboplatin), vinka alkaloidleri (vinkristin, vinblastin), immunomodülatör talidomid, proteozom inhibitörü (bortezomib) ve hedefe yönelik monoklonal antikor (brentuksimab, trastuzu-

mab) tedavilerine bağlı nörotoksisite sonucu ortaya çıkmaktadır (3-5). Neden olan kemoterapötiklerin mekanizmaları farklı olsa da, ciltte epidermal sinir lifi dansitesinde azalmayla giden somatosensöriyel ince lif nöropatisine yol açarlar. Ayrıca aksonal atrofi, arka kök ganglion nöronlarında demyelinizasyon ve/veya duyuşsal nöronlarda dejenerasyon da görülebilir (6).

Nörotoksik kemoterapi alanların %20-85'inde ortaya çıkan KİPN'de distal, simetrik ve duyuşsal komponentler baskındır. Kemoterapi sürecinde özellikle kümülatif dozlarda sıklığı artan nörotoksisite semptomları, tedavi ve ilaç dozlarında kısıtlama yapılmasına ve dolayısıyla sağkalımın etkilenmesine neden olabilmektedir (3,7-9).

### Epidemiyoloji



Kemoterapi ilişkili periferik nöropati prevalansı; kemoterapi sonrası ilk ay içinde %68, 3.ayda %60, kanser sonrası hayatta kalan hastalarda 6 ay ve sonrasında ise %30 olarak bildirilmiştir-

Geliş tarihi/Received : 03.04.2023

Kabul tarihi/Accepted : 07.04.2023

Yayın tarihi : 28.04.2023

\*Yazışma adresi: Okan Ermiş • okanermis@gazi.edu.tr

Okan Ermiş  0000-0003-0564-6436 / Didem Tuba Akçalı  <https://orcid.org/0000-0003-3590-5531>

**Atf:** Ermiş O, Akçalı DT. Kemoterapi ilişkili periferik nöropati ve tedavisi. JARSS 2023;31(2):109-117.



tir (10,11). Beş yıllık sağkalımı olan hastaların ise %55,2'sinde KİPN bildirilmiş olup, kalıcı semptomlar yaşam kalitesini bozabilmektedir (3). Tablo 1'de KİPN'ye en sık neden olan kemoterapötikler ve klinik tabloların özellikleri verilmiştir (9,12-18). Hastalar, KİPN semptomları nedeniyle %71'e varan düzeylerde tedaviyi sonlandırmak isterler (19). Taksan ve platin bazlı tedavilerde, iki sene sonrasında %42'ye varan yaşam kalitesini bozan KİPN semptomlarına rastlanmaktadır (2). Dolayısıyla, hastaların yaşam kalitelerini sağlayabilmek için etkin tedavilere ihtiyaç vardır (20). Fakat günümüzde yeterli standart bir tedavi modalitesi yoktur ve en sık reçetelenen duloksetin bile orta derece etki sağlanabilmektedir (3,10). Konuyla ilgili olarak farklı tedavi seçenekleri sunan derlemelerin dikkatle incelenmesi önemlidir (21).

Hasta ve/veya ailesinde nöropati hikayesi, sigara kullanımı, DM, hipotiroidizm, azalmış kreatinin klirensi, böbrek yetmezliği, alkolizm, alkolik olmayan karaciğer hastalığı, amiloidoz, periferik vasküler hastalık, beslenme bozuklukları, vitamin eksiklikleri, enfeksiyon, otoimmün hastalıklar, tedavi süresi, kümülatif dozlar ve eş zamanlı başka nörotoksik ilaçların kullanımını KİPN gelişimindeki risk faktörleridir (4,7,22).

### Kemoterapi İlişkili Periferik Nöropati Mekanizması

Nörotoksisitede; Na<sup>+</sup>, K<sup>+</sup>, Transient Reseptör Potansiyel (TRP) kanalları ve mitokondriyal disfonksiyon, oksidatif stres ve mikrogliya aktivasyonu başta olmak üzere çeşitli mekanizmalar etkilidir. Sonuçta en sık periferik sinirlerde nöroinflamasyon ve uyarılabilirlikte değişiklikler olur (6,12). Nöropati ise etkilenen periferik sinir liflerine göre bulgu verir.

**Tablo 1.** Kemoterapi Ajanlarının Endikasyonları, Nöropatik Ağrı Etki Mekanizmaları, Klinik Tabloları ve Ayırıcı Özellikleri (9,12-18)

Kemoterapi	Kullanıldığı kanser türü	Etki mekanizması	Klinik tablo	Ayırıcı özellik
<b>Platinler</b>				
Sisplatin	Testis, lösemi, lenfoma, meme, over	DNA alkilasyonu	Distal parestezi Ataksi Ağrı (daha nadir)	KLN Erken DTR kaybı
Oksaliplatin	Kolon, GİS	DNA alkilasyonu	Soğuk hiperaljezisi Peroral ve ekstremitelerde parestezi Çene spazmı	Akut %90 Soğukla indüklenme Kronik %40 "coasting"
Karboplatin	Jinekolojik	DNA alkilasyonu	Distal parestezi Ataksi	Paklitaksel kombinasyonu ile %20
<b>Taksanlar</b>				
Paklitaksel	Meme, jinekolojik	Mikrotübül stabilizatörü	Distal simetrik parestezi Miyalji sendromu Distal simetrik zayıflık	DTR'de azalma
Dosetaksel	Meme, baş-boyun, mide, prostat, küçük hücre dışı akciğer kanseri	Mikrotübül stabilizatörü	Paklitaksel benzeri	Optik nöropati (nadiren)
<b>Vinka Alkaloidleri</b>				
Vinkristin	Lösemi lenfoma, multiple myeloma, küçük hücre dışı akciğer kanseri	Mikrotübül stabilizatörü	Sensoriyal ve motor	Otonom disfonksiyon Ciddi ortostatik hipotansiyon (en sık konstipasyon) DTR'de azalma
Vinblastin	Lenfoma, baş-boyun, küçük hücre dışı akciğer kanseri	Mikrotübül stabilizatörü	Sensoriyal ve motor	
<b>Bortezomib</b>	Multiple myeloma, Lenfomalar	Proteozom inhibitörü	İLN Ciddi poliradikülopati (nadir)	Otonom disfonksiyon (sık ortostatik hipotansiyon)
<b>Talidomid</b>	Multiple Myeloma	İmmünmodülatör ve antianjiyenez	Sensoriyal distal simetrik	DTR'de azalma, Güçsüzlük (nadir) Otonom disfonksiyon (daha nadir)
<b>Brentuksimab</b>	Hodgkin Lenfoma	Anti-CD30	İLN ve KLN Sensoriyal ataksi	Sensorimotor nöropati (%50-60)

