

# Kankerbehandeling en neurotoxiciteit

C.C.P. Verstappen

Op vrijdag 10 juni 2005 promoveerde mw. drs. C.C.P. Verstappen aan de Vrije Universiteit te Amsterdam op het promotieonderzoek getiteld 'Cancer therapy related neurotoxicity', onder begeleiding van de promotor prof. dr. J.J. Heimans en de copromotoren dr. T.J. Postma en dr. A.A. Geldof. Hieronder volgt een samenvatting van haar onderzoek.

(*Tijdschr Neurol Neurochir 2006;107:156-7*)

## Inleiding

De behandeling van kanker bestaat - naast chirurgische interventies - grotendeels uit chemo- en/of radiotherapie. Chemotherapie en in mindere mate radiotherapie kunnen neurologische bijwerkingen veroorzaken. Deze neurologische bijwerkingen zijn, bij een bepaalde mate van ernst, soms de reden om de chemotherapiekuur bij de betreffende patiënt te discontinueren.

Perifere neuropathie wordt regelmatig gezien bij patiënten die behandeld worden met cisplatine, vincristine of paclitaxel. Meestal ontstaat de perifere neuropathie tijdens de cytostaticakuren. De klachten kunnen echter ook pas beginnen of verergeren na de laatste kuur. Het combineren van cytostatica (zoals de combinatie van cisplatine en paclitaxel bij patiënten met een ovariumcarcinoom) geeft eveneens een grotere kans op de ontwikkeling van perifere neuropathie. Verder zijn patiënten die in een eerder stadium behandeld zijn geweest met neurotoxische cytostatica wellicht gevoeliger om een ernstige neuropathie te ontwikkelen. Dit geldt ook voor patiënten met reeds bestaande neuropathie door diabetes mellitus en patiënten met een erfelijke vorm van neuropathie.

De behandeling van neurologische bijwerkingen bestaat voornamelijk uit dosisreductie van het cytostaticum of een lagere dosisintensiteit (minder dosis per kuur). Deze maatregelen kunnen ook preventief genomen worden bij patiënten die een hoger risico hebben om neurologische bijwerkingen te ontwikkelen. Neuroprotectieve middelen voor de behandeling van chemotherapiegeïnduceerde neuropathie zouden idealiter het zenuwweefsel moeten beschermen, zonder het antitumoreffect van het betreffende cytostaticum

te verminderen. Er zijn al vele studies verricht met verschillende potentiële neuroprotectieve middelen in zowel de preklinische als de klinische setting. De resultaten van deze studies variëren echter sterk en verder onderzoek naar effectieve neuroprotectieve stoffen is dus hard nodig.

## Onderzoeksopzet en methoden

In dit proefschrift wordt de klinische presentatie van chemotherapiegeïnduceerde neurotoxiciteit bij patiënten beschreven en wordt het effect van mogelijke neuroprotectieve stoffen onderzocht. Er wordt een uitgebreid overzicht gegeven van alle cytostatica die tegenwoordig worden toegediend aan patiënten met kanker en de neurologische bijwerkingen die deze cytostatica kunnen geven. Zowel perifere als centrale neurotoxische bijwerkingen worden beschreven evenals manieren om deze toxiciteit te verminderen.

## Resultaten

### Klinische studies

In het proefschrift worden 2 klinische studies beschreven, waarin het effect van neurotoxische chemotherapie op het ontstaan van perifere neuropathie werd onderzocht.

In de eerste studie werden patiënten met een gevorderd ovariumcarcinoom behandeld met een combinatie van chemotherapie. Deze bestond uit paclitaxel in 2 verschillende doseringen (110 mg/m<sup>2</sup> en 150 mg/m<sup>2</sup>), gemcitabine (800 mg/m<sup>2</sup>) en cisplatine (75 mg/m<sup>2</sup>). Patiënten die reeds in een eerder stadium behandeld

Auteur: mw. dr. C.C.P. Verstappen, neuroloog in opleiding, Universitair Medisch Centrum St Radboud, afdeling Neurologie, Postbus 9101, 6500 HB Nijmegen, tel: 024 361 33 96, e-mailadres: c.verstappen@neuro.umcn.nl

Belangenconflict: geen vermeld. Financiële vergoeding: geen vermeld.

waren met neurotoxische cytostatica kregen de lagere dosis paclitaxel. In beide groepen ontwikkelden de patiënten neurologische klachten die bestonden uit paresthesieën en doofheid in handen en voeten.

