ПРОБЛЕМЫ РАННЕЙ ДИАГНОСТИКИ ХИМИОИНДУЦИРОВАННОЙ ПЕРИФЕРИЧЕСКОЙ НЕЙРОПАТИИ

Пилипенко П.И., Войццкий В.Е., Добреско Ю.А.
ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздрава России

АННОТАЦИЯ

Химиоиндуцированная периферическая нейропатия (ХИПН) представляет собой прогрессирующее, длительное и часто необратимое состояние, характеризующееся болью, онемением, покалыванием, повышением чувствительности к холоду в руках и ногах, которое поражает от 30 до 40 % пациентов, проходящих химиотерапию. Это приводит к инвалидизации и ухудшению качества жизни больных на фоне отсутствия прогрессирования опухоли, представляя собой серьезный побочный эффект лечения.

Существуют определенные клинические факторы риска ХИПН, однако ни один из них точно не указывает на тяжесть и возможность развития заболевания у онкологических пациентов. Прогнозирование, раннее выявление и мониторинг побочных эффектов химиотерапии имеют большое значение в лечении пациентов онкологического профиля. Дальнейшие исследования в этом направлении позволят правильно и эффективно планировать и проводить лечебно-реабилитационные мероприятия с использованием превентивных технологий.

Ключевые слова: онкология, химиотерапия, химиоиндуцированная периферическая нейропатия (ХИПН).

PROBLEMS OF EARLY DIAGNOSIS OF CHEMOTHERAPY-INDUCED PERIPHERAL NEUROPATHY

Pilipenko P.I., Voytsitsky V.E., Dobresko Yu.A.
Novosibirsk State Medical University

ABSTRACT

Chemotherapy-induced peripheral neuropathy (CIPN) is a progressive, long-lasting and often irreversible condition characterized by pain, numbness, tingling, and sensitization to cold in the hands and feet that affects 30 to 40% of patients undergoing chemotherapy. This leads to disability and a deterioration in the quality of life of patients against the background of the absence of tumor progression, representing a serious side effect of treatment.

There are certain clinical risk factors for CIPN, but none of them accurately indicates the severity and possibility of developing the disease in oncologic patients. Prediction, early detection and monitoring of side effects of chemotherapy is of great importance in the treatment of cancer patients. Further research in this field will make it possible to correctly and effectively plan and carry out treatment and rehabilitation arrangements using preventive technologies.

Keywords: cancer medicine, chemotherapy, chemotherapy-induced peripheral neuropathy (CIPN).

✉ Автор, ответственный за переписку

Добреско Юлия Александровна: ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздрава России, 630091, г. Новосибирск, Красный пр., 52.
E-mail: dobresko93@inbox.ru

Corresponding author

Dobresko Yulia Aleksandrovna: Novosibirsk State Medical University, 52, Krasny Prospect, Novosibirsk, 630091, Russia.
E-mail: dobresko93@inbox.ru

© ФГБОУ ВО НГМУ Минздрава России, 2021

ВВЕДЕНИЕ

Онкологические заболевания представляют собой одну из самых значимых проблем здравоохранения. По оценкам Международного агентства по исследованию рака, в 2018 г. зарегистрировано 18,1 млн новых случаев (17,0 млн без учета немеланомы кожи) и 9,6 млн случаев смерти от рака (9,5 млн без учета немеланомы кожи). Согласно прогнозам, к 2030 г. 13 млн чел. будут ежегодно умирать от рака, и 3/4 этих смертей бу-

дет приходиться на страны с низким и средним уровнем дохода (Gralow et al., 2020).

В последние годы терапия злокачественных новообразований претерпевает значительные изменения, суть которых состоит в переходе от неспецифической терапии опухолей, зависящей от стадии заболевания, к лечению, основанному на морфологических и молекулярных данных — персонализированной таргетной терапии.

