

G. Cavaletti • P. Marmiroli • G. Tredici

Neuropatie periferiche e tumore

Riassunto La relazione tra sistema nervoso periferico e neoplasia è molto ampia e riveste una rilevante importanza dal punto di vista clinico e scientifico. Complesse reazioni immuno-mediate, così come meccanismi di tossicità evidenti solo a livello molecolare vengono di volta in volta considerati i responsabili di questa relazione, i cui effetti clinici possono essere molto invalidanti per i pazienti. La nostra conoscenza in questo campo, pur essendo notevolmente migliorata negli ultimi anni, non è ancora sufficiente a fornirci un quadro del tutto soddisfacente e, soprattutto, nella maggior parte dei casi non ci permette un efficace trattamento delle sintomatologia. In questa breve revisione verranno riassunti gli aspetti più significativi delle sindromi paraneoplastiche che coinvolgono il sistema nervoso periferico e della neurotossicità periferica dei principali farmaci antineoplastici.

Parole chiave Neuropatie • Sindromi paraneoplastiche • Chemioterapia • Effetti neurotossici

G. Cavaletti (✉) • P. Marmiroli • G. Tredici
Dipartimento di Neuroscienze e Tecnologie Biomediche
Università di Milano "Bicocca"
Via Cadore 48, I-20052 Monza (MI), Italia
e-mail: guido.cavaletti@unimib.it

Introduzione

Il coinvolgimento del sistema nervoso periferico (SNP) in corso di malattia neoplastica è molteplice: infatti il tumore può ledere direttamente il SNP (ad esempio infiltrando o comprimendo nervi e/o radici nervose), può provocare un danno indiretto (che si ritiene nella maggior parte dei casi immunomediato) di tipo "paraneoplastico", oppure i farmaci antineoplastici possono essere neurotossici.

L'effetto diretto della neoplasia nei confronti del SNP non è raro, ma viene in genere facilmente diagnosticato ed il trattamento efficace della malattia di base produce un effetto rilevabile. Al contrario, gli effetti paraneoplastici e la neurotossicità dei farmaci antineoplastici rappresentano ancora un rilevante problema clinico e verranno trattati in questo testo.

Le sindromi paraneoplastiche del sistema nervoso periferico

L'ipotesi che un tumore determini un danno immunomediato del SNP è stata suggerita da tempo [1–3]. In alcune situazioni antigeni neurali espressi dal tumore stimolano una risposta immunitaria caratterizzata dalla presenza di linfociti T e/o anticorpi che aggrediscono sia il tumore che il SNP [4]. Mentre la risposta anti-tumorale è scarsamente efficace, si ipotizza che essa possa determinare l'insorgenza di segni e sintomi neurologici.

Tuttavia, ancora oggi diversi aspetti non sono chiari riguardo alla reale incidenza degli effetti paraneoplastici dei diversi tumori, ai meccanismi eziopatogenetici ed agli aspetti immunologici coinvolti, particolarmente in riferimento alle immunoreattività atipiche o di nuovo riscontro. Alcuni dei punti ancora discussi riguardano infatti la specificità degli anticorpi riscontrati, la loro frequenza tra i soggetti affetti da tumore ma asintomatici per una sindro-

me paraneoplastica ed il loro ruolo nella patogenesi del danno, oltre che l'osservazione che in molti casi una sintomatologia che viene considerata paraneoplastica non si associa al riscontro di anticorpi onconeurali.

Recentemente sono stati proposti criteri diagnostici che consentono di definire due categorie di sindromi paraneoplastiche, distinguendo forme definite e forme possibili [5]. Questi criteri prendono in considerazione le caratteristiche cliniche di presentazione, la relazione temporale nei confronti del riscontro di una neoplasia e la presenza/assenza di anticorpi onconeurali.

