

Statusartikel

Kemoterapiinduceret perifer neuropati blandt brystkræftoverlevende

Mie Collin Lund Sloth¹, Marie Louise Aarønæs Thybo¹, Anders Bonde Jensen², Lise Ventzel^{3, 4} & Michael Pedersen¹

1) Comparative Medicine Lab, Aarhus Universitetshospital, 2) Kræftafdelingen, Aarhus Universitetshospital, 3) Onkologisk Afdeling, Vejle Sygehus, 4) Institut for Regional Sundhedsforskning, Syddansk Universitet

Ugeskr Læger 2024;186:V05240318. doi: 10.61409/V05240318

HOVEDBUDSKABER

- Neuropati er en hyppig senfølge til behandling med visse typer kemoterapi.
- Diagnosticeringen af kemoterapiinduceret perifer neuropati er vanskelig, og behandlingsmulighederne er mangelfulde.
- Der er brug for en samlet indsats for senfølgehåndtering på tværs af sektorer i Danmark.

I løbet af de seneste årtier er der sket stor fremgang i behandlingen af kræftsygdomme, hvilket har resulteret i et stigende antal patienter, der har overlevet kræft i Danmark. I udgangen af 2022 var der ca. 385.000 personer i Danmark, der levede med eller efter en kræftdiagnose [1]. Med denne udvikling er der opstået nye udfordringer i form af de senfølger, som den mere intensive behandling medfører. Kemoterapiinduceret perifer neuropati (CIPN) er en hyppig og i nogle tilfælde alvorlig senfølge, som kan nedsætte livskvaliteten markant for de ramte [2, 3]. CIPN skyldes ofte de kendte neurotoksiske stoffer vincaalkaloider, platiner, taxaner og bortezomib, som er grundsten i behandlingen af hyppige kræftformer som bl.a. bryst-, tarm-, prostata-, lungekræft og myelomatose [4, 5].

I denne artikel beskrives brystkræftrelateret CIPN i Danmark, herunder karakteristik, diagnostik, behandling og håndtering af CIPN i sundhedsvæsenet i dag.

Baggrund

Brystkræft i Danmark

Hvert år får ca. 4.900 danske kvinder stillet diagnosen brystkræft, og det er i dag den hyppigste kræftsygdom blandt kvinder. Overlevelsen er steget markant de seneste år, og den relative

overlevelse efter et og fem år er nu hhv. 97,5% og 90,3% [6]. Ved udgangen af 2020 var der 73.925 kvinder, der levede med brystkræftdiagnosen [7].