Современная терапия рака продлевает жизнь пациентов, но несет риск осложнений и неблагоприятных исходов, связанных с лечением. Клинические исследования показывают, что в ряде случаев больной погибает не от онкологической патологии, а от серьезных нежелательных явлений проводимой терапии. Например, кардиотоксичность антрациклинов и HER2-направленного агента иногда приводит к летальному исходу [1–4].

Нейротоксичность — одно из специфических системных осложнений химиотерапии, привлекающих внимание в последние годы клинических и научных сообществ. Невропатия, нейротоксичность, полинейропатия, невропатическая боль при наличии химиотерапии и болезненная нейропатия используются в литературе как атрибуты ХИПН, в англоязычной литературе CIPN (Fallon et al., 2015; Gewandter et al., 2015; Koppen et al., 2014; Kroygard et al., 2014; Wickham, 2007). Концептуально CIPN можно представить трехкомпонентной: потеря чувствительности, аггравация чувствительных расстройств и функциональные нарушения (Toftthagen, Kip, Passmore, Lou, Berry, 2016). Последние включают ряд нарушений (но не ограничиваются ими) при вождении транспортных средств, использовании телефона, клавиатуры; проявляются трудностями при ходьбе, расстройствами сна и др. (Binda et al., 2013; Toftthagen et al., 2010).

Наиболее точное определение дали Park et al. в 2013 г.: CIPN представляет собой прогрессирующее, длительное и часто необратимое состояние, характеризующееся болью, онемением, покалыванием, мышечной слабостью, повышением чувствительности к холоду в руках и ногах, которое поражает от 30 до 40 % пациентов, проходящих химиотерапию [5]. Это часто приводит к инвалидности и ухудшению качества жизни онкологических пациентов. Из множества широко используемых противоопухолевых схем с CIPN связаны таксаны (паклитаксел, доцетаксел), алкалоиды барвинка (винкристин, винбластин), ингибиторы протеасом (бортезомиб), препараты на основе платины (цисплатин, оксалиплатин, карбоплатин). К сожалению, на сегодняшний день не существует эффективного нейропротекторного лечения, валидных медицинских технологий, рекомендованных для профилактики у пациентов с раком. Таким образом, ранняя диагностика и прогнозирование развития CIPN имеют решающее значение для разработки и адаптации проводимой терапии.

В статье рассмотрены проблемы ранней диагностики CIPN. Одна из проблем лечения связана с отсутствием «золотого стандарта» для оценки и диагностики, хотя существует множество шкал, методик и инструментов. В последние годы опубликовано достаточно большое число результатов исследований по диагностике CIPN, нуждающихся в критическом обзоре, учитывая клинические проблемы.

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Оценить существующие алгоритмы ранней диагностики поражений нервной системы при химиотерапии онкологических пациентов.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Обзор выполнен с использованием поисков PubMed, Medline/Ovid, Scopus и ручного поиска по библиографиям известных первичных и обзорных статей с 2005 г. до настоящего времени. Поисковые термины включали понятия: CIPN, периферическая полинейропатия во время или после химиотерапии и хронической боли у пациентов онкологического профиля с акцентом на проведенные клинические исследования.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Эпидемиология

Распространенность CIPN зависит от агента, причем сообщаемые показатели варьируют от 19 до 100 %. Самый высокий — 70–100 % при использовании препаратов на основе платины. Далее в порядке убывания: таксаны — 11–87 %, иксабепилоны — 60–65 %, талидомид и его аналоги — 10–50 % [6, 7]. Токсичность может наблюдаться как при высокой разовой дозе, так и после кумулятивного воздействия. Наблюдаемые симптомы различаются по интенсивности и продолжительности и варьируются от острых преходящих термических ощущений до постоянных, сопровождающихся хронической болью и необратимым структурным повреждением [8]. Пациенты с постоянными симптомами сообщают о снижении качества жизни, подвергаются повышенному риску падения, возникают трудности с возвращением на рабочее место после лечения. Недавние исследования показали, что распространенность CIPN составляет 68,1 % при измерении в первый месяц после химиотерапии, 60,0 % — через 3 мес и 30,0 % — через 6 мес и позже [7].

