

Нейротоксичность химиотерапии

студентка 6 курса педиатрического факультета группы 2.6.01 б
Федорова А.И.

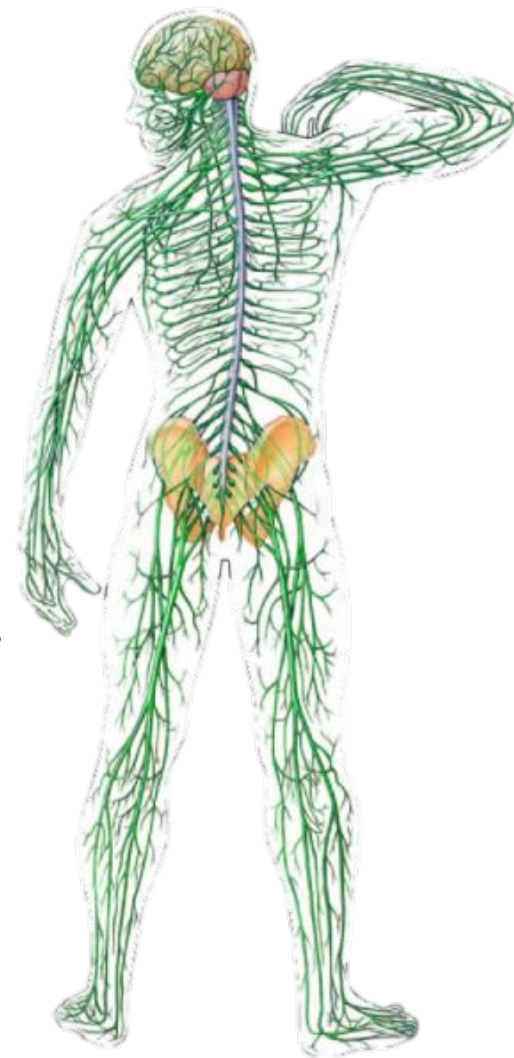
Неврологические осложнения

По срокам:

- возникающие во время ХТ
- отсроченные

По действию:

- на ЦНС (миелопатия, энцефалопатия)
- на ПНС (полинейропатия, периферическая вегетативная недостаточность, феномен Рейно)
- психовегетативные нарушения



Важно!

В генезисе перечисленных состояний имеет значение как ятрогенный фактор, так и влияние злокачественного новообразования, что требует порой тщательного дифференциального диагноза.



Основные препараты и синдромы

Типична нейротоксичность	Цисплатин, метотрексат, сурамин, таксол, винкристин
Иногда возникает нейротоксичность	Карбоплатин, флуороурацил, прокарбазин, аспарагиназа
Редко возникает нейротоксичность	Противоопухолевые антибиотики, этопозид, тиотепа



Периферическая нейропатия	Винкристин, цисплатин, бортезомиб
Центральные нейротоксические эффекты	Метотрексат, ифосфамид, цитарабин

Периферический нейротоксический эффект

Винкристин

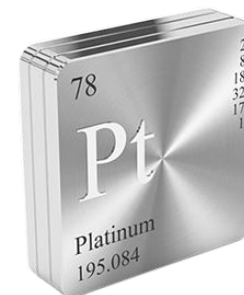


- *Индукцирует апоптоз клеток*
- *Используется при солидных и гематологических злокачественных новообразованиях*

Сенсорная нейропатия	Парестезии в области пальцев и стоп с болью или без нее
Очаговые мононевропатии	Глазодвигательный нерв; повреждение сетчатки
Неадекватная секреция антидиуретического гормона (SIADH)	Гипонатриемия, спутанность сознания и эпилептические приступы

Инtrateкальное введение связано с восходящей миелопатией, комой и смертью!

