

## Záver

TIPN býva u mnohých onkologických pacientov závažným, neraz aj chronickým problémom, ktorý vedie k zníženej kvalite, príp. ohrozeniu života s rizikom poranení a pádov. V ostatnom období prešla problematika TIPN viacerými zmenami. Výrazný pokrok sa dosiahol v poznaní patogenetických mechanizmov pôsobenia taxánov na nervový systém. Detailnejšie preštudované sú najmä rizikové faktory TIPN a genetické polymorfizmy, ktoré sa na vzniku tohto ochorenia po liečbe taxánmi môžu podieľať. Avšak tieto poznatky sú v súčasnosti ešte stále limitované na to, aby sa implementovali do rutínnej klinickej praxe a v tejto oblasti prebieha ďalší výskum. Je zrejme, že u pacienta s predispozíciou k TIPN je potrebné starostlivo zvážiť nutnosť indikácie neurotoxickej chemo-terapie a prípadne selektovať menej toxický režim. So zvyšovaním sa počtu pacientov v dlhodobej kompletnej remisii sa nastolila otázka ako optimálne manažovať perzistujúce následky polyneuropatie. S pribúdajúcim počtom prežívajúcich onkologických pacientov a s predĺžovaním ich života sa čoraz väčšia pozornosť venuje nielen prechodnej, ale aj

perzistujúcej TIPN, ktorá môže sprevádzať pacienta aj niekoľko rokov. Spôsob, ako optimálne manažovať prechodnú aj dlhodobú neurotoxicitu taxánov je predmetom viacerých štúdií. Dnes máme k dispozícii viaceré navrhované farmakologické aj nefarmakologické postupy, ktoré v mnohých klinických štúdiách potvrdili zmiernenie symptómov TIPN. Z doteraz skúšaných preparátov sa podľa medicíny založenej na dôkazoch za najvhodnejší považuje duloxetín. Z hľadiska nastolenia stratégií a vhodných dizajnov štúdií, ktoré sa budú venovať prevencii a liečbe TIPN je nutné ďalšie upresnenie prediktívnych biomarkerov. Aj keď niektoré z predklinických štúdií na animálnych modeloch vyzerali sľubne, doteraz sa iba niekoľko poznatkov z nich prenieslo do klinického skúšania. Veríme, že predkladaný článok prispeje k lepšej orientácii v tejto stále aktuálnej a komplexnej problematike, s ktorou sa stretávajú nielen onkológovia, neurológovia, algeziológovia, ale aj internisti.

