

## ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ

DOI: 10.21802/artm.2019.4.12.166.  
УДК 616 - 071+ 616 – 092 + 616.85

### МЕХАНІЗМ РОЗВИТКУ ТАКСАН-ІНДУКОВАНИХ НЕЙРОФІЗІОЛОГІЧНИХ ЗМІН У ОНКОЛОГІЧНИХ ХВОРИХ

І.С. Голотюк<sup>1</sup>, А.Є. Крижанівська<sup>2</sup>, В.В. Голотюк<sup>3</sup>, А.В. Андрійв<sup>4</sup>, С.І. Голотюк<sup>5</sup>

Івано-Франківський національний медичний університет, кафедра онкології,  
м. Івано-Франківськ, Україна,

<sup>1</sup> ORCID ID: 0000-0002-3054-3140,

e-mail: ivan.holotiuk@gmail.com,

<sup>2</sup> ORCID ID: 0000-0003-4415-4696,

<sup>3</sup> ORCID ID: 0000-0003-4798-6893,

<sup>4</sup> ORCID ID: 0000-0002-4905-5497,

<sup>5</sup> ORCID ID: 0000-0002-6712-2913

**Резюме.** Хіміотерапевтично-індукована периферична нейропатія є дозолімітуючим побічним нейротоксичним ефектом цілого ряду хіміопрепаратів, серед яких препарати платини, таксани, алкалоїдні препарати, а також нові таргетні препарати, зокрема бортезамід та ленолідамід. Типовим шляхом попередження периферичної нейропатії є редукція доз хіміопрепаратів або відмова від застосування таксанів, що, у свою чергу, негативно позначається на безпосередній ефективності та віддалених результатах лікування. Периферична нейропатія, викликана таксанами, негативно впливає на довготривалу якість життя пацієнтів, характеризується тривалим персистуючим перебігом та в 40 % випадків призводить до інвалідизації.

Патофізіологічний механізм таксан-індукованої нейропатії на даний час не є цілком розкритим та зрозумілим. Пригнічення деполаризації тубуліну і, як наслідок, дисфункція мікротрубочок наразі є найбільш загальноприйнятими поясненнями нейротоксичності таксанів. Даних морфологічного дослідження периферичних нервів у пацієнтів у науковій літературі бракує. Біопсія литкового нерва (nervus suralis) із наступним вивченням морфологічних змін при застосуванні паклітакселу та доцетакселу проводилась тільки у декількох пацієнтів. Більше того, вичерпні дані морфологічного дослідження неоднозначні та суперечать загальноприйнятій теорії патогенезу нейропатії.

Для того, щоб своєчасно та ефективно попереджати і запобігати дану побічну реакцію, необхідно знати причини, що призводять до розвитку периферичної нейропатії, і розуміти, які клітинні структури і механізми беруть у цьому участь. У даній статті наведено огляд літературних даних, присвячених питанню розвитку периферичної нейропатії, індукованої таксанами.

**Ключові слова:** хіміотерапія, таксани, паклітаксел, периферична нейропатія.

**Вступ.** Таксани – це клас протипухлинних агентів, які вперше виявлені в 1960-х роках у результаті скринінгової програми Національного інституту раку Сполучених Штатів Америки, у ході якої екстракти різних частин декількох тисяч рослин з усього світу досліджено на протипухлинну активність. У 1962 році ботанік Артур Барклі передав до дослідницької лабораторії Національного інституту раку серед зібраних матеріалів від більш ніж 200 видів рослин зразки кори одного із видів тихоокеанського тису (*Taxus brevifolia*), після дослідження яких встановлено, що вони містять речовини, які мають цитостатичний ефект. Подальші дослідження проводились у науково-дослідницькому інституті з вивчення проблем енергетики та захисту атмосфери в Тріангл парк (Research Triangle Institute) у Північній Кароліні американськими біохіміками Монро Воллом і Мансухом Мані, яким уперше вдалось виділити та дослідити у лабораторії чистий паклітаксел із кори тихоокеанського тису (*Taxus brevifolia*). У подальшому з

комерційною метою виробництво паклітакселу проводилось із голок більш доступного та поширеного європейського тисового дерева (*Taxus baccata*).

Таксани є хіміопрепаратами широкого спектру дії і на даний час застосовуються в якості першої лінії хіміотерапії злоякісних новоутворень грудної залози, шлунку, легень, голови та шиї, передміхурової залози і гінекологічних злоякісних пухлин.