Демографические и клинические предикторы CIPN

Хотя существуют установленные клинические факторы риска, ни один из них точно не указывает на степень тяжести и время развития CIPN у каждого конкретного пациента. Из множества факторов наиболее часто связаны с CIPN: специфическая химиотерапия, кумулятивная доза, продолжительность лечения, история невропатии, генетический полиморфизм [9], пожилой возраст [10, 11]. Однако другие исследования опровергают связь возраста с большей частотой развития CIPN [12]. Различия в результатах, вероятно, ассоциированы с сопутствующими заболеваниями у пациентов старшего возраста: предшествующей историей сахарного диабета [11], ожирением, низким уровнем физической активности. По сравнению с другими расовыми группами, афроамериканцы имеют более высокую частоту CIPN после лечения таксанами [13].

Отсутствие «золотого стандарта» оценки и диагностики CIPN побуждает к поиску новых инструментов и методов для раннего выявления пациентов, восприимчивых к более тяжелой CIPN. Это представляет прогностический интерес при выборе превентивных и лечебных технологий.

Alberti et al. опубликовали алгоритм диагностики CIPN, основанный на оценке амплитуды потенциала действия дорсального суарального сенсорного нерва. Отклонения от нормы амплитуды потенциала действия нерва у пациентов рассматривались в качестве раннего электрофизиологического признака высокого риска развития нейротоксичности при проведении химиотерапии [14].

В качестве раннего биомаркера нейротоксичности стали использовать определение уровня легкой цепи нейрофиламентов (NfL) в крови. Доклинические исследования показали, что уровень NfL в крови повышался при аксонопатии, ассоциированной с викристином на модели крыс [15].

Отмечалась взаимосвязь психогенных и соматических факторов — они сосуществуют вместе, но именно психогенные факторы аггравировать течение болевого синдрома и определяют интенсивность боли. Боль следует рассматривать во взаимосвязи с психическими расстройствами (например, эндогенной депрессией), а при хроническом болевом синдроме у пациентов часто возникают тревожно-депрессивные расстройства. Ряд исследований Salehifaret et al. (2020), Farshchian et al. (2018), Hirayama et al. (2015),

Smith et al. (2013) показал улучшение у пациентов с болевой формой CIPN в ответ на прием антидепрессантов, которые имели исходно эмоциональное расстройство (тревогу, депрессию, нарушение сна). Это свидетельствует о том, что лечение сопутствующих эмоциональных расстройств важно для оптимизации лечения болезненной нейропатии.

Число онкологических больных в мире продолжает увеличиваться, что требует более агрессивных и селективных подходов в лечении. Невозможно предположить, что и число CIPN будет расти. Это диктует необходимость разработки более точных маркеров ранней диагностики и эффективной терапии CIPN.

Оценка и диагностика CIPN

Раннее выявление и мониторинг полинейропатии, побочного эффекта химиотерапии, играют важную роль в терапии пациентов онкологического профиля. На данный момент используются различные инструменты и методики для оценки периферической невропатии. Однако следует констатировать, что в настоящее время нет стандартизированных методов эффективной оценки периферической невропатии в онкологии. Этим и объясняется существование большого количества тестов, шкал и опросников, чувствительность которых невысока, что не позволяет их эффективно применять в лечебно-диагностическом процессе.

Naryani et al. из всех доступных психометрических шкал выделяют всего две — FACT-GOG-Ntx (The Functional Assessment of Cancer Therapy/ Gynecologic Oncology Group-Neurotoxicity, 2003) и TNS (The Total Neuropathy Score by Johns Hopkins University) [16]. К сожалению, TNS отнимает много времени и редко выполняется врачом, который назначает химиотерапию. Кроме того, этот тест подвержен влиянию субъективности, которая может исказить оценку эффективности результатов лечения, а также его нельзя применять у бессимптомных пациентов. Наиболее широко используемый метод диагностики CIPN под названием NCI-CTCAE V4.03 (The National Cancer Institute-Common Toxicity Criteria for Adverse Events V4.03) также основан на субъективной оценке. Публикации показывают, что субъективные методы диагностики, включая NCI-CTCAE, искажают клиническую картину и степень тяжести CIPN.