*Publikácia vznikla s čiastočnou podporou grantu*

*M SR VEGA 01/0610/18.*

## LITERATÚRA

- Rowinsky EK. The development and clinical utility of the taxane class of antimicrotubule chemotherapy agents. *Annu. Rev. Med.* 1997; 48: 353–374. Dostupné z DOI: <http://doi: 10.1146/annurev.med.48.1.353>.
- Gelderblom H, Verweij J, Nooter K, et al. The drawbacks and advantages of vehicle selection for drug formulation. *Eur J Cancer.* 2001; 37: 1590–1598. Dostupné z DOI: <http://doi: 10.1016/s0959-8049(01)00171-x>.
- Barilla R, Šálek T. Nanoparticulové technológie, nab-paclitaxel a nové možnosti v liečbe vybraných nádorových chorôb. *Onkológia (Bratisl.)*, 2014; 9(4): 253–256.
- Adam Z, Vorlíček J, Sedláčková Š. Přehled protinádorové farmakologické léčby. *Praktické Lékařství* 2005; 2: 76–80
- Rivera E, Cianfrocca M. Overview of neuropathy associated with taxanes for the treatment of metastatic breast cancer. *Cancer Chemother. Pharmacol.* 2015; 75: 659–670. Dostupné z DOI: <http://doi: 10.1007/s00280-014-2607-5>.
- Huang TC, Campbell TC. Comparison of weekly versus every 3 weeks paclitaxel in the treatment of advanced solid tumors: a meta-analysis. *Cancer Treat Rev.* 2012; 38 (6): 613–617. Dostupné z DOI: <http://doi:10.1016/j.ctrv.2011. 10. 008>.
- Rivera E, Mejia JA, Arun BK, Adinin RB, Walters RS, Brewster A, Broglio KR, Yin G, Esmali B, Hortobagyi GN, Valero V. Phase 3 study comparing the use of docetaxel on an every-3-week versus weekly schedule in the treatment of metastatic breast cancer. *Cancer.* 2008; 112: 1455–1461. Dostupné z DOI: <http://doi: 10.1002/cncr.23321>.
- Jones SE, Erban J, Overmoyer B, Budd GT, Hutchins L, Lower E, Laufman L, Sundaram S, Urba WJ, Pritchard KI, Mennel R, Richards D, Olsen S, Meyers ML, Ravdin PM. Randomized phase III study of docetaxel compared with paclitaxel in metastatic breast cancer. *J Clin Oncol.* 2005; 23: 5542–5551. Dostupné z DOI: <http://doi: 10.1200/JCO.2005. 02. 027>.
- Hagiwara H, Sunada Y. Mechanism of taxane neurotoxicity. *Breast Cancer.* 2004; 11(1): 82–85. Dostupné z DOI: <http://doi: 10.1007/bf02968008>.
- Cavaletti G, Cavalletti E, Montaguti P, Oggioni N, de Negri O, Tredici G. Effect on the peripheral nervous system of the short-term intravenous administration of paclitaxel in the rat. *Neurotoxicology* 1997; 18: 137–145.
- Addington J, Freimer M. Chemotherapy-induced peripheral neuropathy: an update on the current understanding. *F1000Res.* 2016; 5. pii: F1000 Faculty Rev-1466. Dostupné z DOI: <http://doi: 10.12688/f1000research.8053.1>.
- Loprinzi, CL, Reeves BN, Dakhil SR, Sloan JA, Wolf SL, Burger KN, Kamal A, Le-Lindqwister NA, Soori GS, Jasloski AJ et al. Natural history of paclitaxel-associated acute pain syndrome: Prospective cohort study NCTG N08C1. *J. Clin. Oncol.* 2011; 29: 1472–1478. Dostupné z DOI: <http://doi: 10.1200/JCO.2010. 33. 0308 >.
- Tofthagen C, McAllister RD, Visovsky C. Peripheral neuropathy caused by paclitaxel and docetaxel: An evaluation and comparison of symptoms. *J. Adv. Pract. Oncol.* 2013; 4: 204–215.
- Jerian SM, Sarosy GA, Link CJ, Fingert HJ, Reed E, Kohn EC. Incapacitating autonomic neuropathy precipitated by taxol. *Gynecol. Oncol.* 1993; 51: 277–280. Dostupné z DOI: <http://doi: 10.1006/gyno.1993.1287>.
- Hershman DL, Weimer LH, Wang A, Kranwinkel G, Brafman L, Fuentes D, Awad D, Crew KD. Association between patient reported outcomes and quantitative sensory tests for measuring long-term neurotoxicity in breast cancer survivors treated with adjuvant paclitaxel chemotherapy. *Breast Cancer Res. Treat.* 2011; 125: 767–774. Dostupné z DOI: <http://doi: 10.1007/s10549-010-1278-0>.