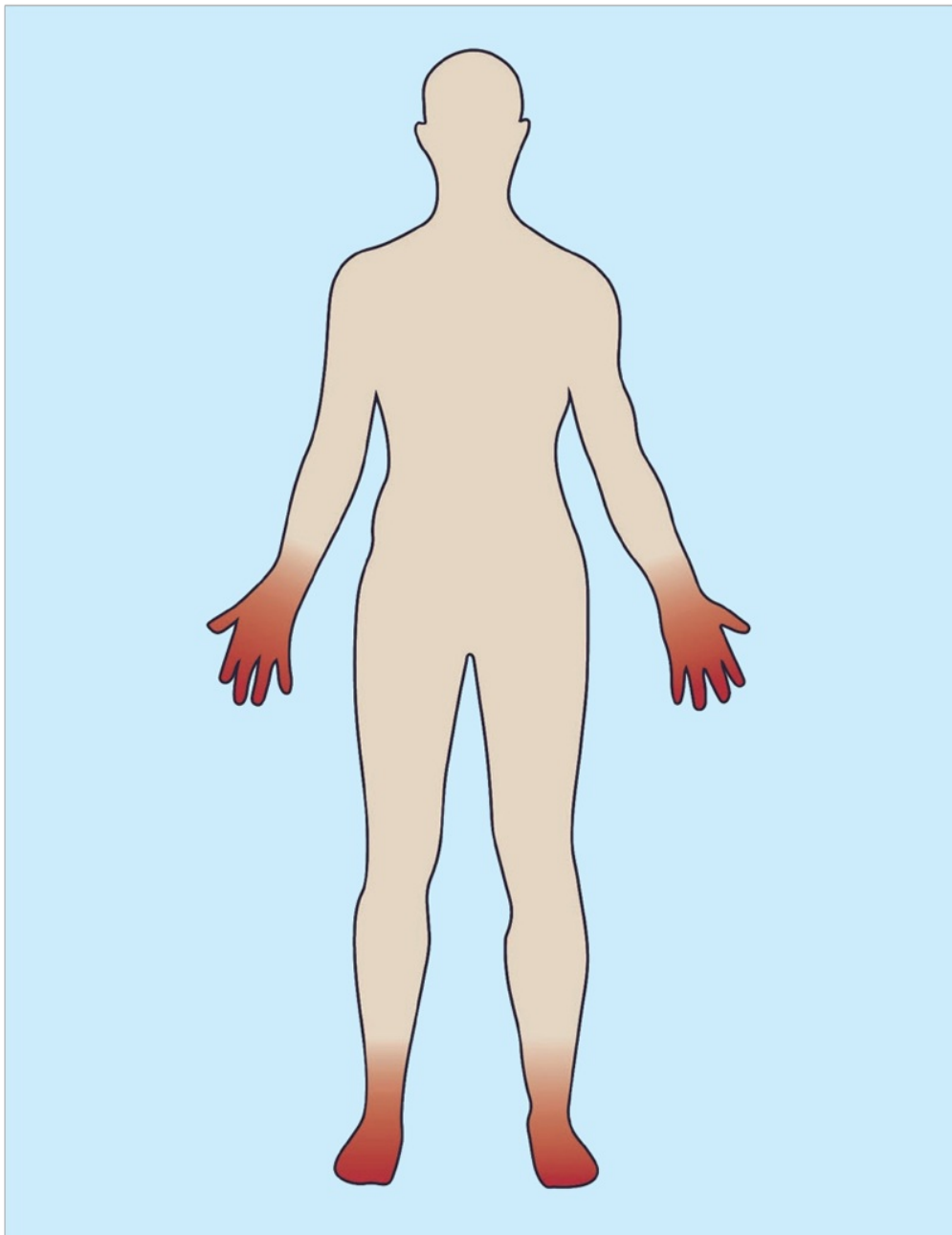
Behandlingen omfatter kirurgi, stråleterapi og medicinsk behandling, som indbefatter kemoterapi, endokrin-, antistof- og immunbehandling. Kemoterapien kan gives neoadjuverende eller adjuverende og udgør en hjørnesteen i behandlingen. Årligt vil ca. 2.200 patienter med de nuværende retningslinjer modtage kemoterapi som en del af kræftbehandlingen [7]. Taxanerne paclitaxel og docetaxel er vigtige i behandlingen af brystkræft. De kan gives i kombination med antracyclin, cyclophosphamid og carboplatin eller som monoterapi. Behandlingen består af 4-8 serier fordelt over 12-24 uger [7].

Karakteristik af kemoterapiinduceret perifer neuropati

CIPN kan opstå under eller umiddelbart efter behandling med kemoterapi eller opstå forsinket, typisk uger til måneder efter afsluttet behandling. Risikoen for at udvikle CIPN kan være afhængig af både den enkelte dosis og kumuleret dosis [8]. Der er beskrevet cases med svær CIPN efter ganske få doser, hvilket understøtter hypotesen om, at der eksisterer ukendte risikofaktorer for udviklingen. I mange tilfælde aftager symptomerne efter endt behandling, men hos en andel af patienterne bliver symptomerne kroniske [8, 9]. Et dansk prospektivt studie fra 2015 har vist, at 44,8% af brystkræftpatienter behandlet med adjuverende docetaxel oplever symptomer som ved CIPN ét år efter opstart af kemoterapi [2]. Et femårs opfølgende studie har vist, at der ikke er signifikant forskel på antallet af patienter med symptomer på CIPN efter hhv. et og fem år. Dette indikerer, at generne vil være et kronisk problem hos patienter, der fortsat oplever dem efter ét år [3].