При раку грудної залози таксани застосовуються в якості першої лінії хіміотерапії при ранній, місцево-поширеній та метастатичній формах. Оскільки рак грудної залози посідає перше місце у структурі захворюваності жінок на злоякісні новоутворення, питання якості життя пацієнтів саме при даній локалізації являється надзвичайно актуальним.

Лікування таксанами супроводжується рядом побічних реакцій, серед яких зафіксовані реакції гіперчутливості, пригнічення кісткостомозкового кровотворення (нейтропенія), гастроінтестинальна токсичність (нудота, блювота, діарея, мукозити), алопе-

ція, нейротоксичність (периферична нейропатія). Це нерідко вимагає зменшення дози, аж до відміни препарату, що, у свою чергу, негативно позначається на безпосередній ефективності та віддалених результатах лікування.

Нейротоксичність є другою за частотою після гематологічних ускладнень та найчастіше проявляє себе у вигляді периферичної сенсорної нейропатії, яка, як правило, починається з відчуття поколювання і печіння в ділянці китиць і стоп, з подальшим формуванням втрати чутливості, яка може стати незворотною, якщо лікування триває в попередньому дозуванні.

**Клінічна та нейрофізіологічна картина таксан-індукованої периферичної нейропатії.** У пацієнтів, яким проводиться хіміотерапія таксанами, зустрічаються два види периферичної нейротоксичності: гостра короткочасна і підгостра персистуюча периферична нейропатія. У 70 % пацієнтів хіміотерапія паклітакселом та доцетакселом супроводжується гострим больовим синдромом, що характеризується дифузним болем у м'язах, найчастіше ніг, стегон та низу спини. Міалгія та артралгія, як правило, з'являються через 1-3 дні після прийому препаратів та проходять протягом тижня [1].

Гостра нейротоксичність частіше спостерігається при короткотривалих і високодозованих введеннях препарату [2]. Незважаючи на транзиторність, гостра нейротоксичність значно погіршує якість життя пацієнтів, особливо при застосуванні паклітакселу [3]. Для довготривалої таксан-індукованої периферичної нейропатії притаманна симетричність ураження, як правило, спочатку в кінчиках пальців ніг, а потім у пальцях рук, хоча нерідко сенсорна симптоматика з'являється одночасно на всіх кінцівках. У подальшому симптоми периферичної нейропатії поширюються у проксимальному напрямку на нижню поверхню стоп та долоні. Ураження напряму залежні від довжини нерва, тобто в першу чергу уражаються довгі нерви верхніх та нижніх кінцівок. Ураження лицевих нервів менш поширене, дані про ураження останніх трапляються в наукових джерелах вкрай рідко [4, 5, 6].

За частотою виникнення паклітаксел та доцетаксел демонструють подібну клінічну картину, яка включає в себе оніміння (100 %), парестезії (80 %), підвищену холодову чутливість (60 %) і нейропатичний біль (50 %). Біль та оніміння важкого ступеня, дизестезія можуть призводити до втрати працездатності, перешкоджати функціональній активності та погіршувати якість життя пацієнтів. Більше того, важка нейропатія нерідко є причиною припинення хіміотерапії або, в кращому випадку, зумовлює необхідність редукції доз хіміопрепаратів, що в кінцевому результаті призводить до погіршення виживаності пацієнтів. Втрата чутливості із розподілом по типу "рукавиці та панчохи", як правило, асоціюється із зниженням або відсутністю глибоких сухожильних рефлексів [3, 4, 5, 7].

Неврологічне обстеження пацієнтів зазвичай демонструє прогресуючу втрату рефлексів. Хоча характерним являється втрата лише ахілових сухожи-

льних рефлексів, тотальна арефлексія є досить поширеною. Понад 50 % пацієнтів скаржаться на втрату рівноваги [2]. Симптом Ромберга може спостерігатися у пацієнтів з найважчим ступенем ураження. Також зафіксовано зв'язок між лікуванням доцетакселом і симптомом Лерміта. Нерідко при нейропатії спостерігаються різні зміни температурної, больової та пропріоцептивної чутливості [4,5]. Натомість порушення рухової функції не є поширеним, хоча м'язові судоми і втрата сили в дистальних м'язах можуть мати місце. При високодозових схемах хіміотерапії може розвиватися проксимальна слабкість з сильним болем у м'язах [6, 8]. Симптоми, пов'язані зі змінами у функції вегетативної нервової системи з'являються не часто. Вегетативну серцеву та судинну дисфункцію у вигляді аритмії та ортостатичної гіпотонії, зумовленої паклітакселом, зафіксовано і продемонстровано в порівняльних дослідженнях, які оцінювали показники частоти серцевих скорочень до і після введення хіміопрепарату. В іншому дослідженні при застосуванні доцетакселу вегетативну серцево-судинну дисфункцію не зафіксовано [4, 5, 7, 9].

