

# Boleť u bývalých onkologických pacientov

**Prof. MUDr. Beata Mladosičová, PhD.**

Oddelenie klinickej patofyziológie LF UK, Bratislava

Boleť je častý problém u bývalých onkologických pacientov, a to najmä v prvých rokoch po protinádorovej liečbe. Chronická silná bolesť sa vyskytuje približne u 5 % – 10 % z nich, pričom prevalencia rôznych stupňov bolesti v niektorých podskupinách týchto pacientov dosahuje až 40 %. Donedávna sa tomuto problému nevenovala dostatočná pozornosť. Predikcia bolesti je možná podľa typu nádorového ochorenia, jeho liečby, času od ukončenia protinádorovej terapie a efektivity predchádzajúcej liečby bolesti. Keďže článok je venovaný novým informáciám o výskyte chronickej bolesti a jej etiológii u pacientov, ktorí prekonalí onkologické ochorenie, nezahŕňa informácie týkajúce sa akútnej bolesti a bolesti u terminálne chorých pacientov. Detailnejšie sa venuje špecifickým skupinám ohrozených pacientov.

**Key words:** bolesť, rizikové faktory, prevalencia, bývalí onkologickí pacienti

## Pain in cancer survivors

Pain is a common problem among cancer survivors, especially in the first few years after treatment. In the longer term, approximately 5% to 10% of survivors have chronic severe pain. Overall prevalence of all types pain is about 40% in some cancer survivors with previous specific diagnosis. Until recently, impact of pain in cancer survivors have largely been unexamined. This complication can be predicted by type of malignancy, its therapy, time elapsed from completion of anticancer treatment and effectivity of previous pain interventions. As the purpose of this article is to update readers on more recent data about prevalence of pain in cancer survivors and common treatment-related chronic pain etiologies in patients with a history of cancer who are beyond the acute diagnosis and treatment phase, previously known information about acute pain, pain in terminally ill patients. Some new studies in certain subpopulations of cancer survivors will be explored in more detail.

**Key words:** pain, risk factors, prevalence, cancer survivors

## Úvod

Väčšina vedeckých a odborných publikácií týkajúcich sa nádorovej bolesti sa venuje pacientom s aktívnym onkologickým ochorením. To, že bolesť je jedným z najčastejších symptómov pokročilých štádií nádorových ochorení, je dobre známa skutočnosť. Doteraz sa väčšina odporúčaní venovala manažmentu akútnej bolesti alebo bolesti v pokročilom štádiu. Bolesť u tzv. cancer survivors – pacientov po prekonanom onkologickom ochorení alebo dlhodobo žijúcich s chronickým onkologickým ochorením, nie je dostatočne dobre známa. Štúdiom etiológie, incidencie a prevalencie chronickej bolesti u „preživších“ onkologických pacientov je zložitá. Ak nie pre množstvo príčin súvisiacich s nádorom aj kombinovanou protinádorovou liečbou, tak určite pre vplyv ďalších faktorov (napr. negatívnych stresorov, nedostatku spánku, psychických problémov) a komorbidít nesúvisiacich s onkologickým ochorením a jeho liečbou (napr. osteoartritída, migrény a iné) (1).

Chronická bolesť u pacientov po aktívnej liečbe nádorov môže trvať mesiace a roky. Mnohé bolestivé syndrómy súvisiace s protinádorovou liečbou sa s odstupom času upravujú. Nová alebo zhoršujúca sa bolesť v tejto populácii pacientov však môže signalizovať sekundárnu malignitu alebo relaps nádorového ochorenia.