CIPN afficerer oftest sensoriske nerver, men kan også involvere motoriske og sjældnere autonome nerver [10]. Taxaninduceret neuropati involverer hovedsageligt små sensoriske nerver [8, 9]. Den sensoriske neuropati er en klassisk længdeafhængig neuropati, hvilket vil sige, at symptomerne starter og er mest udtalt perifert i ekstremiteterne og kan udvikle sig proksimalt. Symptomerne er karakteriseret ved ændret sensibilitet på hænder og fødder i »strømpe- og handskeområdet« (Figur 1). Sensibilitetsændringerne kan f.eks. manifestere sig som en summende fornemmelse, ændret følsomhed over for temperatur, følelseløshed og en følelse af at gå på puder eller vat. Neuropatien kan også indebære neuropatiske smerter, der ofte beskrives som en brændende fornemmelse eller med karakter af elektriske stød. I nogle tilfælde er proprioceptionssansen påvirket, hvilket kan resultere i balanceproblemer og øget faldtendens [8]. Risikoen for udvikling af motoriske og autonome symptomer stiger med højere akkumuleret dosis [8, 9, 11].

FIGUR 1 Klassiske sensoriske symptomer ved kemoterapi-induceret neuropati: ændret sensibilitet i »strømpe- og handskeområdet«, dvs. summende fornemmelse, ændret følsomhed over for temperatur, nedsat følsomhed, vatfornemmelse under fødderne; neuropatiske smerter, karakteriseret ved brændende fornemmelse og elektriske stød.



Udredning

Der findes endnu ikke en universel accepteret metode til udredning og diagnosticering af CIPN.

Da der i langt de fleste tilfælde er tale om en klassisk længdeafhængig neuropati, er det rimeligt at bruge erfaring og metoder fra andre lignende neuropatier [12]. Nerveledningsundersøgelser er sjældent sensitive i undersøgelsen af småfiberneuropati, da de er bedst egnede til måling af tykke myeliniserede nervefibre. Udfordringen ved brug af nerveledningsundersøgelser er tidligere beskrevet i litteraturen, og fokuseret somatosensorisk undersøgelse med smerte- og varmestimuli samt hudbiopsier kan derimod være værdifulde i diagnosticeringen [12]. Spørgeskemaer til selvrapportering kan anvendes som et understøttende værktøj, og der findes flere anerkendte spørgeskemaer fra neuropatiforskningen, f.eks. The Michigan Neuropathy Screening Instrument og Douleur Neuropathique 4 Questions [13, 14]. Spørgeskemaer kan ikke stå alene som diagnostisk redskab, men kan bidrage til at klarlægge udvikling og sværhedsgrad af tilstanden.

I praksis er diagnosen ofte baseret på anamnese, hvor debut af klassiske symptomer har tidsmæssig sammenhæng med relevant neurotoksisk behandling. Dette understøttes evt. af en kort bedside undersøgelse [8, 11].