Що стосується термінів маніфестації, повідомляється, що паклітаксел-індукована нейропатія при терапії за схемами від одного до трьох тижнів розвивається через 21 день (від 11 до 101 дня) і 35 днів (від 14 до 77 днів) відповідно. Хоча дуже рання поява нейропатії 2 ступеня після першого курсу терапії доцетакселом може спостерігатися у понад 30 % пацієнтів [4, 5, 10, 11]. В одному із досліджень порівняли хіміотерапію із паклітакселом (175 мг/м<sup>2</sup>) та доцетакселом (75 мг/м<sup>2</sup>), які застосовувалися кожні три тижні; встановлено, що ступінь тяжкості таксан-індукованої нейропатії досягав свого найвищого рівня раніше (3-7 цикли) у пацієнтів, яких лікували паклітакселом, ніж у пацієнтів, яких лікували доцетакселом (5-7 курс) [12]. Подальше прогресування нейропатії в період від 1 до 2 місяців після закінчення хіміотерапії (феномен «інерції») зафіксовано при застосуванні обох препаратів [5].

Електрофізіологічні порушення при розвитку таксан-індукованої периферичної нейропатії проявляються у вигляді аксональної периферичної нейропатії. Остання полягає у зниженні потенціалу дії сенсорних нейронів або згасанні відповідей при дослідженні сенсорної провідності у пацієнтів. Сумарний потенціал дії мотонейронів знижується при найвищих кумулятивних дозах або в більшості випадків залишається в нормі, в той час як швидкість сенсорної та рухової нервової провідності, як правило, зберігається. При електроміографії з голчастим електродом спостерігаються варіабельні патологічні спонтанні активності, які пов'язані із денервацією та залежать від ступеня важкості нейропатії та ступеня ураження рухових нервових волокон [5, 8, 13].

Вважається, що загалом таксан-індукована периферична нейропатія характеризується доброякісним перебігом. Але незважаючи на те, що вона переважно є зворотною, наукові дослідження із тривалим періодом спостереження виявили значний відсоток стійкої персистуючої таксан-індукованої нейропатії.

Загалом, приблизно половина пацієнтів із таксаніндукованою периферичною нейропатією повністю одужують упродовж першого року. Однак, більшість опублікованих досліджень мають ретроспективний характер і включають дуже різні часові рамки спостереження або різні підходи до градації нейротоксичності, що ускладнює порівняльний аналіз наведених у них показників частоти захворювання [8, 11, 12, 14, 15].

**Патофізіологія таксаніндукованої периферичної нейропатії.** Таксани належить до групи хімотерапевтичних засобів, які називають «засобами стабілізації мікротрубочок». Механізм дії таксанів полягає у зв'язуванні із мікротрубочками цитоскелетного та веретеноподібного апарату пухлинних клітин, які за своєю структурою є фібрилярними полімерами з мономерів альфа- і бета-тубуліну. Зв'язування таксанів із мікротрубочками призводить до їхньої агрегації в результаті гіперполяризації мономерів бета-тубуліну. Як наслідок – руйнуються мітотичні веретена і відбувається зупинка циклу поділу клітини у фазах G0/G1 і G2/M, що призводить до апоптозу у клітинах, що діляться [16].

Патофізіологічний механізм таксаніндукованої нейропатії на даний час не є цілком розкритим та зрозумілим. Пригнічення деполаризації тубуліну і, як наслідок, дисфункція мікротрубочок наразі є найбільш загальноприйнятим поясненням нейротоксичності таксанів [17]. Мікротрубочки необхідні як для антероградного, так і ретроградного аксонального транспорту, а життєздатність та збереження функції нейронів залежить від цих процесів. Підвищення стабільності та полярна реконфігурація мікротрубочок у аксонах нейронів спричиняє порушення у ретроградному транспортуванні факторів росту та інших речовин, що, в свою чергу, призводить до патологічної нейрофізіології та порушення постачання мітохондрій. Як наслідок, настає порушення цілісності аксонів, що у більш тяжких випадках призводить до дегенерації аксонів. Дані патологічні зміни виникають в першу чергу у найбільш вразливих дистальних нервових закінченнях найдовших нервів, де проблеми у транспортуванні проявляються найшвидше. У подальшому патологічні зміни поширюються в проксимальному напрямку, що призводить до інших видів периферичної нейропатії по типу дистальної аксональної полінейропатії [5, 18].