**DNA:** Deoksiribonükleik asit, **GİS:** Gastrointestinal sistem, **DTR:** Derin tendon refleksi, **İLN:** İnce Lif Nöropatisi, **KLN:** Kalın lif nöropatisi

**Otonom nöropati**, miyelinsiz C liflerinin etkilenmesiyle oluşur ve meydana gelen disfonksiyon ince lif nöropatisi ile birlikte seyrederek (17,20).

**İnce lif nöropatisi**, ince miyelinli A $\delta$  ve miyelinsiz C liflerinin etkilenmesiyle ortaya çıkar. Hastalarda eldiven-çorap tarzında yanma, karıncalanma, iğnelenme, termal allodini ve hiperaljeziye yol açabilir (17,19).

**Kalın lif nöropatisi**, A $\alpha$  ve A $\beta$  liflerinin etkilenmesi sonucu oluşur. Buna bağılı olarak vibrasyon, propriosepsiyon ve derin tendon reflekslerinde (DTR) azalma görülebilenken, yürüme bozukluğu, dengesizlik, ısı ayırımında zorluk, kaşıntı ve rahatsızlık hissi de bu semptomlara eşlik edebilir (17). Çok yüksek oranda ince lif nöropatisi ile birlikte görülür.

**Motor nöropati**, miyelinli A $\alpha$  liflerinin etkilenmesiyle, güçsüzlükle seyredebilir (17).

### Hastanın Klinik Değerlendirilmesi

Anamnezde ilk adım malignite tedavisindeki kemoterapötikler, dozları ve kümülatif dozlarının öğrenilmesidir. Altta yatan eski nöropati (örn. DM), geçirilmiş cerrahi gibi nedenler dışlanmalıdır (23).

Kemoterapi ilişkili periferik nöropatide ince lif ve kalın lif nöropatisi olabileceğinden, başta sensoriyal duyu muayenesi olmak üzere, motor ve otonom sistemin de değerlendirilmesi önemlidir. Bazı hastalarda izole sensoriyal nöropati ile seyreden KİPN görülürken, bazı hastalarda ise kalın liflerin etkilenmesiyle motor semptomlar da oluşabilmektedir. Dolayısıyla semptomlar kişiye özel olabileceğinden, muayene ile beraber değerlendirmeleri önemlidir. Muayenede ısı, DTR, iğne batması, vibrasyon-derin duyu ve nörolojik testler değerlendirilir. İleri incelemelerde ise kantitatif sensoriyal test (QST), sural sinir amplitüdü ve dokudan intraepidermal sinir lifi dansitesi (İENFD) kullanılabilir.

Sensoriyal semptomlar, başta el/ayakta olmak üzere parestezi, uyuşukluk ve ağrıdır. Parestezi, hiperestezi, hipoestezi, dizestezi önce ayak ve parmaklarda, ilerleyen dönemlerde de ellerde ortaya çıkar. Propriosepsiyon, vibrasyon, dokunma, iki nokta ayırımı ve ağrı-ısı, uzun sinirlerin daha hassas olması nedeniyle eldiven çorap tarzında azalmıştır. Plantar bölge daha hassas olmak üzere bulgular distalde daha fazladır. Aynı zamanda hastalarda hafif dokunmayla allodini, sıcak ve soğuk hiperaljezisi de bulunabilmektedir. Nöropatik ağrı bulguları mevcuttur.

Kaşıntı, kas krampları ve kas güçsüzlüğü, yorgunluk, kranial sinir defisitleri, denge bozukluğu, ince motor becerilerde zorluk gibi motor semptomlar KİPN'de daha az görülür. Güçsüzlük tipik olarak distaldedir ve proksimal ağırlıklı olması halinde KİPN dışı nedenler incelenmelidir. Ancak nöropatinin ağır-

laştığı durumlarda güçsüzlük proksimale doğru ilerleyebilir. Özellikle ekstensör hallusis longus ilk etkilenen kas (19). Düşme tehlikesi açısından denge ve yürüme testleri mutlaka yapılmalıdır.

Nörotoksik ilaçların kan-beyin bariyerini geçmesi zordur. Otonom sistem nadiren tek başına etkilenir ve klinikte en çok otonom disfonksiyon bulguları gözden kaçabilmektedir. Baş dönmesi, ortostatik hipotansiyon, kalp hızı ve kan basıncı değişiklikleri, karında şişlik, yemekten sonra bulantı-kusma, diyare-konstipasyon, idrar retansiyonu, kutanöz kan akımı bozuklukları, anormal vücut sıcaklığı ve cinsel fonksiyon bozuklukları otonom sistemin etkilendiğini gösteren işaretlerdir (5,17). Ortostatik hipotansiyon en spesifik bulgusudur ve KİPN düşünülen hastalarda mutlaka kan basıncı, nabız ve vücut sıcaklığı kontrolü yapılmalıdır. Otonom disfonksiyona bağılı konstipasyonun, ileusa kadar ilerleyebileceği akılda tutulmalıdır.