Behandling af kemoterapiinduceret perifer neuropati

Hvis der opstår CIPN under igangværende behandling med taxaner, kan man vælge at dosisreducere, udsætte næste behandling eller i sidste ende stoppe behandlingen med stoffet for at mindske risikoen for kroniske symptomer [15]. Der findes på nuværende tidspunkt ingen danske onkologiske retningslinjer for behandling af CIPN. I vejledningen til behandling af CIPN i almen praksis i Danmark anbefales en serotonin and noradrenaline reuptake inhibitor (SNRI), f.eks. duloxetin [16]. Anvendelse af tricykliske antidepressiva og neuroleptika (gabapentin) kan ifølge denne vejledning forsøges, men dokumentation for effekten er begrænset [16]. De nyeste amerikanske og europæiske retningslinjer fra 2020 anbefaler duloxetin til behandling af kronisk smertefuld CIPN. Evidensen er dog baseret på få studier, og sekundær analgetisk behandling kan være behæftet med bivirkninger. Desuden har duloxetin vist større effekt hos patienter, der er blevet behandlet med platiner, end hos patienter, der er blevet behandlet med taxaner [15, 17]. Adskillige farmakologiske og nonfarmakologiske interventioner er undersøgt uden fund af signifikant reduktion af symptomer [15]. Eksempler på dette er behandling med tricykliske antidepressiva, cannabinoider og antiepileptika som gabapentin og pregabalin, derudover administration af kutangel indeholdende analgetika samt træningsterapi og akupunktur [15]. Et nyere review fra 2023 bekræfter, at der ikke findes en entydig god behandling af smerter eller andre symptomer relateret til CIPN [18]. Der beskrives kun en moderat forbedring af smertefuld CIPN ved behandling med duloxetin samt ved fysisk træning og akupunktur [18]. På nuværende tidspunkt findes der altså ingen entydig god behandling af smertefuld CIPN. Det bedst dokumenterede farmakologiske behandlingsforslag er duloxetin.

Håndtering af brystkræftrelateret kemoterapiinduceret perifer neuropati i Danmark

Efter endt onkologisk behandling følges patienterne i varierende tidsrum i relevante ambulatorier

på kræftafdelingerne. Hvis patienterne allerede på det tidspunkt har CIPN, kan problemet identificeres og håndteres i hospitalsregi. I mange tilfælde vil det dog være patientens egen læge, som konfronteres med neuropatien og derefter må koordinere en videre behandling.

I en rapport fra Kræftens Bekæmpelse fra 2022 fremgår det, at kun 34% af de praktiserende læger mener, at de i meget høj/høj grad har kompetencerne til at vurdere patienters fysiske senfølger efter kræftbehandling [19]. Samme rapport viser, at kun 8% af lægerne mener, at de i meget høj/høj grad får fyldestgørende information fra hospitalerne om bivirkninger og senfølger ved kræftbehandlingen. Kun 18% mener, at de i meget høj/høj grad får nok information om, hvem der er ansvarlig for opfølgning. Rapporten viser også, at 29% af de patienter, der har overlevet kræft, ikke ved, hvem de skal kontakte, hvis de oplever tegn på senfølger [19]. Dette vidner om, at samarbejdet om kræftopfølgning ikke fungerer optimalt, og at der mangler systematisk håndtering af senfølger, herunder CIPN.

I Danmark er der i nogle regioner etableret klinikker, som er specialiseret i håndtering af senfølger efter kræft og kræftbehandling. Patienter kan henvises hertil af både hospitalslæger og almenpraktiserende læger ved komplekse problemstillinger. Der findes i dag fire klinikker i Region Syddanmark, én klinik i Region Sjælland samt én nyopstartet klinik i Region Hovedstaden, som patienter, der har overlevet brystkræft, kan henvises til [20]. Klinikkerne kan modtage henvisninger fra andre regioner, men de har begrænset kapacitet. Derudover er der oprettet en rådgivningsenhed for brystkræftsenfølger, hvor specialister gennem videobaseret multidisciplinær team (MDT)-konference kan vejlede i patientsager. Patienter fra hele Danmark kan henvises hertil, men der er kun MDT-konference på månedlig basis eller efter behov [21]. Der er altså geografisk ulighed i senfølgehåndtering i Danmark, og der mangler kapacitet til opfølgning.

