

# Polyneuropatie indukovaná chemoterapií

MUDr. Jana Raputová<sup>1,2</sup>, MUDr. Eva Vlčková, Ph.D.<sup>1,2</sup>, MUDr. Lenka Šmardová<sup>3</sup>, MUDr. Aneta Rajdová<sup>1,2</sup>, doc. MUDr. Andrea Janíková, Ph.D.<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Neurologická klinika Lékařské fakulty Masarykovy univerzity a Fakultní nemocnice Brno

<sup>2</sup>CEITEC – Středoevropský technologický institut, Masarykova univerzita, Brno

<sup>3</sup>Interní hematologická a onkologická klinika FN Brno a Lékařské fakulty Masarykovy univerzity Brno

Polyneuropatie indukovaná chemoterapií (CIPN) patří k častým nežádoucím účinkům protinádorové léčby, významně narušujícím denní a sociální aktivity pacienta. Jejím podkladem je axonální poškození silných a/nebo tenkých nervových vláken a to dle příslušného preparátu senzitivních, autonomních či motorických. Mezi neurotoxická cytostatika patří zejména platinové deriváty, taxany, vinca-alkaloidy, poškození nervů mohou ale také působit biologika: inhibitory proteazomového komplexu a thalidomid. Většina CIPN je alespoň částečně reverzibilních, některé léky (např. thalidomid) však mohou nervová vlákna poškodit nenávratně. Rozvoji neuropatie lze předcházet správnou indikací neurotoxické chemoterapie se zohledněním preexistující polyneuropatie a jejích rizikových faktorů. Stav periferního nervového systému je během protinádorové terapie nutné monitorovat a při výskytu relevantních klinických symptomů redukovat dávku či změnit aplikované léčivo.

**Klíčová slova:** polyneuropatie, protinádorová terapie, platinové deriváty, taxany, vinca, alkaloidy, inhibitory proteazomu.

## Chemotherapy-induced polyneuropathy

Chemotherapy-induced polyneuropathy belongs to frequent adverse effects of anticancer chemotherapy with a significant negative influence on patients' daily living and social activities. Neuropathy is axonal, affects large and/or small nerve fibers (based on particular drug) and causes sensory, motor and/or autonomic symptoms and signs. The most important neurotoxic agents are platinum derivatives, taxoids, vinca alkaloids, thalidomide and proteasome inhibitors. CIPN is usually at least partly reversible, however, some drugs can damage nerve fibres irreversibly, e.g. thalidomid. CIPN prevention is mainly based on appropriate indication of neurotoxic drugs considering preexisting polyneuropathy and its risk factors. If the polyneuropathy occurs during the anticancer treatment, dose reduction or change of anticancer treatment can prevent further worsening of the peripheral nerve impairment.

**Key words:** polyneuropathies, antineoplastic agents, cisplatin, taxoids, vinca alkaloids, proteasome inhibitors.

## Úvod

Polyneuropatie indukovaná protinádorovou chemoterapií (chemotherapy-induced peripheral neuropathy, CIPN) je zřejmě nejčastějším typem lékově indukované toxické polyneuropatie.

U onkologicky léčených pacientů představuje polyneuropatie druhý nejčastější nežádoucí účinek protinádorové terapie (po hematologických komplikacích) (Windebank et Grisold 2008; Seretny et al., 2014; Cavaletti et al., 2015). Zároveň jde z pohledu pacientů o jeden z nej-

závažnějších nežádoucích účinků onkologické léčby: polyneuropatie významně snižuje kvalitu života onkologicky nemocných (dokonce i po úspěšném ukončení terapie a dosažení remise nádorového onemocnění), limituje jejich běžné denní aktivity, může narušovat spánek a přispívat k rozvoji deprese (Cavaletti et al., 2015). Výskyt polyneuropatie navíc ovlivňuje vlastní onkologickou léčbu: u části pacientů je v souvislosti s rozvojem neuropatie nutná redukce dávky podávané léčby, nebo dokonce změna

užívaného preparátu či celého léčebného režimu (Seretny et al., 2014).

## Výskyt CIPN

Různé protinádorové léky vykazují různou míru neurotoxického působení. Mezi preparáty, nejčastěji vyvolávající poškození periferních nervů, patří platinové deriváty, taxany, vinca-alkaloidy, thalidomid a proteazomové inhibitory (zejména bortezomib). Riziko rozvoje neuropatie závisí také na dávce příslušného protinádorové-



KORESPONDENČNÍ ADRESA AUTORA:

MUDr. Eva Vlčková, Ph.D., evlckova@email.cz

Neurologická klinika FN Brno, Jihlavská 20, 625 00 Brno

Cit. zkr: Neurol. praxi 2017; 18(1): 25–31

Článek přijat redakcí: 5. 11. 2016

Článek přijat k publikaci: 14. 12. 2016

Tab. 1. Přehled protinádorových léků nejčastěji asociovaných s rozvojem CIPN

Léková skupina	Nejčastější indikace použití	Používané preparáty podle míry neurotoxického působení	Kumulativní dávka, zvyšující významné riziko neurotoxicity	Vlákna postižená při chronické symetrické PNP	Specifické charakteristiky	Mechanismus působení
Platinové deriváty	Solidní tumory (plicní, gynekologické, kolorektální, seminomy)	cisplatina > oxaliplatina > carboplatina > lipoplatina	250–350 mg/m <sup>2</sup> 500–600 mg/m <sup>2</sup>	S >> M SFN ≈ LFN	Coasting Méně často asymetrické či fokální formy Poruchy sluchu (postižení vláskových buněk kochley) Výjimečně akutní reverzibilní symptomy (oxaliplatin)	Interakce s DNA (buněčnou i mitochondriální) U akutní toxicity: oxalátem navozená dysfunkce Na <sup>+</sup> kanálů
Vínca alkaloidy	Lymfomy (Hodgkinské, non-Hodgkinské)	vinorelbin >vinorelbin vindesin vinflunin	Začátek při 3–4 mg/m <sup>2</sup> Akcentace při 6–8 mg/m <sup>2</sup>	S > M (až při vyšší dávce) SFN ≈ LFN Často A (obstipace až ileus)	Většinou reverzibilní (do 3 měsíců), z 25 % symptomy trvají	Blokáda polymerace mikrotubulů = narušení axonálního transportu
Taxany	Solidní tumory (ovaria, plic, prsní)	paclitaxel > docetaxel	1 000 mg/m <sup>2</sup> 400 mg/m <sup>2</sup> (těžké formy PNP nad 1 500 mg/m <sup>2</sup> )	S >> M (až při vyšší dávce) SFN ≈ LFN	Pálivé bolesti + nejistota při chůzi Výjimečně prox. Slabost Vše většinou reverzibilní během 3–6 měsíců	Porucha depolymerace mikrotubulů = narušení axonálního transportu
Inhibitory proteazomu	Mnohočetný myelom	bortezomib > carfilzomib	30 mg/m <sup>2</sup>	S + A SFN >> LFN	Při opakování terapie PNP až v 75 % Často posturální hypotenze Symptomy reverzibilní, u 64 %	Narušení degradace nepotřebných a poškozených proteinů v buňce
Thalidomid a další inhibitory VEGF	Mnohočetný myelom, akutní myelo. leukémie	thalidomid > lenalidomid	20 mg/m <sup>2</sup> (těžké formy nad 50 mg/m <sup>2</sup> )	S + A SFN > LFN	Symptomy plně reverzibilní, jen u 25 % Často obstipace	Inhibice vaskulárního endotelálního růstového faktoru (VEGF)

Vysvětlění zkratk použitých v tabulce: VEGF – vaskulární endotelální růstový faktor; SFN – neuropatie tenkých vláken Small Fiber Neuropathy; LFN – neuropatie silných vláken Large Fiber Neuropathy; PNP – polyneuropatie (PolyNeuropathy); S – senzitivní vlákna (Sensory); M – motorická vlákna (Motor); A – autonomní vlákna (Autonomic); DNA – deoxyribonukleová kyselina (Deoxyribonucleic Acid)

ho léku (i když např. oxaliplatin a taxany mohou vyvolat také akutní, na dávce nezávislé neurotoxické komplikace) a na době od aplikace léčby (Grisold et al., 2012). U většiny protinádorových léků dochází po ukončení terapie k postupné regresi klinické symptomatiky: podle recentních metaanalýz je prevalence symptomatické neuropatie přibližně 68,1 % (rozmezí 57,7–78,4 %) v prvním měsíci od ukončení chemoterapie, 60,0 % (rozmezí 36,4–81,6 %) po třetím měsíci a 30,0 % (rozmezí 6,4 – 53,5 %) po více než šesti měsících od ukončené léčby (Seretny et al., 2014). Přestože u významné části symptomatických pacientů dochází po čase k regresi až úplnému vymizení klinických potíží, u některých jedinců mohou symptomy naopak dlouhodobě přetrvávat (např. po léčbě thalidomidem či oxaliplatinou udává dlouhodobé potíže až 35 % pacientů) (Grisold et al., 2012), nebo dokonce narůstat i po ukončení onkologické léčby. Vznik či progresse periferní neurogenní léze po ukončení chemoterapie se označuje jako „coasting efekt“, známý např. u cisplatin či oxaliplatin. Polyneuropatie může u těchto preparátů progredovat po dobu několika (nejčastěji 2–6) měsíců od ukončení onkologické léčby, a to navzdory skutečnosti, že platinové deriváty jsou z cirkulace kompletně odstraněny během 96 hodin (Windebank et Grisold, 2008; Grisold et al., 2012).

## Rizikové faktory CIPN

Riziko rozvoje vzniku polyneuropatie a její závažnost významně zvyšuje preexistující polyneuropatie jiné etiologie nebo přítomnost jejích rizikových faktorů (diabetes mellitus, dyslipidémie, thyreopatie, aplikace neurotoxické chemoterapie v anamnéze, chronický abúzus etanolu apod.) (Grisold et al., 2012). U části onkologických pacientů může být polyneuropatie preexistující před začátkem protinádorové léčby komplikací základního onkologického onemocnění či součástí jeho klinické prezentace (typickým příkladem je mnohočetný myelom).

Dalším rizikovým faktorem rozvoje CIPN je věk pacienta v době aplikace chemoterapie, a to v důsledku fyziologické věkově podmíněné ztráty počtu axonů v periferních nervech. Ve vyšších věkových skupinách tedy stoupá prevalence polyneuropatie (Grisold et al., 2012).

Predispozice pro rozvoj toxicity příslušného léku, používaného v rámci protinádorové chemoterapie, je nepochybně do značné míry podmíněná geneticky. V posledních letech výrazně narůstá počet prací prokazujících asociaci různých polymorfizmů (v genech zapojených do farmakokinetiky či farmakodynamiky daného léčiva) s rozvojem nežádoucích účinků protinádorových léčiv. Poměrně detailně je dokumentován např. vliv genetické predispozice na toxicitu taxanů (Frederiks et al., 2015). Jedná se o velmi slibnou oblast, protože potvrzení významu konkrétních polymorfizmů by mohlo být podkladem pro cílenější volbu vhodného chemoterapeutika pro příslušného pacienta, a tedy lepší individualizaci léčby.