Паклітаксел не проникає через гематоенцефалічний бар'єр, і його накопичення у тілі сенсорних нейронів дорсальних гангліїв, ймовірно, пояснюється відносною недостатністю гематоневрального бар'єру, що спостерігається у цій ділянці. Крім того розвиток паклітакселіндукованої нейропатії нещодавно пояснено зв'язком між підвищеною збудливістю первинних сенсорних нейронів у дорсальних гангліях піддослідних тварин та змінами в експресії генів деяких іонних каналів [5].

Механізм, що зумовлює пошкодження таксанами переважно саме сенсорних нейронів, залишається незрозумілим. Незважаючи на подібну довжину, рухові нейрони не є настільки чутливими до таксанів, як сенсорні. Існує припущення, що рухові нейрони в передніх рогах спинного мозку менш вразливі

та чутливі в порівнянні із сенсорними нейронами у задніх рогах. Недавні дослідження показали, що мітохондрії у аксонах сенсорних нервів більш вразливі до паклітакселу у порівнянні з мітохондріями у рухових аксонах, що може бути потенційною гіпотезою, яка пояснює таку вибірковість. Згідно з гіпотезою мітотоксичності, пошкодження мітохондрій призводить до хронічного дефіциту енергії в аксонах. У результаті виникають патологічні спонтанні розряди та локальні дегенеративні зміни у соматосенсорних первинних аферентних нейронах. Даний механізм характерний для багатьох дистальних симетричних сенсорних нейропатій різного походження [19]. Пояснюється це зв'язуючою дією паклітакселу на мітохондріальний бета-тубуліну, що спричиняє вивільнення  $Ca^{2+}$  з мітохондрій із наступною дерегуляцією внутрішньоклітинного гомеостазу  $Ca^{2+}$ . Однак невирішеним залишається питання, чому мітохондріальна дисфункція переважає саме у первинних аферентних сенсорних нейронах у порівнянні з іншими тканинами з високим споживанням енергії [17].

Без відповіді також залишається запитання, які патогенетичні механізми лежать в основі гострої нейротоксичності, пов'язаної з таксанами, оскільки цей вид нейротоксичності, скоріш за все, не зумовлений у першу чергу дезорганізацією мікротрубочок із наступним порушенням аксоплазматичних потоків у периферичних нервах. Вчені пов'язують так званий «гострий больовий синдром, зумовлений паклітакселом» із сенсibiliзацією ноцицепторів і їх волокон прозапальними цитокінами (IL-6, IL-8, IL1 $\beta$ , TNF- $\alpha$ ) ще до початку розвитку нейропатії [1, 5, 20].

Дані морфологічного дослідження периферичних нервів у пацієнтів за даними світової наукової літератури є надзвичайно вичерпними. Біопсія литкового нерва (*pervus suralis*) із наступним вивченням морфологічних змін при застосуванні паклітакселу та доцетакселу проводилась тільки у чотирьох пацієнтів. У результаті виявлено серйозну втрату нервових волокон, атрофію аксонів та вторинну демієлінізацію із переважною втратою мієлінових нервових волокон великого діаметру. Ознаки регенерації аксонів спостерігали при застосуванні доцетакселу, але не спостерігали при застосуванні паклітакселу. Вельми цікавий той факт, що біопсія литкового нерва у цих пацієнтів не вказала на наявність агрегації мікротрубочок [5].

У той час, як достеменно встановлено, що таксани уражають мієлінові волокна великого діаметру (A $\beta$ ), питання ураження мієлінових волокон малого діаметру (A $\delta$ ) та безмієлінових (C) сенсорних волокон є предметом суперечок [5]. Результати клінічного дослідження, що включало неврологічне обстеження та нейрофізіологічні тести, виявило у пацієнтів переважне ушкодження мієлінових волокон великого діаметру, помірне ушкодження волокон малого діаметру (A $\delta$ ) і відсутність ушкоджень безмієлінових волокон [5]. Разом з тим, дані експериментальних досліджень вказують на те, що після введення паклітакселу патологічні зміни з'являються у менш, ніж 5 % малих нейронів дорсальних корінцевих гангліїв і 30-40 % великих нейронів [21]. Незважаючи на те, що численні дослідження вказували на зниження щільності інтраепідермальних нервових волокон у поду-

шечках лап тварин, яким вводили паклітаксел, що є маркером ушкодження волокон малого діаметру, аналогічних доказів, отриманих в результаті досліджень на людях, бракує [22, 23].