Объективные измерения скорости проведения импульсов по сенсорным и моторным волокнам, игольчатая электромиография не могут слу-

жить значимым критерием диагностики CIPN. Поэтому необходимо дополнять субъективные и объективные методы диагностики валидными опросниками для пациентов (FACT-GOG-Ntx, 1998; PNQ Almadrones et al., 2004; EORTC QLQ-CIPN20 Postma et al., 2005). Данные опросники в настоящее время не валидизированы в РФ и не используются в практике врача [13, 17].

В настоящее время, на наш взгляд, наиболее оптимальным является использование краткой шкалы общей нейропатии (TNSR Cavaletti et al., 2006), включающей всего пять параметров. Несомненное преимущество этого метода — низкая себестоимость, неинвазивность, возможность быстрого и многократного повторения исследования в динамике. При накоплении достаточного опыта этот метод может использоваться в качестве скрининг-обследования. Тем не менее шкала TNSR не может применяться у бессимптомных пациентов. В обычной клинической практике использование TNSR очень удобно, поскольку не требует специального оборудования или обучения. Таким образом, существует множество исследований по методам оценки CIPN, но пока не достигнут консенсус по «золотому стандарту» ее диагностики.

При диагностике CIPN у пациентов с онкологией важно рассматривать и другие причины невропатии, не связанные с химиотерапией. Сложность диагностики связана с большим количеством потенциальных токсических этиологических факторов и состояний, которые могут имитировать ее некоторые клинические признаки. Пациенты с сахарным диабетом могут подвергаться большему риску развития CIPN, так как у многих признаки диабетической нейропатии имелись до наступления онкопроцесса. Тем более что диабетическая нейропатия часто долгое время протекает латентно. Паранеопластические невропатии предшествуют или сопровождают онкозаболевание, но редко возникают во время лечения. Пациенты с паранеопластическими невропатиями часто демонстрируют выраженные проприоцептивные нарушения в проксимальных областях рук, ног и быстрое прогрессирование инвалидизирующих расстройств. Эти проявления не являются характерными признаками CIPN и должны правильно интерпретироваться. Также следует учитывать отложение амилоида в периферических нервах, возникающее при парапротеинемических невропатиях, множественной миеломе, болезни Вальденстрема. Рассмотрение появления и прогрессирования невропатических симптомов во взаимосвязи

со сроками введения химиотерапии также поможет в идентификации пациентов с CIPN.

Для облегчения диагностики CIPN в настоящее время Управлением по контролю за продуктами и лекарствами США (FDA, USA) и Американским обществом по борьбе с болью на основе качественного обзора и после подробного обсуждения рабочей группой совместно разработаны диагностические критерии CIPN [18].

Основные диагностические критерии периферической нейропатии, вызванной химиотерапией:

- появление симптоматики после воздействия химиотерапевтического агента, известного как нейротоксичность;
- наличие симметричных симптомов по типу «перчаток» и «чулок» (начинается, как правило, с нижних конечностей, позднее присоединяются расстройства чувствительности на руках, однако чаще встречается в ногах, а не в руках);
- болезненные симптомы в виде покалывания и онемения в дистальных отделах ног и рук;
- клиническое обследование выявляет потерю чувствительности к одной или нескольким сенсорным модальностям и/или появление боли в области «чулок» и «перчаток», что отражено в одном из следующих проявлений:
 - гипестезия — двустороннее увеличение порогов чувствительности для тактильных, вибрационных и температурных раздражителей;
 - гипалгезия — двустороннее увеличение порогов чувствительности боли при резком давлении или уколе иглой;
 - гипералгезия — двустороннее снижение порога чувствительности боли на горячие или холодные раздражители;
- величина сенсорных отклонений непропорционально больше, чем величина любых двигательных отклонений в пораженной области (за исключением случая невропатии после алкалоидов барвинка);
- отсутствие другого состояния (например, полиневропатия иного происхождения).