È inoltre necessario rilevare come il riscontro di alcune reattività onconeurali possa essere predittivo di tipologie specifiche di neoplasia, come nel caso degli anticorpi anti-Hu che sono frequentemente associati al microcitoma polmonare e degli anticorpi anti-canali del potassio voltaggio-dipendente associati al timoma. Anche in questi casi, tuttavia, la ricerca della neoplasia può essere molto difficile ed in casi nei quali gli accertamenti di routine non riescono ad essere diagnostici è indicata l'esecuzione di uno studio PET-*total body* (Fig. 1).

Alcune manifestazioni di un coinvolgimento del SNP su base paraneoplastica sono piuttosto tipiche e possono orientare in questo senso la diagnosi.

È questo il caso delle neuropatie e neuronopatie sensitive, che nelle forme più classiche di tipo paraneoplastico si presentano con ipostesia e disestesie spesso dolorose con esordio asimmetrico ed andamento subacuto e che in molti casi precedono il riscontro della neoplasia. Anche se queste forme cliniche sono frequentemente associate alla presenza di anticorpi anti-Hu, il loro riscontro non è limitato ai casi di microcitoma polmonare. Un secondo tipo di anticorpo onconeurale riscontrabile in casi di neuropatia sensitiva paraneoplastica è rappresentato dagli anticorpi anti-CV2 (CRMP5).

Una componente sensitiva e dolorosa rilevante, associata però in genere ad una altrettanto significativa alterazione motoria, caratterizza le neuropatie paraneoplastiche su base vasculitica, che possono colpire sia i nervi cranici che i nervi spinali in modo asimmetrico. Questo tipo di manifestazione clinica predilige il sesso maschile e l'età avanzata e si associa a diversi tipi di neoplasie. La presenza di una marcata componente infiammatoria rende ragione dei successi terapeutici che sono stati ottenuti con trattamenti steroidei ed immunosoppressivi in questa tipologia di pazienti. Al contrario delle forme sensitive pure, le forme esclusivamente motorie sono più raramente attribuibili ad una genesi paraneoplastica. Sono stati comunque descritti casi con coinvolgimento sia isolato che combinato del primo e del secondo motoneurone. In questi casi sono stati raramente riscontrati anticorpi onconeurali, diretti verso determinanti antigenici dell'assone o del nodo di Ranvier. Tra le forme di neuropatia con una maggiore compromissione motoria va ricordata la possibilità, sostenuta da alcuni studi epidemiologici, che la sindrome di Guillain-Barrè si presenti con una incidenza aumentata nei pazienti neoplastici. Tale associazione sembra essere presente solo per le forme "classiche" di sindrome di Guillain-Barrè, e non per le sue "varianti", anche se alcune associazioni con la sindrome di Miller-Fisher sono state suggerite. Analogamente, le poche segnalazioni di neoplasie e poliradiculonevrite cronica sono probabilmente frutto di associazioni casuali. Un discorso a parte riguarda le neuropatie associate alle discrasie ematiche, che in alcuni casi sono difficilmente distinguibili da una forma di poliradiculonevrite cronica idiopatica. I pazienti affetti da una gammopatia monoclonale cosiddetta "benigna" o "di incerto significato" (MGUS) costituiscono un problema clinico importante, poiché i dati epidemiologici indicano che circa il 25% di loro svilupperà successivamente una neoplasia ematologia.

