



UNIVERSITÀ DEGLI STUDI  
DI GENOVA



## **Università degli Studi di Genova**

**Scuola di Scienze Mediche e Farmaceutiche**

Dipartimento di Neuroscienze, Riabilitazione, Oftalmologia, Genetica e Scienze  
Materno-Infantili

### **Master in Riabilitazione dei Disordini Muscoloscheletrici**

A.A. 2021/2022

Campus Universitario di Savona

#### **Radicolopatia cervicale e cancro: revisione della letteratura**

Candidato:

Dott. FT Francesco Zappelli

Relatore:

Dott.ssa, OMPT, Debora Pentassuglia



# INDICE

<b>ABSTRACT</b> .....	4
<b>1. INTRODUZIONE</b> .....	6
<b>2. MATERIALI E METODI</b> .....	8
<b>2.1 PROTOCOLLO DI REVISIONE</b> .....	10
<b>3 RISULTATI</b> .....	15
<b>3.1 SELEZIONE DEGLI STUDI</b> .....	15
<b>3.2 ESTRAZIONE DEI DATI</b> .....	18
<b>3.3 SINOSI DEI RISULTATI</b> .....	30
<b>3.3.1 End point</b> .....	30
<b>3.3.2 Trattamenti oncologici</b> .....	30
<b>4 DISCUSSIONE</b> .....	32
<b>4.1 IMPLICAZIONI PER FUTURE RICERCHE</b> .....	36
<b>5 CONCLUSIONI</b> .....	37
<b>5.1 FONTI DI FINANZIAMENTO E CONFLITTI D’INTERESSE</b> .....	38
<b>BIBLIOGRAFIA</b> .....	39

## ABSTRACT

**INTRODUZIONE:** La radicolopatia cervicale è una condizione in cui le radici del nervo cervicale sono colpite più comunemente dalla compressione o meno comunemente da forze non degenerative come infezioni, infarti, avulsioni o infiltrazioni tumorali [1].

La radicolopatia cervicale può rappresentare una problematica di origine muscoloscheletrica ma anche una complicanza di trattamenti oncologici.

Il dolore neuropatico da cancro (NCP) è causato da danni ai nervi attribuibili al cancro di per sé e/o trattamenti inclusi chemioterapia, radioterapia, immunoterapia e chirurgia.

Le caratteristiche cliniche del NCP differiscono dalle caratteristiche del dolore nocicettivo, sia in termini di una sintomatologia di ipersensibilità (bruciore, formicolio e una sensazione elettrica) che di una sintomatologia di iposensibilità (intorpidimento e debolezza muscolare).

La presentazione della neuropatia correlata al tumore maligno o agli effetti neurotossici dei trattamenti contro il cancro è variabile. Il riconoscimento precoce è importante per prevenire la progressione e il peggioramento dei sintomi neurologici e delle disabilità.

**MATERIALI E METODI:** La revisione è stata condotta secondo il PRISMA statement e la ricerca è stata eseguita nelle banche dati di Medline (tramite interfaccia PubMed) e Cochrane (Central) per studi pubblicati fino al 15/01/2022. Sono state costruite stringhe specifiche per ogni database e sono stati inclusi solo quegli studi che avessero come obiettivo quello di ricercare quali fattori di rischio possano portare i pazienti che hanno il cancro e che stanno effettuando terapia oncologica, a sviluppare radicolopatia cervicale.

La selezione degli studi è stata eseguita per lettura di titolo, abstract e full text, dopo eliminazione di articoli ripetuti dalla ricerca nelle varie banche dati. Sono stati presi in considerazione tutti i tipi di studio negli ultimi 10 anni e sono stati esclusi gli studi non in lingua inglese ed italiano.

**RISULTATI:** Le stringhe di ricerca hanno prodotto 339 articoli; dopo lettura di titolo, abstract e full text, 18 articoli sono risultati attinenti con il quesito di ricerca e i criteri di inclusione/esclusione.

La gestione del cancro è basata su trattamenti quali chemioterapia, radioterapia, immunoterapia ed anche la resezione chirurgica. Questi trattamenti, tuttavia, possono scatenare degli eventi avversi come il dolore neuropatico da cancro (NCP) tra cui si distinguono la plessopatia, radicolopatia e neuropatie periferiche. Le eziologie del NCP comprendono l'invasione diretta dei nervi o la compressione dei nervi da parte del cancro, e la tossicità neurale dovute a chemioterapia, radioterapia e immunoterapia. Il riconoscimento precoce è importante, in modo da poter adottare misure per prevenire la progressione e il peggioramento dei sintomi neurologici e della disabilità.

**CONCLUSIONI:** Il NCP è il dolore causato da un danno diretto al sistema nervoso causato dal cancro di per sé, o da trattamenti contro il cancro che includono chemioterapia, radioterapia e chirurgia. Bruciore, formicolio, dolore lancinante, dolore simile a una scossa elettrica, diminuzione della sensibilità, alterazione dell'equilibrio e debolezza motoria sono spesso associati al NCP. La prevalenza del NCP è elevata (circa il 40% sia nei pazienti oncologici occidentali che in quelli coreani) e il NCP interferisce significativamente con le attività e la qualità della vita quotidiana. Le cause di neuropatia non correlate al cancro dovrebbero sempre essere considerate e studiate. La presentazione della neuropatia correlata alla neoplasia sottostante o dovuto agli effetti neurotossici dei trattamenti contro il cancro è variabile. Il riconoscimento precoce è importante in modo da poter adottare misure per prevenire la progressione e il peggioramento dei sintomi neurologici e della disabilità. Attualmente, non sono noti interventi per prevenire la chemioterapia correlata o la neuropatia correlata agli inibitori del checkpoint immunitario.

## 1. INTRODUZIONE

La radicolopatia cervicale è una condizione in cui le radici del nervo cervicale sono colpite più comunemente dalla compressione o meno comunemente da forze non degenerative come infezioni, infarti, avulsioni o infiltrazioni tumorali [1]. È stato riportato che l'incidenza è di 107,3 per 100.000 negli uomini e di 63,5 per 100.000 nelle donne con un picco nella 4a e 5a decade di vita [2,3]. È stato riportato che C6 e C7 sono le radici più comunemente colpite da fenomeni degenerativi a carico delle articolazioni zigo-apofisarie e dei tessuti periradicolari che causano il 70% dei casi [4]

la radicolopatia cervicale viene prima identificata clinicamente e poi ulteriormente confermata mediante imaging o test elettrodiagnostici. I pazienti in genere presentano dolore al collo unilaterale che si irradia lungo la spalla o il braccio con deficit sensoriali o motori nelle distribuzioni dermatomali [4]. Un esame neurologico completo per testare la forza, la sensibilità e i riflessi dovrebbe identificare le radici nervose interessate.

Esistono numerose manovre provocatorie che possono essere eseguite con le più alte specificità. Una revisione ha riportato che una combinazione di una manovra di Spurling positiva, trazione assiale e test di compressione del braccio aumenta la probabilità di radicolopatia cervicale [5]. La risonanza magnetica è spesso utilizzata per confermare la diagnosi e spesso l'imaging viene utilizzato insieme ai test elettrodiagnostici come modalità complementari [6,7].

L'elettromiografia in particolare ha dimostrato di avere una buona sensibilità e un'eccellente specificità che vanno dall'87 al 100% [8].

La radicolopatia cervicale può rappresentare una problematica di origine muscoloscheletrica ma anche una complicanza di trattamenti oncologici.

Il dolore neuropatico da cancro (NCP) è causato da danni ai nervi attribuibili al cancro di per sé e/o trattamenti inclusi chemioterapia, radioterapia e chirurgia.

La prevalenza è segnalata fino al 40%. [16] Le eziologie di NCP includono la diretta invasione nervosa o la compressione nervosa da parte del tumore, della tossicità neurale, della chemioterapia, e della radioterapia.

Il NCP è suddiviso in plessopatia, radicolopatia e neuropatie periferiche. Le

caratteristiche cliniche del NCP differiscono dalle caratteristiche del dolore nocicettivo, sia in termini di una sintomatologia di ipersensibilità (bruciore, formicolio e una sensazione elettrica) che di una sintomatologia di iposensibilità (intorpidimento e debolezza muscolare).

Il NCP di solito non risponde agli oppioidi, sebbene i trattamenti possano includere oppioidi e farmaci adiuvanti inclusi antidepressivi, anticonvulsivanti e antiaritmici, i quali servono per migliorare la qualità della vita [16].

Il CIPN (Chemotherapy-Induced Neuropathic Pain) è un problema comune nei malati di cancro poiché la sopravvivenza è stata significativamente prolungata dai progressi della chemioterapia.

Il CIPN influisce sia sulla qualità della vita, che sugli eventuali outcomes a causa dei ritardi nel trattamento, delle riduzioni delle dosi, e della sospensione del farmaco [9]. Molti degli agenti chemioterapici possono causare CIPN, di cui i più comuni sono gli agenti platino (cisplatino, oxaliplatino e carboplatino), i taxani (taxol e docetaxel) e i vinca-alcaloidi (vincristina e vinorelbina) [10,11]. I sintomi vanno da un dolore post-trattamento precoce, fino ad un dolore cronico da neuropatia sensoriale periferica caratterizzata da formicolio, dolore e diminuzione della sensibilità [12-14].