## Charakter neurogenního postižení

Podobně jako jiné toxické polyneuropatie je i polyneuropatie indukovaná chemoterapií nejčastěji axonální, protože vzniká přímým toxickým vlivem podávaných léků na neuron či jeho axon a axonální transport (Ambler et Bednařík, 2010; Windebank et Grisold, 2008;

**Tab. 2.** Sumarizace metod používaných pro hodnocení funkce jednotlivých typů nervových vláken

TYP VLÁKEN	KLINICKÁ FUKCE	ZPŮSOB TESTOVÁNÍ		
		Klinické testy	QST	Laboratorní testy
Aa (motorické)	Motorické funkce (hybnost, svalová síla)	Svalový test (s využitím MRC škály)		Kondukční studie motorických nervů, jehlová elektromyografie
Aβ (senzitivní)	Dotyk	Smotek vaty, štětec	Von-Freyova filamenta	Kondukční studie senzitivních nervů, SEP
	Vibrace	Kalibrovaná ladička	Vibrometrie	
Aδ (senzitivní)	Ostrá bodavá bolest	Neuropen, špendlík	Kalibrované špendlíky	LEPs, CHEPs, PREPs
	Chlad	Tip-therm, zkumavky	TTT (chlad)	
C (senzitivní a autonomní)	Bolest (pálení)		TTT (tepelná a chladová bolest)	Kožní biopsie, korneální konfokální mikroskopie
	Teplo	Zkumavky	TTT (teplo)	
	Autonomní funkce	Orientační test reakce na postavení		
				SSR, QSART, Sudoscan, HRV, SAHRV, tilt-table test
				Pudendální SEP

Modifikováno z Cruccu G, Sommer C, Anand P, Attal N, Baron R, Garcia-Larrea L, Haanpaa M, Jensen TS, Serra J, Treede RD. EFNS guidelines on neuropathic pain assessment: revised 2009. Eur J Neurol 2010; 17: 1010–1018.

CHEPs – evokované potenciály vyvolané kontaktním teplem (Contact-Heat Evoked Potentials); HRV – vyšetření variability srdeční frekvence (Heart rate variability); LEPs – laserem evokované potenciály (Laser Evoked Potentials); MRC – manuální svalový test (podle doporučení Medical Research Council); PREPs – algické potenciály, evokované povrchovou elektrickou stimulací (Pain-Related Evoked Potentials) (Lefaucher et al., 2012); QSART – kvantitativní potní test (Quantitative Sudomotor Axon Reflex Test); QST – kvantitativní testování senzitivity (Quantitative Sensory Testing); SAHRV – spektrální analýza variability srdeční frekvence (Spectral Analysis of Heart Rate Variability); SSR – sympatická kožní odpověď (Sympathetic Skin Response); SEP – somatosenzitivní evokované potenciály (Somatosensory Evoked Potentials); TTT – testování termického prahu (Thermal Threshold Testing)

**Tab. 3.** Škála využívaná pro hodnocení tíže periferní neuropatie podle Common Toxicity Criteria National Cancer Institute (Morawska et al., 2015)

Stupeň: Senzitivní neuropatie	Motorická neuropatie
1. Asymptomatická Ztráta šlachookosticových reflexů Parestézie, neinterferující s funkcí	Asymptomatická Slabost jen při klinickém vyšetření
2. Senzitivní poruchy či parestezie interferující s funkcí, ale ne s ADL	Symptomatická slabost interferující s funkcí, ale ne s ADL
3. Senzitivní poruchy či parestezie interferující s ADL	Slabost interferující s ADL (chůze s oporou hole či jiné osoby)
4. Disabilizující senzitivní poruchy	Život ohrožující, disabilizující slabost

ADL – activities of daily living – běžné denní aktivity

Grisold et al., 2012). Postiženy mohou být motorické nervy, silná či tenká nervová vlákna senzitivních nervů (Krøigård et al., 2014), a rovněž nervy autonomní (Nahman-Averbuch et al., 2014; Adam et al., 2011). Míra postižení jednotlivých typů nervových vláken se u různých preparátů liší (tabulka 1), což je také podkladem variabilní klinické manifestace neuropatie (tabulka 1, 2).

## Klinická manifestace

Klinické projevy CIPN jsou podobné jako u jiných typů polyneuropatií. Ve většině případů se jedná o symetrické postižení respektující tzv. length-dependent pattern (tedy vzorec postižení „v závislosti na délce nervových vláken“ s iniciálním a často dominujícím postižením nejdelších nervových vláken a s tím souvisejícím výskytem symptomů především na akrech či distálních částech dolních a méně často i horních končetin). Vzácně se u některých pacientů mohou vyskytnout mononeuropatie či např. postižení kraniálních nervů (Grisold et al., 2012).

Dominujícím klinickým projevem jsou obvykle senzitivní symptomy, a to pozitivní i ne-

gativní. Iniciálním příznakem je nejčastěji brnění prstů dolních, případně i horních končetin, ev. jejich necitlivost. Symptomy se postupně šíří proximálněji, většinou se zvyšuje jejich intenzita a mění se jejich charakter (popisováno bývá pálení, svědění, pocit elektrických výbojů, ostrá, bodavá bolest, nebo naopak bolest tupá, tlaková či svíravá). Nejčastějšími negativními senzitivními symptomy jsou kromě necitlivosti také senzitivní ataxie dolních končetin (projevující se především poruchou stability při chůzi) či syndrom neobratných rukou (clumsy hand syndrom). U některých pacientů byl popsán i Lhermitteův příznak (pocit připomínající projetí elektrického proudu od krční páteře do dolních končetin, objevující se při předklonu hlavy), Raynaudův fenomén (tj. druh vazoneurózy charakterizovaný výrazným zbledením prstů rukou v chladu s následným zmodráním a poté zčervenáním, průvodním příznakem je bolest) a myalgie (Ambler et Bednařík, 2010; Grisold et al., 2012; Morawska et al., 2015). Motorické příznaky jsou obecně méně časté, jedná se zejména o parézy, a to častěji na dolních končetinách a spíše v peroneální

distribuci. Společně se senzitivními příznaky se motorická dysfunkce podílí na rozvoji poruch chůze a syndromu neobratných rukou.