Fremtidige aspekter: prædiktive markører og profylaktisk behandling

Den eneste effektive profylaktiske behandling af CIPN er dosisreduktion eller ophør af neurotoksisk behandling, før de perifere nerver tager varigt skade. Dette kan dog medføre risiko for reduceret effekt af behandlingen og dermed en øget recidivrisiko af kræftsygdommen. Meget forskning på området er rettet mod udvikling af profylaktiske interventioner til forhindring af CIPN samt identifikation af prædiktive markører for udviklingen. Resultater tyder på, at der findes en sammenhæng mellem en biomarkør for neuroaksonal skade og udviklingen samt sværhedsgraden af CIPN [22, 23]. Biomarkøren er i dette tilfælde et protein fra det neuronale cytoskelet, nemlig neurofilament light-chain, der kan måles i serum ved aksonal degeneration [22]. Biomarkøren er allerede tilgængelig i Danmark og kan bruges i diagnostikken af flere neurodegenerative sygdomme, herunder ALS og multipel sklerose [24]. Adskillige studier har undersøgt interventioner, der kan forebygge CIPN, herunder præventiv brug af duloxetin [25], træning under behandling med kemoterapi [26, 27] og meditation [28, 29]. Disse tiltag har vist lovende, men ikke overbevisende resultater. Flere studier peger på, at anvendelsen af

frysehandsker og -sokker (kryoterapi) kan reducere forekomsten af CIPN [15], og dette undersøges i øjeblikket i et stort dansk studie [30].

Flere risikofaktorer for udviklingen af CIPN er allerede identificeret, herunder stigende alder og tilstedeværende neuropati (f.eks. diabetisk) og andre faktorer som rygning, nedsat nyrefunktion samt visse nukleotidpolymorfier (SNPs) øger muligvis også risikoen [9]. Biomarkører og kendskab til risikofaktorer kan udgøre vigtige kliniske redskaber til at identificere patienter, der med stor sandsynlighed vil få CIPN, og dermed muliggøre en mere målrettet præventiv indsats. Der er brug for mere forskning på området for at kunne forebygge udviklingen samt behandle CIPN hos patienter, der har overlevet brystkræft.

Korrespondance *Mie Collin Lund Sloth*. E-mail: au618026@clin.au.dk

Antaget 20. august 2024

Publiceret på ugeskriftet.dk 7. oktober 2024

Interessekonflikter ingen. Forfatterens ICMJE-formularer er tilgængelige sammen med artiklen på ugeskriftet.dk

Referencer findes i artiklen publiceret på ugeskriftet.dk

Artikelreference *Ugeskr Læger* 2024;186:V05240318

doi [10.61409/V05240318](https://doi.org/10.61409/V05240318)

Open Access under Creative Commons License [CC BY-NC-ND 4.0](https://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/)

SUMMARY

Chemotherapy-induced peripheral neuropathy among breast cancer survivors

This review investigates that effective cancer treatment enhances the number of survivors in Denmark, but late complications like chemotherapy-induced peripheral neuropathy (CIPN) are a challenge. CIPN affects sensory nerves and can persist post-treatment. Diagnosis relies on symptoms and the medical history. Treatment options are limited and management faces geographic disparities and clinical capacity issues. Future research targets predictive markers and possible preventative interventions. CIPN, among other late complications, remains a significant concern in survivorship care.

REFERENCER

1. Sundhedsdatastyrelsen. Nye kræfttilfælde i Danmark 2022, 2022. https://sundhedsdatastyrelsen.dk/da/find-tal-og-analyser/tal-og-analyser/sygdomme-og-behandlinger/kraeft/kraeft_nyetilfaelde_aarsrapport (09. sept 2024)
2. Ventzel L, Jensen AB, Jensen AR et al. Chemotherapy-induced pain and neuropathy: a prospective study in patients treated with adjuvant oxaliplatin or docetaxel. *Pain*. 2016;157(3):560-568. <https://doi.org/10.1097/j.pain.0000000000000404>