- Stubblefield MD, Burstein HJ, Burton AW, Custodio CM, Deng GE, Ho M, Junck L, Morris GS, Paice JA, Tummala S, et al. NCCN task force report: Management of neuropathy in cancer. *J. Natl. Compr. Cancer Netw.* 2009; 7 (suppl. 5), S1–S26. Dostupné z DOI: <http://doi: 10.6004/jnccn.2009.0078>.
- Jones SE, Erban J, Overmoyer B, Budd GT, Hutchins L, Lower E, Laufman L, Sundaram S, Urba WJ, Pritchard KI, et al. Randomized phase III study of docetaxel compared with paclitaxel in metastatic breast cancer. *J. Clin. Oncol.* 2005; 23: 5542–5551. Dostupné z DOI: <http://doi: 10.1200/JCO.2005. 02. 027>.
- Hershman DL, Till C, Wright JD, Awad D, Ramsey SD, Barlow WE, Minasian LM, Unger J. Comorbidities and Risk of Chemotherapy-Induced Peripheral Neuropathy Among Participants 65 Years or Older in Southwest Oncology Group Clinical Trials. *J Clin Oncol.* 2016; 34(25): 3014–3022. Dostupné z DOI: <http://doi: 10.1200/JCO.2015. 66. 2346>.
- Hilkens PH, Verweij J, Vecht CJ, Stoter G, van den Bent MJ. Clinical characteristics of severe peripheral neuropathy induced by docetaxel (Taxotere). *Ann. Oncol.* 1997; 8: 187–190. Dostupné z DOI: <http://doi: 10.1023/a:1008245400251>.
- Lee JS, Cheong HS, Kim LH, Kim JO, Seo DW, Kim YH, Chung MW, Han SY, Shin HD: Screening of Genetic Polymorphisms of CYP3A4 and CYP3A5 Genes. *17(6): 479–484, 2013.* Dostupné z DOI: <http://doi: 10.4196/kjpp.2013. 17. 6.479 >.
- Kus T, Aktasi G, Kalender ME, Demiryurek AT, Ulasli M, Oztuzcu S, Sevinc A, Kul A, Camci C. Polymorphism of CYP3A4 and ABCB1 genes increase the risk of neuropathy in breast cancer patients treated with paclitaxel and docetaxel. *9: 5073–5080, 2016.* Dostupné z DOI: <http://doi: 10.2147/OTT.S106574 >.
- Lam SW, Frederiks CN, Straaten T, Honkoop AH, Guchelaar HJ, Boven E: Genotypes of CYP2C8 and FGD4 and their association with peripheral neuropathy or early dose reduction in paclitaxel-treated breast cancer patients. *British Journal of Cancer.* 115: 1335–1342, 2016. Dostupné z DOI: <http://doi: 10.1038/bjc.2016.326>.
- Baldwin RM, Owzar K, Zembtzu H, Chhibber A, Kubo M, Jiang C, Watson D, Eclow RJ, Mefford J, McLeod HL, Friedman PN, Hudis CA, Winer EP, Jorgensen EM, Witte JS, Shulman LN, Nakamura Y, Ratain MJ, Kroetz DL: A Genome-Wide Association Study Identifies Novel Loci for Paclitaxel-Induced Sensory Peripheral Neuropathy in CALGB 40101. *18(18): 5099–5109, 2012.* Dostupné z DOI: <http://doi: 10.1158/1078-0432.CCR-12-1590>.
- Schloss JM, Colosimo M, Airey C, Masci PP, Linnane A.W., Vitetta L. Nutraceuticals and chemotherapy induced peripheral neuropathy (CIPN): a systematic review. *Clin Nutr.* 2013; 32(6): 888–893. doi: 10.1016/j.clnu.2013. 04. 007. Epub 2013 Apr 13. Dostupné z DOI: <http://doi: 10.1016/j.clnu.2013. 04. 007>.
- Hershman DL, Unger JM, Crew KD, Minasian LM, Awad D, Moinpour CM, Hansen L, Lew DL, Greenlee H, Fehrenbacher L, Wade JL 3rd, Wong SF, Hortobagyi GN, Meyskens FL, Albain KS. Randomized Double-Blind Placebo-Controlled Trial of Acetyl-L-Carnitine for the Prevention of Taxane-Induced Neuropathy in Women Undergoing Adjuvant Breast Cancer Therapy. *J Clin Oncol.* 2013; 31(20): 2627–2633. Dostupné z DOI: <http://doi: 10.1200/JCO.2012. 44. 8738>.
- Sato J, Mori M, Nihei S, et al. The effectiveness of regional cooling for paclitaxel-induced peripheral neuropathy. *J Pharm Health Care Sci.* 2016; 2: 33. DOI: <http://doi: 10.1186/s40780-016-0067-2>.
- Bednařík J, Ambler Z, Opavský J, Keller O, Rokyta R, Mazanec R, Lejčko J, Kozák J, Suchý M, Pátá M, Kožený M. Klinický standard pro farmakoterapii neuropatické bolesti. *Cesk Slov Neurol N* 2012; 75/108(1): 93–101.