Sfortunatamente, il CIPN può persistere per diversi mesi e anni, anche dopo l'interruzione della chemioterapia, e potrebbe non essere mai completamente eliminato.

Se viene diagnosticato il NCP, il dolore dovrebbe avere le caratteristiche del dolore neuropatico e dovrebbe essere valutato utilizzando test elettrofisiologici, per determinare oggettivamente l'entità del danno nervoso.

La presentazione della neuropatia correlata al tumore maligno o agli effetti neurotossici dei trattamenti contro il cancro è variabile. Il riconoscimento precoce è importante per prevenire la progressione e il peggioramento dei sintomi neurologici e delle disabilità [15].

Attualmente, non sono noti interventi per prevenire la neuropatia correlata a chemioterapia, a radioterapia o agli inibitori del checkpoint immunitario. Il trattamento dipende dal tipo e dalla causa della neuropatia e consiste tipicamente nella gestione del dolore neuropatico e altre misure di supporto [15]. In alcune circostanze, modifica o interruzione del trattamento antitumorale dovrebbe essere preso in considerazione.

## 2. MATERIALI E METODI

La presente revisione della letteratura è stata eseguita seguendo le indicazioni metodologiche contenute nella PRISMA Checklist:

### **PRISMA-P (Preferred Reporting Items for Systematic review and Meta-Analysis Protocols) 2015 checklist: recommended items to address in a systematic review protocol\***

Section and topic	Item No	Checklist item
<b>ADMINISTRATIVE INFORMATION</b>		
Title:		
Identification	1a	Identify the report as a protocol of a systematic review
Update	1b	If the protocol is for an update of a previous systematic review, identify as such
Registration	2	If registered, provide the name of the registry (such as PROSPERO) and registration number
Authors:		
Contact	3a	Provide name, institutional affiliation, e-mail address of all protocol authors; provide physical mailing address of corresponding author
Contributions	3b	Describe contributions of protocol authors and identify the guarantor of the review
Amendments	4	If the protocol represents an amendment of a previously completed or published protocol, identify as such and list changes; otherwise, state plan for documenting important protocol amendments
Support:		
Sources	5a	Indicate sources of financial or other support for the review
Sponsor	5b	Provide name for the review funder and/or sponsor
Role of sponsor or funder	5c	Describe roles of funder(s), sponsor(s), and/or institution(s), if any, in developing the protocol
<b>INTRODUCTION</b>		
Rationale	6	Describe the rationale for the review in the context of what is already known
Objectives	7	Provide an explicit statement of the question(s) the review will address with reference to participants, interventions, comparators, and outcomes (PICO)
<b>METHODS</b>		
Eligibility criteria	8	Specify the study characteristics (such as PICO, study design, setting, time frame) and report characteristics (such as years considered, language, publication status) to be used as criteria for eligibility for the review
Information sources	9	Describe all intended information sources (such as electronic databases, contact with study authors, trial registers or other grey literature sources) with planned dates of coverage

Search strategy	10	Present draft of search strategy to be used for at least one electronic database, including planned limits, such that it could be repeated
Study records:		
Data management	11a	Describe the mechanism(s) that will be used to manage records and data throughout the review
Selection process	11b	State the process that will be used for selecting studies (such as two independent reviewers) through each phase of the review (that is, screening, eligibility and inclusion in meta-analysis)
Data collection process	11c	Describe planned method of extracting data from reports (such as piloting forms, done independently, in duplicate), any processes for obtaining and confirming data from investigators
Data items	12	List and define all variables for which data will be sought (such as PICO items, funding sources), any pre-planned data assumptions and simplifications
Outcomes and prioritization	13	List and define all outcomes for which data will be sought, including prioritization of main and additional outcomes, with rationale
Risk of bias in individual studies	14	Describe anticipated methods for assessing risk of bias of individual studies, including whether this will be done at the outcome or study level, or both; state how this information will be used in data synthesis
Data synthesis	15a	Describe criteria under which study data will be quantitatively synthesised
	15b	If data are appropriate for quantitative synthesis, describe planned summary measures, methods of handling data and methods of combining data from studies, including any planned exploration of consistency (such as $I^2$ , Kendall's $\tau$ )
	15c	Describe any proposed additional analyses (such as sensitivity or subgroup analyses, meta-regression)
	15d	If quantitative synthesis is not appropriate, describe the type of summary planned
Meta-bias(es)	16	Specify any planned assessment of meta-bias(es) (such as publication bias across studies, selective reporting within studies)
Confidence in cumulative evidence	17	Describe how the strength of the body of evidence will be assessed (such as GRADE)

**\* It is strongly recommended that this checklist be read in conjunction with the PRISMA-P Explanation and Elaboration (cite when available) for important clarification on the items. Amendments to a review protocol should be tracked and dated. The copyright for PRISMA-P (including checklist) is held by the PRISMA-P Group and is distributed under a Creative Commons Attribution Licence 4.0.**

*From: Shamseer L, Moher D, Clarke M, Ghersi D, Liberati A, Petticrew M, Shekelle P, Stewart L, PRISMA-P Group. Preferred reporting items for systematic review and meta-analysis protocols (PRISMA-P) 2015: elaboration and explanation. BMJ. 2015 Jan 2;349(jan02 1):g7647.*

## 2.1 PROTOCOLLO DI REVISIONE

È stato redatto a priori un protocollo per la presente revisione:

### **Introduzione:**

- **Razionale:**

La radicolopatia cervicale può rappresentare una problematica di origine muscoloscheletrica ma anche una complicanza di trattamenti oncologici.

Il dolore neuropatico da cancro (NCP) è causato da danni ai nervi attribuibili al cancro di per sé e/o trattamenti inclusi chemioterapia, radioterapia e chirurgia.

Le eziologie di NCP includono la diretta invasione nervosa o compressione nervosa da parte del tumore, della tossicità neurale, della chemioterapia, e della radioterapia. Il NCP è suddiviso in plessopatia, radicolopatia e neuropatie periferiche.

Le caratteristiche cliniche del NCP differiscono dalle caratteristiche del dolore nocicettivo, sia in termini di una sintomatologia di ipersensibilità (bruciore, formicolio e una sensazione elettrica) che di una sintomatologia di iposensibilità (intorpidimento e debolezza muscolare).

La presentazione della neuropatia correlata al tumore maligno o agli effetti neurotossici dei trattamenti contro il cancro è variabile. Il riconoscimento precoce è importante per prevenire la progressione e il peggioramento dei sintomi neurologici e delle disabilità.

- **Obiettivi e quesito di revisione:**

Lo scopo di questa revisione è fare una ricerca sistematica della letteratura per comprendere qualsiasi correlazione fra la radicolopatia cervicale e il cancro. La tesi ha quindi l'obiettivo di ricercare quali fattori di rischio possano portare i pazienti che hanno il cancro e che stanno effettuando terapia oncologica, a sviluppare radicolopatia cervicale.

Infine, la Revisione Sistematica risponderà alla seguente domanda:

**“I pazienti con cancro, esposti a trattamenti oncologici (chemioterapia, radioterapia, immunoterapia) quale rischio hanno di sviluppare radicolopatia cervicale?”**

**Strategia di ricerca:**

La strategia di ricerca è stata determinata dalla creazione di una stringa, tramite l'applicazione del modello PICO, il quale ha permesso l'identificazione delle parole chiave di ricerca per i Database on-line scelti. In questo caso, non avendo a disposizione l'Intervention (I) e la Comparison (C), utilizzeremo il modello PEO.

P	PAZIENTI CON CANCRO
E	TRATTAMENTI ONCOLOGICI (CHEMIOTERAPIA, RADIOTERAPIA, IMMUNOTERAPIA)
O	VALUTAZIONE RADICOLOPATIA CERVICALE

Le strategie di ricerca della letteratura sono state sviluppate utilizzando termini e medical subject headings (MeSH) relativi al quesito clinico. I diversi campi sono stati associati attraverso l'operatore booleano "AND" mentre all'interno di ciascun campo i termini utilizzati sono stati associati attraverso l'operatore "OR".