Pojem tzv. cancer survivors nie je jednotne definovaný, čo sťažuje štúdium neskorých a dlhodobých následkov protinádorovej liečby alebo malignity. V biomedicínskych vedách sa pod pojmom cancer survivors najčastejšie rozumejú pacienti, ktorí prekonalí onkologické ochorenie a sú minimálne 5 rokov bez príznakov (2). Niektorí experti National Comprehensive Cancer Network (NCCN) a aj National Coalition for Cancer Survivorship zaraďujú do populácie „cancer survivors“ už pacientov odo dňa onkologickej diagnózy (1). V súčasnosti žije v niektorých vyspelých krajinách viac ako 10 rokov po onkologickej diagnóze približne 40 % pacientov, 2/3 žijú viac ako 5 rokov (3, 4). Podľa National Cancer Institute's Office of Cancer Survivorship pod tento pojem patria pacienti po ukončení liečby.

Títo bývalí onkologickí pacienti predstavujú heterogénnu skupinu, pričom mnohí z nich sú ohrození viacerými zdravotnými a psychickými problémami. Jednou z najdôležitejších úloh v starostlivosti o bývalého onkologického pacienta je zaistiť mu maximálnu možnú dlhodobú kvalitu života vrátane prevencie utrpenia a adekvátnej farmakologickej aj nefarmakologickej liečby bolesti.

V roku 2016 boli publikované odporúčania NCCN týkajúce sa problematiky survivorship (a v rámci nej aj manažmentu bolesti) a aj odpor-

účania ASCO pre Management of Chronic Pain in Survivors of Adult Cancers (1, 5). Cieľom systematického review a evidence-based odporúčaní bolo zhodnotiť randomizované kontrolované štúdie a iné publikované kľúčové štúdie týkajúce sa chronickej bolesti u bývalých onkologických pacientov, porovnať ich výsledky a poskytnúť informácie o efektívnych terapeutických možnostiach.

## Prevalencia a intenzita bolesti vo vybraných podskupinách bývalých onkologických pacientov

Chronická bolesť sa najčastejšie vyskytuje u pacientov po kuratívnej liečbe karcinómu prsníka a liečbe kolorektálneho karcinómu.

Prevalencia bolesti u pacientok po liečbe karcinómu prsníka sa udáva 34 – 46 % (6 – 9). Silnú bolesť na numerickej škále udávalo v štúdiu autorov Jensen et al. (9) 13 % pacientok. S odstupom 10 rokov po liečbe karcinómu prsníka malo bolesť hodnotenú ako „nadpriemernú“ 30 % pacientok. V súbore 33 pacientok po RT pre karcinóm prsníka sa zistila plexopatia 6 mesiacov až 20 rokov po liečbe (10). Podľa niektorých autorov k významným prediktorom bolesti patrí mladší vek a rádioterapia (RT) (6 – 8). Iní autori predchádzajúcu RT ako prediktor bolesti nepotvrdili (9). Nesignifikantným prediktorom bolesti bola antiestrogénová liečba. V nedávnej

írskej štúdií uverejnenej v roku 2017 udávalo bolesť do 5 rokov po liečbe 40 % pacientov s kolorektálnym karcinómom (11). Bolesť súvisela s mladším vekom pacientov, so ženským pohlavím a predchádzajúcou RT.

Najkomplexnejšie dlhodobé sledovaní sú pacienti liečení v detskom veku. V nedávnej štúdií Childhood Cancer Survivor Study v skupinovom súbore viac ako 10 000 pacientov (s priemerným intervalom po onkologickej diagnóze 16,5 roku), 21 % z nich udávalo bolesť, ktorú pripisovalo protinádorovej liečbe alebo onkologickému ochoreniu, 11 % ju opisovalo ako stredne silnú alebo „väčšiu“ intenzitu (12).

K najlepšie preštudovaným chronickým bolestivým syndrómom patria chemoterapiou-indukovaná periférna neuropatia (CIPN), pooperačné a postradiačné syndrómy. S príchodom nových liekov (napr. inhibítov Hedgehog signálnej dráhy) sa objavujú nové bolestivé syndrómy.