Цисплатин

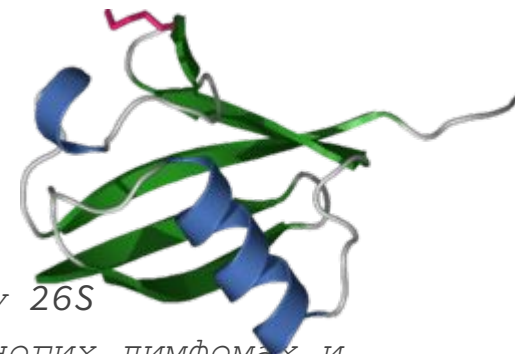


- Ингибирует синтез ДНК
- Используется при различных онкологических и гематологических злокачественных новообразованиях

Аксональная невропатия	Онемение, парестезии и боль. Двусторонние, распространяются проксимально
Гипомагниемия	Судорожная активность, энцефалопатия, диффузная мышечная слабость
Явление Лермитта	Парестезии спины и конечностей со сгибанием шеи
Повреждение глаз (ВА цисплатин)	Невропатия зрительного нерва и/или ретинопатия, может включать инфаркт сетчатки

Другие симптомы включают инсульт, судороги, корковую слепоту, токсичность сетчатки, дисфазию и очаговый двигательный дефицит

Бортезомиб



- Ингибирует сигнальные каскады, активирующие протеасому 26S
- Используется при множественной миеломе, а также при многих лимфомах и амилоидозе

Дистальная сенсорная нейропатия	Болезненная сенсорная нейропатия с дизестезией пальцев и пальцев
Дистальная моторная нейропатия	Дистальная слабость нижних конечностей
Вегетативная нейропатия	Диарея, запоры и ортостатическая гипотензия

Дозозависимая нейротоксичность, проявления которой значительно меняются от частоты и пути введения

Центральный нейротоксический эффект

Метотрексат



- *Ингибирует синтез ДНК*
- *Используется при системных злокачественных новообразованиях, первичной лимфоме ЦНС*

Острые и подострые эффекты	Химический менингит, судороги, энцефалопатия, преходящий очаговый неврологический дефицит и поперечная миелопатия
Хронические эффекты	Лейкоэнцефалопатия: прогрессирующие нарушения обучения, задержка развития, потеря памяти, затрудненная походка и недержание мочи

Лейкоэнцефалопатия чаще всего возникает после комбинированного лечения с высокими дозами метотрексата и облучения черепа

Ифосфамид



- *Ингибирует синтез ДНК*
- *Используется при опухоли Вильмса, нейробластоме, герминогенных опухолях, злокачественных лимфомах*

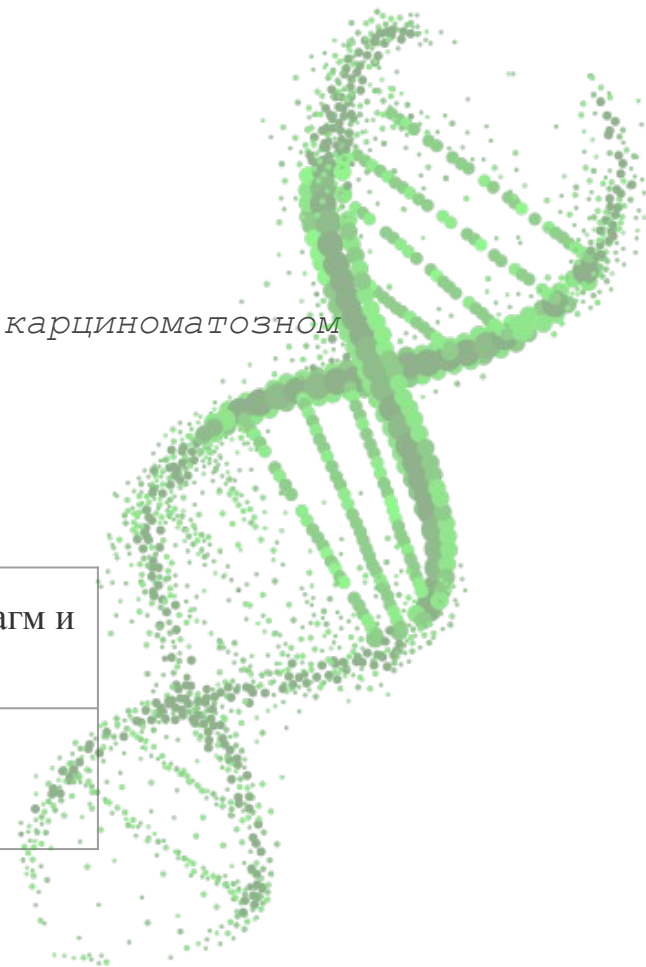
Энцефалопатия	Делирий, мутизм, зрительные галлюцинации, судороги, очаговый двигательный дефицит, паралич лицевого нерва, афазия
---------------	---