Ayrıca motor ve sensoriyal nöropatilerde, DTR'lerde azalmalar olabilir. İzole ince lif nöropatisi'nde ise vibrasyon ve DTR korunmuşken; allodini, termal hiperaljezi ve otonom disfonksiyon görülebilir. Tüm klinik semptomlar hastanın uyku, araba kullanma, ayakta durma, egzersiz yapma, yürüme, yemek yapma gibi günlük aktivitelerini engelleyebilir (7). Nöropatinin devamı ise hastaların fiziksel işlevlerinde bozulmalara, düşmelerine ve engelli olmalarına bile yol açabilir (24).

### Kemoterapi İlişkili Periferik Nöropatide Tanı Yöntemleri

Nöropati tanısında kullanılan çeşitli testler mevcuttur (20).

**Cilt biyopsisi**, ince lif nöropati tanısında kullanılır. İntraepidermal sinir lifi, miyelinsiz duyu sinir sonlanmalarından oluşur ve en distal nosiseptörleri oluşturur. Biyopsi materyalinde İENFD bakılması altın standarttır.

Lateral malleolün 10 cm proksimalinde, sural siniri içeren bölgeden 3 mm'lik punch biyopsi alınır. İmmunohistokimyasal olarak Protein gen ürünü (Protein gene product (PGP)) 9.5'a karşı gelişen antikolar aracılığıyla intraepidermal sinir lifi görüntülenerek dermoepidermal bileşkedeki geçen lifler sayılır, kesitin uzunluğu ölçülür ve İENFD elde edilmiş olur. Biyopsi dokusunda dermal sinir lif uzunluğu ve dermal otonom yapıların incelenmesi de ince lif nöropati tanısında kullanılabilir (20,25,26).

**Korneal konfokal mikroskopi**, ince lif nöropatisinde kullanılabilen, invaziv olmayan ve tekrarlanabilen bir yöntemdir. Kornea vücudun en yoğun innervasyonlu bölümü olduğundan, sinir patolojilerinin incelenmesi açısından oldukça uygundur. Konfokal olarak fiber dansite ve uzunluğu, sinir demet dansitesi, sinir lifinde torsite ve uzunluk/torsite oranı bakılabilmektedir (20,25). İmmün hastalıklar, DM ve diğer idiyopatik ince lif nöropatileri gibi klinik durumlarda uygulanabilirliği göster-

rılmıştır. Konfokal fiber dansitesi, İENFD incelemesi ile koreledir ve ince lif nöropatisinin değerlendirilmesinde güvenilir bir biyobelirteç olabilir (20,26).

**Sinir iletim çalışmaları**, ince ve kalın lif nöropatisinin incelenmesinde önerilse de, izole ince lif nöropatilerde etkisi daha azdır. Başlıca sural ve peroneal sinirlerden yapılıdır. Hem nöropatinin yerini belirlemede hem de takibinde kullanılabilir (17,20,26).

**Kantitatif sensoriyal test**, hem ince hem kalın lif fonksiyonlarının değerlendirilmesinde uygulanabilen bu testle termal, mekanik ve vibrasyon duyuları incelenir. İnce lif nöropatisinin tanı kriterlerinden olsa da, subjektif olduğundan büyük çalışmalarda daha faydalı olabilir (20,25,26).

### Kemoterapi İlişkili Periferik Nöropati Ölçekleri

Ulusal Kanseri Enstitüsü - Yan Etkilere Karşı Ortak Terminoloji Kriterleri (The National Cancer Institute - Common Terminology Criteria for Adverse Events (NCI-CTCAE)) ve Toplam Nöropati Skoru (TNS) bu konuda en sık kullanılan iki ölçektir (17, 27).

Periferik motor ve sensoriyal nöropatinin, NCI-CTCAE'ye göre düzenlenen sınıflamasında tedavi ihtiyaçları da farklılık göstermektedir. Seviye 1, asemptomatiktir. Seviye 2 semptomatiktir, fonksiyonları etkileyen sensoriyal değişiklikler gelişse de yaşam kalitesi korunur. Seviye 3'te hastalarda güç kaybı veya fonksiyonları ileri derecede etkileyen sensoriyal bozukluklar ortaya çıkar. Seviye 4 hayatı tehdit eder ve Seviye 5 ölüm olarak sınıflandırılır (13,27).

Toplam Nöropati Skorunun ilk geliştirilen versiyonu; otonom, sensoriyal, motor değerlendirme, iğne ve vibrasyon duyarlılığı, motor kuvvet ve tendon refleksleri, termal ve vibrasyon QST, sural ve peroneal amplitüdlerden oluşmaktadır. Puanlama 0-4 arası olmak üzere, toplam puan 44'tür (27). Testler iki taraflı yapılıdır ve daha yüksek olan skor ölçeğe alınır.

Yaygın kullanılan Klinik Total Nöropati Skoru (TNSc)'nda ise, QST ve sinir iletim çalışmaları çıkarılarak toplam 7 parametre değerlendirilmektedir (Tablo II). Puanlamanın 0-28 arası olduğu bu ölçekte, 5 ve üzeri puan nöropati olarak tanımlanır ve puanla nöropatinin şiddeti korele seyreder (13,27,28).

Hastaya dayalı sonuç değerlendirmesi için, klasik ağrı ve nöropati ölçeklerinin (VAS skoru, L-ANSS ağrı skalası, DN4 ölçeği vb) yanı sıra, KİPN için geliştirilmiş yaşam kalitesiyle kombine çeşitli ölçekler vardır (25). Bunlar; Avrupa Kanseri Araştırması ve Tedavisi Organizasyonu, Kemoterapi-ilişkili Periferik Nöropati (European Organization for Research and Treatment of Cancer, Chemotherapy-induced Peripheral Neuropathy, (EORTC-CIPN20)), Kanseri Tedavisinin Fonksiyonel Değerlendirilmesi / Jinekolojik Onkoloji Grubu-Nörotoksikite Şeması (Functional Assessment of Cancer Therapy / Gynecologic Oncology

Group-Neurotoxicity scale (FACT/GOG NTX)) ve Kemoterapiye Bağlı Periferik Nöropati Değerlendirme Aracı (Chemotherapy-Induced Peripheral Neuropathy Assessment Tool – CIPNAT) olarak özetlenebilir (27,29).