Le banche dati che sono state indagate per effettuare la revisione sistematica narrativa fino al 15/01/2022 sono:

- PubMed (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed>)
- The Cochrane Library (<https://www.cochranelibrary.com>)

P= PAZIENTI CON CANCRO

<i>neoplasms</i> [MeshTerms]
<i>neoplasms</i>
<i>tumor</i>
<i>cancer</i>
<i>neoplasia</i>
<i>“malignant neoplasms”</i>
<i>tumors</i>
<i>cancers</i>
<i>malignancy</i>

E= TRATTAMENTI ONCOLOGICI (CHEMIOTERAPIA, RADIOTERAPIA, IMMUNOTERAPIA)

TRATTAMENTI ONCOLOGICI
<i>“Antineoplasti protocols”</i> [MeshTerms]
<i>“antineoplastic protocols”</i>
<i>“antineoplastic protocol”</i>
<i>“cancer treatments”</i>
<i>“cancer treatment protocol”</i>
<i>“cancer treatment protocols”</i>

CHEMIOTERAPIA	RADIOTERAPIA	IMMUNOTERAPIA
<i>“drug therapy”</i> [MeshTerms]	<i>radiotherapy</i> [MeshTerms]	<i>immunotherapy</i> [MeshTerms]
<i>“drug therapy”</i>	<i>radiotherapy</i>	<i>immunotherapy</i>
<i>“drug therapies”</i>	<i>radiotherapies</i>	<i>immunotherapies</i>
<i>chemotherapy</i>	<i>“radiation therapy”</i>	
<i>chemotherapies</i>	<i>“radiation treatment”</i>	
<i>“pharmaco therapy”</i>	<i>“radiation treatments”</i>	

<i>“chemotherapy, adjuvant”[MeshTerms]</i>	<i>“targeted radiotherapy”</i>	
<i>“adjuvant chemotherapy”</i>	<i>“targeted radiotherpies”</i>	
	<i>“targeted radiation therapy”</i>	

O= RADICOLOPATIA CERVICALE

<i>Radiculopathy[MeshTerms]</i>
<i>radiculopathy</i>
<i>radiculopathies</i>
<i>“cervical radiculopathy”</i>
<i>“cervical radiculopaties”</i>
<i>“nerve root disorder”</i>
<i>“nerve root disorders”</i>
<i>“nerve root inflammation”</i>
<i>“nerve root inflammations”</i>
<i>“nerve root compression”</i>
<i>“nerve root compressions”</i>
<i>“nerve root avulsions”</i>

1) Medline: 314 risultati

((((((((((neoplasms[MeSH Terms]) OR (neoplasms)) OR (neoplasm)) OR (tumor)) OR (cancer)) OR (neoplasia)) OR ("malignant neoplasms")) OR (tumors)) OR (cancers)) OR (malignancy)) AND (((((((((((((((((((((((("antineoplastic protocols"[MeSH Terms]) OR ("antineoplastic protocols")) OR ("antineoplastic protocol")) OR ("cancer treatment")) OR ("cancer treatment protocol")) OR ("cancer treatments")) OR ("cancer treatment protocol")) OR ("cancer treatment protocols")) OR ("drug therapy"[MeSH Terms])) OR ("drug therapy")) OR ("drug therapies")) OR (chemotherapy)) OR (chemotherapies)) OR ("pharmaco therapy")) OR ("chemotherapy, adjuvant"[MeSH Terms])) OR ("adjuvant chemotherapy")) OR

(radiotherapy[MeSH Terms]) OR (radiotherapy) OR (radiotherapies) OR ("radiation therapy") OR ("radiation treatment") OR ("radiation treatments") OR ("targeted radiotherapy") OR ("targeted radiotherapies") OR ("targeted radiation therapy") OR (immunotherapy[MeSH Terms]) OR (immunotherapy) OR (immunotherapies) AND (((((((((((radiculopathy[MeSH Terms]) OR (radiculopathy) OR (radiculopathies) OR ("cervical radiculopathy") OR ("cervical radiculopathies") OR ("nerve root disorder") OR ("nerve root disorders") OR ("nerve root inflammation") OR ("nerve root inflammations") OR ("nerve root compression") OR ("nerve root compressions") OR ("nerve root avulsion"))

2) Cochrane: 25 risultati

[Cancer AND (Antineoplastic Protocol OR chemotherapy OR Radiotherapy OR Immunotherapy)] AND Radiculopathy

### **Screening and selection criteria**

Ai fini dell'analisi gli studi saranno selezionati in base ai criteri indicati di seguito:

Criteri d'inclusione:

- Tutti i pazienti con cancro esposti a trattamenti oncologici
- Tutti i disegni di studio
- Tutti gli studi pubblicati negli ultimi 10 anni (2012-2022)
- Lingua inglese o italiana

### **CRITERI DI SELEZIONE DEGLI STUDI**

Lo screening degli studi inclusi verrà effettuato seguendo alcuni step chiave:

Step 1: Rimozione dei record duplicati

Step 2: Selezione degli studi per titolo

Step 3: Selezione degli studi per lettura di abstract

Step 4: Selezione degli studi per lettura del full text in cui verranno riportati gli inclusi ed i motivi di esclusione degli studi

Step 5: Reporting della strategia di ricerca in una flow-chart

## 3 RISULTATI

### 3.1 SELEZIONE DEGLI STUDI

Le stringhe individuate hanno prodotto un totale di 339 record così ripartiti:  
Medline 314, Cochrane 25.

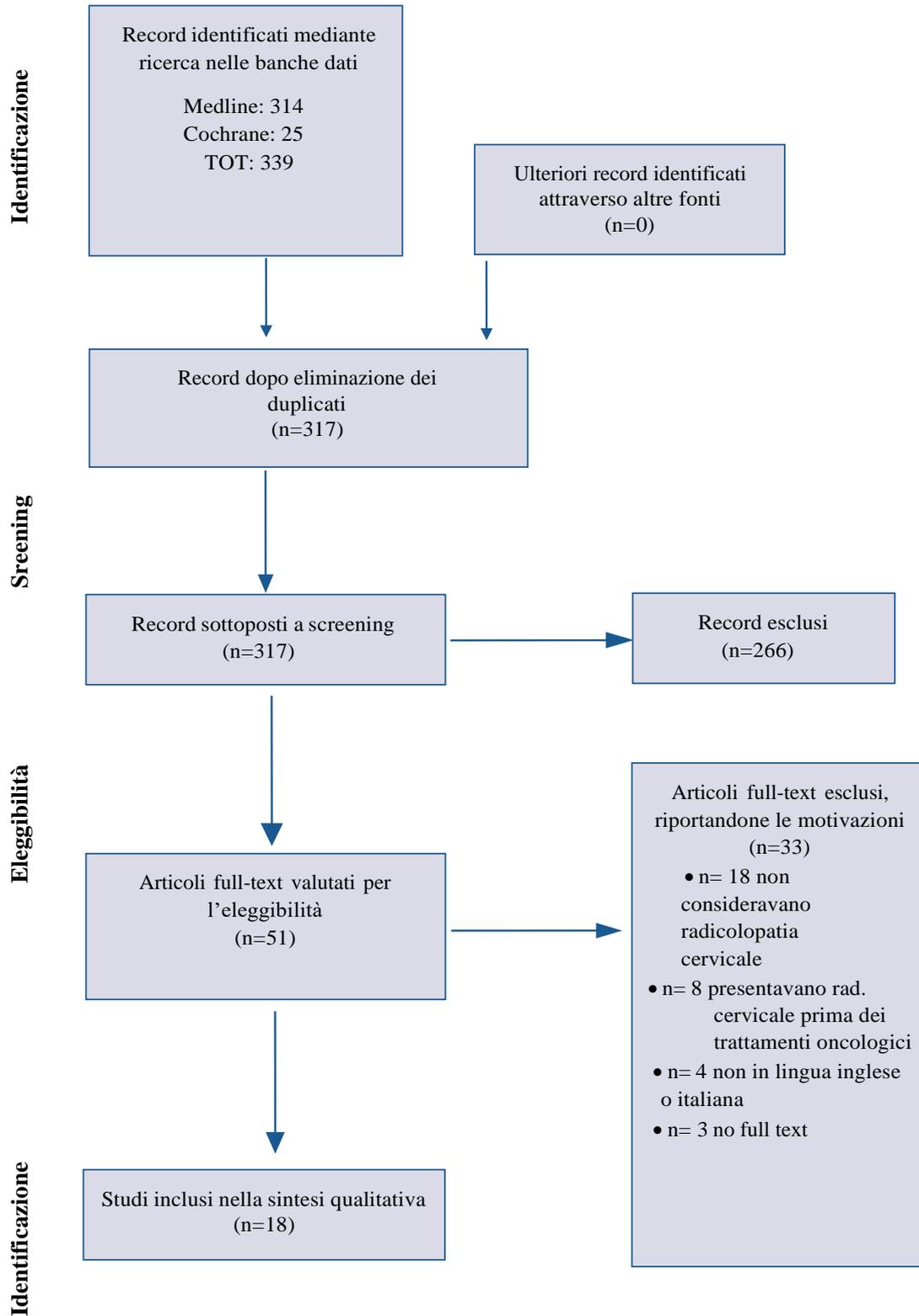
Sono stati per prima cosa esclusi gli articoli duplicati (22 articoli), comuni alle ricerche effettuate sulle varie banche dati, dopodiché è stata fatta una selezione per titolo, e sono stati esclusi 56 articoli che nel titolo non mostravano attinenza al quesito di ricerca e/o non erano conformi ai criteri di inclusione. Successivamente sono stati esclusi 210 articoli dopo lettura dell'abstract, perché non pertinenti con lo scopo della revisione e/o con i criteri di inclusione. Infine è stata fatta una selezione leggendo il full text degli articoli rimanenti (51) che ha escluso 33 record: 18 non consideravano la radicolopatia cervicale ma radicolopatia lombo-sacrale, 8 presentavano radicolopatia cervicale prima di aver effettuato trattamenti oncologici, 4 non erano in lingua italiana o inglese e di 3 articoli non è stato possibile reperire il full-text.