## Chemoterapiou-indukovaná polyneuropatia

Patrí k najčastejším bolestivým syndrómom navodených viacerými protinádorovými liekmi (tabuľka 1). Jej incidencia sa udáva od 19 – 85 % (13, 14). Podobne ako iné neuropatické bolesti môže byť závislá aj nezávislá od pôsobenia stimulov. CIPN má progresívny charakter a môže sa manifestovať aj po vyliečení onkologického ochorenia. Fenomén tzv. coastingu (zhoršovania bolesti po ukončení liečby) je v súvislosti s CIPN dobre známy. Metaanalýza publikovaná v roku 2014, ktorá analyzovala 31 štúdií so 4 179 pacientmi, preukázala síce klesajúcu prevalenciu CIPN – 68 % v 1. mesiaci po ukončení chemoterapie, 60 % 3 mesiace a 30 % 6 mesiacov po chemoterapii alebo neskôr, ale takmer tretina pacientov s odstupom po ukončení liečby predstavuje významný počet (14). Genetické prediktory neuropatie boli hodnotené v štyroch štúdiách. Časť výskytu aj symptomatológia sa líšia podľa použitého lieku. Jednou z najťažšie terapeuticky ovplyvniteľných je oxaliplatinou-indukovaná polyneuropatia.

V nedávno uverejnenej publikácii amerických autorov Miasowski et al. (15), ktorí hodnotili demografické a klinické rozdiely u pacientov po liečbe obsahujúcej taxány a/alebo platinové deriváty v dvoch podskupinách pacientov – ktorí mali (n = 426) a nemali neuropatiu (n = 197), bolo zistené, že neuropatia bola asociovaná so starším vekom, komorbiditami, vyššou kumulatívnou dávkou, obezitou a horším výkonnostným stavom, pričom 68,1 % pacientov s neuropatiou

**Tabuľka 1.** Chemoterapiou-indukovaná periférna neuropatia (podľa cit. 13, 16)

Chemoterapia	Liek	Incidencia (%)	Poznámka
Vinca alkaloidy	vinchristín	30 – 57	senzorimotorická neuropatia, s autonómnou dysfunkciou u 20 % – 30 %, dávkovo závislá, možný tzv. coasting – progresia symptómov týždne alebo mesiace po poslednej dávke, môže sa upraviť do 3 mesiacov, avšak častejšie perzistuje (po vinkristíne)
	vinblastín	25 – 40	
	vinorelbín	7 – 40	
	vindesin		
Platinové deriváty	cisplatina	30 – 100	senzorická alebo senzomotorická neuropatia, možná ototoxicita, dávkovo-závislá, možná progresia po poslednej dávke, 2 roky po liečbe perzistuje u 10 %
	karboplatina	6 – 42	
	oxaliplatin	7 – 20	
Taxány	paklitaxel	57 – 83	neuropatické bolesti, distálna senzorická neuropatia, motorické účinky sú menej časté, neurotoxicita závislá od dávky, progresia je častá, začiatok distálne na DK, menej výrazná neuropatia po paklitaxele viazanom na albumín
	paklitaxel viazaný na albumín	73 celková; 10 – 15 závažná	
	docetaxel	11 – 64 celková; 3 – 14 závažná	
Proteazómové inhibitory	bortezomib	31 – 55 celková; 9 – 22 závažná	postihnutie tenkých vlákien, senzorická neuropatia, prítomnosť motorickej aj autonómnej komponenty bolesti je častá, bolesť je dávkovo závislá, často sa upraví do 3 – 6 mesiacov, ale môže perzistovať
Iné	talidomid	25 – 83 celková; 15 – 28 závažná	senzorická alebo senzomotorická neuropatia, autonómna dysfunkcia u 56 %, dávkovo-závislá, perzistuje 1 rok alebo dlhšie
	lenalidomid	10 – 23 celková; 1-3 závažná	podobná ako pri talidomide
	ixabepilon	63 celková; 14 závažná	bolestivé parestézie, obyčajne sa upravujú počas 4 – 6 týždňov
	etopozid	1-2	senzorimotorická polyneuropatia s autonómnou dysfunkciou
	cytarabín	zriedkavý výskyt	senzomotorická neuropatia, dávkovo-závislá, vyššie riziko pri kombinácii s daunorubicínom alebo asparaginázou. Pri vysokých dávkach: cerebelárny syndróm.
	ifosfamid	8	neuropatia