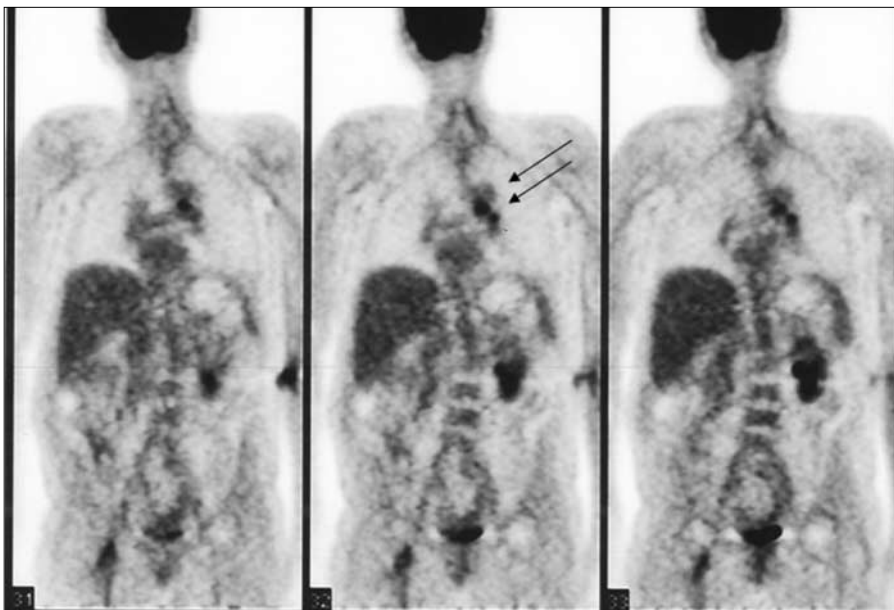


Fig. 1 PET-*total body* di un paziente affetto da neuronopatia sensitiva con riscontro di positività per Ab anti-Hu. Dopo una accurata ricerca delle neoplasie di base, l'unico risultato utile è stato ottenuto rilevando due linfonodi mediastinici positivi (*frecche*); l'esame istologico ha dimostrato una localizzazione secondaria neoplastica compatibile con microcitoma ed il paziente è stato trattato con chemioterapia. A tre anni dalla diagnosi il paziente è vivente e la sintomatologia neuropatologica ha manifestato una minima regressione (da considerare che il trattamento chemioterapico comprendeva platino-derivati)

G. Cavaletti et al.: Neuropatie periferiche e tumore

Una manifestazione frequentemente sottovalutata del coinvolgimento paraneoplastico del SNP riguarda i disturbi disautonomici [6]. Le manifestazioni più comuni sono la ipomobilità intestinale, i disturbi vescicali, l'ipotensione ortostatica, i disturbi pupillari, l'impotenza e la xerofthalmia. Le sindromi disautonomiche si associano abbastanza comunemente al riscontro di anticorpi anti-Hu, anche se occasionalmente sono stati descritti anticorpi diretti contro i recettori nicotinici presenti nei gangli autonomi. I disturbi disautonomici sono inoltre comuni nel contesto della sindrome di Lambert-Eaton, caratterizzata dalla presenza di anticorpi diretti contro i canali del calcio voltaggio-dipendenti presinaptici.

Le neuropatie da farmaci antineoplastici

La neuropatia da farmaci antineoplastici (CIPN) è una complicanza frequente del trattamento con diversi tipi di chemioterapici, e la sua incidenza è sicuramente molto superiore rispetto a quella delle sindromi paraneoplastiche [7–11]. La CIPN è un effetto collaterale rilevante di diversi farmaci in uso clinico comune quali i platino-derivati, i taxani ed i derivati della vinca, ma rappresenta anche un importante problema clinico per le due più recenti ed efficaci classi di farmaci antineoplastici in fase di sperimentazione clinica: gli inibitori del proteosoma (bortezomib) e gli epotiloni. Va inoltre considerato che alcuni di questi farmaci vengono comunemente utilizzati in combinazione, aumentando così il rischio della loro neurotossicità.

In molti casi la CIPN è la causa dell'interruzione di un trattamento chemioterapico, la cui prosecuzione, al contrario, potrebbe essere alla base di una guarigione del paziente.

Inoltre, nonostante la rilevanza clinica, non esistono ancora metodi universalmente accettati per definire la CIPN in tutti i suoi aspetti (somatici ed autonomi) e per valutarne l'impatto sulla qualità di vita (QoL) del paziente, mentre nuove metodiche sono state proposte per studiarne gli aspetti patologici (biopsia di cute, ecografia dei tronchi nervosi, risonanza magnetica), ma mai indagate in modo accurato.