Однако следует отметить, что и эти критерии не отвечают всем необходимым требованиям, так как в большинстве случаев проявление симптомов и признаков CIPN начинается с легкой парестезии в нижних конечностях, которые постепенно становятся более интенсивными. Более того, они часто прогрессируют проксимально уже после прекращения химиотерапии. Еще одной помехой на пути прогнозирования нейропатии является так называемый отложенный эффект. Симптомы появляются после окончания

химиотерапии, когда изменить дозировку или поменять тактику терапии уже невозможно.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, практически у 70 % онкологических больных в процессе лечения развиваются химиоиндуцированные полинейропатии. Более того, у существенной части пациентов признаки нейропатии сохраняются в виде хронического болевого синдрома. Это значительно влияет на качество жизни после лечения многих видов рака, включая злокачественные опухоли молочной железы, колоректальный рак, онкогематологические заболевания и др. До настоящего времени нет четко очерченных границ поражения периферической нервной системы и динамики развития данной патологии. Это не позволяет правильно и эффективно планировать лечебно-реабилитационные мероприятия, использовать превентивные методы коррекции для благоприятного прогноза онкопроцесса.

Не определены предикторы, которые ассоциированы с развитием полинейропатии при различных комбинациях противоопухолевой терапии. В настоящее время нет единого мнения относительно лучшего метода оценки и диагностики CIPN. С этим неразрывно связаны исторические различия в показателях распространенности заболевания, вызванные, возможно, разными методами оценки. Таким образом, необходимо дальнейшее изучение данной проблемы с целью создания «золотого стандарта» точной диагностической системы критериев оценки CIPN.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Fung C., Fossa S.D., Milano M.T. et al. Cardiovascular disease mortality after chemotherapy or surgery for testicular nonseminoma: a population based study // *J. Clin. Oncol.* 2015. Vol. 33 (28). P. 3105–3115. DOI: 10.1200/JCO.2014.60.3654.
2. Kier M.G., Lauritsen J., Mortensen M.S. et al. Prognostic factors and treatment results after bleomycin, etoposide, and cisplatin in germ cell cancer: a population based study // *Eur. Urol.* 2017. Vol. 71 (2). P. 290–298. DOI: 10.1016/j.eururo.2016.09.015.
3. Volkova M., Raymond R. Anthracycline cardiotoxicity: prevalence, pathogenesis and treatment // *Curr. Cardiol. Rev.* 2011. Vol. 7 (4). P. 214–220. DOI: 10.2174/157340311799960645.
4. Slater H. Causes of death after breast cancer diagnosis provide insight into patient counsel // *J. Oncol.* 2020. URL: <https://www.cancernetwork.com/view/causes-death-after-breast-cancer-diagnosis-provide-insight-patient-counsel>.
5. Park S.B., Goldstein D., Krishnan A.V. et al. Chemotherapy-induced peripheral neurotoxicity: a critical analysis // *CA Cancer. J. Clin.* 2013. Vol. 63 (6). P. 419–437. DOI: 10.3322/caac.21204.
6. Kerckhove N., Collin A., Condé S. et al. Neuropathies périphériques chimio-induites: symptomatologie et épidémiologie // *Bull. Cancer.* 2018. Vol. 105 (11). P. 1020–1032. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.bulcan.2018.07.009>.
7. Zajączkowska R., Kocot-Kępska M., Leppert W. et al. Mechanisms of chemotherapy-induced peripheral neuropathy // *Int. J. Mol. Sci.* 2019. Vol. 20 (6). P. 1451. DOI: 10.3390/ijms20061451.
8. Kim P.Y., Johnson C.E. Chemotherapy-induced peripheral neuropathy: a review of recent findings // *Curr. Opin. Anaesthesiol.* 2017. Vol. 30 (5). P. 570–576. DOI: 10.1097/ACO.0000000000000500.
9. Chan A., Hertz D.J., Morales M. et al. Biological predictors of chemotherapy-induced peripheral neuropathy (CIPN): MASCC Neurological Complications Working Group Overview // *Support Care Cancer.* 2019. Vol. 27 (10). P. 3729–3737. DOI: 10.1007/s00520-019-04987-8.
10. Song S.J., Min J., Suh S.Y. et al. Incidence of taxane-induced peripheral neuropathy receiving treatment and prescription patterns in patients with breast cancer // *Support Care Cancer.* 2017. Vol. 25 (7). P. 2241–2248. DOI: 10.1007/s00520-017-3631-x.
11. Hershman D.L., Till C., Wright J. D. et al. Comorbidities and risk of chemotherapy-induced peripheral neuropathy among participants 65 years or older in Southwest Oncology Group Clinical Trials // *J. Clin. Oncol.* 2016. Vol. 34 (25). P. 3014–3022. DOI: 10.1200/JCO.2015.66.2346.
12. Argyriou A.A., Polychronopoulos P., Koutras A. et al. Is advanced age associated with increased incidence and severity of chemotherapy-induced peripheral neuropathy? // *Support Care Cancer.* 2006. Vol. 14 (3). P. 223–229. DOI: 10.1007/s00520-005-0868-6.
13. Schneider B.P., Li L., Radovich M. et al. Genome-wide association studies for taxane-induced peripheral neuropathy in ECOG-5103 and ECOG-1199 // *Clin. Cancer Res.* 2015. Vol. 21 (22). P. 5082–5091. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-15-0586.
14. Alberti P., Rossi E., Andreas A. et al. Risk stratification of oxaliplatin induced peripheral neurotoxicity applying electrophysiological testing of dorsal sural nerve // *Support Care Cancer.* 2018. Vol. 26. P. 3143–3151. DOI: 10.1007/s00520-018-4170-9.
15. Meregalli C., Fumagalli G., Alberti P. et al. Neurofilament light chain as disease biomarkers in a rodent model of chemotherapy induced peripheral neuropathy // *Exp. Neurol.* 2018. Vol. 307. P. 129–132. DOI: 10.1016/j.expneurol.2018.06.005.