3. Bennedsgaard K, Ventzel L, Themistocleous AC et al. Long-term symptoms of polyneuropathy in breast and colorectal cancer patients treated with and without adjuvant chemotherapy. *Cancer Med*. 2020;9(14):5114-23. <https://doi.org/10.1002/cam4.3129>
4. Sundhedsstyrelsen. Vidensopsamling på senfølger efter kræft hos voksne, 2017. https://www.sst.dk/-/media/Udgivelser/2017/Vidensopsamling-p%C3%A5-senfoelger-efter-kr%C3%A6ft-hos-voksne.ashx?sc_lang=da&hash=DAF12BA4D0B0D4273E45D2D5AD556337 (05. sep 2024)
5. Staff NP, Grisold A, Grisold W, Windebank AJ. Chemotherapy-induced peripheral neuropathy: a current review. *Ann Neurol*. 2017;81(6):772-81. <https://doi.org/10.1002/ana.24951>
6. Larønningen S, Arvidsson G, Bray F et al. Danmark, Bryst, 2023. <https://gco.iarc.fr/media/nordcan/factsheets/93/dk/countries/208/bryst-180-danmark-208.pdf>. (09.sept 2024)
7. Knop AS, Tvedskov THF, Søndergaard A et al. Brystkræft, 2024. <https://www.sundhed.dk/sundhedsfaglig/laegehaandbogen/brystsygdomme/tilstande-og-sygdomme/kvinder/brystkraeft/> (05. sep 2024)
8. Molinares D, Kurtevski S, Zhu Y. Chemotherapy-induced peripheral neuropathy: diagnosis, agents, general clinical presentation, and treatments. *Curr Oncol Rep*. 2023;25(11):1127-1235. <https://doi.org/10.1007/s11912-023-01449-7>
9. Zajaczkowska R, Kocot-Kapska M, Leppert W et al. Mechanisms of chemotherapy-induced peripheral neuropathy. *Int J Mol Sci*. 2019;20(6):1451. <https://doi.org/10.3390/ijms20061451>
10. Desforges AD, Hebert CM, Spence AL et al. Treatment and diagnosis of chemotherapy-induced peripheral neuropathy: an update. *Biomed Pharmacother*. 2022;147:112671. <https://doi.org/10.1016/j.biopha.2022.112671>
11. Christensen J, Kristensen J. Perifer neuropati. *sundhed.dk: Lægehåndbogen*; 2023. <https://www.sundhed.dk/sundhedsfaglig/laegehaandbogen/neurologi/tilstande-og-sygdomme/neuropatier/perifer-neuropati/> (09. sept 2024)
12. Terkelsen AJ, Karlsson P, Lauria G et al. The diagnostic challenge of small fibre neuropathy: clinical presentations, evaluations, and causes. *Lancet Neurol*. 2017;16(11):934-44. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(17\)30329-0](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(17)30329-0)
13. Herman WH, Pop-Busui R, Braffett BH et al. Use of the Michigan Neuropathy Screening Instrument as a measure of distal symmetrical peripheral neuropathy in Type 1 diabetes: results from the Diabetes Control and Complications Trial/Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications. *Diabet Med*. 2012;29(7):937-44. <https://doi.org/10.1111/j.1464-5491.2012.03644.x>
14. Bouhassira D, Attal N, Alchaar H et al. Comparison of pain syndromes associated with nervous or somatic lesions and development of a new neuropathic pain diagnostic questionnaire (DN4). *Pain*. 2005;114(1-2):29-36. <https://doi.org/10.1016/j.pain.2004.12.010>
15. Loprinzi CL, Lacchetti C, Bleeker J et al. Prevention and management of chemotherapy-induced peripheral neuropathy in survivors of adult cancers: ASCO guideline update. *J Clin Oncol*. 2020;38(28):3325-3348. <https://doi.org/10.1200/JCO.20.01399>
16. Friderichsen BWA, Jensen AN, Ibsen HS, Nielsen MK. Kræftopfølgning i almen praksis, 2019. <https://www.dsam.dk/vejledninger/cancer/8-senfoelger-senfoelger> (09. sept 2024)
17. Jordan B, Margulies A, Cardoso F et al. Systemic anticancer therapy-induced peripheral and central neurotoxicity: ESMO–EONS–EANO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, prevention, treatment and