Při postižení autonomního nervového systému se objevují příznaky autonomní neuropatie: hypotenze, arytmie, ortostatická intolerance (až synkopální stavy), gastrointestinální potíže (pocit plnosti při jídle, nevolnost, obstitace, ev. až v paralytický ileus) (Adam et al., 2011) nebo dysfunkce urogenitálního traktu (zejména retence či inkontinence močová, poruchy erekce či ejakulace). Řada autonomních symptomů je závažná, s negativním vlivem na kvalitu života pacientů. Přesto nejsou ve většině publikovaných studií autonomní symptomy vůbec zohledněny a postižení autonomních vláken zůstává v pozadí klinické diagnostiky (Giannoccaro et al., 2011; Nahman-Averbuch et al., 2014). Autonomní potíže nefigurují ani v klinických škálách, používaných pro stratifikaci tíže CIPN.

## Diagnostika CIPN

Klíčovým nástrojem diagnostického procesu je detailní anamnéza zaměřená na výskyt senzitivních, motorických či vegetativních symptomů a pečlivé klinické neurologické vyšetření (zahrnující hodnocení reflexů, svalové síly a senzitivních modalit) (tabulka 1, 2).

V rámci anamnézy je vhodné zpřesnit intenzitu a charakter senzitivních symptomů pomocí některé z validovaných škál či dotazníků. Základní škálou používanou pro kvantifikaci intenzity senzitivních symptomů je VAS (Visual analogue scale) nebo NRS (Numeric rating scale)

v rozsahu 0–10, ev. 0–100 (kde „0“ představuje „žádné potíže“ a „10“ nebo „100“ představuje „nejhorší představitelnou bolest“). Kombinace NRS škály s popisem charakteru klinických symptomů je pak součástí většiny běžně využívaných dotazníků zaměřených na hodnocení bolesti a pozitivních senzitivních symptomů, jako např. Neuropathic Pain Symptom Inventory nebo PainDetect.

Postižení lze potvrdit paraklinickými testy (tabulka 2), a to v závislosti na očekávaném typu postižených nervových vláken (Cruccu et al., 2010). Postižení silných motorických či senzitivních vláken lze objektivizovat standardně pomocí kondukčních studií periferních nervů a jehlové elektromyografie. Dysfunkce tenkých senzitivních nervových vláken může být potvrzena hodnocením termické a termoalgie citlivosti klinicky nebo lépe pomocí tzv. testování termického prahu (thermal threshold testing – TTT) v rámci kvantitativního testování senzitivity (quantitative sensory testing – QST) (Rolke et al., 2006). Současným zlatým standardem pro diagnostiku postižení tenkých nervových vláken je kožní biopsie umožňující stanovení jejich intraepidermální hustoty (intraepidermal nerve fibre density, IENFD) metodou nepřímé imufluorescence s použitím protilátek proti pan-neuronálnímu markeru PGP 9.5 (Koskinen et al., 2011; Krøigård et al., 2014). Nově zaváděnou metodikou umožňující neinvazivní hodnocení morfologického korelátu neuropatie tenkých vláken je korneální konfokální mikroskopie (corneal confocal microscopy, CCM), při níž je hustota tenkých nervových vláken hodnocena pomocí laserového skenovacího mikroskopu in vivo v rohovce. Výhodou je prakticky neomezená možnost opakování a tedy longitudinální sledování dynamiky postižení (Tavakoli et al., 2011). Poměrně nově lze pro diagnostiku postižení tenkých nervových vláken a neuropatické bolesti využít také některé specifické modality evokovaných potenciálů vztahující se k algické percepci. Jedná se o evokované potenciály vyvolané kontaktním teplem (Contact-Heat Evoked Potentials – CHEPs), laserem (Laser Evoked Potentials – LEPs) (Cruccu et al., 2010). Dysfunkci autonomního nervového systému je možné objektivizovat funkčními testy, reflektujícími variabilitu srdeční frekvence (včetně jejího hodnocení pomocí metod spektrální analýzy) (Nahman-Averbuch et al., 2014), případně testem

reakce na postavení. Další možností je hodnocení sudomotorických funkcí pomocí sympatické kožní odpovědi či tzv. Sudoscanu.

## Hodnocení tíže CIPN, stratifikace pacientů

Nejčastěji využívaná škála kvantifikující tíži CIPN (Common Toxicity Criteria amerického National Cancer Institute, NCI-CTC) (Windebank et Grisold, 2008; Morawska et al., 2015) (tabulka 3) vychází především z hodnocení subjektivních senzitivních a motorických obtíží pacienta a částečně z orientačních klinických nálezu. Zohledňuje vliv neuropatie na senzitivní či motorické funkce a na běžné denní aktivity (ADL – activities of daily living) a umožňuje stratifikovat pacienty podle tíže neuropatie do čtyř kategorií (stupeň I–IV) (tabulka 3). V rámci onkologické terapie jde často (kromě přímého anamnestického zjištění konkrétních obtíží) o jediný nástroj využívaný k hodnocení tíže neuropatie a stratifikaci pacientů. Na jejím podkladě tak dochází k ev. modifikaci onkologické léčby. Neumožní však diagnostikovat pacienty s asymptomatickým (subklinickým) postižením periferních nervů.

Nálezy této škály velmi dobře korelují s další velmi často užívanou klinickou škálou zaměřenou na diagnostiku neuropatie – tzv. Total neuropathy score (TNS) a její zjednodušenou verzí založenou výhradně na nálezech klinického vyšetření (TNSc) (Cavaletti et al., 2007). TNSc zahrnuje sedm jednoduchých klinických položek (senzitivní, motorické a autonomní symptomy, svalová síla, šlachookostickové reflexy, vibrační citlivost a pinprick) hodnocených na škále od 0 (bez deficitu) do 4 (úplná absence dané funkce) (Cavaletti et al., 2007). Ve srovnání s předchozí škálou TNSc lépe reflektuje širší spektrum subjektivních i objektivních symptomů a může odhalit abnormalitu i u asymptomatických pacientů.