16. Haryani H., Fetzer S.J., Wu C.L., Hsu Y.Y. Chemotherapy-induced peripheral neuropathy assessment tools: A systematic review // *Oncol. Nurs. Forum*. 2017. Vol. 44 (3). P. E111–E123. DOI: 10.1188/17.ONF.E111-E123.
17. Molassiotis A., Cheng H.L., Lopez V. et al. Are we mis-estimating chemotherapy-induced peripheral neuropathy? Analysis of assessment methodologies from a prospective, multinational, longitudinal cohort study of patients receiving neurotoxic chemotherapy // *BMC Cancer*. 2019. Vol. 19. P. 132. DOI: 10.1186/s12885-019-5302-4.
18. Paice J.A., Mulvey M., Bennett M. et al. AAPT Diagnostic Criteria for Chronic Cancer Pain Conditions // *J. Pain*. 2017. Vol. 18 (3). P. 233–246. DOI: 10.1016/j.jpain.2016.10.020.

Поступила 26.01.2021

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Пилипенко Павел Иванович — д-р мед. наук, профессор, заведующий кафедры клинической неврологии и нейрогериатрии ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздрава России.

Войццкий Владимир Евгеньевич — д-р мед. наук, профессор, заведующий кафедры онкологии ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздрава России.

Добреско Юлия Александровна — аспирант ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздрава России.

Образец цитирования: Пилипенко П.И., Войццкий В.Е., Добреско Ю.А. Проблемы ранней диагностики химиоиндуцированной периферической нейропатии // *Сиб. мед. вестн.* 2021. № 1. С. 34–39.