Энцефалопатия полностью исчезает в течение нескольких дней

Цитарабин

- *Ингибирует ДНК-полимеразу*
- *Используется для лечения лейкемии и лимфомы, при карциноматозном менингите*

Подострый панцереbellлярный синдром	Дизартрия, дисметрия, атаксия, нистагм и дисдиадохокинез
Другие центральные нейротоксические эффекты	Синдром Горнера, паркинсонизм и аносмия



Миелопатия, судороги, папиллома и синдром запятого человека возникают при интратекальном введении препарата

Информация для пациентов



Могут быть следующие жалобы:

- пощипывание,
- жжение,
- нечувствительность,
- покалывания, как от иголок, и в руках, и в ногах

Что делать?

- Носите варежки, теплые носки и шарф — руки и ноги должны быть в тепле
- Избегайте контакта с холодной водой, замороженными продуктами и льдом
- Не стесняйтесь просить о помощи, например, при застегивании пуговиц
- Расскажите врачу, если возникло какое-либо из этих ощущений, чтобы в случае необходимости врач мог изменить дозировку химиотерапии

Если нарушения нервной системы тяжелые, то назначенную схему лечения, возможно, следует изменить.

Большая часть нарушений нервной системы проходит после завершения курса, хотя не всегда сразу.

Нейровизуализация

38 лет

- Терапия цисплатином по поводу рака яичек
- Летаргия, спутанность сознания
- Геморрагии и некротические кисты, отек, ограниченный мозолистым телом