Una migliore comprensione della CIPN ed una definizione dei metodi clinici e paraclinici per determinarne le caratteristiche è senza dubbio un punto critico nella gestione del paziente oncologico, sia per quanto riguarda la pratica clinica quotidiana che per il disegno e la valutazione di studi clinici destinati a valutare nuovi farmaci o strategie di neuroprotezione. Inoltre, questa esigenza è sempre più presente anche nelle richieste delle Agenzie Regolatorie (ad es. EMEA, FDA), che giudicano con sempre maggiore frequenza le scale di tossicità comune (ad es. ECOG, NCI-CTC, WHO) come insufficienti per la determinazione della gravità della CIPN o dell'efficacia di

trattamenti o strategie di neuroprotezione, mentre le sole metodiche neurofisiologiche sono spesso difficilmente correlabili ai segni e sintomi riferiti dai pazienti (soprattutto nelle fasi precoci di trattamento) [12, 13].

Da un punto di vista strettamente clinico, i quadri più frequentemente determinati dalle sostanze antineoplastiche neurotossiche sul sistema nervoso periferico sono due: (1) una neuropatia esclusivamente sensitiva, espressione in realtà di una neuronopatia a carico dei neuroni del ganglio spinale ed associata ad una atassia potenzialmente grave, e (2) una neuropatia di tipo misto sensitivo-motorio, in genere secondario ad una sofferenza delle fibre del nervo periferico e prevalentemente assonale.

I farmaci che sono più frequentemente responsabili di una neuronopatia sensitiva sono indubbiamente il cisplatino ed in generale gli antineoplastici platino-derivati di seconda e terza generazione (carboplatino, oxaliplatino). Tali farmaci agiscono sulle cellule tumorali legandosi al DNA e questo legame, ma anche quello ad altre molecole (RNA, proteine) presenti nel nucleo e nel citoplasma si verifica anche nei neuroni sensitivi (e probabilmente delle cellule satellite) del ganglio spinale, dove il platino si accumula. È possibile, tuttavia, che questo non sia l'unico meccanismo alla base della neurotossicità dei platino-derivati, che probabilmente sono in grado di interagire anche con altre strutture alterando, ad esempio, il trasporto assonale lungo le fibre originate dai neuroni sensitivi. La sintomatologia clinica legata al trattamento con platino-derivati, che si manifesta principalmente con areflessia osteo-tendinea precoce, ipopallestesia, riduzione della sensibilità statochinestica ed, in misura clinicamente meno grave, con ipoestesia tatto-puntoria, è dose-dipendente e può essere di entità tale da rendere necessaria la sospensione del trattamento chemioterapico. La neuronopatia sensitiva indotta da farmaci platino-derivati presenta inoltre una caratteristica clinica peculiare (definita dagli autori anglosassoni "coasting"), che consiste nel fatto che la massima gravità della sintomatologia può essere raggiunta non durante o al momento dell'interruzione della somministrazione del farmaco, ma anche alcuni mesi dopo la sospensione della esposizione, rendendo quindi problematica la valutazione corretta della gravità del danno durante il trattamento, vale a dire quando vanno decise eventuali variazioni nella somministrazione del chemioterapico. La sintomatologia può essere reversibile in molti casi, ma la possibilità di un danno irreversibile, con conseguente limitazione funzionale dovuta alla grave atassia sensitiva, non è infrequente. Tra i platino-derivati, l'oxaliplatino, farmaco di ultima generazione e molto promettente come antineoplastico, oltre alla forma tipica di neurotossicità sensitiva "cronica" già descritta, presenta inoltre una particolare tossicità "acuta" e reversibile, rappresentata dalla comparsa di parestesie e disestesie prevalentemente periorali, farin-

gee ed a carico delle dita di mani e piedi esacerbate dalla esposizione al freddo, verosimilmente dovute a transitoria alterazione del funzionamento dei canali ionici voltaggio-dipendenti per il sodio.