### Kemoterapötik İlaçlar

#### Taksanlar (Paklitaksel, Dosetaksel)

Aksonal dejenerasyon, nöroinflamasyon, demiyelinizasyon ve iyon kanalı anomalilerine yol açabilirler (6). Kemoterapi ilişkili periferik nöropatide, el ve ayakta eldiven çorap tarzında parastezi ve dizestezi ile başlayan distal simetrik nöropati oluşur (9). Motor zayıflık nadir olsa da, hafif etkilenmeler ve buna bağlı DTR'lerde azalmalar, propriyosepsiyon kaybına bağlı denge sorunları meydana gelebilir. İlk dozdan sonra artralji ve özellikle miyalji ortaya çıkabilir. Dosetaksel ile nadir de olsa optik nöropati bildirilmiştir (9,12,16).

#### Platinyum Bileşikleri (Sisplatin, Oksaliplatin, Karboplatin)

Kan-beyin bariyeri ile korunmayan arka kök ganglionunda ve periferik sinirlerde, toksisiteye neden olabilmektedirler (6,13).

Oksaliplatinin tek doz kullanımında bile %90'a varan oranlarda akut nörotoksikite gelişebilmektedir (16). Oksaliplatinin bağlı gelişen akut KİPN (>%90) soğuk hiperaljezi ve soğukla indüklenen parastezi, el, ayak ve ağız çevresinde dizestezi; kronik KİPN (%30-50) ise distal simetrik parastezi, uyuşukluk, duysal ataksi, fonksiyonel eksiklikler ve ağrı ile seyredebilir. Bu etkiler ilaç kesildikten 2-3 ay sonrasına kadar ortaya çıkabilmekte ve buna "coasting fenomeni" denmektedir (12).

Sisplatinin bağlı semptomlar, kronik oksaliplatin nöropatisine benzer. Kalın lif etkilenmesi ile sensoriyal ataksi ve DTR kaybı, kraniyal sinirlerin etkilendiği durumlarda da işitme azalması ve tinnitus görülebilir (13).

Karboplatin genellikle paklitaksel ile kullanılır ve kombine kullanımda %20 oranında nöropati olabilmektedir. Semptomlar sisplatinine benzerdir (17).

#### Vinka alkaloidleri (Vinkristin, Vinblastin)

Vinka alkaloidleri, mikrotübül stabilizasyonu ve hücre döngüsü aresti yaparak etki gösterir, aksonal transportun bozulmasına ve nöroinflamasyona yol açarlar (6). Vinkristin ile ortostatik hipotansiyon, konstipasyon ve parolitik ileusa yol açabilecek şiddette otonom nöropati görülebilse de, Vinblastin daha az nörotoksiktir. Hastalarda %35-45 oranında eldiven çorap tarzında nöropati gözlenebilir. Guillain-Barré sendromu tarzında akut motor nöropati olguları da bildirilmiştir (8,9,17).

#### Bortezomib

Arka kök ganglionu, periferik sinirlerde inflamasyon ve mitokondriyal hasar oluşturur. Myelinli ve miyelinsiz lifleri etkile-

**Tablo II.** Klinik Total Nöropati Skoru (13,26)

	0	1	2	3	4
Duyusal semptom	Yok	El-ayak parmaklarıyla sınırlı	El-ayak bileğine kadar	Diz veya dirseğe kadar	Diz ve dirsekten yukarıya fonksiyonel engel
Motor semptom	Yok	Hafif zorluk	Orta Zorluk	Yardım ihtiyacı	Paralizi
Otonom semptom	0	1	2	3	4 veya 5
İğne duyarlılığı	Normal	El-ayak parmaklarında azalma	El-ayak bileğine kadar azalma	Diz-dirseğe kadar	Diz/Dirsek üstü
Vibrasyon duyarlılığı	Normal	El-ayak parmaklarında azalma	El-ayak bileklerinde azalma	Diz-dirsekte azalma	Diz-dirsek üstünde azalma
Güç	Normal	Hafif zayıflık	Orta zayıflık	Ciddi zayıflık	Paralizi
Tendon refleksleri	Normal	Bilek refleksi azalmış	Bilek refleksi yok	Sadece	Bütün refleksler yok

yerek distal simetrik nöropati, el ve ayaklarda eldiven çorap tarzında yanma, keçeleşme, hiperestezi ve tedaviyi etkileyecek boyutta şiddetli ağrıya yol açabilir. Bu semptomlar genellikle tedavinin kesilmesiyle hızlıca düzelir (9,12,13).

#### Brentuksimab

Mikrotübül inhibisyonu ile aksonal transportun bozulmasına, aksonal dejenerasyona, ince ve kalın lif nöropatisine neden olabilir (6). Ayrıca hastaların %40'ında sensoriyel, %60'ında hem sensoriyel hem de motor nöropati bulunabilmekte, aynı zamanda otonom nöropati de bunlara eşlik edebilmektedir. Ataksi ve ortostatik hipotansiyon nedeniyle hastalarda düşme tehlikesi mevcuttur. Tedavinin kesilmesiyle geri dönüş olmasına rağmen, bazı hastalarda 2 yılı bulan kronik ağrı sürecine yol açabilir (18).

#### Talidomid

Talidomid ve analoglarının antianjiyojenik etkileri vardır. Tümör Nekrozis Faktör-alfa (TNF- $\alpha$ )'da down-regülasyon ve Nükleer Faktör kappa B (NF $\kappa$ B)'de inhibisyon yaparak nöropati gelişiminde önemli rol oynar. Predominant olarak sensoriyel nöropatiyle seyrederek ve motor nöropati genellikle hafiftir (16).