Gli articoli finali sui quali verrà sviluppata la revisione, che rispondono ai criteri di inclusione e non rispecchiano i criteri di esclusione individuati, sono 18:

1. Neuropathic cancer pain: prevalence, pathophysiology, and management; **Yoon SY et al. 2018;**
2. Neurological complications of cancer immunotherapy; **Patrick Roth et al. 2021;**
3. Cancer and Peripheral Nerve Disease; **Jonathan Sarezky et al. 2021;**
4. Nursing review of spinal meningiomas; **Nancy E Epstein et al. 2018;**
5. A Targeted Approach to Post-Mastectomy Pain and Persistent Pain following Breast Cancer Treatment; **Philip J Chang et al. 2021;**
6. The prevalence and impact of cervical spine pathologies in patients with nasopharyngeal carcinoma; **Colin Shing-Yat Yung et al. 2019;**
7. Upper body pain and functional disorders in patients with breast cancer; **Michael D Stubblefield et al 2014;**
8. Efficacy and toxicity of re-irradiation spine stereotactic body radiotherapy with respect to irradiation dose history ; **Kei Ito et al. 2014;**
9. Diagnosis and treatment of vertebral hemangiomas with neurologic deficit: a report

- of 29 cases and literature review; **Liang Jiang et al. 2014;**
10. A Simplified Diagnostic Classification Scheme of Chemotherapy-Induced Peripheral Neuropathy; **Han-Wei Huang et al. 2020;**
  11. En Bloc Resection of Primary Malignant Bone Tumor in the Cervical Spine Based on 3-Dimensional Printing Technology; **Jian-Ru Xiao et al. 2016;**
  12. C8-T1 Radiculopathy Due to an Intradural Extramedullary Metastasis of a Pancreatic Neuroendocrine Tumor: Case Report and Review of the Literature; **Santiago Cabezas-Camarero et al. 2016;**
  13. Multiple nerve root metastasis of breast carcinoma: a report of two cases; **Jing Zhang et al. 2021;**
  14. Cervical schwannoma with acute worsening and intratumoral hemorrhage; **Uma V Mahajan et al. 2021;**
  15. Primary dumbbell-shaped Ewing's sarcoma of the cervical vertebra in adults: Four case reports and literature review; **Qing Zhu et al. 2012;**
  16. Sarcomatoid malignant mesothelioma presenting with intramedullary spinal cord metastasis: a case report and literature review; **Junkoh Yamamoto et al. 2014;**
  17. Spinal Myeloid Sarcoma "Chloroma" Presenting as Cervical Radiculopathy: Case Report; **Xiaobang Hu et al. 2015;**
  18. The Importance of Surgery as Part of Multimodal Therapy in Rapid Progressive Primary Extraosseous Ewing Sarcoma of the Cervical Intra- and Epidural Space; **Richard Bostelmann et al 2016;**

Il processo di selezione degli studi è riportato nella Flowchart PRISMA (figura 1).



**Figura 1: Flow Chart di selezione degli studi**

### **3.2 ESTRAZIONE DEI DATI**

È stata fatta un'estrazione e una sintesi dei dati di ogni articolo nel tentativo di raggruppare e mettere in risalto i punti chiave di ognuno di essi (Tabella 2).

Autore, anno di pubblicazione	Patologia dei pazienti e sintomi associati	Esposizione e tipologia di trattamento	Valutazione ed Outcome	Risultati
<b>1 Yoon SY et al. 2018</b>	Pazienti con dolore neuropatico da cancro (NCP): plessopatia, radicolopatia e neuropatie periferiche	Chemioterapia, radioterapia, immunoterapia	I pazienti presentavano radicolopatia cervicale, plessopatie e neuropatie periferiche dopo il trattamento	Il dolore neuropatico da cancro (NCP) è causato da danni ai nervi attribuibili al cancro di per sé e/o trattamenti inclusi chemioterapia, radioterapia e chirurgia; la prevalenza è segnalata fino al 40%. Le eziologie di NCP includono diretta invasione nervosa o compressione nervosa da parte del cancro, tossicità neurale, chemioterapia, e radioterapia. La NCP è suddivisa in plessopatia, radicolopatia e neuropatie periferiche.
<b>2 Patrick Roth et al. 2021</b>	Pazienti con cancro	Anticorpi monoclonali che prendono di mira il recettore delle cellule immunitarie CTLA-4 e anticorpi bispecifici, che collegano i linfociti T direttamente alle cellule tumorali e al trasferimento	Complicazioni neurologiche che comprendevano radicolopatie, neuropatie, miopatie e sindromi miasteniche	L'immunoterapia è emersa come un potente approccio terapeutico in molte aree dell'oncologia clinica e dell'ematologia. Sono state riscontrate complicazioni

		adottivo dei linfociti T con cellule immunitarie ingegnerizzate per esprimere un recettore dell'antigene.		neurologiche associate all'uso di questi nuovi concetti immunoterapici. È fondamentale un attento monitoraggio clinico per i sintomi neurologici (radicolopatie, neuropatie periferiche) per riconoscere precocemente gli effetti collaterali dell'immunoterapia.
<b>3 Jonathan Sarezky et al. 2021</b>	Pazienti con cancro	Chemioterapia (suramina, talidomide, bortezomib e ixabepilone) e trattamento con immunoterapia tramite gli inibitori del checkpoint	Neuropatie periferiche, radicolopatie, sindrome di Guillain-Barre´	La neuropatia periferica provoca comunemente sintomi di dolore, intorpidimento e debolezza che possono essere debilitanti. La neuropatia può colpire i pazienti in tutti gli stadi della neoplasia, può essere un sintomo di presentazione, un effetto collaterale della terapia o una malattia persistente durante la remissione. La neuropatia indotta dalla chemioterapia è il tipo più

				comune di neuropatia osservata nei pazienti con cancro. Attualmente, non sono noti interventi per prevenire la neuropatia correlata a chemioterapia o agli inibitori del checkpoint immunitario.
<b>4 Nancy E Epstein et al. 2018</b>	Pazienti con meningiomi spinali	Intervento chirurgico e radioterapia.	Deficit neurologici dovuti al livello della compressione della radice nervosa che possono portare a radicolopatia. Radicolopatia e mielopatia indotta da radioterapia.	I meningiomi spinali si trovano più frequentemente nel torace, seguito dal rachide cervicale e lombare, e costituiscono circa il 40% di tutti i tumori spinali benigni. I sintomi e segni di radicolopatia e mielopatia, possono essere indotti anche dalla radioterapia e riflettono la posizione dei tumori.
<b>5 Philip J Chang et al. 2021</b>	Pazienti con tumore al seno	Intervento chirurgico al seno ed ai linfonodi, chemioterapia adiuvante	Radicolopatia cervicale	Ci sono una miriade di cause di dolore cronico in seguito al trattamento del cancro al seno e sono difficili da distinguere poiché possono verificarsi

				<p>in concomitanza tra loro. Spesso queste cause sono raggruppate e denominate uniformemente come sindrome del dolore post-mastectomia, che può essere problematico in quanto il problema di fondo non viene affrontato. In questi pazienti selezionati infatti il dolore era comparso in seguito al trattamento del tumore al seno.</p>
<p><b>6 Colin Shing-Yat Yung et al. 2019</b></p>	<p>674 pazienti con carcinoma nasofaringeo (NPC)</p>	<p>Trattamento con sola radioterapia e/o radioterapia più chemioterapia</p>	<p>Sono state registrate patologie del rachide cervicale sviluppate dopo la diagnosi di NPC tra cui spondilosi cervicale, stenosi spinale cervicale, radicolopatia cervicale, metastasi del rachide cervicale e osteomielite</p>	<p>Un totale di 54 casi (8,9%) ha sviluppato patologie del rachide cervicale. Di questi 54, 2 pazienti (0,3%) presentava radicolopatia cervicale come conseguenza del trattamento con radioterapia.</p>

<p><b>7 Michael D Stubblefield et al 2014</b></p>	<p>Pazienti con carcinoma mammario</p>	<p>Chemioterapia, radioterapia, intervento chirurgico</p>	<p>Patologie neuromuscolari quali: Cervical radiculopathy Leptomeningeal disease; Brachial plexopathy; Polyneuropathy; Chemotherapy-induced peripheral neuropathy; Diabetic peripheral neuropathy Mononeuropathy</p>	<p>La diagnosi di CIPN (neuropatia periferica indotta da chemioterapia) è relativamente semplice da diagnosticare in un paziente che è stato recentemente esposto a chemioterapia. Può manifestarsi radicolopatia asintomatica o subclinica in pazienti con cancro al seno quando viene somministrato un farmaco chemioterapico neurotossico.</p>
<p><b>8 Kei Ito et al. 2014</b></p>	<p>Pazienti con cancro che soddisfacevano questi criteri:</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Metastasi spinali diagnosticate tramite TAC o RM</li> <li>2. Lesione spinale trattata con SRBT (Radioterapia stereotassica corporea)</li> </ol>	<p>Radioterapia</p>	<p>Radicolopatia e mielopatia da radiazione</p>	<p>Mielopatia indotta da radiazioni, radicolopatia e fratture vertebrali da compressione sono state osservate in 4 pazienti. La radioterapia corporea stereotassica con re-irradiazione della colonna vertebrale ha ottenuto un buon controllo locale e un buon controllo del dolore, con ridotto rischio di mielopatia da radiazioni.</p>

