

化療藥物造成周邊神經病變

Chemotherapy-induced Peripheral Neuropathy (CIPN)

正確地盡早評估周邊神經病變的症狀，可以避免造成病人永久性的神經損傷

本單張將整理 CIPN 資訊包括

01. 定義、臨床表現

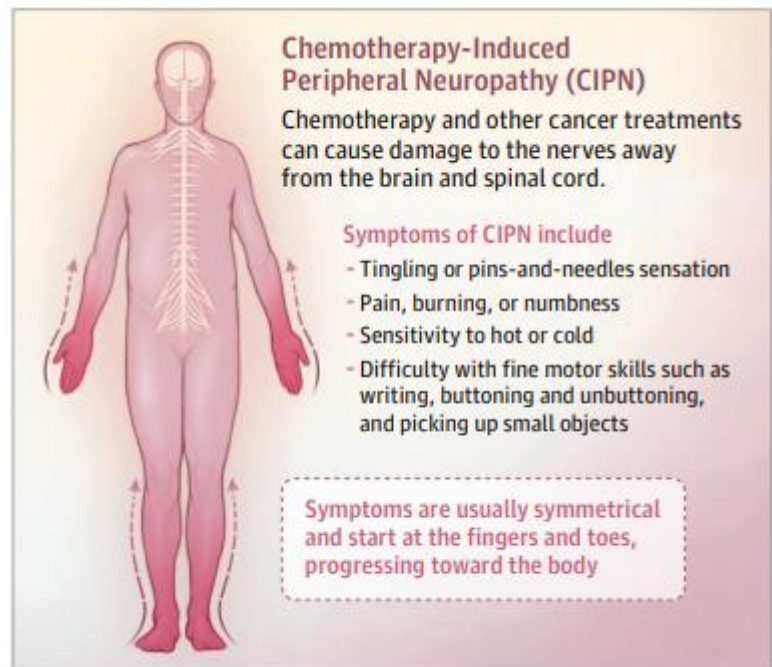
02. 相關化療藥物及發生率

03. CTCAE 分級和相關照護

化療藥物所引起的周邊神經病變 (Chemotherapy-induced Peripheral Neuropathy, CIPN) 是一種常見的治療相關不良反應，可能會影響病人長期的生活品質。當出現 CIPN 時，醫師可能需要考慮降低化療劑量，或是延遲下一劑藥物施打時間，嚴重的話甚至需要停藥。CIPN 的發生常與藥物累積劑量有關，該症狀通常在治療幾週後出現，但也可能在首次給藥後發生

CIPN 定義

周邊神經病變通常是影響手指和腳趾末端的對稱感覺，有時伴隨著治療劑量的累積，影響範圍可能會擴大（從遠端肢體到近端）^[1]



圖片摘自 JAMA Oncol. 2019;5(5):750. doi:10.1001/jamaoncol.2018.6771

重點整理

容易造成 CIPN 藥物：

1. Platinum-based
2. Taxanes
3. Vinca alkaloids
4. Thalidomide-derivatives
5. Proteasome inhibitors
6. Ado-trastuzumab emtastine
7. Brentuximab vedotin

病理生理學 (Pathophysiology)

化療藥物會引起周邊神經纖維的發炎、損傷或退化，進而導致感覺、運動或顫神經的功能障礙。症狀的出現可以是突然性或漸進性的，且程度上從輕微到嚴重

發生率 (Incidence)

CIPN 的發生率因化療藥物、劑量、暴露持續時間和評估方法而異。據估計，接受多種藥物治療的病人中約有 38% 會出現 CIPN^[2]。容易引起周邊神經病變化療藥物包括白金類化合物 (platinum-based compounds)、紫杉醇(taxanes)、長春花生物鹼 (vinca alkaloids)，產生 CIPN 的發生率為 68.1%，且其中有三分之一的病人這樣的症狀會持續到治療後 6 個月^[3]。另外，接受 thalidomide-derivatives、蛋白酶體抑制劑 (proteasome inhibitors)，或是新型抗癌藥物，如抗體藥物複合體，例如 ado-trastuzumab emtastine、brentuximab vedotin 和免疫檢查點抑制劑的病人也要注意 CIPN 的發生情形

