

efektívny liek na prevenciu akútneho algického syndrómu asociovaného s taxánmi alebo dlhodobej TIPN. V rámci prevencie sa skúmal efekt celej škály nutraceutík, neuroprotektív a antioxidantov, ako sú vitamíny B a E, kyselina alfa-lipoová, glutamín, glutathion, L-karnitín, avšak s veľmi otáznym alebo negatívnym výsledkom štúdií (24). V randomizovanej, dvojito zaslepenej, placebom kontrolovanej štúdiu u pacientok s karcinómom prsníka počas adjuvantnej terapie bolo pri užívaní acetyl-L-karnitínu pozorované po 24 týždňoch zhoršenie chemoterapiou indukovanej polyneuropatie (CIPN). Jednalo sa o prvú štúdiu, ktorá dokázala, že výživový doplnok zhoršuje CIPN a pacienti by preto nemali užívať suplementy bez dokázanej účinnosti (25). Lokálne chladenie rúk a nôh počas administrácie paklitaxelu imponuje ako potenciálne vhodný prístup v prevencii TIPN – incidencia TIPN grade 2 alebo viac bola 5–9% vs. 20–32% v kontrolnej skupine (26).

Potenciálne efektívny preparát na samotnú liečbu TIPN by mal byť zameraný na určitú skupinu cytostatík v závislosti od mechanizmu ich toxicity bez narušenia ich protinádorového účinku. Cieľom liečby je zmiernenie pozitívnych senzitivných znakov a ťažkostí, akými sú parestézie a neuropatická bolesť. Súčasný prístup k zvládaniu neurotoxicity zahŕňa zmenu, respektíve modifikáciu chemoterapeutického režimu v zmysle redukcie dávky, trvania taxánovej infúzie a symptomatickej farmakologickej terapie. S výnimkou duloxetínu doteraz publikované štúdie jednoznačne nepreukázali významnú účinnosť štandardných liečiv, ktoré sú v súčasnej klinickej praxi etablované na terapiu neuropatie. Napriek rozporuplnosti štúdií a nedostatku dát je však možné niektoré z nich vzhľadom na limitované možnosti aktuálnej terapie aplikovať (Tab. 2). Na liečbu neuropatickej bolesti možno použiť opioidy, z ktorých je najvhodnejší oxycontin (27).

Americká asociácia pre klinickú onkológiu (ASCO) doteraz neodporúča predpisovanie iných terapeutík okrem duloxetínu. V rámci prevencie dokonca neodporúča žiadne liečivá. Duloxetín je duálny selektívny inhibítor spätného vychytávania serotonínu a noradrenalinu a okrem TIPN sa používa aj v terapii depresívneho syndrómu, stresovej inkontinencie a diabetickej polyneuropatie. Veľká multicentrická, dvojito zaslepená štúdia fázy III z roku 2014 so súborom 231 pacientov, ktorí dostávali taxánový alebo platinový režim bola randomizovaná do dvoch ramien – v prvej skupine dostávali pacienti duloxetín v dávke 30 mg denne 1. týždeň a 60 mg denne ďalšie 4 týždne oproti skupine s 5-týždňovým placebom. Výsledky štúdie ukázali, že celkovo 59 % pacientov uviedlo akékoľvek percentuálne zníženie bolesti v prvej skupine oproti 38 % v placebo skupine. Nepreukázala sa superiorita 120 mg dávky voči 60 mg dávke (34).

Mimoriadne zaujímavé výsledky priniesla randomizovaná, dvojito-zaslepená, placebom kontrolovaná štúdia s gangliozidom GM1 (monosialotetrahexosylgangliozid) u pacientok s karcinómom prsníka, ktorej výsledky boli publikované v januári 2020. GM1 ovplyvňuje mechanizmy plasticity a opravy neurónov a funguje ako neuroprotektívny faktor. Pre svoju rolu v reparačných mechanizmoch je GM1 súčasťou mnohých výskumov v oblasti neurodegeneratívnych ochorení. Do štúdie pod vedením Su et al. bolo zaradených 206 pacientok s karcinómom prsníka vo včasnom štádiu, u ktorých bolo v pláne podávanie chemoterapie na báze taxánov s follow-upom v trvaní viac ako jedného roka.

