

postihnutie a poruchy chôdze. Symptómy spojené so zmenami v autonómnych funkciách ako arytmie a ortostatická hypotenzia navodené paklitaxelom sú zriedkavé, ale musí sa im venovať osobitná pozornosť (14). The National Cancer Institute (NCI), ECOG a WHO kvantifikujú neuropatiu do 4 stupňov (Tab. 1). Napriek tomu, že TIPN je v pomerne vysokej miere reverzibilná, dlhodobé štúdie s rozsiahlym follow-upom odhalili významnú mieru perzistencie neuropatie, zvyčajne dobre tolerovanej (15).

Rizikové faktory a prediktory vzniku TIPN

Vo výskyte neuropatie existuje u pacientov liečených taxánmi výrazná interindividuálna variabilita, a to aj pri uniformných režimoch s identickým dávkovaním. Dôvody tejto odlišnosti sú známe len čiastočne a vhodné prediktívne biomarkery pre zvýšené riziko polyneuropatie neboli doteraz presne identifikované. Diagnostika a zhodnotenie symptómov TIPN v dennej praxi sú komplexné a často náročné. Práve preto by sa malo pred zahájením terapie taxánmi ku každému pacientovi pristupovať osobitne.

Medzi rizikové faktory súvisiace s liečbou patrí výška jednotlivých dávok taxánov a ich kumulatívna dávka. Neuropatiu rôzneho stupňa môžu vyvolať už dávky od 100–300 mg/m² pri paklitaxele a 75–100 mg/m² pri docetaxele (16). V randomizovanej štúdii fázy III bola u pacientov s metastatickým karcinómom prsníka stredná kumulatívna dávka vedúca k periférnej neurotoxite grade 2 pri docetaxele 371 mg/m² a pri paklitaxele 715 mg/m² (17).

Výskyt TIPN stúpa s počtom podaných cyklov chemoterapie a predpokladá sa tiež vyššia predispozícia u pacientov s preexistujúcou polyneuropatiou inej etiológie. Diabetes mellitus a vysoký vek sú nezávislými prediktívnymi faktormi. Pomerne zaujímavé je, že anamnéza autoimunitnej choroby bola asociovaná s nižším výskytom neuropatie (18).

Koadministrácia dvoch neurotoxických agens v onkológii je veľmi častým javom pri viacerých typoch malignít a pri podaní paklitaxelu s cisplatinou sa u väčšiny pacientov rozvinie periférna polyneuropatia. Efekt je pravdepodobne skôr synergický ako aditívny (19).

K významným prediktorom vzniku neuropatie patria génové polymorfizmy (SNP, single nucleotide polymorphisms), detegovateľné na molekulovej úrovni. Gény zapojené do metabolickej dráhy taxánov môžu značne ovplyvniť farmakokinetiku liečiva v organizme. Gén CYP3A4 kóduje oxidačný enzým katalyzujúci reakcie zahrnuté do metabolizmu liečiv. Polymorfizmy v géne CYP3A4 sú asociované s dvojnásobne častejším výskytom TIPN pri karcinóme prsníka (20). Génový produkt ABCB1 slúži ako väzbový proteín ATP pre aktívny transport látok. Bodový polymorfizmus C3435T (rs1045642) má dvojnásobne vyššie riziko vzniku neuropatie v porovnaní s genotypom TC, príp. CC. Analýza bola realizovaná na súbore 219 pacientok s karcinómom prsníka na adjuvantnej terapii taxánmi (21).

Taktiež dva bodové polymorfizmy v géne CYP2C8, ktoré značne znižujú metabolizovanie taxánových liečiv, sú spojené so signifikantnou pravdepodobnosťou vzniku neuropatií (22).

FGD4 gén sa podieľa na regulácii aktínového cytoskeletu a myelinizácii buniek a jeho polymorfizmy sú asociované s TIPN. Celogenómová asociačná štúdia bola realizovaná na európskej populácii v celkovom počte 859 pacientov (23). EPHA5 gén sa v organizme podieľa na vývinových procesoch v nervovom systéme a jeho polymorfizmus c. 2895G>A (rs7349638) by mohol byť vhodným biomarkerom na predikciu toxicity taxánovej liečby (20).

Prevenia a terapia TIPN

Napriek realizácii viacerých štúdií a testovaniu početných potenciálnych terapeutík sa doteraz nepodarilo etablovať ani jeden jednoznačne

Tab. 2. Prehľad niektorých štúdií zaoberajúcimi sa terapiou TIPN

Liečivo	Katégoria	Autor štúdie	Počet pacientov	Výsledok
Gabapentín	antikonvulzívum	Rao et al. (28)	115	žiadny benefit v porovnaní s placebom
Duloxetín	antidepresívum	Smith et al. (29)	231	redukcia neuropatickej bolesti v porovnaní s placebom
Amitriptylín	antidepresívum	Kautio et al. (30)	44	žiadny efekt v porovnaní s placebom
Lamotrigín	antiepileptikum	Rao et al. (31)	131	žiadny efekt v porovnaní s placebom
Topický 1% mentol	analgetikum	Fallon et al. (32)	51	zlepšenie bolesti u 82%, bez kontroly placebom
Topický BAK-PLO gél (baklofén, amitriptylín a ketamín)	analgetikum	Barton et al. (33)	101	trend k zlepšeniu sensorickej a motorickej neuropatie

28. Rao et al. Efficacy of gabapentin in the management of chemotherapy-induced peripheral neuropathy: a phase 3 randomized, double-blind, placebo-controlled, crossover trial (N00C3). *Cancer*. 2007; 110(9): 2110–2118.

29. Smith et al. Effect of duloxetine on pain, function, and quality of life among patients with chemotherapy-induced painful peripheral neuropathy: a randomized clinical trial. *JAMA*. 2013; 309(13): 1359–1367. doi: 10.1001/jama.2013.2813.

30. Kautio et al. Amitriptyline in the treatment of chemotherapy-induced neuropathic symptoms. *J Pain Symptom Manage*. 2008; 35(1): 31–39. Epub 2007 Nov 5.

31. Rao RD, Flynn PJ, Sloan JA, Wong GY, Novotny P, Johnson DB, Gross HM, Renno SI, Nashawaty M, Loprinzi CL (2008) Efficacy of lamotrigine in the management of chemotherapy-induced peripheral neuropathy: a phase 3 randomized, double-blind, placebo-controlled trial, N01C3. *Cancer* 112(12): 2802–2808. doi:10.1002/cncr.23482

32. Fallon MT, Storey DJ, Krishan A, et al. Cancer treatment-related neuropathic pain: proof of concept study with menthol—a TRPM8 agonist. *Support Care Cancer*. 2015; 23: 2769–2777.

33. Barton et al. A double-blind, placebo-controlled trial of a topical treatment for chemotherapy-induced peripheral neuropathy: NCCTG trial N06CA. *Support Care Cancer*. 2011; 19(6): 833–841.