<b>9 Liang Jiang et al. 2014</b>	29 pazienti con emangioma vertebrale aggressivo	Radioterapia in prima linea se deficit neurologico lieve, chirurgia se deficit grave.	-10 pazienti con Radicolopatia (3 cervicale) -1 Cauda equina -18 mielopatia	Nei VH aggressivi, la compressione dei tessuti molli era solitamente il motivo principale per il deficit neurologico. Le complicanze della radioterapia comprendono la radionecrosi, mielite indotta da radiazioni e malignità secondaria.
<b>10 Han-Wei Huang et al. 2020</b>	Studio di coorte prospettivo: pazienti presi dal reparto di oncologia e ginecologia clinica del National Cheng Kung University Hospital.	Chemioterapia adiuvante	Neuropatie periferiche acquisite dalla chemioterapia	Questo studio va a valutare il nervo mediano, ulnare e nervo surale. Sono state trovate delle latenze di questi nervi dovuti alla tossicità conseguente alla chemioterapia.
<b>11 Zhenhua Zhou et al. 2017</b>	3 uomini e 2 donne (età media di 47,2), che presentavano Condrosarcoma alla regione cervicale	Trattamento chirurgico tramite resezione in blocco con approccio anteroposteriore. Radioterapia adiuvante post-operatoria	Un paziente (Caso 3) aveva una radicolopatia transitoria significativa con paresi dopo	La resezione cervicale con blocco primario nei tumori ossei, sebbene sia tecnicamente impegnativo, è fattibile e sicuro ed è molto efficace per i tumori

			l'intervento.	cervicali.
<b>12 Santiago Cabezas-Camarero et al. 2016</b>	Paziente di 80 anni, con storia di cancro, ricoverato per cancro pancreas. Successivamente hanno notato una metastasi al livello cervicale che aveva invaso il forame intervertebrale di C8-T1.	Paziente trattato con terapia farmacologica e con radioterapia adiuvante per ridurre il dolore	Radicolopatia cervicale	La maggior parte delle compressioni maligne del midollo spinale sono dovute ad un'invasione dello spazio epidurale da una metastasi ossea vertebrale con una componente dei tessuti molli. La maggior parte dei casi è gestita con chirurgia e/o radioterapia con buon esito clinico. È giustificato un intervento locale aggressivo perché di solito ottiene un miglioramento neurologico e un sollievo sintomatico del paziente.
<b>13 Jing Zhang et al. 2021</b>	Paziente (54 aa) con metastasi da carcinoma mammario	Trattamento con radio-chemioterapia	Segni e sintomi di radicolopatia dovuto alla metastasi alla radice nervosa.	Sebbene molto raro, la metastasi del tumore al ganglio del nervo spinale della radice è stato segnalato più volte. Il decorso clinico è caratterizzato da un peggioramento dei sintomi

				radicolari.
<b>14 Uma V Mahajan et al. 2021</b>	Paziente di 53 anni con tumore spinale primario	Chirurgia e radioterapia	Radicolopatia cervicale, mielopatia	Viene riportato un paziente di 53 anni che si è presentato con uno schwannoma cervicale C6-C7 accompagnato da un'emorragia intratumorale che ha contribuito alla radicolopatia cervicale. A seguito di una laminectomia C5-C7, la porzione foraminale della lesione si è ripresentata 15 mesi dopo garantendo l'utilizzo della radioterapia focale. Purtroppo non si è a conoscenza se il paziente precedentemente avesse già eseguito trattamenti oncologici per capire se la radicolopatia cervicale potesse essere una conseguenza.

<b>15 Qing Zhu et al. 2012</b>	4 casi di pazienti che presentavano diagnosi di Sarcoma di Ewing	Chirurgia, chemioterapia e radioterapia	3 pazienti su 4 presentavano dolore cervicale e radicolopatia	In questo studio i pazienti presentavano radicolopatia cervicale alla diagnosi del tumore. Dopo i trattamenti oncologici la sintomatologia dolorosa era diminuita.
<b>16 Junkoh Yamamoto et al. 2014</b>	Paziente di 64 anni che presentava un mesotelioma maligno	Radioterapia inizialmente, chemioterapia più chirurgia successivamente	Pochi giorni dopo il trattamento il paziente presentava mancanza di forza alle estremità dell'arto superiore e radicolopatia cervicale	Il paziente dopo aver effettuato radioterapia aveva avuto dei benefici nei primi giorni, ma successivamente le sue condizioni cliniche sono peggiorate, manifestando anche radicolopatia cervicale. Per questo i medici hanno optato per un nuovo intervento associato a chemioterapia. Tuttavia il paziente è deceduto 5 mesi dopo.
<b>17 Xiaobang Hu et al. 2015</b>	Paziente di 43 anni che presentava dolore regione cervicale e dolore all'arto superiore destro. Dopo aver effettuato degli	Il paziente in questione è stato trattato inizialmente con una resezione chirurgica. Successivamente con radioterapia e chemioterapia.	Il paziente si presentava inizialmente come un paziente affetto da radicolopatia	Il paziente, che inizialmente presentava dolore al collo e alla spalla, aveva effettuato solamente un RX che mostrava delle

	<p>esami specifici, si è confermata la diagnosi di Sarcoma mieloide chiamato anche cloroma.</p>		<p>cervicale.</p>	<p>degenerazioni a livello del disco. Avendo effettuato anche RM, si è notata la massa tumorale e si è iniziato il ciclo di terapie antitumorali, le quali hanno avuto subito beneficio con il dolore del paziente.</p>
<p><b>18 Richard Bostelmann et al 2016</b></p>	<p>Uomo di 29 anni che presentava radicolopatia cervicale C7. Successivamente viene diagnosticato un sarcoma di Ewing extraosseo.</p>	<p>Chirurgia, radioterapia e chemioterapia adiuvante.</p>	<p>Il paziente si è presentato con una radicolopatia cervicale a livello di C7</p>	<p>Il paziente presentava sintomi neurologici dovuti al tumore. Dopo aver effettuato intervento chirurgico e chemioterapia associata a radioterapia, i sintomi erano diminuiti. Tuttavia, il sarcoma ha avuto delle recidive e il paziente, sebbene avesse risposto bene ai trattamenti oncologici, ha dovuto riprendere la chemioterapia e radioterapia. Nonostante i numerosi sforzi terapeutici la prognosi del sarcoma di Ewing è ancora infausta. La terapia si basa su un</p>

				concetto multimodale di chemio/radioterapia e chirurgia. Nei casi di sarcoma di Ewing primario con coinvolgimento spinale, il ruolo della chirurgia è importante per mantenere buona la funzione neurologica e la qualità della vita.
--	--	--	--	---

### **3.3 SINOSI DEI RISULTATI**

#### **3.3.1 End point**

Tutti gli studi inclusi hanno considerato la radicolopatia cervicale e i vari disturbi neurologici come outcome finale a seguito dei vari interventi terapeutici, tranne quelli di Richard Bostelmann e Qing Zhu et Al., che hanno incluso una popolazione di pazienti che presentavano radicolopatia cervicale già prima di effettuare trattamenti oncologici.

Infatti, in questi due studi, al paziente ancora non era stato diagnosticato il cancro, ma si era presentato all'attenzione del medico a causa del dolore che partiva dalla regione cervicale fino ad estendersi all'arto superiore.

Pertanto, sono state eseguite indagini più specifiche che poi hanno portato alla diagnosi di cancro.

Nella maggior parte degli studi quando veniva valutata la radicolopatia cervicale e veniva registrata dopo che i pazienti oncologici avevano iniziato radioterapia, chemioterapia e immunoterapia. In alcuni casi però, anche dopo intervento chirurgico per asportare il tumore, si erano registrate complicanze neurologiche come la radicolopatia.

In questi studi non viene descritto con quali test è stata fatta diagnosi di radicolopatia cervicale tuttavia la sintomatologia più comune della complicanza neurologica era il dolore.

Negli studi selezionati, la radicolopatia è stata inclusa tramite la diretta invasione nervosa o la compressione nervosa da parte del tumore ed a causa della tossicità neurale, della chemioterapia, della radioterapia e dell'immunoterapia.

Diverse sono invece le tipologie dei tumori nelle popolazioni prese in esame. Infatti, nei vari studi presi in considerazione, i pazienti differivano nelle caratteristiche del tumore che poteva essere primario o secondario e di diversa origine e localizzazione.

#### **3.3.2 Trattamenti oncologici**

Si mostra di seguito una tabella riassuntiva con gli approcci terapeutici utilizzati negli studi inclusi nel lavoro.