#### Kemoterapi İlişkili Periferik Nöropatinin Klinik Özellikleri

Meme, kolorektal ve pek çok diğer malignitede kullanılan kemoterapötiklere bağlı ortaya çıkan nöropatik ağrı, hastaların %68'inde kemoterapinin ilk ayında görülür ve yıllar içinde hastaların yaşam kalitesinin bozulmasına yol açar (4,5,30). Hastalarda eldiven çorap tarzında allodini, duyu kaybı, motor kayıp gibi nöropatik ağrının farklı semptomları kaydedilirken, zaman zaman kemoterapinin kesilmesi bile gündeme gelebilmektedir.

Meme, gastrointestinal, over ve testiküler kanserler ve multiple miyeloma hastalarının kemoterapi sürecinde sık görülür

(3). Meme kanseri hastalarında KİPN sıklığı %30-97'dir. Paklitaksel ve oksaliplatine bağlı KİPN karşılaştırıldığında duyuusal semptomlar ön plandadır. Semptomların dağılımı paklitakselde alt ekstremitelerde, oksaliplatine ise üst ekstremitededir. Kemoterapi bitiminden sonra paklitaksele bağlı KİPN aylar içinde düzelirken, oksaliplatine bağlı KİPN 2-3 ay sonra daha da kötüleşir. Ayrıca oksaliplatinden aylar sonra, ayaklardaki nöropati ellerdekine göre daha şiddetlidir (31).

Hematolojik malignitelerde rituksimab-siklofosamid-doksorubisin-vinkristin-prednizolon (R-CHOP) ve vinkristin-adriamisin-deksametazon (VAD) protokolü uygulanan hastalarda, KİPN oranları sırasıyla %40 ve %26 olarak kaydedilmiştir. Evre I periferik nöropati %27,8, Evre 2 periferik nöropati ise %8,7 düzeyinde ortaya çıkmıştır. Hastaların yaşam kaliteleri nöropati gelişmeyenlere göre anlamlı düzeyde azalmıştır (32).

Dosetaksel veya oksaliplatin sonrasında İENFD'de azalma, QST'de bozulma izlenir. Vinkristin tedavisinden sonra ise ilk olarak miyelinli A $\delta$  ve C lifleri etkilenir. Bortezomibe bağlı nöropatik ağrıda İENFD'de değişiklik gözlenmezken, subepidermal sinir lifi dansitesinde azalma, aksonal şişme ve sural sinirde azalmış duyuusal aksiyon potansiyelleri kaydedilir (30). Hoşa gitmeyen KİPN semptomları, sıklıkla ayak ve avuçlarda uyuşma, parestezi, akrotaksi (ekstremitelerde ataksi) ve hastalarda düşmelere yol açabilecek motor fonksiyon kaybı gibi farklı şekillerde ortaya çıkar (13). Hastaların bir kısmı şişe kapağını açmakta zorlanırken, pek çoğu yürürken "kırık cam üzerinde yürür" gibi acı çektiklerini ifade ederler (21).

Sisplatin nöropatisi genelde progresif ve çoklu tedaviler sonrasında ortaya çıksa da, bazı hastalarda tek ve yüksek doz uygulama ile ( $\geq 100$  mg m<sup>-2</sup>) hızlı başlangıçlı nöropatiler bildirilmiştir (5). Simetrik eldiven-çorap tarzında parestezi ve hissizlik, etkilenen ekstremitelerde DTR'de azalma veya kayıp, daha nadir olarak motor güçsüzlük, otonom nöropati, dorsal kolon miyelopati ve Lhermitte bulgusu ortaya çıkar.

Oksaliptatin sonrasında KİPN görülme sıklığı yaklaşık %70'tir. Oksaliptatin metabolizmasında oluşan oksalat, oksaliptatine spesifik olarak soğuga karşı aşırı duyarlılığa neden olur. Akut nöropatide soğuk cisimlere dokunmada hassasiyet, soğuk gıdaları yutma güçlüğü, boğazda rahatsızlık hissi ve kas krampları görülür. Kemoterapi tedavileri arasında kısmen düzelirken, kemoterapi bittikten 18 ay sonra bile kronik nöropati devam edebilir. El ve ayaklarda parestezi, hipoestezi ve dizestezi, propriosepsiyonda bozulma nedeniyle ince motor koordinasyonda bozukluklar görülebilir. Kalıcı distal duyu kaybının sebebi ise, oksaliptatinin mitokondri DNA'sına bağlanması nedeniyle ortaya çıkan, duyuşal lif nekrozudur. Kronik nörotoksisitede karıncalanma en önemli semptomdur ve bunu uyuşma ile ağrı takip eder. Tedavinin ilk seansında ciddi toksisite yaşayan hastalarda, ilerleyen tedaviler sonrasında daha ciddi nörotoksisite beklenir. Toplam doz 780–850 mg m<sup>-2</sup>'yi geçtiğinde etkiler, semptomlar daha şiddetlidir ve kemoterapi kesildikten sonra semptomların şiddeti bir süre daha artabilir (30).

### Kemoterapi İlişkili Periferik Nöropatide Tedavi

#### Farmakolojik Tedaviler

Kemoterapi ilişkili periferik nöropati semptomlarının devamlılığı, kemoterapinin uygulanabilirliğini azaltabilir. Doz azaltılmasının yeterli olmadığı durumlarda, tedavinin sonlandırılması bile gündeme gelebilir. Tedavideki hedef parestezi değil, ağrının tedavi edilmesidir. Günümüzde KİPN tedavisinde kanıta dayalı olarak etkinliği gösterilen tek tedavi olan duloksetininde nörorenerasyon görülmez (22,30,31). Pek çok ilaç yorgunluk, baş dönmesi, uykusuzluk, bulantı gibi yan etkilere yol açabilir (24). Semptomatik tedavilerle, uyusukluk ve yürümede dengesizlikte iyileşme sağlanamaz.