У літературі доступні дані лише трьох наукових досліджень, які на основі морфологічного дослідження шкірного біоптату констатують ушкодження волокон малого діаметру у пацієнтів, проте їх результати суперечливі. Так, в одному із цих досліджень виявлено збільшення щільності інтраепідермальних нервових волокон у шкірному біоптаті на фоні терапії таксанами у п'яти пацієнтів з шести [24].

Нещодавно опубліковані результати перехресного дослідження 20 жінок, хворих на рак грудної залози, з встановленою доцетаксел-індукованою периферичною нейропатією, де йдеться про більш часте (15/20) зниження щільності інтраепідермальних нервових волокон відповідно до нормативних даних [25], що вказує на інтенсивне ушкодження волокон малого діаметру при нейропатії, зумовленій доцетакселом. Що стосується паклітакселу, наскільки відомо, доказова база обмежується лише одним пацієнтом, у якого, як повідомляється, спостерігали явне зниження як щільності тілець Мейснера, так і інтраепідермальних нервових волокон, у порівнянні зі здоровими особами [22].

Додатковою мішенню для таксанів є прямий вплив на дистальні нервові закінчення, що також може викликати нейротоксичність та дегенерацію Августа Валлера (1816-1870 pp.) [26].

**Висновки.** Існує гостра необхідність у подальшому глибинному вивченні патофізіологічних механізмів хіміотерапевтично-індукованої периферичної нейропатії, пошуку нових доступних методик морфологічного дослідження периферичних нервів, що вдосконалив дизайн майбутніх клінічних досліджень і таким чином прискорить впровадження майбутніх нейропротекторних засобів, розробку нових методів профілактики та корекції.

#### References:

1. Anderson Hammond E, Pitz M, Shay B. Neuropathic Pain in Taxane-Induced Peripheral Neuropathy: Evidence for Exercise in Treatment. *Neurorehabil Neural Repair*. 2019; Jul, 25. doi: 10.1177/1545968319860486. [Epub ahead of print] PubMed PMID: 31342880.
2. Zajączkowska R, Kocot-Kępska M, Leppert W, Wrzosek A, Mika J, Wordliczek J. Mechanisms of Chemotherapy-Induced Peripheral Neuropathy. *Int J Mol Sci*. 2019; 20(6):1451. Published 2019; Mar, 22. doi:10.3390/ijms20061451
3. Tofthagen C, McAllister RD, Visovsky C. Peripheral neuropathy caused by Paclitaxel and docetaxel: an evaluation and comparison of symptoms. *J Adv Pract Oncol*. 2013; Jul, 4(4):204-15. Review. PubMed PMID: 25032002; PubMed Central PMCID: PMC4093436.
4. Zhang H, Dougherty PM. Enhanced excitability of primary sensory neurons and altered gene expression of neuronal ion channels in dorsal root ganglion in paclitaxel-induced peripheral neuropathy. *Anesthesiology*. 2014; Jun, 120(6):1463-75. doi:

- 10.1097/ALN.000000000000176. PubMed PMID: 24534904; PubMed Central PMCID: PMC4031279.
5. Velasco R, Bruna J. Taxane-Induced Peripheral Neurotoxicity. *Toxics*. 2015; Apr, 28; 3(2):152-169. doi: 10.3390/toxics3020152. Review. PubMed PMID: 29056655; PubMed Central PMCID: PMC5634686.
6. Starobova H, Vetter I. Pathophysiology of Chemotherapy-Induced Peripheral Neuropathy. *Front Mol Neurosci*. 2017; May, 31;10:174. doi: 10.3389/fnmol.2017.00174. eCollection 2017. Review. PubMed PMID: 28620280; PubMed Central PMCID: PMC5450696.
7. Park SB, Goldstein D, Krishnan AV, Lin CS, Friedlander ML, Cassidy J, Koltzenburg M, Kiernan MC. Chemotherapy-induced peripheral neurotoxicity: a critical analysis. *CA Cancer J Clin*. 2013; Nov-Dec, 63(6):419-37. doi:10.3322/caac.21204. Review. PubMed PMID: 24590861.
8. Osmani K, Vignes S, Aissi M, Wade F, Milani P, Lévy BI, Kubis N. Taxane-induced peripheral neuropathy has good long-term prognosis: a 1- to 13-year evaluation. *J Neurol*. 2012; Sep, 259(9):1936-43. doi: 10.1007/s00415-012-6442-5. Epub 2012 Feb 17. PubMed PMID: 22349867.
9. Dermitzakis EV, Kimiskidis VK, Lazaridis G, et al. The impact of paclitaxel and carboplatin chemotherapy on the autonomous nervous system of patients with ovarian cancer. *BMC Neurol*. 2016; 16(1):190. Published 2016 Oct 1. doi:10.1186/s12883-016-0710-4
10. Eckhoff L, Knoop AS, Jensen MB, Ejlersen B, Ewertz M. Risk of docetaxel-induced peripheral neuropathy among 1,725 Danish patients with early stage breast cancer. *Breast Cancer Res Treat*. 2013; Nov, 142(1):109-18. doi: 10.1007/s10549-013-2728-2. Epub 2013 Oct 17. PubMed PMID: 24132874.
11. Tanabe Y, Hashimoto K, Shimizu C, Hirakawa A, Harano K, Yunokawa M, Yonemori K, Katsumata N, Tamura K, Ando M, Kinoshita T, Fujiwara Y. Paclitaxel-induced peripheral neuropathy in patients receiving adjuvant chemotherapy for breast cancer. *Int J Clin Oncol*. 2013; Feb, 18(1):132-8. doi: 10.1007/s10147-011-0352-x. Epub 2011; Nov, 22. PubMed PMID: 22105895.
12. Shimozuma K, Ohashi Y, Takeuchi A, Aranishi T, Morita S, Kuroi K, Ohsumi S, Makino H, Katsumata N, Kuranami M, Suemasu K, Watanabe T, Hausheer FH. Taxane-induced peripheral neuropathy and health-related quality of life in postoperative breast cancer patients undergoing adjuvant chemotherapy: N-SAS BC 02, a randomized clinical trial. *Support Care Cancer*. 2012; Dec, 20(12):3355-64. doi: 10.1007/s00520-012-1492-x. Epub 2012; May, 15. PubMed PMID: 22584733.
13. Knoerl R, Smith EML, Han A, Doe A, Scott K, Berry DL. Characterizing patient-clinician chemotherapy-induced peripheral neuropathy assessment and management communication approaches. *Patient Educ Couns*. 2019. Sep; 102(9):1636-1643. doi: 10.1016/j.pec.2019.04.012. Epub 2019; Apr, 9. PubMed PMID: 31003878; PubMed Central PMCID: PMC6660983.
14. Hershman DL, Weimer LH, Wang A, Kranwinkel G, Brafman L, Fuentes D, Awad D, Crew KD. Association between patient reported outcomes and quantitative sen-

sory tests for measuring long-term neurotoxicity in breast cancer survivors treated with adjuvant paclitaxel chemotherapy. *Breast Cancer Res Treat.* 2011; Feb, 125(3):767-74. doi: 10.1007/s10549-010-1278-0. Epub 2010 Dec 3. PubMed PMID: 21128110.

15. Pignata S, De Placido S, Biamonte R, Scambia G, Di Vagno G, Colucci G, Febbraro A, Marinaccio M, Lombardi AV, Manzione L, Carteni G, Nardi M, Danese S, Valerio MR, de Matteis A, Massidda B, Gasparini G, Di Maio M, Pisano C, Perrone F. Residual neurotoxicity in ovarian cancer patients in clinical remission after first-line chemotherapy with carboplatin and paclitaxel: the Multicenter Italian Trial in Ovarian cancer (MITO-4) retrospective study. *BMC Cancer.* 2006; Jan, 7;6:5. PubMed PMID: 16398939; PubMed Central PMCID: PMC1361775.

16. Zhang D, Yang R, Wang S, Dong Z. Paclitaxel: new uses for an old drug. *Drug Des Devel Ther.* 2014;8:279-284. Published 2014; Feb, 20. doi:10.2147/DDDT.S56801

17. Gornstein E, Schwarz TL. The paradox of paclitaxel neurotoxicity: Mechanisms and unanswered questions. *Neuropharmacology.* 2014; Jan, 76 Pt A:175-83. doi: 10.1016/j.neuropharm.2013.08.016. Epub 2013; Aug, 24. Review. PubMed PMID:23978385.

18. Shemesh OA, Spira ME. Paclitaxel induces axonal microtubules polar reconfiguration and impaired organelle transport: Implications for the pathogenesis of paclitaxel-induced polyneuropathy. *Acta Neuropathol.* 2010; 119:235-248.

19. Bennett GJ, Doyle T, Salvemini D. Mitotoxicity in distal symmetrical sensory peripheral neuropathies. *Nat Rev Neurol.* 2014; Jun, 10(6):326-36. doi: 10.1038/nrneurol.2014.77. Epub 2014; May, 20. Review. Erratum in: *Nat Rev Neurol.* Aug, 10(8):428. PubMed PMID: 24840972; PubMed Central PMCID: PMC4870000.