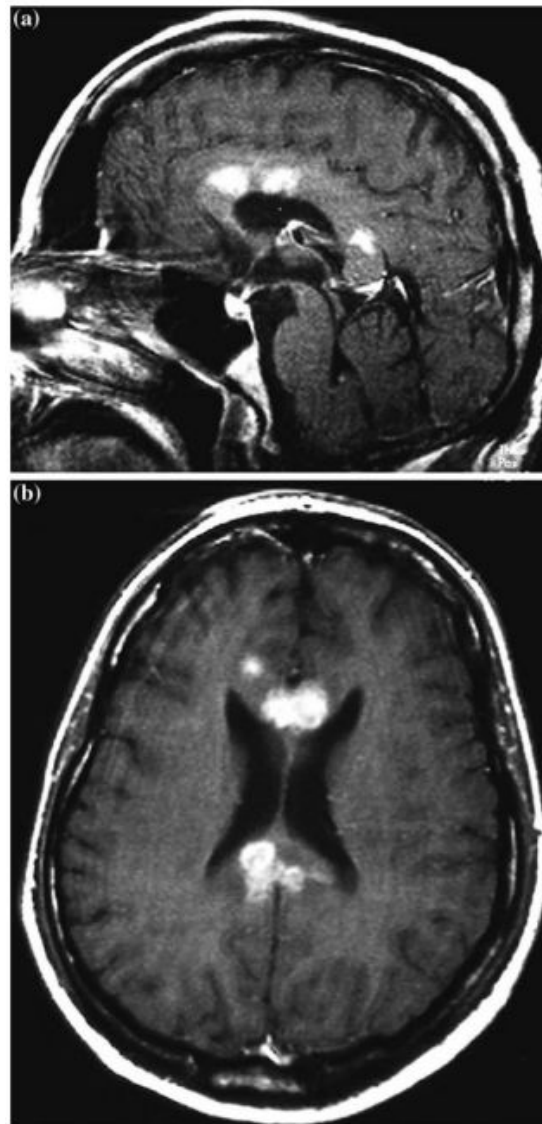


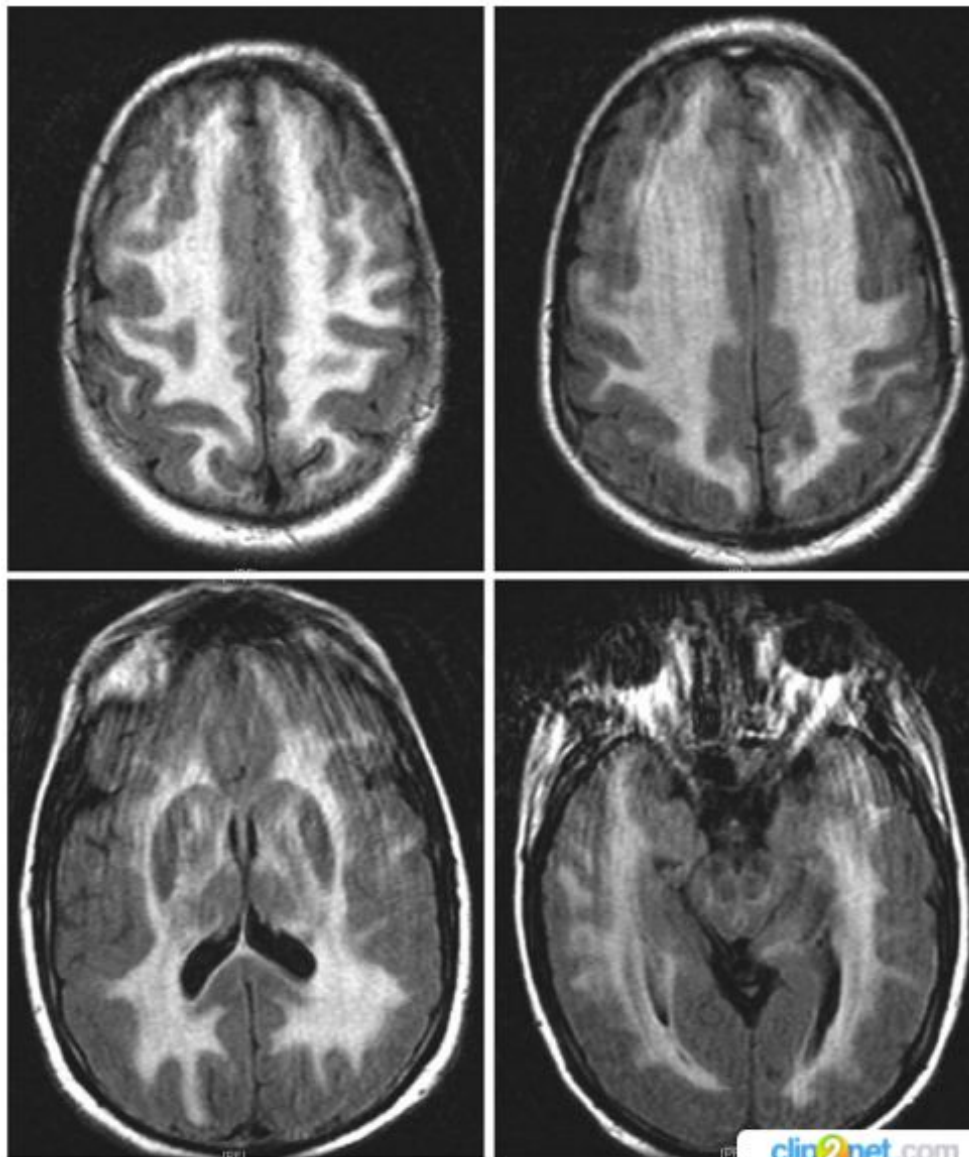
Fig. 15.1 a, b Acute cisplatin toxicity. The MRI with sagittal (a) and axial (b) T1-weighted and gadolinium enhanced sequences shows multiple small hemorrhages and small necrotic cysts with minor focal contrast enhancement and small edema restricted to the corpus callosum. The 38-year-old developed significant lethargy and confusion after the second cycle of cisplatin chemotherapy (cisplatin, ifosfamide, and etoposide) for testicular cancer (German Journal of Urology and Nephrology 2013; Patrick Wen, Dana-Farber Cancer Institute, clip2net.com)