tiou udávalo bolesť aj na dolných aj na horných končatinách, 27 % iba na dolných a 4,9 % iba na horných končatinách. Podľa ďalších štúdií k rizikovým faktorom patrí aj neuropatia pred liečbou, fajčenie, nízky klírens kreatinínu a senzozické zmeny počas liečby. Tento syndróm je u významného počtu pacientov ireverzibilný. Nedávno bola výskumníkmi z Mayo kliniky preukázaná súvislosť medzi akútnou a neskorou neurotoxicitou. Akútna neurotoxicita (niekedy omylom zamieňaná za myalgiu) môže predikovať neskorú neuropatiu (napr. v prípade paklitaxelu). Podľa najnovších výskumov je zrejmé, že aj patofyziologické mechanizmy neuropatie sú špecifické podľa použitého lieku.

Výskyt bolestivých syndrémov u bývalých onkologických pacientov podľa jednotlivých systémov ilustruje tabuľka 2.

## Nové poznatky o patomechanizmoch neuropatickej bolesti

### Platinové deriváty

Oxaliplatin poškodzuje DNA v gangliách zadných koreňov miechy, mitochondrie, transmembránové receptory aj kanály – alteruje so-

díkovo-draslíkovú pumpu, spontánnu aktivitu v nervových vláknach A-beta a C. Metabolit oxaliplatiny, oxalát, vedie k predĺžovaniu otváracie fázy napäťovo-ovládaných Na- kanálov, čím predlžuje depolarizáciu a hyperexcitabilitu (17).

Za neurotoxicitu je zodpovedný aj zápal sprostredkovaný cytokínmi a nedostatok neurotrofických faktorov (tzv. brain-derived neurotrophic factor, nerve growth factor).

S každým cyklom oxaliplatiny boli pozorované prehlbujúce sa poruchy vedenia nervového vzruchu, s narastajúcou kumulatívnou dávkou sa poškodzuje denzita nervových vlákien (oxaliplatin môže spôsobovať nielen poškodenie, ale aj miznutie nervových vlákien).

Platinové deriváty pôsobia aj prostredníctvom TRP (transient receptor potential) neselektívnych katiónových kanálov a membránových transportérov, ktoré facilitujú vstup karboplatiny do ganglií senzozických nervov. TRP upregulácia v gangliách dorzálnych koreňov vedie k neuropatickej bolesti (17). V bunkových líniách s overexpresiou génu CTR1 (pre transportér medi, copper transporter) je vychytávanie karboplatiny vyššie s preferenčnou lokalizáciou do ganglií zadných koreňov miechy, čo prispieva k senzozickej neuronopatii (18).