20. Wang XM, Lehky TJ, Brell JM, Dorsey SG. Discovering cytokines as targets for chemotherapy-induced painful peripheral neuropathy. *Cytokine.* 2012; Jul, 59(1):3-9. doi: 10.1016/j.cyto.2012.03.027. Epub 2012; Apr, 24. Review. PubMed PMID: 22537849; PubMed Central PMCID: PMC3512191.

21. Mantyh PW. Cancer pain and its impact on diagnosis, survival and quality of life. *Nat Rev Neurosci.* 2006; Oct, 7(10):797-809. Review. PubMed PMID: 16988655.

22. Boyette-Davis JA, Hou S, Abdi S, Dougherty PM. An updated understanding of the mechanisms involved in chemotherapy-induced neuropathy. *Pain Manag.* 2018; Sep, 1;8(5):363-375. doi: 10.2217/pmt-2018-0020. Epub 2018; Sep, 13. Review. PubMed PMID: 30212277; PubMed Central PMCID: PMC6462837.

23. Ko MH, Hu ME, Hsieh YL, Lan CT, Tseng TJ. Peptidergic intraepidermal nerve fibers in the skin contribute to the neuropathic pain in paclitaxel-induced peripheral neuropathy. *Neuropeptides* 2014; 48:109-117.

24. 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; Dec, 31(12):4413-6. PubMed PMID: 22199308.

25. 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; Apr, 21(4):623-9. doi: 10.1111/ene.12353. Epub 2014 Jan 25. PubMed PMID: 24460946.

26. Melli G, Jack C, Lambrinos GL, Ringkamp M, Höke A. Erythropoietin protects sensory axons against paclitaxel-induced distal degeneration. *Neurobiol Dis.* 2006; Dec, 24(3):525-30. Epub 2006 Sep 28. PubMed PMID: 17010629.

УДК 616 - 071+ 616 – 092 + 616.85

### МЕХАНИЗМ РАЗВИТИЯ ТАКСАН-ИНДУЦИРОВАННЫХ НЕЙРОФИЗИОЛОГИЧЕСКИХ ИЗМЕНЕНИЙ У ОКНОЛОГИЧЕСКИХ БОЛЬНЫХ

И.С. Голотюк<sup>1</sup>, А.Е. Крыжановская<sup>2</sup>, В.В. Голотюк<sup>3</sup>, А.В. Андриив<sup>4</sup>, С.И. Голотюк<sup>5</sup>

*Ивано-Франковский национальный медицинский университет, кафедра онкологии, г. Ивано-Франковск, Украина,*

<sup>1</sup> ORCID ID: 0000-0002-3054-3140,

*e-mail: ivan.holotiuk@gmail.com,*

<sup>2</sup> ORCID ID: 0000-0003-4415-4696,

<sup>3</sup> ORCID ID: 0000-0003-4798-6893,

<sup>4</sup> ORCID ID: 0000-0002-4905-5497,

<sup>5</sup> ORCID ID: 0000-0002-6712-2913

**Резюме.** Химиотерапевтически-индуцированная периферическая нейропатия является дозозимитирующим побочным нейротоксичным эффектом целого ряда химиопрепаратов, среди которых препараты платины, таксаны, алкалоидные препараты, а также новые таргетные препараты, в частности бортезамид и ленолидамид. Типичным путем предупреждения периферической нейропатии является редукция доз химиопрепаратов или отказ от применения таксанов, что, в свою очередь, негативно сказывается на непосредственной эффективности и отдаленных результатах лечения. Периферическая нейропатия, вызванная таксанами, негативно влияет на долговременное качество жизни пациентов, характеризуется длительным персистирующим течением и в 40 % случаев приводит к инвалидности.

Патофизиологический механизм таксан-индуцированной нейропатии в настоящее время не является полностью раскрытым и понятным. Подавление деполаризации тубулина и, как следствие, дисфункция микротрубочек, в настоящее время является наиболее общепринятым объяснением нейротоксичности таксанов. Данных морфологического исследования периферических нервов у пациентов по данным мировой научной литературы не хватает. Биопсия икроножного нерва (*nervus suralis*) с последующим изучением морфологических изменений при применении паклитаксела и доцетаксела проводилась только у нескольких пациентов. Более того, исчерпываю-

шие данные морфологического исследования неоднозначны и противоречат общепринятой теории патогенеза нейропатии.