Specifické škály jsou využívány i pro hodnocení kvality života onkologických pacientů.

## Terapie a prevence CIPN

Podobně jako u jiných typů polyneuropatií je léčba CIPN zaměřena především na snížení intenzity pozitivních senzitivních symptomů včetně bolesti. V terapii těchto obtíží lze očekávat efekt preparátů obecně doporučovaných pro léčbu neuropatické bolesti v souladu s aktuálním klinickým standardem (Bednařík et al.,

2012). Studií prokazujících účinnost těchto léků u polyneuropatie indukované chemoterapií je však poměrně málo a jejich nálezy nebyly u pacientů s CIPN dosud potvrzeny velkými kontrolovanými randomizovanými studiemi (Chu et al., 2015). Dosud publikované studie prokazují v různé míře efekt antiepileptik (gabapentin – s nejednoznačnými výsledky, pregabalin, oxkarbazepin) a antidepresiv (amitriptylin, venlafaxin, duloxetin) (Chu et al., 2015). Využit lze také opioidy, z nichž se v terapii neuropatické bolesti jeví jako nejvhodnější oxycotin (Morawska et al., 2015; Bednařík et al., 2012). Poruchy stability při chůzi, neobratnost rukou a parézy lze částečně ovlivnit rehabilitací. Naopak v klinické praxi častá suplementace vitamínu B<sub>12</sub> nemá (s výjimkou pacientů s prokázaným deficitem) racionální opodstatnění ani oporu v aktuálních klinických doporučeních a není vhodná ani z hlediska základního onkologického onemocnění.

Řada studií byla publikována také se zaměřením na možnosti prevence rozvoje polyneuropatie (Wolf et al., 2008). Tato alternativa je v případě CIPN velmi lákavá a v podstatě výjimečná – na rozdíl od jiných toxinů je v případě protinádorové chemoterapie působení toxické látky vždy časově omezené a jeho aplikace probíhá v předem známém časovém intervalu. Z hlediska potenciální preventability jde tedy o zcela optimální situaci. V této indikaci byla proto s variabilním efektem testována řada preparátů, výsledky publikovaných studií jsou však často nejednoznačné nebo studie vykazují řadu metodických nedostatků (Wolf et al., 2008). Jako nejslibnější se vzhledem k opakovanému průkazu efektu jeví intravenózní infuzní aplikace magnezia a kalcia, které efektivně redukuje toxicitu oxaliplatinu (aniž by docházelo ke změně jejího protinádorového působení). Řada studií včetně velkých kontrolovaných a randomizovaných prokazuje také vliv vitamínu E (v denní dávce 300–600 mg) v prevenci polyneuropatie indukované různými typy protinádorové léčby (Wolf et al., 2008; Eum et al., 2013). Pro další látky, testované v této indikaci, je k dispozici pouze omezený průkaz jejich účinnosti. Podle ojedinělých, většinou méně kvalitních studií, byl určitý efekt v prevenci rozvoje či tíže neuropatie prokázán u glutaminu, glutathionu, N-acetylcysteinu, oxkarbazepinu a xaliprodenu (Wolf et al., 2008). Průkaz efektu zmíněných preparátů (včetně těch



s opakovaně prokazovanou účinností) však dosud není natolik silný, aby byl reflektován v rámci aktuálních doporučení v souvislosti s aplikací protinádorové léčby.

Klíčovým preventivním opatřením je tedy správná indikace neurotoxicke chemoterapie a zohlednění známých rizikových faktorů CIPN. U pacientů s prokazatelně vyšším rizikem rozvoje tohoto postižení (tedy u jedinců s preexistující polyneuropatií či jejími rizikovými faktory a také u starších pacientů) je potřeba indikací aplikace neurotoxicke preparátů velmi pečlivě zvážit, a pokud je to možné, volit protinádorové léky s nižším či žádným toxickým působením na periferní nervový systém. Pacienty je během terapie vhodné pečlivě monitorovat a při výskytu relevantních klinických symptomů (objektivních či subjektivních) zvážit možnost redukce dávkování či záměny aplikovaného léčiva. Samozřejmě je také dodržování doporučených dávkovacích schémat.

## Protinádorové léky, nejčastěji asociované s rozvojem polyneuropatie (tabulka 1)

### Platinové deriváty

Cisplatina, carboplatina, oxaliplatina a lipoplatina jsou v rámci onkologické léčby využívány především v terapii solidních nádorů (zejména plicních a gynekologických, kolorektálního karcinomu a také seminomů) a lymfomů (Adam et al., 2011). Neurotoxicita jednotlivých preparátů je různá, nejvyšší je u cisplatiny, nižší u oxaliplatiny a ještě nižší pak u ostatních léků této skupiny (Grisold et al., 2012). Všechny platinové deriváty mohou způsobovat distální symetrickou axonální převážně senzitivní polyneuropatii. Tradičně je popisováno dominující postižení silných nervových vláken (Ambler et Bednařík, 2010), recentní studie na animálních modelech i u humánních pacientů (Koskinen et al., 2011; Krøigård et al., 2014) však prokazují obdobný rozsah postižení vláken silných i tenkých. Prvním projevem bývají akrální parestzie DKK, ve stadiu rozvinutého postižení dominuje klinickému obrazu senzitivní ataxie DKK se zřetelným narušením vibračního cití. Méně často se v souvislosti s aplikací platinových derivátů mohou objevit asymetrické či fokální neuropatie, např. lumbosakrální plexopatie či mononeuropatie (především v peroneální distribuci). Cisplatina vykazuje také přímý toxický