Нейровизуализация

— — —

46 лет

- Терапия цитарабином по поводу ОМЛ
- Симптомы прогрессирующего когнитивного расстройства и периодические падения
- Обширное диффузное поражение субкортикального белого вещества



Нейровизуализация

— — —

19 лет

- Терапия ИТ метотрексатом по поводу ОМЛ
- Изменения психического статуса и спутанность сознания сразу после инъекции
- Гиперинтенсивность с лобной и затылочной акцентуацией с двух сторон

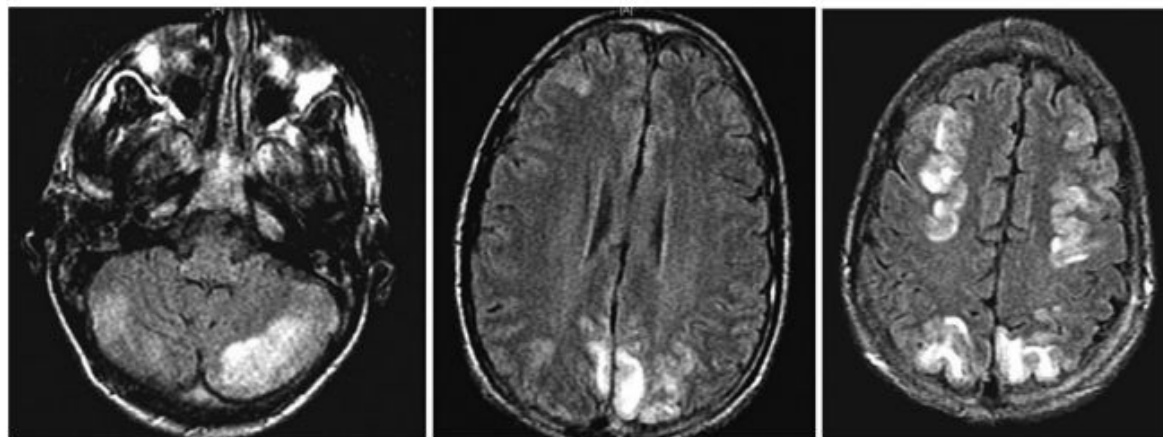


Fig. 15.4 Acute methotrexate toxicity. The axial MRI shows bihemispheric T2/FLAIR hyperintensities with frontal and occipital accentuation after intrathecal methotrexate injection in a 19-year old with

AML. The patient developed mental status changes and confusion 1–2 h after methotrexate injection (Generously provided by Dr. Patrick Wen, Dana-Farber Cancer Institute, Boston, MA)

Выводы:

— — —

1. Возникновение побочных эффектов не означает неэффективность терапии
2. Ожидать побочные эффекты стоит как со стороны химиотерапевтических препаратов, так и со стороны их комбинации с лучевой терапией и самого злокачественного новообразования
3. Обычно симптомы исчезают по окончании лечения, но иногда могут сохраняться значительно долгое время
4. В некоторых случаях возможна коррекция неврологических проявлений (введение ГКС, изменение схемы лечения, путей введения препарата)

Спасибо за внимание