**Tabuľka 2.** Chronické bolestivé syndrómy u bývalých onkologických pacientov (podľa cit. 13,14)

Poškodenie	Syndróm	Výskyt
Neurologické	chemoterapiou-indukovaná periférna neuropatia	až do 85 – 100 %
	pooperačné syndrómy	bolesť po torakotómii: 25 % – 60 % bolesť po mastektómii: 50 %; lumpektómii s odstránením axilárnych uzlín: 39 % fantómová bolesť prsníka: 13 % – 24 % bolesť po amputácii: 30 % – 80 % radikálna disekcia v oblasti krku: 40 % – 52 %
	brachiálna/lumbárna plexopatia po RT, brachyterapii, chirurgickom zákroku	brachiálna: 18 % bolesť indukovaná ožiareními; začiatok môže byť oneskorený až dekády, lumbárna: bolesť indukovaná ožiareními nie je častá
	postherpetická neuralgia	35 %, po transplantácii kmeňových buniek (retrospektívne analýzy). Môže vzniknúť na mieste ožiarenia alebo chirurgického zákroku, častejšia u pacientov starších ako 50 rokov, riziko nie je väčšie ako v bežnej populácii
	komplexný regionálny bolestivý syndróm po disekcii axilárnych alebo krčných uzlín	zriedkavý (na úrovni kazuistik)
Reumatické	nezápalové myalgie/artralgie v súvislosti s RT, tamoxifénom, aromatázovými inhibítormi, steroidmi	časté
Kožné	reakcia štepu proti hostiteľovi (GVHD) – bolestivosť kože, slizníc, muskuloskeletálna bolesť	30 % – 80 % u preživších 6 mesiacov po transplantácii s GVHD
	Bolesť z lymfedému po operácii karcinómu prsníka, po disekcii axilárnych/ingvinálnych uzlín, po RT	horná končatina: 20 % – 56 %; z nich 30 % – 60 % má bolesť; dolná končatina: 10 % – 15 %
Skeletálne	osteoporóza	10 % – 38 % (artritída/osteoporóza)
	osteonekróza kolena, hlavice femuru, humeru	3,7 % 5 rokov; 5 % 10 rokov po TKB
	zlomenina panvy po RT	8,5 % – 32 %
	osteonekróza sánky po bisfosfonátoch, denosumabe alebo RT na oblasť hlavy a krku	bisfosfonáty: 3 % – 11 %. RT: nízka incidencia. Častejšie po dlhšej aplikácii (> 6 mesiacov) pamidronátu alebo kyseliny zoledrónovej, > 65 rokov, s preexistujúcimi dentálnymi problémami
Myofasciálne	tendonitída, adhezívna kapsulitída (syndróm zmrznutého ramena), bolesť krku a chrbta	70 % bolesť ramena po radikálnej krčnej disekcii
GI/urinárne/pelvicke	chronická bolesť panvy, chronická enteritída, proktitída, cystitída, tenezmus urgentné stavy spojené s vyprázdňovaním adhézie asociované s RT	karcinóm krčka maternice: 38 %
Genitálne	dyspareunia: v súvislosti s menopauzou, striktúra/fibróza po RT	34 % – 58 %; ženy častejšie ako muži

Vysvetlivky: RT – rádioterapia, TKB – transplantácia krvotvorných buniek, GVHD – graft vs host disease

## Taxány

Paklitaxel spôsobuje aj zvýšenú vnímavosť na bolesť prostredníctvom kanálov TRP (podobne ako platinové deriváty a bortezomib), konkrétne prostredníctvom ich zvýšenej expresie. V experimentoch s vyradením génu pre receptory TRPV sa dosiahol zlepšenie neuropatickej bolesti (16). Paklitaxel spôsoboval v experimentálnych podmienkach aj zmeny v hladine matrix-metaloproteinázy 13 v epiderme. Inhibícia tohto enzýmu viedla k úprave odpovede na stimuláciu bolesti.

Paklitaxel viedol u potkanov aj k zvýšenej expresii Toll-like receptora 4 a chemotaktického proteínu pre monocyty, čo viedlo k infiltrácii

makrofágov v gangliách dorzálnych koreňov a následnej tvorbe mediátorov zápalu. Podanie klodronátu infiltráciu makrofágov znížilo, čím sa zvýšila tolerancia na bolesť. Aj podanie antagonistov namierených proti Toll-like receptoru 4 a chemotaktickému proteínu 1 blokovalo hypervozitívitu (19).

## Vinka alkaloidy

Predpokladá sa, že za hypersenzitivitu a alodýniu je zodpovedná vinkristínom-indukovaná znížená hladina endomorfinu-2, čím sa nemôže uplatniť jeho analgetický účinok na opioidové receptory. K downregulácii endomorfinov môže viesť aj serín-proteázová dráha, jej blokáda hladi-

nu endomorfinu-2 upravila. Aferentné dráhy pre bolesť môžu byť ovplyvnené aj prostredníctvom deregulácie presynaptického markera c-Fos. Tento gén včasnej odpovede vyvoláva zmeny, dôsledkom ktorých môže byť aj senzitivácia neurónov. Na udržanie synaptickej plasticity je kľúčová aj malá molekula, tzv. piccolo. S neuropatickou bolesťou môže súvisieť aj produkcia reaktívnych metabolitov kyselíka navodená chemoterapiou.