Due delle classi di antineoplastici che vengono più frequentemente associate ad una neurotossicità periferica che si manifesta con una sintomatologia sensitivo-motoria agiscono sul citoscheletro, ed in particolare sulla tubulina, anche se con meccanismi del tutto diversi: i taxani aumentano la tendenza a polimerizzare della tubulina mentre la vincristina ed i suoi derivati più recenti disgregano il sistema dei neurotubuli. L'azione antitubulinica interferisce in modo molto efficace con la mitosi cellulare, ma anche in questo caso (in particolare per quanto riguarda il paclitaxel, capostipite dei taxani) probabilmente esistono altri siti di azione che giustificano la neurotossicità periferica, come dimostrato, tra l'altro, da una alterata espressione di alcuni geni a livello dei neuroni sensitivi del ganglio spinale. Le manifestazioni cliniche della esposizione a taxani o ad alcaloidi della vinca consistono in una sintomatologia sensitivo-motoria distale con areflessia osteotendinea, ad esordio a carico degli arti inferiori, dipendenti dalla dose totale di farmaco assunto.

Una menzione merita sicuramente la talidomide, sostanza che dopo anni di oblio legati alla sua teratogenicità, sta assumendo nuovamente un ruolo importante soprattutto nel campo del trattamento della "graft-versus-host disease". Le manifestazioni cliniche del danno da talidomide sono quelle di una polineuropatia sensitiva, per la quale non sono del tutto note né la causa né i siti di azione (si ipotizza un effetto combinato sia sulle fibre del nervo periferico che sui neuroni sensitivi).

Tra i farmaci di ultima generazione, sia il bortezomib (inibitore dell'attività del proteosoma) [14] che gli epotiloni (antitubulinici simili ai taxani) [15] hanno dimostrato nei primi studi clinici una rilevante neurotossicità periferica, che tuttavia non è stata ancora caratterizzata in modo soddisfacente.

Bibliografia

1. Giometto B, Scaravilli F (1999) Paraneoplastic syndromes. *Brain Pathol* 9:247–250
2. Rudnicki SA, Dalmau J (2005) Paraneoplastic syndromes of the peripheral nerves. *Curr Opin Neurol* 18:598–603
3. Darnell RB, Posner JB (2003) Paraneoplastic syndromes involving the nervous system. *N Engl J Med* 349:1543–1554
4. Giometto B, Taraloto B, Graus F (1999) Autoimmunity in paraneoplastic neurological syndromes. *Brain Pathol* 9:261–273
5. Graus F, Delattre JY, Antoine JC et al (2004) Recommended diagnostic criteria for paraneoplastic neurological syndromes. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 75:1135–1140
6. Freeman R (2005) Autonomic peripheral neuropathy. *Lancet* 365:1259–1270
7. Verstappen CC, Heimans JJ, Hoekman K et al (2003) Neurotoxic complications of chemotherapy in patients with cancer: clinical signs and optimal management. *Drugs* 63:1549–1563
8. Quasthoff S, Hartung HP (2002) Chemotherapy-induced peripheral neuropathy. *J Neurol* 249:9–17
9. Cavaletti G, Marmiroli P (2004) Chemotherapy-induced peripheral neurotoxicity. *Expert Opin Drug Saf* 3:535–546
10. Cavaletti G, Zanna C (2002) Current status and future prospects for the treatment of chemotherapy-induced peripheral neurotoxicity. *Eur J Cancer* 38:1832–1837
11. Umapathi T, Chaudhry V (2005) Toxic neuropathy. *Curr Opin Neurol* 18:574–580
12. Postma TJ, Heimans JJ, Muller MJ et al (1998) Pitfalls in grading severity of chemotherapy-induced peripheral neuropathy. *Ann Oncol* 9:739–744
13. Postma TJ, Heimans JJ (2000) Grading of chemotherapy-induced peripheral neuropathy. *Ann Oncol* 11:509–513
14. Berenson JR, Jagannath S, Barlogie B et al (2005) Safety of prolonged therapy with bortezomib in relapsed or refractory multiple myeloma. *Cancer* 104:2141–2148
15. Mani S, McDaid H, Hamilton A et al (2004) Phase I clinical and pharmacokinetic study of BMS-247550, a novel derivative of epothilone B, in solid tumors. *Clin Cancer Res* 10:1289–1298