高風險因子

先前就存在周圍神經病變、先前用其他神經毒性藥物治療、治療方案中聯合其他神經毒理化療藥物、酗酒、抽煙、糖尿病、維生素 B 和/或營養缺乏、年長者、多發性骨髓瘤病人、有遺傳性神經病變家族史

臨床症狀

有戴手套和穿襪子的感覺異常、有振動的感覺、四肢無力和短暫性肌肉疼痛、深腱反射減弱或消失、運動功能喪失或無法進行精細運動、便秘（特別是與 vincristine 有關）、耳鳴和/或聽力困難（特別是與 cisplatin 治療有關）、手和/或腳抽筋

不同藥物引起 CIPN 的 Onset & Duration

藥物類別	Onset	Duration & Recovery
Vinca alkaloids	該類藥物會引發約 20% 的癌症病人的神經病變，其中又以 Vincristine 的發生率較高，約為 30–40%，通常出現在劑量 $> 4 \text{ mg/m}^2$ 時^[4] 按以下按照發生率和嚴重程度排序：vinCRIS^tine > vinBLAS^tine > vinOREL^bine	典型症狀包括：下肢無力、感覺障礙、步態改變和反射減弱。 停止治療後數周至數月症狀有可能會消退
Platinum-based	Cisplatin 與累積劑量相關，當劑量大於 300 mg/m^2 時風險增加^[5] Oxaliplatin 與累積劑量相關，當劑量大於 800 mg/m^2 時風險增加；多數病人會報告在四肢和喉嚨處，出現對於暴露在冷溫度中較敏感，且在輸注後的第三天達到高峰 Carboplatin 常規劑量下不常見	感覺異常，像是戴了手套和襪子一樣的輕微麻木感^[6]。通常在劑量減少或延遲治療後，症狀可恢復。 當停止治療後，該症狀也可能會持續惡化幾個月，稱為「下滑」(coasting)
Taxanes	Paclitaxel 頻率和嚴重性隨劑量累積而增加；神經毒性閾值約為 1000 mg/m^2 ^[4]；當劑量大於 250 mg/m^2 即有可能發生，開始一個週期的治療就有可能出現症狀^[7] Docetaxel 劑量累積相關，神經毒性 閾值約 400 mg/m^2 第 3 級或第 4 級神經病變小於 10%^[4] Nab paclitaxel 發生率與劑量相關、也會受到先前神經毒性藥物影響 Cabazitaxel 較少的累積性毒性，接受治療的病人中發生 CIPN 機率为 13-17%，僅有不到 1% 是嚴重的^[8]	像穿了長襪和戴手套的感覺異常、麻木或神經性疼痛、肌肉無力。通常會在停止治療後幾個月內改善，嚴重的症狀可能會持續更長時間； Nab paclitaxel 通常比 paclitaxel 症狀恢復要來得快 (中位數 22 天)

藥物類別	Onset	Duration & Recovery
Epothilones	<u>Eribulin</u> 有 25% 病人會發生周邊神經病變，多為第 1 或 2 級，大部分的病人既使發生周邊神經病變後，都還能繼續使用 eribulin^[7]	症狀通常是可逆的，但大約 5% 的轉移性乳癌病人的症狀會持續一年以上
Immunomodulatory drugs (IMiDs)	<u>Thalidomide</u> 與累積劑量相關，高達 60% 的病人會因周邊神經病變而需要降低劑量或停止給藥 <u>Lenalidomide</u> 較不會引起嚴重的神經毒性，發生第 3 級的症狀僅有 1.4%^[9] <u>Pomalidomide</u> 很少引起 CIPN，在大型隨機試驗中，也沒有發現產生嚴重神經病變的案例	主要是下肢神經病變，例如：足部和腿部感覺異常、感覺喪失、刺痛、反射受損和疼痛性肌肉痙攣 在停止治療後，周邊神經病變可能會得到改善，也可能僅部分恢復
Proteasome inhibitors	<u>Bortezomib</u> 每週給藥比起兩週給藥一次和皮下給藥都可以降低周邊神經病變的發生率和嚴重程度，且不影響療效^[10] <u>Carfilzomib</u> 和 <u>Ixazomib</u> 發生 CIPN 皆低於 Bortezomib^{[11][12]}	四肢末端的神經性疼痛和感覺異常。 症狀可逆，通常在停止治療後三到四個月後會有所改善，但在某些個案該症狀可能會持續長達兩年以上^[7]
Brentuximab vedotin	周邊神經病變發生率為 36-53%，且其中 10-14% 的病人症狀較為嚴重^[13] 與累積劑量相關，當神經毒性症狀改善至第 1 級時，要重啟劑量時要考慮降低劑量	停藥 3 個月後症狀會較為改善，有 50% 的病人可以恢復
Ado-trastuzumab emtansine	單一劑量時，任何級別周邊神經病變的發生率為 13%^[14]	症狀會隨著時間持續增加，因此當發生第 3 級以上的 CIPN 時應停藥，直至改善至第 1 級

Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE)

v5.0

	第一級	第二級	第三級	第四級
感覺異常	無症狀或輕微 影響生活功能	工具性日常生活活動能力 受到限制（例如：煮飯、 洗衣服、打掃）	嚴重症狀 自我照護能力受 到限制。	危及生命 需要醫療介入
周邊運動或感覺				
神經病變				

預防

目前沒有實證藥物可用於預防在化療下使用神經毒性藥物發生的周邊神經毒性[2][15]

治療

應盡早發現症狀，以便治療團隊調整治療處方（例如，減少劑量或暫時停藥）以防止 CIPN 進一步進展，中等強度的運動已被證明對減輕 CIPN 症狀有一定程度的好處[16]

治療方式通常與其他類型的神經疼痛相似，包括：

- ✓ 非藥物治療（例如按摩）
- ✓ 藥物治療，藥物選項包括：
 1. 止痛藥 - 如 Paracetamol 或是非類固醇消炎藥(NSAID)，但這些幫助通常不太顯著
 2. 抗癲癇藥物 - 這類藥物治療疼痛的機轉至今仍不是很明確，推測是與神經傳導物質的分泌相關，藥物包括：鎮頑癲(Neurontin/ Gabapentin)和利瑞卡(Lyrica/ Pregabalin)，若使用該藥物需注意中樞神經症狀相關副作用，包括：嗜睡、頭暈、精神不濟、自殺意念等
 3. 抗憂鬱藥物 - 千憂解(Cymbalta/Duloxetine)是目前已被證實可用於減緩因化療藥物所引起麻、刺痛感的治療藥物[2]
- ✓ 緩解疼痛
- ✓ 軟便劑或瀉藥來治療便秘
- ✓ 需要時協助轉介職能治療師

衛教內容

病人應留意那些症狀	因應之道
1. 疼痛：刺痛、灼痛、針刺感	➤ 監測疼痛變化，若疼痛程度增加時應尋求醫療人員協助
2. 感覺異常：肢體沉重感、觸摸冷的東西會有溫熱或灼燒感	➤ 可能會出現無法判斷東西是冷或熱，應注意燙傷或凍傷 ➤ 在淋浴和梳洗時先用肘部測試水溫
3. 手腳末梢感覺遲鈍，應避免受傷	➤ 從事園藝工作使用手套、膠鞋避免受傷 ➤ 在切菜、削水果、開罐頭時避免割傷
4. 可能出現耳鳴或聽力減弱（特別是施打 Cisplatin）	➤ 若出現耳鳴情形應告知醫療人員
5. 便秘	➤ 多活動增進腸胃蠕動 ➤ 攝食高纖食物，必要時給予軟便藥物
6. 肌肉無力、頭暈：應預防跌倒	➤ 活動時保持周圍光線充足 ➤ 漸進式活動，避免姿位性低血壓 ➤ 避免潮濕的地板或會滑動的地毯/墊 ➤ 在樓梯和浴室增設欄杆、防滑墊 ➤ 選擇合腳的鞋子 ➤ 必要時使用手杖或輔助工具
7. 其他注意事項	➤ 定期檢查手腳是否有任何傷口或發炎 ➤ 避免吸煙或飲酒過量，容易影響末端肢體感覺 ➤ 症狀若變得嚴重，請勿駕駛