Kemoterapiye bağlı nöropatinin NCI-CTCAE'deki evrelemesine göre, tedavi planı da değişmektedir: Evre 1'de tedavi ihtiyacı yokken; Evre 2'de lokal, invaziv olmayan tedaviler yeterlidir. Evre 3 hastaneye yatış gerektirir. Evre 4 acildir ve Evre 5'te yan etkilere bağlı ölüm ortaya çıkar (4). Kullanılan ancak etkili gösterilmemiş tedaviler arasında ise pregabalin, gabapentin ve çeşitli vitamin takviyeleri yer almaktadır.

Oksaliptatine bağlı nöropati tedavisinde, venlafaksin ve duloksetin etkili bulunmuşlardır. Ama oksaliptatin kullanan hastaların, nöropatinin mekanizmasına bağlı olarak duloksetin tedavisine daha iyi yanıt verdikleri bildirilmiş, aynı zamanda duloksetinle daha az yan etki görülmüştür. Amitriptilin de bir çalışmada düşük dozlarla KİPN semptomlarında etkili bulunmuştur (7).

#### Farmakolojik Olmayan Tedaviler

Scrambler terapi, akupunktur ve egzersiz seçenekleri arasındadır. Scrambler terapide elektrokutanöz elektrokardiografi

elektrotları ağırlı bölgenin üstüne ve altına yerleştirilerek, direk elektrik sinyalleriyle analjezi sağlanır. Haftada 2 kez, 30 dakikalık seanslarla uygulanır.

Geleneksel Çin akupunkturunun da haftada 2 seans uygulandığında yan etkiye yol açmadan farklı kanser tanılı hastaların KİPN semptomlarında azalma sağladığı gösterilmiştir(35,36). Kemoterapötikler oksidatif stres, aksonal dejenerasyon, nöroinflamasyon ve kalsiyum homeostazındaki bozukluklarla KİPN oluşumuna yol açarlar. Nöroinflamasyon akupunkturun mekanik hedefidir. Akupunktur, sitokinlerin modülasyonu ve kalsitonin gen ilişkili peptid artışı yoluyla anti-inflamatuvar etki sağlar. Ağrıyı siklooksijenaz inhibisyonu, endojen opioidlerin saliverilmesi ve nosisepsiyonun modülasyonu yoluyla azaltır (33,37). Altı randomize kontrollü çalışmada akupunktur KİPN tedavisinde etkili bulunmuştur (38).

Evre I-III meme kanseri hastalarında yapılan çalışmada, bir gruba akupunktur uygulanmış, diğer grup ise bekleme listesine alınmıştır. Sonra gruplar değiştirilmiş ve 8 haftada 9 seans akupunktur uygulanarak, nörotoksisite ve ağrı değerlendirilmesinde çeşitli ölçekler kullanılmıştır (Patient Neurotoxicity Questionnaire (PNQ), Functional Assessment of Cancer Therapy—Neurotoxicity subscale (FACT-NTX), and Brief Pain Inventory—short form (BPI-SF)). Ve akupunktur sonrasında nöropati şikayetlerinde anlamlı azalma kaydedilmiştir (24).

Altı hafta egzersiz programı uygulanan hastalarda ise KİPN'ye bağlı nöropati şikayetlerinde hafif/orta azalmalar kaydedilmiştir (30, 33, 34).

#### Kemoterapi İlişkili Periferik Nöropatide Koruyucu Önlemler

Kemoterapi ilişkili periferik nöropatinin önlenmesiyle ilgili 14 çalışmada, etkileri kanıtlanamamış olsa da; el ve ayaklara fitoterapi (kına) ve tütsü tedavisi, duyuşal motor tedavi, fiziksel aktivite, kriyoterapi, masaj, beslenme önerileri, akupunktur ve akupresür uygulanan yöntemler arasında yer almıştır (21).

Erişkin kanser hastalarında KİPN'den korunma ve tedavi konusunda, Amerika Klinik Onkoloji Derneği (American Society of Clinical Oncology: ASCO)'nin 2020 kılavuzundaki önerilere göre, ağırlı KİPN için yararı sınırlı da olsa duloksetin, kanıta dayalı önerilen tek tedavidir. Kannabinoid kullanan hastalarda ise daha fazla yorgunluk, ağız kuruması, baş dönmesi ve bulantıya rastlanmıştır. Yine de ASCO kılavuzunun literatür güncellenmesi kısmında kannabinoidler, trisiklik antidepressanlar, gabapentinoidler ve baklofen-amitriptilin-ketamin içeren topikal jel (BAK)'in bazı durumlarda kullanılabileceği belirtilmiştir. Yeterli kanıt olmasa da, scrambler terapisi, akupunktur ve egzersizin de KİPN semptomlarını azaltabileceği ve güvenli olduğu bildirilmiştir.

Asetil-L-karnitin zararlı olduğundan kesinlikle önerilmemektedir. Egzersiz, kriyoterapi, akupunktur, kompresyon tedavi-

**Tablo III.** Amerika Klinik Onkoloji Derneği Kılavuzuna Göre KİPN nlenmesinde nerilmeyen Tedaviler (31)

• Retinoik asit	• Amifostin	• Amitriptilin
• Kalsiyum	• Kalmangafodipir	• Kannabinoidler
• Karbamazepin	• L-karnozin	• DDTC
• Gabapentin/pregabalin	• Venlafaksin	• Vitamin B
• Vitamin E	• Metformin	• Minosiklin
• N-asetilsistein	• Nimodipin	• Omega-3 yağ asitleri
• Org 2766	• Okskarbazepin	• Glutamat
• GJG.	• Magnezyum	• Rekombinant insan lösemi inhibitör faktör
• GSH (paklitaksel/karboplatin kullanımında)		

**GJG:** Goshajinkigan, **GSH:** Glutatyon, **DDTC:** Dietilditiokarbamat, **KİPN:** Kemoterapi ilişkili periferik nöropati.

si, Gangliozid-monosialik asit 1 (GM-1) kullanımı konusunda öneride bulunulmamıştır. Tablo III'te ASCO kılavuzuna göre KİPN'yi önlemede önerilmeyen tedaviler listelenmiştir (31).