vliv na kochleární vláskové buňky a může způsobit ztrátu sluchu (Ambler et Bednařík, 2010). Specifickým rysem je tzv. coasting effect (Grisold et al., 2012; Ambler et Bednařík, 2010) charakteristický rozvojem či progresí polyneuropatie až po ukončení chemoterapie (nejčastěji s odstupem dvou až šesti měsíců). U většiny pacientů se však polyneuropatie rozvíjí již v průběhu léčby (Grisold et al., 2012). Prahovou kumulativní dávkou pro vznik chronické polyneuropatie je u cisplatiny přibližně 250–350 mg/m<sup>2</sup>, u oxaliplatiny pak 500–600 mg/m<sup>2</sup>. Oxaliplatina může vyvolat také akutní (na dávce nezávislou) reverzibilní neurotoxicou reakci s parestziemi až křečemi končetin, čelistních a mimických svalů (Grisold et al., 2012).

Patofyziologicky souvisí rozvoj periferní neuropatie při léčbě platinovými deriváty především s postižením neuronů v oblasti ganglií dorzálních míšních kořenů, které podléhají apoptóze indukované zejména dvěma možnými mechanismy: (1) narušením terciární struktury DNA neuronů (a v jejím důsledku k alteraci kinetiky buněčného cyklu) a (2) interakcí s mitochondriální DNA vedoucí k oxidativnímu stresu buněk. K akutním neurotoxickým projevům u oxaliplatiny dochází na základě oxalátem navozené dysfunkce sodíkových napěťových kanálů na nodálních zakončeních axonů (Grisold et al., 2012).

### Vinca alkaloidy

Vinkristin, vinblastin, vinorelbin, vindesin a vinflunin jsou používány především v hematologii. Nejtoxičtější z nich je vinkristin, využíván např. široce v nejčastěji aplikovaných režimech: BEACOPP (bleomycin, etoposid, adriamycin, cyklofosamid, vinkristin – označovaný písmenem „O“ na základě chemického vzorce – jedná se o 22-oxovincalokoblastin, prokarbazin, prednison) při léčbě Hodgkinova lymfomu nebo CHOP (cyklofosamid, doxorubicin, vincristin, prednison) pro léčbu lymfomů Ne-Hodgkinových. Všechny uvedené preparáty blokují polymeraci, tj. prodloužení mikrotubulů, a omezují tak axonální transport. Častým nežádoucím účinkem terapie vinca alkaloidy je distální symetrická axonální senzitivní či senzitivně-motorická polyneuropatie (Grisold et al., 2012; Ambler et Bednařík, 2010). Postižena jsou tenká vlákna (včetně autonomních) i vlákna silná (zejména po vyšších toxických dávkách). Klinické symptomy jsou většinou reverzibilní a odeznívají průměrně za tři měsíce po ukončení podávání

terapie. U části pacientů (přibližně 23%) mohou příznaky polyneuropatie přetrvávat déle (až čtyři roky) (Grisold et al., 2012; Ambler et Bednařík, 2010). Neurotoxicý účinek vinkristinu nastupuje při kumulativní dávce 3–4 mg/m<sup>2</sup> a začíná senzitivními projevy, tedy většinou parestziemi prstů na nohou i rukou. Při dalším navyšování kumulativní dávky se objevuje postižení motorických vláken, při němž klinicky dominuje distální slabost, někdy vedoucí až k obrazu padavé špičky. Kromě senzitivních a motorických projevů jsou časté i známky autonomní dysfunkce, a to nejčastěji obstrukce, rozvinout se může až ileózní stav (Grisold et al., 2012; Adam et al., 2011; Ambler et Bednařík, 2010).

### Taxany

Paclitaxel a méně neurotoxicý docetaxel jsou využívány v léčbě solidních nádorů, především ovariálních a plicních karcinomů a karcinomu prsu. Základním patofyziologickým mechanismem jejich působení je zábrana depolymerace mikrotubulů a s tím opět související alterace axonálního transportu. Častým nežádoucím účinkem je symetrická převážně distální senzitivní či senzitivně-motorická polyneuropatie s postižením silných i tenkých nervových vláken (Ambler et Bednařík, 2010; Koskinen et al., 2011; Krøigård et al., 2014). Klinicky se většinou objevují parestzie až pálivé bolesti nohou a rukou a ztráta citlivosti pro různé modality (vibrace, termické a algické cití) v této distribuci. Častá je také nejistota při chůzi v důsledku narušení propriocepce. Distální slabost je mírná nebo není vyjádřena vůbec. Léčba taxany však může vyvolat proximální slabost bez elevace hladin kreatinkinázy, zlepšující se či odeznívající po ukončení aplikace léku. Práh neurotoxicity paclitaxelu se pohybuje kolem 1 000 mg/m<sup>2</sup>, docetaxelu kolem 400 mg/m<sup>2</sup> (Grisold et al., 2012). Při dávce nad 1 500 mg/m<sup>2</sup> vznikají těžké formy polyneuropatie (Ambler et Bednařík, 2010). Projevy neuropatie indukované taxany jsou ve většině případů reverzibilní a odeznívají do tří až šesti měsíců od ukončení terapie (Grisold et al., 2012).