Для того, чтобы своевременно и эффективно предупреждать и пресекать данную побочную реакцию, необходимо знать причины, приводящие к развитию периферической нейропатии, и понимать, какие клеточные структуры и механизмы принимают в этом участие. В данной статье приведен обзор литературных данных, посвященных вопросу развития периферической нейропатии, индуцированной таксанами.

**Ключевые слова:** химиотерапия, таксаны, паклитаксел, периферическая нейропатия.

UDC 616 - 071+ 616 - 092 + 616.85

### MECHANISM OF DEVELOPMENT OF TAXAN-INDUCED NEUROPHYSIOLOGICAL CHANGES IN ONCOLOGICAL PATIENTS

I.S. Golotiuk<sup>1</sup>, A.E. Kryzhanivska<sup>2</sup>, V.V. Golotiuk<sup>3</sup>,  
A.V. Andriiv<sup>4</sup>, S.I. Golotiuk<sup>5</sup>

*Ivano-Frankivsk National Medical University,  
Department of Oncology, Ivano-Frankivsk, Ukraine,*

<sup>1</sup> ORCID ID: 0000-0002-3054-3140,

*e-mail: ivan.holotiuk@gmail.com,*

<sup>2</sup> ORCID ID: 0000-0003-4415-4696,

<sup>3</sup> ORCID ID: 0000-0003-4798-6893,

<sup>4</sup> ORCID ID: 0000-0002-4905-5497,

<sup>5</sup> ORCID ID: 0000-0002-6712-2913

**Abstract.** Chemotherapy-induced peripheral neuropathy is a dose-limited side-effect of a number of chemotherapy drugs, including platinum, taxanes, alkaloid drugs, as well as new targeted drugs, including bortezomide and lenolidamide. In practice, prevention and treatment of chemotherapy-induced peripheral neuropathy is empirical and, in most cases, is performed on the second (moderate) stage of neuropathy. For prevention of peripheral neuropathy oncologists reduce doses of chemotherapy drugs or refuse taxanes at all, which in turn has a negative effect on the immediate effectiveness and long-term results of treatment.

Taxanes are a class of anticancer agents that were first discovered in the 1960s as a result of a screening program conducted by the United States National Cancer Institute. Extracts of various parts of several thousand plants from around the world were tested for anti-tumor activity. In 1962, botanist Arthur Barclay sent

more than 200 species of plants to the National Cancer Institute's research laboratory. Among those collected materials were samples of the bark of a Pacific yew (*Taxus brevifolia*), and it was found that they contained substances that have a cytostatic effect. Further research was conducted at the Research Triangle Institute in North Carolina by the American biochemists Monroe Wall and Mansukh Wani, who first synthesised pure paclitaxel from bark of a Pacific yew (*Taxus brevifolia*). Subsequently, for commercial purposes, production of paclitaxel was carried out from the needles of a more accessible and widespread European yew tree (*Taxus baccata*).

At present, pathophysiological mechanism of taxanes-induced neuropathy is not fully known and understood. Suppression of tubulin depolarization and, as a consequence, microtubule dysfunction is currently the most commonly accepted explanation for taxanes neurotoxicity. Morphological study of peripheral nerves in patients, according to world literature, is lacking. Biopsy of the sural nerve followed by morphological study of changes in case of paclitaxel and docetaxel usage was performed in only a few patients. Moreover, the data of morphological studies is ambiguous and contradict the generally accepted theory of the pathogenesis of neuropathy.

Taxanes are broad-spectrum chemotherapy drugs and are currently used as a first-line chemotherapy for breast, stomach, lung, head and neck, prostate, and gynaecologic malignancies. In breast cancer, taxanes are used as the first line of chemotherapy for early, locally advanced and metastatic forms.

Taxan treatment is accompanied by a number of adverse reactions, including hypersensitivity reactions, suppression of bone marrow (neutropenia), gastrointestinal toxicity (nausea, vomiting, diarrhoea, mucositis), alopecia, neurotoxicity (peripheral neuropathy). This often requires a dose reduction up to the discontinuation of the drug, which in turn has a negative effect on the immediate effectiveness and long-term results of treatment. Neurotoxicity is the second most common complication and manifests itself as peripheral sensory neuropathy, which usually begins with a tingling sensation and burning in the wrists and feet, with subsequent formation of a loss of sensitivity that can become irreversible.

In order to prevent this adverse reaction in a timely and effective manner, it is necessary to know the causes that lead to the development of peripheral neuropathy and to understand what cellular structures and mechanisms are involved.

**Keywords:** chemotherapy, taxanes, paclitaxel, peripheral neuropathy.

Стаття надійшла в редакцію 14.11.2019 р.