### Otonom disfonksiyon ve anestezi

Kanser yks olan hastaların preoperatif değerlendirmesinde; KİPN semptomları, gastroparezi, anemi, kan basıncı seyri ve ortostatik hipotansiyon gibi otonom disfonksiyon bulguları sorgulanmalıdır. Barorefleks disfonksiyonu gelişebilen bu hastalarda kan basıncı düşüş ve yükselmeleri şiddetli olabilir. Periferik vasküler rezistansın arttığı hastalarda supin pozisyonda kan basıncı ykselebilirken, anksiyete ve stres yanıt da kan basıncında şiddetli artışlara yol açabilir. Anestezi indüksiyonunda hipotansiyon ve bradikardi açısından dikkatli olunmalıdır. Baş ařađđı pozisyon, hızlı volüm ve kan transfüzyonu çok şiddetli hipertansif yanıt açabilirken; baş yukarı pozisyon, hızlı volüm ve kan kaybında da hipotansiyon daha şiddetli olabilir. Noradrenalin reseptörlerindeki up-regülasyon nedeniyle intravenöz uygulamaya aşırı yanıt görülebilir. Termal regülasyon açısından da vücut sıcaklığı takibi yapılmalıdır (39). Preoperatif dönemde gabapentin, pregabalin veya duloksetin kullanan hastalarda ilaçların kesilmesi gerekmediği gibi, bu ilaçların postoperatif analjeziye katkıları da bildirilmiştir (40,41).

### SONUÇ

Kemoterapi ilişkili periferik nöropatinin öngörülmesi, tanı konulması, koruma ve tedavinin planlanması önemlidir. Koruma ve tedavi konusundaki seçenekler henüz kısıtlı olmakla birlikte disiplinlerarası, farmakolojik ve farmakolojik olmayan yaklaşımlarda hedef, hastanın yaşam kalitesini korumaktır. Kanser hastalarının artması ve sağkalım sürelerinin uzamasıyla kemoterapi ilişkili nöropatik ağrının önemi artmıştır ve bu konuda hasta ve hekimlerin farkındalığı ile klinik çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır.

### YAZAR KATKILARI

**Çalışmanın fikri veya tasarımı:** OE, DTA

**Veri toplama:** OE, DTA

**Veri analizi ve yorumlama:** DTA

**Makalenin taslağının hazırlanması:** OE

**Makalenin kritik revizyonu:** DTA

Yazarlar (OE, DTA) sonuçları gözden geçirmiş ve makalenin son hlini onaylamıştır.

### KAYNAKLAR

1. Sung S, Ferlay J, Siegel RL, et al. Global cancer statistics 2020: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin* 2021;71(3):209-49.
2. Paice JA, Portenoy R, Lacchetti C, et al. Management of chronic pain in survivors of adult cancers: American society of clinical oncology clinical practice guideline. *J Clin Oncol* 2016;34(27):3325-45.
3. Shah A, Hoffman EM, Mauermann ML, et al. Incidence and disease burden of chemotherapy-induced peripheral neuropathy in a population-based cohort. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2018;89(6):636-41.
4. Sałat K. Chemotherapy-induced peripheral neuropathy: Part 1-current state of knowledge and perspectives for pharmacotherapy. *Pharmacol Rep* 2020;72(3):486-507.
5. Li K, Giustini D, Seely D. A systematic review of acupuncture for chemotherapy-induced peripheral neuropathy. *Curr Oncol* 2019;26(2):147-54.
6. Zajczkowska R, Kocot-Kępska M, Leppert W, et al. Mechanisms of chemotherapy-induced peripheral neuropathy. *Int J Mol Sci* 2019;20(6):1451.
7. Michalov Z, Szkiov E, Blařko J, Vanický I. Prevention and therapy of chemotherapy-induced peripheral neuropathy: A review of recent findings. *Neoplasma* 2023;70(1):15-35.
8. Cavaletti G. Chemotherapy-induced peripheral neurotoxicity (CIPN): what we need and what we know. *J Peripher Nerv Syst* 2014;19(2):66-76.