### Inhibitory proteazomu

Proteazom je proteinový nitrobuňčový komplex, jehož hlavní funkcí je degradace nepotřebných a poškozených bílkovin v buňkách. Bortezomib a nově užívaný méně toxický carfilzomib inhibují funkci proteazomu a jsou využívány

především v terapii mnohočetného myelomu a méně často i jiných lymfoproliferativních onemocnění. Neurotoxita se projevuje u 37–44 % (a při opakovaných aplikacích dokonce až u 75 %) pacientů léčených bortezomibem (Grisold et al., 2012; Argyriou et al., 2008). Vzniká distální symetrická axonální senzitivní polyneuropatie s dominujícím postižením tenkých nervových vláken, klinicky se manifestující zejména neuropatickou bolestí a paresteziemi distálně na končetinách a alterací termického čítí (Morawska et al., 2015), ev. autonomními symptomy, zejména posturální hypotenzí (Giannoccaro et al., 2011). Riziko rozvoje periferní neuropatie jednoznačně stoupá s věkem a kumulativní dávkou léku. Maximum symptomů se objevuje při kumulativní dávce kolem 30 mg/m<sup>2</sup> (přibližně v pátém cyklu podávání chemoterapie) a přetrvává až do jejího ukončení (Argyriou et al., 2008). Potíže jsou většinou reverzibilní (až u 64 % pacientů) a odeznívají během několika měsíců po ukončení léčby.

## Thalidomid, lenalidomid

Thalidomid a lenalidomid jsou účinnými inhibitory vaskulárního endoteliálního růstového faktoru (VEGF), jejich účinek je tedy zprostředkován především inhibicí angiogeneze a dalšími vlivy na imunitní systém (IMiDs = immunomodulatory drugs). Jsou využívány v terapii lymfoproliferací především mnohočetného myelomu, Waldenströmovy makroglobulinémie, myelodysplastických syndromů a akutní myeloidní leukémie (Grisold et al., 2012; Adam et al., 2011). Neurotoxické působení léku je časté a narůstá s věkem pacientů a dávkováním léku (Grisold et al., 2012). Incidence thalidomidem indukované polyneuropatie je významně vyšší při denním dávkování nad 200 mg oproti dávkám pod touto hranicí (Morawska et al., 2015). V případě kumula-

tivních dávek pod 20 g je výskyt polyneuropatie málo častý, při celkové dávce thalidomidu nad 50 g se naopak postižení periferních nervů vyskytuje u většiny pacientů (Ambler et Bednařík, 2010). Polyneuropatie indukovaná thalidomidem (nebo lenalidomidem) je většinou čistě nebo převážně senzitivní s významným (ale nikoli izolovaným) postižením funkce tenkých nervových vláken. Časté jsou také symptomy autonomní dysfunkce, zejména obstrukce. Postižení je většinou ireverzibilní – k plné klinické úpravě dochází přibližně jen u čtvrtiny pacientů (Morawska et al., 2015). Nově užívaný lenalidomid je zřetelně méně toxický (Morawska et al., 2015).

## Brentuximab vendotin

Brentuximab vendotin je konjugát protilátky k léku. Skládá se z monoklonální protilátky namířené proti CD30, která je navázaná na monometylaustatin E, cytostatikum interferující s funkcí mikrotubulů (a tedy funkčně blízké vinca alkaloidům). Vazba na monoklonální protilátku umožňuje dosažení několikanásobně vyšší intratumorální koncentrace cytostatika oproti jeho koncentraci systémové. Vzhledem k antitubulárnímu mechanismu účinku může vyvolávat senzitivní ev. senzitivně-motorické polyneuropatie, a to asi u 30 % léčených pacientů (Perrot et al., 2016).

## Další protinádorové léky, vykazující méně častou neurotoxicitu

Alkylační látka ifosfamid může vzácně (asi u 8 % léčených pacientů) vyvolat převážně senzitivní bolestivou polyneuropatii s výskytem parestezií.

Gemcitabin je nukleosidový (deoxycytidinový) analog, využívaný v terapii solidních nádorů. Asi u 10 % léčených pacientů se mohou vyskytovat parestzie a také myalgie.

Pyrimidinový antimetabolit cytosin arabinosid může při vysokých dávkách (nad 2–3 g/m<sup>2</sup>) vyvolávat distální senzitivně-motorickou polyneuropatii, brachiální plexopatii nebo progredující ascendentní demyelinizační polyneuropatii imitující Guillain-Barrého syndrom (Ambler et Bednařík, 2010). Lék může indukovat také centrální postižení – nekrotizující leukoencefalopatii (Adam et al., 2011).

Vzácně se polyneuropatie může vyskytovat i jako nežádoucí účinek aplikace etoposidu (zejména po vysokých dávkách léku), fluorouracilu či při léčbě biologickými preparáty jako jsou interferon-alfa nebo inhibitory aromatázy (anastrozol) (Grisold et al., 2012).

## Závěr

Polyneuropatie indukovaná chemoterapií představuje častý a z hlediska kvality života onkologických pacientů také jeden z nejzávažnějších nežádoucích účinků protinádorové léčby, který může pacienty limitovat i po úspěšném zvládnutí vlastního nádorového onemocnění. Neurologické komplikace protinádorové léčby se přitom vyskytují u širokého spektra protinádorových léků včetně nových, velmi drahých a účinných preparátů. Je tedy pravděpodobné, že se s tímto problémem budou onkologicky léčení pacienti setkávat i nadále. K dispozici je však dosud jen omezený rozsah informací o možnostech terapie a prevence tohoto onemocnění a limitovaná doporučení odpovídající principům medicíny založené na důkazech.