Pacientky boli randomizované do 2 skupín, kde dostávali buď GM1 alebo placebo. Primárnym cieľom bolo vyhodnotenie stavu pacientok po 4 cykloch chemoterapie podľa skórovacieho systému FACT-Ntx (Functional Assessment of Cancer Treatment), v podškále neurotoxicity. Sekundárny cieľ predstavoval vyhodnotenie neurotoxicity podľa systémov NCI-CTAE v4.0 a ECOG. V závere mala podľa hodnotiaceho systému FACT-Ntx skupina s GM1 lepšie výsledky ako skupina s placebom ($P < .001$). Podľa hodnotenia systému NCI-CTAE v4.0 mala periférna neurotoxicita grade 1 alebo vyššia štatisticky významne nižší výskyt v skupine s GM1 (14,3% vs. 100,0 %, $P < .001$). Okrem toho bol v skupine s GM1 pozorovaný nižší výskyt neurotoxicity grade 1 a vyššej aj podľa skórovacieho systému ECOG v podškále so senzoricou neuropatiou (26,4 % vs. 97,8 %, $P < .001$) a taktiež aj v podškále s motorickou neuropatiou (20,9 % vs 81,5 %, $P < .001$). Liečba pomocou GM1 teda viedla k zníženiu závažnosti TIPN po 4 cykloch chemoterapie na báze taxánov u pacientok s karcinómom prsníka (35).

Z nefarmakologických prístupov by sa v prevencii a liečbe TIPN mohlo ukázať ako účinné pravidelné cvičenie. Hoci v doteraz prebehnutých štúdiách je úroveň dôkazov nízka, nové údaje by mohli byť prínosné (36). Autori Stevinson et al. ukázali na súbore 259 pacientok s karcinómom ovária, že pacientky, ktoré po prekonaní ochorenia dodržiavali režim pravidelnej pohybovej aktivity, udávali priaznivejšie výsledky týkajúce sa periférnej polyneuropatie, únavy, spánku a psychosociálnej kvality života (37).

Zaujímavými boli tiež výsledky recentnej pilotnej štúdie z roku 2019 publikovanej v Journal of Clinical Oncology, kde v skupine 71 pacientov, ktorí dostávali neurotoxickú chemoterapiu, aplikovali štandardizovanú švédsku masážnu techniku na dolné končatiny. Pokles počtu pacientov s dlhodobou CIPN až do 6 týždňov po skončení terapie bol pozorovaný v skupine s intenzívnejším režimom (3 masáže za týždeň v trvaní jedného mesiaca). Na potvrdenie úlohy a efektivity onkologickej masáže pri CIPN bude nutná ešte ďalšia, rozsiahlejšia štúdia (38).

Ako v prevencii, tak aj v liečbe TIPN je potrebný ďalší rozsiahly výskum na väčších súboroch pacientov, s dlhodobým follow-upom a štandardizovaným vyhodnocovaním výsledkov. Na výročnom stretnutí Multinational Association of Supportive care in Cancer/International Society of Oral Oncology (MASCC/ISOO) v roku 2019 Dr. Loprinzi diskutoval o nových, na mechanizme pôsobenia založených prístupoch k liečbe (39). Ako príklad možno uviesť liečivá namierené na organické anión-transportujúce polypeptidy (organic anion transporting polypeptides, OATPs), ktoré sú využívané taxánmi na prestup cez bunkovú membránu. Organické polypeptidy transportujúce anión sú utilizované taxánmi. Preklinické štúdie ukázali, že transportom sprostredkované vychytávanie chemoterapie do dorzálnych koreňových ganglií spôsobuje senzorické poškodenie neurónov. U myši genetické alebo farmakologické vyradenie OATP1B2 v dorzálnych gangliách chránilo pred periférnou neuropatiou vyvolanou paklitaxelom, oxaliplatinou a vinkristínom. Skrining dostupných liečiv, ktoré by mohli u človeka blokať tieto transportéry ukázal, že sú nimi niektoré inhibítory tyrozínkináz. V súčasnosti prebieha intervenčná štúdia fázy Ib/II, ktorá hodnotí účinok nilotinibu u pacientok s karcinómom prsníka na liečbe paklitaxelom (40).