## Talidomid

Jedným z mechanizmov neuronálneho poškodenia môže byť antiangiogénny efekt talidomidu, čo má za následok mikrovaskulárne poškodenie a zhoršené neuronálne prežívanie. Molekulová patogenéza neurotoxicity po talidomide môže súvisieť aj s downreguláciou faktora nekrotizujúceho nádory (TNF $\alpha$ ) a inhibíciou nukleárneho faktora kappa beta (NF $\kappa$ B) s následným zánikom neurónov (16).

## Záver

S bolesťou sa u bývalého onkologického pacienta stretávame často. Keďže lieky v rámci systémovej liečby nádorov sú efektívne, ich použitie je aj napriek riziku bolesti často nevyhnutné. Avšak opatrnosť je zásadná, pretože bolesť môže predstavovať dlhodobý problém (10 a viac rokov napr. po liečbe paklitaxelom alebo talidomidom alebo bortezomibom). Hoci mnoho pacientov po liečbe nádorov má rôzne bolestivé syndrómy, poznanie ich epidemiológie, etiológie a dynamiky vývoja komplikuje viacero dôvodov – napríklad používanie kombinovanej liečby, prítomnosť komorbidít, faktorov modifikujúcich vnímavosť na bolesť a ďalších. Existuje len málo spoľahlivých údajov o prevalencii bolesti s odstupom viacerých rokov po liečbe. Najnovšie evidence-based odporúčania ASCO (zo septembra 2016) pre manažment chronickej bolesti u bývalých onkologických pacientov po ukončení liečby sumarizujú a hodnotia všetky v súčasnosti dostupné dôkazy v príslušnej problematike, aby pomohli lekárom pri výbere najlepšej farmakologickej aj nefarmakologickej stratégie manažmentu bolesti u týchto pacientov so zohľadnením pomeru riziko/prínos príslušného liečebného postupu. K posunu v poznaní etiológie bolesti prispievajú v súčasnosti viaceré animálne experimenty. Na lepšiu identifikáciu pacientov so zvýšenou vnímavosťou na bolesť sa v ostatných rokoch využíva genotypizácia s cieľom poznania rizikových genetických polymorfizmov (napr. v prípadoch s rizikom polyneuropatie navodenej vinkristínom v géne

CEP72). V sledovaní dynamiky vývoja neuropatií majú významnú úlohu nové elektrofyziologické a zobrazovacie možnosti (napr. vysokorozlišovací ultrazvuk, laser Doppler a ďalšie). Metaanalýzy doterajších klinických štúdií zaoberajúcich sa prevenciou bolesti u týchto pacientov poskytujú nejednoznačné výsledky. Z nových dostupných údajov je zrejmé, že patofyziologické mechanizmy chronickej bolesti navodenej systémovou liečbou sú špecifickejšie, ako sme si donedávna mysleli. Ostáva dúfať, že s lepšou objasnenosťou patofyziológie bolesti a jej rizikových faktorov (vrátane genetických) bude možný aj lepší individualizovaný preventívny prístup.

### Podakovanie

Práca bola čiastočne podporená grantom APVV-15-0086.