**Tabella 2: trattamenti oncologici**

<b>TRATTAMENTI ONCOLOGICI</b>				
<b>STUDI</b>	<b>CHEMIOTERAPIA</b>	<b>RADIOTERAPIA</b>	<b>IMMUNOTERAPIA</b>	<b>CHIRURGIA</b>
Yoon SY 2018	+	+	+	
Patrick Roth 2021			+	
Jonathan Sarezky 2021	+		+	
Nancy E Epstein 2018		+		+
Philip J Chang 2021	+			+
Colin Shing- Yat 2019	+	+		
Michael D Stubblefield 2014	+	+		+
Kei Ito 2014		+		
Liang Jiang 2014		+		
Han-Wei Huang 2020	+			
Jian-Ru Xiao 2016		+		+
Santiago Cabezas 2016		+		
Jing Zhang 2021	+	+		
Uma V Mahjan 2021		+		+
Qing Zhu 2012	+	+		+
Junkoh Yamamoto 2014	+	+		
Xiaobang Hu 2015	+	+		+
Richard Bostelmann 2016	+	+		+
<b>TOTALE</b>	<b>11</b>	<b>14</b>	<b>3</b>	<b>8</b>

## 4 DISCUSSIONE

La gestione del cancro è basata su trattamenti quali chemioterapia, radioterapia, immunoterapia ed anche la resezione chirurgica. Questi trattamenti, tuttavia, possono scatenare degli eventi avversi come il dolore neuropatico da cancro (NCP) tra cui si distinguono la plessopatia, radicolopatia e neuropatie periferiche. Le eziologie del NCP comprendono l'invasione diretta dei nervi o la compressione dei nervi da parte del cancro, e la tossicità neurale dovute a chemioterapia, radioterapia e immunoterapia.

Il dolore oncologico colpisce circa il 70% di quelli con malattia avanzata; oltre la metà soffre di dolore da moderato a severo [17]. L'intensità del dolore è spesso sottovalutata e l'eziologia è poco conosciuta. L'incapacità di identificare il meccanismo del dolore in gioco e la successiva gestione inappropriata è di particolare preoccupazione quando si trattano persone con dolore da cancro neuropatico; gli oppioidi da soli sono spesso inefficaci e l'aggiunta di analgesici adiuvanti è essenziale [18].

Per NCP si intende un dolore causato da un danno diretto al sistema nervoso. Un nervo può essere infiltrato o compresso da un tumore o strangolato da fibrosi [19]. Una volta danneggiato un nervo periferico, le fibre del dolore diventano anormalmente sensibili, innescando un dolore spontaneo che viene amplificato nel midollo spinale; anche uno stimolo minore come un tocco può scatenare dolore (allodinia). Il dolore può persistere per mesi o anni dopo che il tessuto danneggiato è guarito. In un tale contesto, il dolore non riflette più una lesione in corso ma, piuttosto, un malfunzionamento del sistema nervoso. Il NCP è un dolore nervoso (tipicamente correlato ai neuroni) caratterizzato da una sensazione di bruciore o di scarica elettrica; tuttavia, come nel caso della radicolopatia cervicale si manifesta come una diminuzione della sensibilità o una reale debolezza muscolare [20]. In ambito clinico, spesso coesistono sia i sintomi di ipersensibilità che quelli di iposensibilità. Il NCP è spesso una parte di una sindrome mista con altri tipi di dolore, incluso il dolore somatico o viscerale.

Nel 2012 è stata pubblicata un'ampia meta-analisi di oltre 10.000 pazienti dove hanno esplorato le eziologie dell'NCP. Il 64% della PCN è stato causato dal cancro di per sé e il 20% da trattamenti come la chemioterapia, la radioterapia e la chirurgia del cancro. In particolare, queste proporzioni differivano da quelle di tutto il dolore da cancro causato dal trattamento (solo il 10%), suggerendo che

una percentuale maggiore di NCP era causata dal trattamento o dai trattamenti.

Il dolore neuropatico da cancro è diviso in diverse categorie: plessopatia, radicolopatia, neuropatia periferica, neuropatia sensoriale paraneoplastica, metastasi leptomeningea, nevralgia cranica e radicolopatia dolorosa maligna [21,22,23].

La consapevolezza dei vari tipi di NCP migliora la diagnosi, il trattamento e gli esiti. Il dolore da cancro è spesso di natura mista o, se è puramente neuropatico, può essere uno dei numerosi dolori sperimentati. Il NCP causato dal tumore di per sé di solito coinvolge sia componenti nocicettive che neuropatiche e il dolore misto è il più comune, causato da trattamenti contro il cancro [24]. La maggior parte delle radicolpatie nei pazienti con cancro è causata dalla chemioterapia e dalla radioterapia [25]. Vari interventi chirurgici, come la mastectomia, la dissezione dei linfonodi del collo, la laparotomia e la toracotomia, causano dolore neuropatico. Occasionalmente, il NCP correlato alla chirurgia può diventare cronico, anche se migliora nel tempo.

La CIPN (neuropatia periferica indotta da chemioterapia) è un problema comune nei pazienti oncologici perché la sopravvivenza è stata significativamente prolungata dai progressi della chemioterapia; tuttavia, né il livello di consapevolezza della CIPN né la sua gestione sono adeguati.

La CIPN influisce sia sulla qualità della vita che sugli eventuali risultati a causa dei ritardi del trattamento, delle riduzioni della dose e dell'interruzione del farmaco [26]. Molti agenti chemioterapici possono causare la CIPN, di cui i più comuni sono gli agenti a base di platino (cisplatino, oxaliplatino e carboplatino); i taxani (taxol e docetaxel); e la vinca al kaloids (vincristina e vinorelbina) [27,28]. I sintomi vanno dal dolore post-trattamento precoce, come la sindrome del dolore acuto indotto da paclitaxel (P-APS) [29-31] e l'allodinia fredda dopo l'infusione di oxaliplatino, alla neuropatia sensoriale periferica cronica caratterizzata da formicolio, dolore e diminuzione della sensibilità [29-31]. La CIPN è solitamente un effetto collaterale cumulativo dose-dipendente che mostra una distribuzione a calza di guanti. I sintomi della CIPN includono perdita sensoriale, parestesia, disestesia e dolore, talvolta accompagnati da debolezza muscolare [27,32-34].

Gli studi inclusi in questa revisione sistematica, suggeriscono che ai pazienti

affetti da cancro che iniziano un protocollo di terapie antineoplastiche, quali chemioterapia, radioterapia e immunoterapia, esiste il rischio di sviluppare radicolopatia cervicale.

Questo è dovuto ai trattamenti oncologici che vanno ad invadere e/o a stressare il sistema nervoso periferico.

Negli studi selezionati abbiamo diversi esempi di come i trattamenti oncologici vadano a ledere il tessuto nervoso.

Ad esempio, nello studio di **Jonathan Sarezky et al. 2021** viene dichiarato che le neuropatie periferiche (PN), come la radicolopatia cervicale, è un effetto collaterale comune e debilitante di molti agenti chemioterapici.

La PN può limitare il dosaggio della chemioterapia e può continuare a gravare sui pazienti per anni dopo la sua interruzione. Questi farmaci possono indurre radicolopatia attraverso una varietà di meccanismi neurotossici che alla fine si traducono nell'induzione della neuroinfiammazione e nell'alterata eccitabilità dei neuroni periferici [35]. La PN indotta dalla chemioterapia è stata inizialmente implicata negli alcaloidi della vinca, in particolare nella vincristina. I pazienti che ricevono questa chemioterapia possono sviluppare una neuropatia dose-dipendente, prevalentemente sensoriale, manifestata da intorpidimento e parestesie dolorose alle mani e ai piedi. I sintomi generalmente migliorano dopo la sospensione del farmaco, sebbene in alcuni casi i sintomi neuropatici possano progredire o addirittura peggiorare [36]. I taxani, inclusi paclitaxel, docetaxel e cabazitaxel, sono una terza classe di chemioterapia associata a un'elevata prevalenza di PN, stimata tra l'11% e l'87%, con i tassi più alti osservati in paclitaxel [37]. In alcuni casi può verificarsi debolezza da neuropatia motoria o disfunzione autonoma [36]. Al fine di ridurre al minimo la gravità della PN indotta dalla chemioterapia, un importante intervento da considerare è la modifica della dose.

La radicolopatia può svilupparsi anche in associazione con la radioterapia, spesso presentandosi in modo ritardato da mesi ad anni dopo il completamento della radioterapia.

Nello studio di **Kei Ito et al. 2014**, invece, viene descritto come anche la radioterapia utilizzata ad alti dosaggi possa avere come eventi avversi radicolopatia e dolore neuropatico. I pazienti erano stati divisi in 4 gruppi ognuno con un dosaggio diverso della radioterapia. Alcuni pazienti con dosaggio intermedio, dopo aver effettuato dei cicli di radioterapia avevano avuto come

evento avverso radicolopatia cervicale.

Il rischio di neuropatia è dose-dipendente; i tassi di plessopatia brachiale indotta da radiazioni sono stati descritti al 66% quando associati a dosi più elevate di radiazioni utilizzate nel dosaggio moderno ma solo dall'1% al 2% quando associato a dosi più basse [38].