- follow-up. *Ann Oncol.* 2020;31(10):1306-1319. <https://doi.org/10.1016/j.annonc.2020.07.003>
18. D'Souza RS, Alvarez GAM, Dombrov-Johnson M et al. Evidence-based treatment of pain in chemotherapy-induced peripheral neuropathy. *Curr Pain Headache Rep.* 2023;27(5):99-116. <https://doi.org/10.1007/s11916-023-01107-4>
 19. Kræft i Danmark 2022. København: Kræftens Bekæmpelse; 2022. <https://www.cancer.dk/oms/udgivelser-og-rapporter/viden-om-kraeft/2022-kraeft-i-danmark-2022/> (09. sept 2024)
 20. Kræftens Bekæmpelse. Senfølgeklinikker, 2023. <https://www.cancer.dk/hverdag/senfoelger/senfoelgeklinikker/> (09. sept 2024)
 21. National Rådgivningsenhed for Brystkræftsenfølger. brystkraeftsenfoelger.dk: Center & Clinic for Late Effects <https://brystkraeftsenfoelger.dk/nationaleraadgivningsenhed/> (09. sept 2024)
 22. Cavaletti G, Pizzamiglio C, Man A et al. Studies to assess the utility of serum neurofilament light chain as a biomarker in chemotherapy-induced peripheral neuropathy. *Cancers (Basel).* 2023;15(17):4216. <https://doi.org/10.3390/cancers15174216>
 23. Mortensen C, Steffensen KD, Simonsen E et al. Neurofilament light chain as a biomarker of axonal damage in sensory neurons and paclitaxel-induced peripheral neuropathy in patients with ovarian cancer. *Pain.* 2023;164:1502-1511. <https://doi.org/10.1097/j.pain.0000000000002840>
 24. Parkner T. Analysedetaljer: P-Neurofilament light polypeptide, 2024. <https://www.analysefortegnelsen.dk/AnalyselisteZoom.asp?Type=&Lok=HEM&Id=NPU57704> (12. jun 2024)
 25. Chow R, Novosel M, So OW et al. Duloxetine for prevention and treatment of chemotherapy-induced peripheral neuropathy (CIPN): systematic review and meta-analysis. *BMJ Support Palliat Care.* 2023;13(1):27-34. <https://doi.org/10.1136/spcare-2022-003815>
 26. Lopez-Garzon M, Cantarero-Villanueva I, Postigo-Martin P et al. Can physical exercise prevent chemotherapy-induced peripheral neuropathy in patients with cancer? *Arch Phys Med Rehabil.* 2022;103(11):2197-2208. <https://doi.org/10.1016/j.apmr.2022.02.008>
 27. Brownson-Smith R, Orange ST, Cresti N et al. Effect of exercise before and/or during taxane-containing chemotherapy treatment on chemotherapy-induced peripheral neuropathy symptoms in women with breast cancer: systematic review and meta-analysis. *J Cancer Surviv.* 2023. <https://doi.org/10.1007/s11764-023-01450-w>
 28. Klafke N, Bossert J, Kröger B et al. Prevention and treatment of chemotherapy-induced peripheral neuropathy (CIPN) with non-pharmacological interventions: clinical recommendations from a systematic scoping review and an expert consensus process. *Med Sci (Basel).* 2023;11(1):15. <https://doi.org/10.3390/medsci11010015>
 29. Papadopoulou M, Stamou M, Bakalidou D et al. Non-pharmacological interventions on pain and quality of life in chemotherapy induced polyneuropathy: systematic review and meta-analysis. *In Vivo.* 2023;37(1):47-56. <https://doi.org/10.21873/invivo.13053>
 30. Kræftens Bekæmpelse. Forsøgets titel:CryoPac, 2021 <https://forsoeg.cancer.dk/924466/> (09. sept 2024)