Bij neurologisch onderzoek werden voornamelijk gestoorde vibratie- en pijnzin gevonden aan de handen en voeten. Er waren geen significante verschillen tussen de 2 behandelgroepen qua neurologische klachten of uitval.

Drie maanden na de laatste kuur ontwikkelde 3 patiënten dosislimiterende neuropathie (graad 3). Deze neurologische verslechtering die een aantal weken na de laatste kuur optrad, wordt toegeschreven aan cisplatine.

In de tweede studie werd het mogelijke effect van de neuroprotectieve stof Org 2766 (een ACTH(4-9)-analoog) op vincristinegeïnduceerde perifere neuropathie onderzocht in een gerandomiseerde, dubbelblinde, placebogecontroleerde studie. Tevens werd het natuurlijke beloop van vincristinegeïnduceerde perifere neuropathie beschreven bij patiënten met een hematologische maligniteit. Patiënten met een Hodgkin- of non-Hodgkinlymfoom werden behandeld met vincristine en Org 2766 of met vincristine en placebo. Er werden geen significante verschillen waargenomen op alle eindpunten tussen de patiënten behandeld met Org 2766 en de patiënten behandeld met placebo. Hieruit kan worden geconcludeerd dat Org 2766 geen neuroprotectief effect sorteert bij vincristinebehandelde patiënten.

Het natuurlijke beloop van vincristinegeïnduceerde neuropathie werd onderzocht en vergeleken tussen patiënten die werden behandeld met een vincristine-dosering van 4 mg per 3 weken (1,33 mg/week; hoge dosisintensiteit) en patiënten behandeld met 2 mg per 3 weken (0,67 mg/week; lage dosisintensiteit). Patiënten die behandeld werden met de hoge dosisintensiteit vincristine rapporteerden significant meer klachten, die bestonden uit paresthesieën, doofheid, pijn in handen en voeten, problemen met schrijven, knooppjes dichtmaken, lopen en traplopen. Bij het neurologische onderzoek werden pas significante verschillen gevonden tussen de 2 behandelgroepen na een cumulatieve vincristinedosis van 12 mg. In beide patiëntengroepen trad een verbetering op van de neurologische bijwerkingen na de laatste vincristinekuur. In 25-30% van de patiënten trad echter 4 weken na de laatste gift een verslechtering op, met name bij patiënten die behandeld waren met de

hoge dosisintensiteit. Dit fenomeen van verslechtering na de laatste kuur was tot dusver nog niet beschreven voor vincristine.

Deze studie laat duidelijk zien dat perifere neuropathie nog steeds voorkomt als bijwerking van vincristine, zeker bij een dosis van 4 mg per 3 weken. Verder dient rekening gehouden te worden met het feit dat de neurologische bijwerkingen nog kunnen verslechteren na het staken van de cytostaticakuur.

### Laboratoriumstudies

In de laatste hoofdstukken van het proefschrift worden preklinische studies beschreven waarin het effect van amifostine als neuroprotectief middel wordt onderzocht in een in-vitromodel. Dit model bestaat uit de rat feochromocytoomcellijn, PC-12. Deze cellijn kan onder invloed van 'nerve growth factor' (NGF) neurietuitgroei vertonen en zo differentiëren tot een neuronale cellijn. Deze neurietuitgroei kan door bepaalde cytostatica verminderd worden.

Amifostine is een middel dat momenteel wordt gebruikt als chemo- en radioprotectieve stof bij de behandeling van cisplatinegeïnduceerde neutropenie, renale toxiciteit en radiatiegeïnduceerde xerostomie. In het in-vitromodel werden cisplatine, paclitaxel en vincristine met of zonder amifostine getest. Cisplatine, paclitaxel en vincristine gaven een significante reductie van het aantal cellen met neurietuitgroei. Co-incubatie van amifostine met cisplatine en paclitaxel gaf een significante toename van het aantal cellen met neurietuitgroei, maar dit werd niet waargenomen bij de co-incubatie van amifostine met vincristine.

### Conclusie

Perifere neuropathie komt voor bij een groot percentage van de patiënten die behandeld wordt met cisplatine, paclitaxel of vincristine. Verslechtering na het staken van de chemokuur bij deze cytostatica is een reëel probleem waar rekening mee moet worden gehouden.

Neuroprotectieve middelen voor de behandeling van chemotherapiegeïnduceerde neuropathie zijn nog steeds controversieel. Preklinische resultaten zijn veelbelovend, maar klinische studies laten tot op heden tegenstrijdige uitkomsten zien.

Ontvangen 13 januari 2006, geaccepteerd 20 februari 2006.