*Práce byla podpořena projektem institucionální podpory FN Brno MZ ČR - RVO (FNBr - 65269705) a projektem specifického výzkumu č. MUNI/A/1072/2015 z programu podpory studentských projektů na Masarykově univerzitě.)*

## LITERATURA

- Adam Z, Bednařík O, Vorlíček J, Krejčí M, Protinádorová chemoterapie. In: Adam Z, Krejčí M, Vorlíček J, et al. Obecná onkologie. Praha: Galén 2011: 129–147.
- Ambler Z, Bednařík J. Toxické polyneuropatie. In: Ambler Z, Bednařík J, Růžička E. Klinická neurologie. Část speciální II. Praha: Triton 2010: 936–944.
- Argyriou AA, Iconomou G, Kalofonos HP. Bortezomib-induced peripheral neuropathy in multiple myeloma: a comprehensive review of the literature. Blood 2008; 112(5): 1593–1599.
- 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. Česk Slov Neurol N 2012; 75/108(1): 93–101.
- Cavaletti G, Alberti P, Marmiroli P. Chemotherapy-induced peripheral neurotoxicity in cancer survivors: an under-

- diagnosed clinical entity? Am Soc Clin Oncol Educ Book 2015: e553–60.
- Cavaletti G, Frigeni B, Lanzani F, Piatti M, Rota S, Briani C, Zara G, Plasmati R, Pastorelli F, Caraceni A, Pace A, Manicone M, Lissoni A, Colombo N, Bianchi G, Zanna C. The Total Neuropathy Score as an assessment tool for grading the course of chemotherapy-induced peripheral neurotoxicity: comparison with the National Cancer Institute-Common Toxicity Scale. J Peripher Nerv Syst. 2007; 12: 210–215.
- Chu SH, Lee YJ, Lee ES, Geng Y, Wang XS, Cleeland CS. Current use of drugs affecting the central nervous system for chemotherapy-induced peripheral neuropathy in cancer patients: a systematic review. Support Care Cancer 2015; 23(2): 513–524.
- Cruccu G, Sommer C, Anand P, Attal N, Baron R, Garcia-Larrea L, Haanpaa M, Jensen TS, Serra J, Treede RD. EFNS gui-

- delines on neuropathic pain assessment: revised 2009. Eur J Neurol 2010; 17: 1010–1018.
- Eum S, Choi HD, Chang MJ, Choi HC, Ko YJ, Ahn JS, Shin WG, Lee JY. Protective effects of vitamin E on chemotherapy-induced peripheral neuropathy: a meta-analysis of randomized controlled trials. Int J Vitam Nutr Res 2013; 83(2): 101–111.
- Frederiks CN, Lam SW, Guchelaar HJ, Boven E. Genetic polymorphisms and paclitaxel- or docetaxel-induced toxicities: A systematic review. Cancer Treat Rev 2015; 41(10): 935–950.
- Giannoccaro MP, Donadio V, Gomis Pèrez C, Borsini W, Di Stasi V, Liguori R. Somatic and autonomic small fiber neuropathy induced by bortezomib therapy: an immunofluorescence study. Neurol Sci 2011; 32(2): 361–363.
- Grisold W, Cavaletti G, Windebank AJ. Peripheral neuropathies from chemotherapeutics and targeted agents:

diagnosis, treatment, and prevention. *Neuro Oncol* 2012; 14(Suppl 4): iv45–54.

13. Koskinen MJ, Kautio AL, Haanpää ML, Haapasalo HK, Kellokumpu-Lehtinen PL, Saarto T, Hietaharju AJ. Intraepidermal nerve fibre density in cancer patients receiving adjuvant chemotherapy. *Anticancer Res* 2011; 31(12): 4413–4416.

14. Krøigård T, Schrøder HD, Qvortrup C, Eckhoff L, Pfeiffer P, Gaist D, Sindrup SH. Characterization and diagnostic evaluation of chronic polyneuropathies induced by oxaliplatin and docetaxel comparing skin biopsy to quantitative sensory testing and nerve conduction studies. *Eur J Neurol* 2014; 21(4): 623–629.

15. Morawska M, Grzasko N, Kostyra M, Wojciechowicz J, Hus M. Therapy-related peripheral neuropathy in multiple myeloma patients. *Hematol Oncol* 2015; 33(4): 113–119.

16. Nahman-Averbuch H, Granovsky Y, Sprecher E, Steiner M, Tzuk-Shina T, Pud D, Yarnitsky D. Associations between auto-

nomic dysfunction and pain in chemotherapy-induced polyneuropathy. *Eur J Pain* 2014; 18(1): 47–55.

17. Perrot A, Monjanel H, Bouabdallah R, Quittet P, Sarkozy C, Bernard M, Stamatoullas A, Borel C, Bouabdallah K, Nicolas-Virelizier E, Fournier M, Morschhauser F, Brice P; Lymphoma Study Association (LYSA). Impact of post-brentuximab vedotin consolidation on relapsed/refractory CD30+ Hodgkin lymphomas: a large retrospective study on 240 patients enrolled in the French Named-Patient Program. *Haematologica* 2016; 101(4): 466–473.

18. Rolke R, Baron R, Maier C, Tölle TR, Treede RD, Beyer A, Binder A, Birbaumer N, Birklein F, Bötefür IC, Braune S, Flor H, Hüge V, Klug R, Landwehrmeyer GB, Magerl W, Maihöfner C, Rolko C, Schaub C, Scherrens A, Sprenger T, Valet M, Wasserka B. Quantitative sensory testing in the German Research Network on Neuropathic Pain (DFNS): standardized protocol and reference values. *Pain* 2006; 123: 231–243.

19. Seretny M, Currie GL, Sena ES, Ramnarine S, Grant R, MacLeod MR, Colvin LA, Fallon M. Incidence, prevalence, and predictors of chemotherapy-induced peripheral neuropathy: a systematic review and meta-analysis. *Pain* 2014; 155(12): 2461–2470.

20. Tavakoli M, Kallinikos P, Iqbal A, Herbert A, Fadavi H, Efron N, Boulton AJ, A Malik R. Corneal confocal microscopy detects improvement in corneal nerve morphology with an improvement in risk factors for diabetic neuropathy. *Diabet Med* 2011; 28(10): 1261–1267.

21. Windebank AJ, Grisold W. Chemotherapy-induced neuropathy. *J Peripher Nerv Syst* 2008; 13(1): 27–46.

22. Wolf S, Barton D, Kottschade L, Grothey A, Loprinzi C. Chemotherapy-induced peripheral neuropathy: prevention and treatment strategies. *Eur J Cancer* 2008; 44(11): 1507–1515.