### Literatúra

1. NCCN Clinical Practice guidelines. Survivorship. Version 2.2016. www.nccn.org (Cited 2017, febr.17)
2. Bell K, Ristovski-Slijepcevic S. Cancer Survivorship: Why Labels Matter. *J Clin Oncol*. 2013;31(4):409–411.
3. US Cancer Statistics Working Group. United States Cancer Statistics: 1999-2012 Incidence and Mortality Web-Based Report. Atlanta, GA, US Department of Health and Human Services. Available from: <http://www.cdc.gov/uscs>.
4. Henley SJ, Singh SD, King J, et al. Invasive cancer incidence and survival – United States, 2012. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2015;64:1353–1358.
5. Paice JA, Portenoy R, Lacchetti C, et al. Management of Chronic Pain in Survivors of Adult Cancers: American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline. *J Clin Oncol*. 2016;34:3325–3345.
6. Peuckmann V, Ekholm O, Rasmussen NK, et al. Chronic pain and other sequelae in long-term breast cancer survivors: Nationwide survey in Denmark. *Eur J Pain*. 2009;5:478–485.
7. Gulluoglu BM, Cingi A, Cakir T, et al. Factors related to post-treatment chronic pain in breast cancer survivors: The interference of pain with life functionS. *Int J Fertil Womens Med*. 2006;51(2):75–82.
8. Mao JJ, Armstrong K, Bowman MA, et al. Symptom burden among cancer survivors: Impact of age and comorbidities. *J Am Board Fam Med*. 2007;20(5):434–443.
9. Jensen MP, Chang HY, Lai YH, et al. Pain in long-term breast cancer survivors: Frequency, severity, and impact. *Pain Med*. 2010;11:1099–1106.
10. Fathers E, Thrush D, Huson SM, et al. Radiation-induced brachial plexopathy in women treated for carcinoma of the breast. *Clin Rehabil*. 2002;16:160–165.
11. Drury A1, Payne S, Brady AM. The cost of survival: an exploration of colorectal cancer survivors' experiences of pain. *Acta Oncol*. 2017;56(2):205–211.
12. Lu Q, Krull KR, Leisenring W, et al. Pain in long-term adult survivors of childhood cancers and their siblings: A report from the Childhood Cancer Survivor Study. *Pain*. 2011;152:2616–2624.
13. Glare PA, Davies PS, Finlay E, et al. Pain in Cancer Survivors. *J Clin Oncol*. 2014;32(16):1739–1747.
14. Seretny M, Currie GL, Sena ES, et al. Incidence, prevalence, and predictors of chemotherapy-induced peripheral neuropathy: A systematic review and meta-analysis. *Pain*. 2014;155(12):2461–2470.
15. Miaskowski C, Mastick J, Paul SM, et al. Chemotherapy-Induced Neuropathy in Cancer Survivors. *J Pain Symptom Manage*. 2017 Jan 4. pii: S0885-3924(16)31243-X. doi: 10.1016/j.jpainsymman.2016.12.342.
16. Addington J, Freimer M. Chemotherapy-induced peripheral neuropathy: an update on the current understanding. *F1000Res*. 2016 Jun 22;5. pii: F1000 Faculty Rev-1466. doi: 10.12688/f1000research.8053.1.
17. Grolleau F, Gamelin L, Boisdron-Celle M, et al. A possible explanation for a neurotoxic effect of the anticancer agent oxaliplatin on neuronal voltage-gated sodium channels. *J Neurophysiol*. 2001;85(5):2293-2297.
18. Liu JJ, Jamieson SM, Subramaniam J, et al. Neuronal expression of copper transporter 1 in rat dorsal root ganglia: association with platinum neurotoxicity. *Cancer Chemother Pharmacol*. 2009;64(4):847–856.
19. Zhang H, Li Y, de Carvalho-Barbosa M, et al. Dorsal root ganglion infiltration by macrophages contributes to paclitaxel chemotherapy-induced peripheral neuropathy. *Pain*. 2016;17(7):775–786.

Článok je prevzatý z:

Onkológia (Bratisl.), 2017; roč. 12(1): 10–13

**Prof. MUDr. Beata Mladosičová, PhD.**  
 Oddelenie klinickej patofyziológie  
 LF UK, Bratislava  
 Sasinkova 4, 811 08 Bratislava  
 beata.mladosičova@fmed.uniba.sk

