

kom paklitaxelu je paravazácia, ktorá je charakterizovaná chemickou iritáciou s možným rozvojom chemickej nekrózy (4).

Epidemiológia a patofyziológia taxánmi-indukovanej polyneuropatie (TIPN)

Incidenca všetkých stupňov TIPN u pacientov liečených paklitaxelom varíruje od 57–83 %, z toho 2–33 % prípadov je závažných. Podobne aj u docetaxelu sú incidencie TIPN vysoko variabilné: celkovo 11–64 %, z toho 3–14 % závažných (5). V rámci porovnávania toxicity ukázali výsledky metaanalýzy nižšie percento výskytu senzorickej neuropatie grade III v skupine pacientov s paklitaxelom podávaným týždenne oproti skupine s paklitaxelom v trojtýždňovej administrácii (6). Štúdia fázy III porovnávala účinnosť a bezpečnosť docetaxelu 75 mg/m² à 3 týždne versus docetaxelu 35 mg/m² à týždeň po dobu 3 týždňov s následnou týždňovou pauzou u pacientov s metastatickým ochorením, ktorí boli predliečení jednou a viacerými líniami chemoterapie. Trojtýždňový režim vykazoval vyššiu celkovú mieru odpovede (36 vs. 20 %; *P* = NR), podobný medián prežívania bez progresie (5,7 vs. 5,5 mesiaca; *P* = NS) ako aj podobné celkové prežívania (18,3 vs. 18,6 mesiaca; *P* = NS), ale v porovnaní s týždňovým režimom aj vyššie percento neuropatie grade 3/4 (10 vs 5 %; *P* = NR) (7).

V štúdií fázy III u pacientok s metastatickým karcinómom prsníka, ktoré sprogredovali na antracyklínovom režime, bol z hľadiska neurotoxicity porovnávaný paklitaxel 175 mg/m² à 3 týždne versus docetaxel 100 mg/m² à 3 týždne. V skupine s docetaxelom bol sledovaný vyšší výskyt senzorickej neuropatie grade 3/4 (7 vs. 4 %; *P* = 0,08), neuromotorickej toxicity grade 3/4 a tiež celkového počtu pacientov s neurosenzoricou (64 vs. 59 %; *P* = NR) a neuromotorickou (28 vs. 13 %; *P* = NR) toxicitou všetkých stupňov (8).

Presný patomechanizmus TIPN nie je známy. Najširšie akceptovaná teória je založená na inhibícii tubulínovej depolymerizácie a excesívnej tvorbe atypických zhlukov mikrotubulov, ktoré sa hromadia v bunke a poškodzujú jej funkcie. Zmeny v cytoskelete narúšajú mitózu, čo je aj princípom protinádorového účinku taxánov. Intaktné mikrotubuly sú nevyhnutné pre axonálny transport a tým aj pre prežitie neurónu. Taxánmi navodená zvýšená stabilita axonálnych mikrotubulov môže viesť cez

poruchu mitochondriálnej funkcie a axonálneho transportu k strate integrity axónu, v horšom prípade k jeho degenerácii. Najzraniteľnejšou časťou podliehajúcou týmto zmenám sú periférne nervy, z čoho aj vyplýva typická klinická manifestácia TIPN (9, 10). Paklitaxel spôsobuje tiež zvýšenú senzitivitu na bolesť prostredníctvom zvýšenej expresie kanálov TRP (transient receptor potential channels). V experimentoch s vyradením génu pre receptory TRPV sa dosiahlo zlepšenie neuropatickej bolesti (11).

Klinický obraz TIPN

U pacientov, ktorí podstúpili terapiu taxánmi, boli pozorované dva typy periférnej neurotoxicity: akútne, často pri vysokodávkovej chemoterapii a krátkych infúziách, ktorá je prechodná, ale pre pacienta stresujúca, a subakútne toxicita, ktorá má tendenciu perzistovať. Cytostatikami navodená polyneuropatia patrí k najčastejším algickým syndrómom a podobne ako iné neuropatické bolesti môže a nemusí závisieť od rozličných stimulov.

Akútny algický syndróm sa pri paklitaxele a docetaxele objavuje až u 70% pacientov, najčastejšie 1–3 dni po chemoterapii v podobe difúznej myalgie alebo arthralgie s tendenciou spontánnej regresie do 1 týždňa (12, 13). TIPN má tendenciu byť progresívna a môže byť diagnostikovaná aj po vyliečení onkologického ochorenia. Pre taxány sú typické distálne symetrické parestézie až páľivé bolesti končatín, ktoré sú najskôr tranzientné a neskôr perzistentné, so spontánnym zlepšovaním sa mesiace až roky po ukončení terapie. Predilekčne je postihnutá plantárna oblasť nôh a končeky prstov na končatinách. Bežnými sú aj senzorické symptómy zahŕňajúce trpnutie a zníženú citlivosť na teplo a dotyk. Pre postihnutého pacienta sú obzvlášť nepríjemné ťažkosti pri bežných úkonoch vyžadujúcich jemnú motoriku. Ďalšie manifestácie v podobe postihnutia motorických alebo autonómnych nervových vlákien sa prejavujú skôr u pacientov s preexistujúcimi rizikovými faktormi alebo pri koadministrácii iného neurotoxického agens v kombinácii s taxánmi (predovšetkým platinových derivátov).

Závažnosť neuropatie je v úzkom vzťahu s jednotlivou ale aj kumulatívnou dávkou taxánov. Pri vysokých dávkach sa môže objaviť motorické

Tab. 1. Rôzne systémy kvantifikujúce chemoterapiou – indukovanú polyneuropatiu

Typ systému	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4
NCI – CTAE v5.0 Parestézia	mierne symptómy	mierne symptómy, limitácia inštrumentálnych ADŽ	závažné symptómy limitujúce sebestačnosť pacienta v ADŽ	-----
NCI – CTAE v5.0 Periférna motorická neuropatia	pacient asymptomatický, iba klinické alebo diagnostické pozorovania	mierne symptómy, limitácia inštrumentálnych ADŽ	závažné symptómy limitujúce sebestačnosť pacienta v ADŽ	život ohrozujúce následky, indikovaná urgentná intervencia
NCI – CTAE v5.0 Periférna senzorickej neuropatia	pacient asymptomatický	mierne symptómy, limitácia inštrumentálnych ADŽ	závažné symptómy limitujúce sebestačnosť pacienta v ADŽ	život ohrozujúce následky, indikovaná urgentná intervencia
ECOG	znížené HŠR, mierna parestézie, mierna obstipácia	absencia HŠR, závažné parestézie, závažná obstipácia, mierna slabosť	závažná senzorickej porucha, závažná bolesť periférnych nervov, obstipácia, závažná slabosť, dysfunkcia močového mechúra	slabosťou navodená sekundárna respiračná dysfunkcia, obstipácia vyžadujúca operáciu, paralýza pútajúca pacienta na lôžko/voziček
WHO	parestézie a/alebo znížené HŠR	závažné parestézie a/alebo mierna slabosť	nezniesiteľné parestézie a/alebo výrazná strata motorických funkcií	paralýza

ADŽ – aktivity denného života, HŠR – hlboké šlachové reflexy, CTCAE – Common Terminology Criteria for Adverse Events