9. Kerckhove N, Collin A, Condé S, et al. Long-term effects, pathophysiological mechanisms, and risk factors of chemotherapy-induced peripheral neuropathies: A comprehensive literature review. *Front Pharmacol* 2017;8:86.
10. Seretny M, Currie GL, Sena ES, et al. Incidence, prevalence, and predictors of chemotherapy-induced peripheral neuropathy: A systematic review and meta-analysis. *Pain* 2014;155(12):2461-70.
11. Mazilu L, Stanculeanu DL, Gheorghe AD, et al. Incidence of chemotherapy-induced peripheral neuropathy in cancer patients in clinical practice. *Farmaciaz* 2019;67(3):472-6.
12. Staff PN, Grisold A, Grisold W, Windebank A. Chemotherapy-induced peripheral neuropathy: A current review. *ANN Neurol* 2017;81(6):772-81.
13. Casanove-Molla J. Chemotherapy-induced peripheral neuropathy: Mechanisms and clinical assessment [internet]. *Neurotoxicity - new advances*. IntechOpen 2022.
14. Fehrenbacher JC. Chemotherapy-induced peripheral neuropathy. *Prog Mol Biol Transl Sci* 2015;131:471-508.
15. Brewer JR, Morrison G, Dolan ME, Fleming GF. Chemotherapy-induced peripheral neuropathy: Current status and progress. *Gynecol Oncol* 2016;140(1):176-83.
16. Addington J, Freimer M. Chemotherapy-induced peripheral neuropathy: An update on the current understanding. *F1000Res* 2016;5:F1000 Faculty Rev-1466.
17. Gutiérrez-Gutiérrez G, Sereno M, Miralles A, Casado-Sáenz E, Gutiérrez-Rivas E. Chemotherapy-induced peripheral neuropathy: Clinical features, diagnosis, prevention and treatment strategies. *Clin Transl Oncol* 2010;12(2):81-91.
18. Velasco R, Domingo-Domenech E, Sureda A. Brentuximab-induced peripheral neurotoxicity: A multidisciplinary approach to manage an emerging challenge in hodgkin lymphoma therapy. *Cancers* 2021;13(23):6125.
19. Devigili G, Tugnoli V, Penza P, et al. The diagnostic criteria for small fibre neuropathy: from symptoms to neuropathology. *Brain* 2008;131(Pt 7):1912-25.
20. Sopacua M, Hoeijmakers JGJ, Merkies ISJ, Lauria G, Waxman SG, Faber CG. Small-fiber neuropathy: Expanding the clinical pain universe. *J Peripher Nerv Syst* 2019;24(1):19-33.
21. Klafke N, Bossert J, Kröger B, et al. Prevention and treatment of chemotherapy-induced peripheral neuropathy (CIPN) with non-pharmacological interventions: Clinical recommendations from a systematic scoping review and an expert consensus process. *Med Sci (Basel)* 2023;11(1):15.
22. Papadopoulou M, Stamou M, Bakalidou D, et al. Non-pharmacological interventions on pain and quality of life in chemotherapy induced polyneuropathy: Systematic review and meta-analysis. *In Vivo* 2023;37(1):47-56.
23. Desforges AD, Hebert CM, Spence AL, et al. Treatment and diagnosis of chemotherapy-induced peripheral neuropathy: An update. *Biomed Pharmacother* 2022;147:112671.
24. Hershman DL, Lacchetti C, Dworkin RH, et al. Prevention and management of chemotherapy-induced peripheral neuropathy in survivors of adult cancers: American Society of Clinical Oncology clinical practice guideline. *J Clin Oncol* 2014;32(18):1941-67.
25. Timmins HC, Li T, Kiernan MC, et al. Quantification of small fiber neuropathy in chemotherapy-treated patients. *J Pain* 2020;21(1-2):44-58.
26. Lauria G, Merkies IS, Faber CG. Small fibre neuropathy. *Curr Opin Neurol* 2012;25(5):542-9.
27. Park SB, Alberti P, Kolb NA, Gewandter JS, Schenone A, Argyriou AA. Overview and critical revision of clinical assessment tools in chemotherapy-induced peripheral neurotoxicity. *J Peripher Nerv Syst* 2019;24(2):13-25.
28. Cavaletti G, Bogliun G, Marzorati L, et al. Grading of chemotherapy-induced peripheral neurotoxicity using the Total Neuropathy Scale. *Neurology* 2003;61(9):1297-300.
29. Kutlutürkan S, Öztürk ES, Arıkan F, et al. The psychometric properties of the Turkish version of the Chemotherapy-Induced Peripheral Neuropathy Assessment Tool (CIPNAT). *Eur J Oncol Nurs* 2017;31:84-9.
30. Friedemann T, Kark E, Cao N, et al. Acupuncture improves chemotherapy-induced neuropathy explored by neurophysiological and clinical outcomes - The randomized, controlled, cross-over ACUCIN trial. *Phytomedicine* 2022;104:154294
31. Loprinzi CL, Lacchetti C, Bleeker J, et al. Prevention and management of chemotherapy-induced peripheral neuropathy in survivors of adult cancers: ASCO guideline update. *J Clin Oncol* 2020;38(28):3325-48.
32. Usta YO, Ozkaraman A, Lafci C. The evaluation of quality of life associated with peripheral neuropathy in patients with hematologic cancer. *Int J Caring Sci* 2019;12(1):1395-402.
33. Doyle TM, Salvemini D. Mini-review: Mitochondrial dysfunction and chemotherapy-induced neuropathic pain. *Neurosci Lett* 2021;760:136087.
34. Colvin LA. Chemotherapy-induced peripheral neuropathy: where are we now? *Pain* 2019;160(1):1-10.
35. Stringer J, Ryder WD, Mackereth PA, Misra V, Wardley AM. A randomised, pragmatic clinical trial of ACUpuncture plus standard care versus standard care alone for Chemotherapy Induced peripheral Neuropathy (ACUFOCIN). *Eur J Oncol Nurs* 2022;60:102171.
36. Brianna, Lee SH. Chemotherapy: How to reduce its adverse effects while maintaining the potency? *Med Oncol* 2023;40(3):88.
37. Yeh CH, Lukkahatai N, Campbell C, et al. Preliminary effectiveness of auricular point acupressure on chemotherapy-induced neuropathy: Part 1 self-reported outcomes. *Pain Manag Nurs* 2019;20(6):614-22.



38. Majithia N, Loprinzi CL, Smith TJ. New practical approaches to chemotherapy-induced neuropathic pain: prevention, assessment, and treatment. *Oncology (Williston Park)*. 2016;30(11):1020-9.
39. Mustafa HI, Fessel JP, Barwise J, et al. Dysautonomia: Perioperative implications. *Anesthesiology* 2012;116(1):205-15.
40. Richebé P, Brulotte V, Raft J. Pharmacological strategies in multimodal analgesia for adults scheduled for ambulatory surgery. *Curr Opin Anaesthesiol* 2019;32(6):720-6.
41. Bartlett E, Urman RD, Urits , Kaye AD, Viswanath O. What is the optimal preoperative dose of duloxetine to reduce acute pain in patients undergoing modified radical mastectomy? *J Clin Anesth* 2022;79:110146.