Anche nello studio di **Liang Jiang et al. 2014**, su 10 pazienti con emangioma vertebrale a cui era stata somministrata la sola radioterapia, 2 di essi hanno avuto una complicazione neurologica ed hanno avuto un peggioramento della radicolopatia cervicale. I ricercatori di questo studio hanno sostenuto che un intervento precoce può prevenire lo sviluppo del deficit neurologico [39]. La radioterapia è stata somministrata per cancellare gli emangiomi e controllare il dolore attraverso necrosi vascolare e/o un effetto antinfiammatorio. La radioterapia può non essere appropriata come unica modalità di gestione per i pazienti con grave e/o progressivo deficit neurologico [40,41]. Per le lesioni epidurali, la radiochirurgia spinale può fornire risultati migliori con meno complicazioni [42].

Infine per quanto riguarda l'immunoterapia si è visto che, grazie allo studio di **Patrick Roth et al. 2021**, gli inibitori del checkpoint immunitario (ICI) sono un gruppo di corpi monoclonali che mirano a ripristinare e potenziare l'attività antitumorale dei linfociti T citotossici. Agiscono interferendo con i segnali inibitori, che riducono l'attività dei linfociti T. Ciò può essere ottenuto bloccando i recettori delle cellule immunitarie espressi sulle cellule T o legandosi al rispettivo ligando, che è presente sulle cellule presentanti l'antigene o sulle cellule tumorali. L'efficacia terapeutica di questo concetto è stata dimostrata in molti studi clinici su vari tipi di cancro [43]. Già durante lo sviluppo clinico iniziale, sono stati osservati vari effetti avversi attribuiti alla somministrazione di ICI. Gli effetti collaterali potrebbero essere dovuti al superamento dell'attivazione dei linfociti T, gli esatti meccanismi fisiopatologici sottostanti rimangono solo parzialmente compresi [44]. Gli effetti collaterali associati all'ICI, spesso indicati come "eventi avversi immuno-correlati" (irAE), sono considerati una reazione infiammatoria promossa da diversi fattori [45].

Tra le complicanze neurologiche più frequentemente riportate dalla immunoterapia con ICI vi sono i sintomi clinici causati da una compromissione della radice nervosa e/o del nervo periferico. Sono stati osservati in pazienti trattati con CTLA-4 e antagonisti PD-1/ PD-L1 [46,47]. Lo spettro clinico delle

radicolopatie, delle neuropatie o della loro combinazione, cioè la poliradicoloneuropatia (indicata anche come sindrome di Guillain Barre), è caratterizzato da deficit sensoriali e/o motori che colpiscono tipicamente le estremità, areflessia e compromissione dei nervi cranici [48,49].

La durata del trattamento deve tenere conto della lunga emivita degli inibitori dei checkpoint immunitari e deve essere iniziata precocemente, poiché i sintomi possono essere rapidamente progressivi [50]. In alcuni casi può essere possibile ritentare un checkpoint immunitario negli inibitori dopo effetti collaterali neurologici; tuttavia, ciò richiede un'attenta analisi dei rischi rispetto ai benefici di tale operazione, con particolare considerazione dei rischi di un'ulteriore esacerbazione dei sintomi neurologici [51,52].

In linea di massima quindi, i trattamenti antineoplastici (più per quanto riguarda la chemioterapia e radioterapia rispetto all'immunoterapia) hanno un rischio di sviluppare nel paziente malato di cancro radicolopatia cervicale. Il riconoscimento precoce è importante, in modo da poter adottare misure per prevenire la progressione e il peggioramento dei sintomi neurologici e della disabilità. Attualmente, non sono noti interventi per prevenire la chemioterapia o la neuropatia correlata agli inibitori del checkpoint immunitario. Per quanto riguarda la radioterapia, invece, si è visto con *Kei Ito et al. 2014* che il dosaggio delle radiazioni può essere correlato all'insorgenza di un'eventuale radicolopatia.

#### **4.1 IMPLICAZIONI PER FUTURE RICERCHE**

Lo studio dei tumori e lo studio di come trattarli sono in continua evoluzione.

Allo stato attuale non è ancora possibile definire con certezza come poter prevenire la radicolopatia cervicale nei pazienti affetti da cancro che vengono sottoposti a trattamenti antineoplastici. Pertanto, alla luce del fatto che sono presenti ancora pochi studi in questo ambito, sarebbe interessante approfondire in maniera più esaustiva la correlazione effettiva tra i trattamenti oncologici e la radicolopatia, e sarebbe interessante capire anche se il dosaggio delle terapie, come nella radioterapia, sia un fattore importante nella manifestazione della radicolopatia cervicale.

## 5 CONCLUSIONI

Il NCP è il dolore causato da un danno diretto al sistema nervoso causato dal cancro di per sé, o da trattamenti contro il cancro che includono chemioterapia, radioterapia e chirurgia. Bruciore, formicolio, dolore lancinante e dolore simile a una scossa elettrica, diminuzione della sensibilità, alterazione dell'equilibrio e debolezza motoria sono spesso associati al NCP. La prevalenza del NCP è elevata (circa il 40% sia nei pazienti oncologici occidentali che in quelli coreani) e il NCP interferisce significativamente con le attività e la qualità della vita quotidiana. Il NCP compromette la qualità della vita più del puro dolore nocicettivo.

CIPN è una forma importante di NCP; taxani, alcaloidi della vinca e composti del platino causano la CIPN, a loro volta, innescando ritardi nel trattamento, riduzioni della dose e interruzione del farmaco. Sebbene la prevalenza di NCP (incluso CIPN) sia elevata, la gestione è inadeguata.

È essenziale una valutazione completa del paziente. Il NCP dovrebbe essere ricercato durante la valutazione iniziale, ad ogni follow-up ed ogni volta che si sviluppa nuovo dolore. Un'anamnesi approfondita, esami neurologici sofisticati e studi neurofisiologici obiettivi sono imperativi.

Le cause di neuropatia non correlate al cancro dovrebbero sempre essere considerate e studiate. La presentazione della neuropatia correlata alla neoplasia sottostante o dovuto agli effetti neurotossici dei trattamenti contro il cancro è variabile. Il riconoscimento precoce è importante in modo da poter adottare misure per prevenire la progressione e il peggioramento dei sintomi neurologici e della disabilità. Attualmente, non sono noti interventi per prevenire la chemioterapia correlata o la neuropatia correlata agli inibitori del checkpoint immunitario. Il trattamento dipende dal tipo e dalla causa della neuropatia e in genere consiste nella gestione del dolore neuropatico e in altre misure di supporto. In alcune circostanze, dovrebbe essere presa in considerazione la modifica o l'interruzione del trattamento antitumorale. Sono necessarie ulteriori ricerche per determinare come prevenire al meglio queste complicazioni neurologiche nei pazienti con cancro.

I medici dovrebbero essere consapevoli degli effetti neurotossici degli agenti chemioterapici e degli inibitori del checkpoint immunitario. I pazienti che ricevono questi trattamenti devono essere attentamente monitorati poiché, se si sviluppano sintomi significativi, possono essere indicate modifiche al trattamento o la sospensione della terapia.

## **5.1 FONTI DI FINANZIAMENTO E CONFLITTI D'INTERESSE**

Non sono stati ricevuti finanziamenti e non sono riportati conflitti di interesse.

## BIBLIOGRAFIA

1. Robinson J., Kothari M. Clinical Features and Diagnosis of Cervical Radiculopathy. [(accessed on 2 August 2021)]. Available online: <https://www.uptodate.com/>
2. Schoenfeld A.J., George A.A., Bader J.O., Caram P.M. Incidence and Epidemiology of Cervical Radiculopathy in the United States Military: 2000 to 2009. *J. Spinal Disord Tech.* 2012;25:17–22. doi: 10.1097/BSD.0b013e31820d77ea.
3. Iyer S., Kim H.J. Cervical Radiculopathy. *Curr. Rev. Musculoskelet. Med.* 2016;9:272–280. doi: 10.1007/s12178-016-9349-4.
4. Corey D.L., Comeau D. Cervical Radiculopathy. *Med. Clin. N. Am.* 2014;98:791–799. doi: 10.1016/j.mcna.2014.04.001.
5. Thoomes E.J., van Geest S., van der Windt D.A., Falla D., Verhagen A.P., Koes B.W., Thoomes-de Graaf M., Kuijper B., Scholten-Peeters W.G.M., Vleggeert-Lankamp C.L. Value of Physical Tests in Diagnosing Cervical Radiculopathy: A Systematic Review. *Spine J.* 2018;18:179–189. doi: 10.1016/j.spinee.2017.08.241
6. Woods B.I., Hilibrand A.S. Cervical Radiculopathy: Epidemiology, Etiology, Diagnosis, and Treatment. *J. Spinal Disord. Tech.* 2015;28:E251–E259. doi: 10.1097/BSD.0000000000000284.
7. Nardin R.A., Patel M.R., Gudas T.F., Rutkove S.B., Raynor E.M. Electromyography and Magnetic Resonance Imaging in the Evaluation of Radiculopathy. *Muscle Nerve.* 1999;22:151–155. doi: 10.1002/(SICI)1097-4598(199902)22:2<151::AID-MUS2>3.0.CO;2
8. Dillingham T.R., Annaswamy T.M., Plastaras C.T. Evaluation of Persons with Suspected Lumbosacral and Cervical Radiculopathy: Electrodiagnostic Assessment and Implications for Treatment and Outcomes (Part I) *Muscle Nerve.* 2020;62:462–473. doi: 10.1002/mus.26997
9. Seretny M, Currie GL, Sena ES, et al. Incidence, prevalence, and predictors of chemotherapy-induced peripheral neuropathy: a systematic review and meta-analysis
10. Sisignano M, Baron R, Scholich K, Geisslinger G. Mechanism-based treatment for chemotherapy-induced peripheral neuropathic pain. *Nat Rev Neurol* 2014;10:694-707.
11. Park SB, Goldstein D, Krishnan AV, et al. Chemotherapy-induced peripheral neurotoxicity: a critical analysis. *CA Cancer J Clin* 2013;63:419-437.
12. Griffith KA, Zhu S, Johantgen M, et al. Oxaliplatin-induced peripheral neuropathy and identification of unique severity groups in colorectal cancer. *J Pain Symptom Manage* 2017;54:701-706
13. Pachman DR, Qin R, Seisler DK, et al. Clinical course of oxaliplatin-induced neuropathy: results from the randomized phase III Trial N08CB (Alliance). *J Clin Oncol* 2015;33:3416-3422.