病人教育至關重要，應明確告訴病人早期發現周圍神經病變的重要性

調整生活方式後可能會有助於減少神經症狀對病人生活品質的影響

參考資料

1. Brown TJ, Sedhom R, Gupta A. Chemotherapy-Induced Peripheral Neuropathy. JAMA Oncol. 2019;5(5):750. doi:10.1001/jamaoncol.2018.6771
2. Hershman, D. L., C. Lacchetti, R. H. Dworkin, et al. 2014. "Prevention and management of chemotherapy-induced peripheral neuropathy in survivors of adult cancers: American Society of Clinical Oncology clinical practice guideline." J Clin Oncol 32(18):1941-1967.
3. 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):2461-2470. doi:10.1016/j.pain.2014.09.020
4. Grisold, W., G. Cavaletti and A. J. Windebank. 2012. "Peripheral neuropathies from chemotherapeutics and targeted agents: diagnosis, treatment, and prevention." Neuro Oncol 14 Suppl 4:iv45-54
5. Quant Lee E. Overview of neurologic complications of platinum-based chemotherapy. Post TW, ed. UpToDate. Waltham, MA: UpToDate Inc. <https://www.uptodate.com.acs.hcn.com.au> (Accessed on March 05 2019.)
6. Argyriou, A. A., A. P. Kyritsis, T. Makatsoris, et al. 2014. "Chemotherapy-induced peripheral neuropathy in adults: a comprehensive update of the literature." Cancer Manag Res 6:135-147
7. Quant Lee E. Overview of neurologic complications of non-platinum cancer chemotherapy. Post TW, ed. UpToDate. Waltham, MA: UpToDate Inc. <https://www.uptodate.com.acs.hcn.com.au> (Accessed on March 05 2019.)
8. de Bono, J. S., S. Oudard, M. Ozguroglu, et al. 2010. "Prednisone plus cabazitaxel or mitoxantrone for metastatic castration-resistant prostate cancer progressing after docetaxel treatment: a randomised open-label trial." Lancet 376(9747):1147-1154
9. Dimopoulos, M. A., C. Chen, A. Spencer et al. 2009. "Long-term follow-up on overall survival from the MM-009 and MM-010 phase III trials of lenalidomide plus dexamethasone in patients with relapsed or refractory multiple myeloma." Leukemia 23(11):2147-2152.
10. Moreau, P., H. Pylypenko, S. Grosicki, et al. 2011. "Subcutaneous versus intravenous administration of bortezomib in patients with relapsed multiple myeloma: a randomised, phase 3, non-inferiority study." Lancet Oncol 12(5):431-440.
11. Stewart, A. K., S. V. Rajkumar, M. A. Dimopoulos, et al. 2015. "Carfilzomib, lenalidomide, and dexamethasone for relapsed multiple myeloma." N Engl J Med 372(2):142-15
12. Kumar, S. K., J. G. Berdeja, R. Niesvizky, et al. 2014. "Safety and tolerability of ixazomib, an oral proteasome inhibitor, in combination with lenalidomide and dexamethasone in patients with previously untreated multiple myeloma: an open-label phase 1/2 study." Lancet Oncol 15(13):1503-1512
13. Younes, Anas, Nancy L. Bartlett, John P. Leonard, et al. 2010. "Brentuximab Vedotin (SGN-35) for Relapsed CD30-Positive Lymphomas." New England Journal of Medicine 363(19):1812-1821
14. Perez, E. A., C. Barrios, W. Eiermann, et al. 2017. "Trastuzumab Emtansine With or Without Pertuzumab Versus Trastuzumab Plus Taxane for Human Epidermal Growth Factor Receptor 2-Positive, Advanced Breast Cancer: Primary Results From the Phase III MARIANNE Study." J Clin Oncol 35(2):141-148
15. Loprinzi, C. "Prevention and treatment of chemotherapy-induced peripheral neuropathy." In UpToDate 2015 (accessed 20/8/2015)
16. Kleckner, I. R., C. Kamen, J. S. Gewandter, et al. 2018. "Effects of exercise during chemotherapy on chemotherapy-induced peripheral neuropathy: a multicenter, randomized controlled trial." Support Care Cancer 26(4):1019-1028.