14. Ventzel L, Jensen AB, Jensen AR, Jensen TS, Finnerup NB. Chemotherapy-induced pain and neuropathy: a prospective study in patients treated with adjuvant oxaliplatin or docetaxel. *Pain* 2016;157:560-568
15. Li T, Timmins HC, Lazarus HM, et al. Peripheral neuropathy in hematologic malignancies- Past, present and future. *Blood Rev* 2020;43:100653
16. Yoon SY, Oh J. Neuropathic cancer pain: prevalence, pathophysiology, and management. *Korean J Intern Med.* 2018 Nov;33(6):1058-1069. doi: 10.3904/kjim.2018.162. Epub 2018 Jun 25. PMID: 29929349; PMCID: PMC6234399.
17. van den Beuken-van Everdingen MH, de Rijke JM, Kessels AG, Schouten HC, van Kleef M, Patijn J. Prevalenza del dolore nei pazienti con cancro: una revisione sistematica degli ultimi 40 anni. *Ann Oncol* 2007;18:1437-1449
18. Oldenmenger WH, Sillevs Smitt PA, van Dooren S, Stoter G, van der Rijt CC. Una revisione sistematica delle barriere che ostacolano un'adeguata gestione del dolore da cancro e gli interventi per ridurle: una valutazione critica. *Eur J Cancro* 2009;45:1370-1380
19. Nicholson B. Differential diagnosis: nociceptive and neuropathic pain. *Am J Manag Care* 2006;12(9 Suppl):S256-S262.
20. Treede RD, Jensen TS, Campbell JN, et al. Neuropathic pain: redefinition and a grading system for clinical and research purposes. *Neurology* 2008;70:1630-1635
21. Lema MJ, Foley KM, Hausheer FH. Types and epidemiology of cancer-related neuropathic pain: the intersection of cancer pain and neuropathic pain. *Oncologist* 2010;15 Suppl 2:3-8
22. Boland EG, Mulvey MR, Bennett MI. Classification of neuropathic pain in cancer patients. *Curr Opin Support Palliat Care* 2015;9:112-115
23. Fallon MT. Neuropathic pain in cancer. *Br J Anaesth* 2013;111:105-111.
24. Urch CE, Dickenson AH. Neuropathic pain in cancer. *Eur J Cancer* 2008;44:1091-1096.
25. Vecht CJ. Nociceptive nerve pain and neuropathic pain. *Pain* 1989;39:243-246.
26. 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;155:2461-2470.
27. Sisignano M, Baron R, Scholich K, Geisslinger G. Mechanism-based treatment for chemotherapy-induced peripheral neuropathic pain. *Nat Rev Neurol* 2014;10:694-707.
28. Park SB, Goldstein D, Krishnan AV, et al. Chemotherapy-induced peripheral neurotoxicity: a critical analysis. *CA Cancer J Clin* 2013;63:419-437.
29. Fernandes R, Mazzarello S, Majeed H, et al. Treatment of taxane acute pain syndrome (TAPS) in cancer patients receiving taxane-based chemotherapy: a systematic review. *Support Care Cancer* 2016;24:1583-1594.

30. Loprinzi CL, Reeves BN, Dakhil SR, et al. Natural history of paclitaxel-associated acute pain syndrome: prospective cohort study NCCTG N08C1. *J Clin Oncol* 2011;29:1472-1478.
31. Reeves BN, Dakhil SR, Sloan JA, et al. Further data supporting that paclitaxel-associated acute pain syndrome is associated with development of peripheral neuropathy: North Central Cancer Treatment Group trial N08C1. *Cancer* 2012;118:5171-5178.
32. Loprinzi CL, Maddocks-Christianson K, Wolf SL, et al. The paclitaxel acute pain syndrome: sensitization of nociceptors as the putative mechanism. *Cancer J* 2007;13:399-403.
33. Grisold W, Cavaletti G, Windebank AJ. Peripheral neuropathies from chemotherapeutics and targeted agents: diagnosis, treatment, and prevention. *Neuro Oncol* 2012;14 Suppl 4:iv45-iv54.
34. Rivera E, Cianfrocca M. Overview of neuropathy associated with taxanes for the treatment of metastatic breast cancer. *Cancer Chemother Pharmacol* 2015;75:659-670.
35. Zajackowska R, Kocot-Kepska M, Leppert W, et al. Mechanisms of chemotherapy-induced peripheral neuropathy. *Int J Mol Sci* 2019;20(6):1451.
36. Quasthoff S, Hartung HP. Chemotherapy-induced peripheral neuropathy. *J Neurol* 2002;249(1):9-17.
37. Banach M, Juranek JK, Zygulska AL. Chemotherapy-induced neuropathies—a growing problem for patients and health care providers. *Brain Behav* 2017; 7(1):e00558.
38. Delanian S, Lefaix JL, Pradat PF. Radiation-induced neuropathy in cancer survivors. *Radiother Oncol* 2012;105(3):273-82.
39. Doppman JL, Oldfield EH, Heiss JD. Symptomatic vertebral hemangiomas: treatment by means of direct intralesional injection of ethanol. *Radiology* 2000;214:341-8.
40. Yang ZY, Zhang LJ, Chen ZX, Hu HY. Hemangioma of the vertebral column. A report on twenty-three patients with special reference to functional recovery after radiation therapy. *Acta Radiol Oncol* 1985;24:129-32.
41. Dang L, Liu C, Yang SM, et al. Aggressive vertebral hemangioma of the thoracic spine without typical radiological appearance. *Eur Spine J* 2012;21:1994-9.
42. Sohn MJ, Lee DJ, Jeon SR, Khang SK. Spinal radiosurgical treatment for thoracic epidural cavernous hemangioma presenting as radiculomyelopathy: technical case report. *Neurosurgery* 2009;64: E1202-3.
43. Robert C. A decade of immune-checkpoint inhibitors in cancer therapy. *Nat Commun* 2020;11:3801.
44. Burke KP, Grebinoski S, Sharpe AH, Vignali DAA. Understanding adverse events of immunotherapy: A mechanistic perspective. *J Exp Med* 2021:218.
45. Harrison RA, Tummala S, de Groot J. Neurologic Toxicities of Cancer Immunotherapies: a Review. *Curr Neurol Neurosci Rep* 2020;20:27.

46. Wilgenhof S, Neyns B. Anti-CTLA-4 antibody-induced Guillain-Barre syndrome in a melanoma patient. *Ann Oncol* 2011;22:991–3.
47. Dubey D, David WS, Amato AA, Reynolds KL, Clement NF, Chute DF, et al. Varied phenotypes and management of immune checkpoint inhibitor-associated neuropathies. *Neurology* 2019;93:e1093–103.
48. Larkin J, Chmielowski B, Lao CD, Hodi FS, Sharfman W, Weber J, et al. Neurologic Serious Adverse Events Associated with Nivolumab Plus Ipilimumab or Nivolumab Alone in Advanced Melanoma, Including a Case Series of Encephalitis. *Oncologist* 2017;22:709–18.
49. Supakornnumporn S, Katirji B. Guillain-Barre Syndrome Triggered by Immune Checkpoint Inhibitors: A Case Report and Literature Review. *J Clin Neuromuscul Dis* 2017;19:80–3
50. Santomasso BD. Anticancer drugs and the nervous system. *Continuum (Minneapolis)* 2020;26(3):732–64.
51. Dubey DDW, David WS, Amato AA, et al. Varied phenotypes and management of immune checkpoint inhibitor-associated neuropathies. *Neurology* 2019;93(11): e1093–103.
52. Kolb NA, Trevino CR, Waheed W, et al. Neuromuscular complications of immune checkpoint inhibitor therapy. *Muscle Nerve* 2018;58:10–22

