

Hematopoetické rastové faktory a transplantácia kmeňových buniek znížili dopad hematologickej toxicity ako hlavného limitujúceho faktora pri väčšine cytostatík. Tieto pokroky dovolili na jednej strane podávať vyššie dávky cytostatík, na strane druhej však viedli k vynoreniu nehematologickej toxicity. Významné miesto majú neurologické komplikácie, včítane závažnej toxicity periférneho nervového systému.

CNS toxicita nie je bežná, pretože len málo agens riadne prechádza cez hemoencefalickú bariéru. Preto CNS toxicita prichádza do úvahy ak sa bariéra obíde (podávanie liekov do cerebrospinálneho likvoru), alebo sa prekoná vysokými systémovými dávkami, resp. intraarteriálnou aplikáciou.

Etiológia neurotoxicity protinádorovej liečby (chemoterapia a/alebo rádioterapia) nie je vždy zrejmá. Neurologické komplikácie sa ťažko identifikujú, rádiodiagnostikujú a merajú (kvantifikujú). Navyše, ich nástup môže byť odložený a znaky a symptómy sa neraz podobajú tým, ktoré zaznamenávame pri progresii ochorenia. Okrem toho, komorbidita (diabetes mellitus, infekcie, nekontrolovaná hypertenzia, paraneoplastické syndrómy, s vekom súvisiaca demencia, záchvaty – kŕče, komedikácia a metabolické poruchy) môžu pôsobiť ako zavádzajúce faktory (confounding factors). Z hľadiska profylaxie a liečby neurotoxicity je dôležité, aby neuroprotektívum neinterferovalo s protinádorovým účinkom.

Neurotoxická po protinádorovej liečbe môže byť nasledovná:

- Akútna – chronická
- Reverzibilná – ireverzibilná
- Postihnutie CNS – postihnutie periférneho nervového systému, ev. obidvoch systémov
- Postihnutie subklinické – ťažké

Chemoterapiou indukovaná neurotoxická

Periférne neuropatie indukované chemoterapiou

Antineoplastická chemoterapia je hlavnou príčinou periférnej neuropatie u onkologických pacientov. Periférne nervy sú obklopené bariérou podobnou hemoencefalickej bariére. Avšak, the blood-nerve barrier nechráni periférne nervy horných a dolných končatín proti neurotoxickému. Medzi najviac neurotoxické cytostatiká patria vinca alkaloidy, platinoderiváty a taxány.

Symptómy naznačujúce „a distal dying back neuropathy“ boli však popísané po podaní etopozidu.

Suramin a cytozín arabinosid majú tendenciu vyvolať Guillain-Barré-like polyradiculoneuritis. Všetky uvedené cytostatiká vedú k miernej až strednej neurotoxickému a sú zriedkavo limitujúcim faktorom podania lieku. Je tu však potenciál pre rozvoj periférnej neuropatie ak sa neurotoxické cytostatiká kombinujú (konkurentne) s ďalšími neurotoxickými liekmi, konkomitantne alebo krátko po ich podaní. Známe sú rizikové faktory:

- Pre-existujúce získané/vrodené nervové lézie
- Diabetes mellitus

PODPŮRNÁ LÉČBA A TERAPIE KOMPLIKACÍ V ONKOLOGII

- Pečeňová dysfunkcia
- Pokročilý vek

Ifosfamid

Encefalopatia sa vyskytuje u 10 až 50 % pacientov liečených infúziou ifosfamidu. Začiatok encefalopatie, ktorá je príležitostne fatálna, býva 12 až 16 hod. po štarte chemoterapie ifosfamidom. Klinické manifestácie zahŕňajú zmätenosť, stupor/kómu, asterixis, extrapyramídové príznaky, ochrnutia hlavových nervov, psychotické správanie, zrakové ťažkosti 4 dní po vysadení liečby; zodpovedné sú pravdepodobne degradačné metabolity. Medzi rizikové faktory patria: orálna/i. v. aplikácia, krátkodobá infúzia, celková dávka, CNS lézia, ženské pohlavie, psychóza v anamnéze, vysoké dávky antiemetik, pelvická manifestácia, nízka hladina albumínu, pečeňová insuficiencia a vysoká hladina kreatinínu.

Liečbu metylénovou modrou popísal prvý-krát v roku 1994 A. Küpfer a kol. Jej použitie bolo založené na pozorovaní, že chorí s ifosfamidovou encefalopatiou mali zvýšenú exkréciu kyseliny glutarovej a súčasne hypersarkosinúriu, ktoré sú charakteristické pre kongenitálny typ II acidurie. Ifosfamidová encefalopatia sa pripisuje metabolizmu liekov ako chloroethylamin (prechádza cez hemoencefalickú bariéru) a thialysin ketaminu, ktoré inhibujú flavoprotein a elektrónový prenosný systém, mitochondriálnu respiráciu zapríčínujúc posun (zmenu) redox potenciálu. Metylénová modra azda blokuje tvorbu chloroacetaldehydu z chloroethylaminu a inhibuje tvorbu superoxidu. Hodnotenie liečebnej účinnosti je založené na analýze počtu kazuistik/malých sérií. Žiaduce je preto realizovať veľký prospektívny kontrolovaný trial. Metylénová modra neinterferuje s protinádorovou účinnosťou ifosfamidu. Podávame ju p.o./i.v. 50 mg 3-krát denne; ide o profylaktickú aplikáciu. Bezpečnostný profil je priaznivý – pacienti však negatívne vnímajú kovovú chuť v ústach.

Intravenózne sa podáva 50 mg x 3 počas 6 dní s perspektívou liečby encefalopatie; dochádza totiž k promptnému efektu a úľave. Komedikácia (diazepam, tiamín) sa neosvedčila.

Vinca alkaloidy

Vinkristín bolo prvé cytostatikum, u ktorého bola popísaná dávku-limitujúca neurotoxicita.

Ostatné Vinca alkaloidy (vinblastín, vindesín, vinorelbin, vinflunín) majú nižšiu neurotoxicitu než vinkristín. Neurotoxicita postihuje periférny, autonómny a centrálny nervový systém. Pravdepodobný mechanizmus spočíva v inhibícii rýchleho axonálneho transportu cestou zabránenia polymerizácie mikrotubulov. Všetky Vinca alkaloidy vedú k „axonálnemu dying back neuropath“ Toxicita má vzťah k dávke a má kumulatívny charakter. Periférna neuropatia sa spočiatku manifestuje pichavými, páľivými, štipavými senzáciami alebo necitlivosťou nôh, rúk a periorálne. Prítomné sú záškľby členkov, neskôr sa pridruží distálna symetrická slabosť dolných končatín. Periférna neuropatia je v klinickej praxi dobre známa a v priebehu rokov má tendenciu k zhojeniu. Ťažká obstipácia, paralytický ileus, atónia močového mechúra, impotencia a ortostatická hypotenzia spôsobené autonómnu neuropatiou, však nie sú zriedkavosťou. Zaujímavé je, že senzorické symptómy a motorické deficity sú vzácne a mierne; môžu byť postihnuté kranálne nervy, čo vedie k oftalmoplégii a parézam n. facialis. Bola popísaná paralýza laryngeálneho nervu a kortikálna slepota. Účinnosť podávania vitamínov, včítane vitamínov skupiny B, literárne údaje nepotvrdili. Pri gastrointestinálnej dysfunkcii sa skúša metoclopramid.

5-fluorouracil

Neurotoxicita 5-fluorouracilu dosahujúca 5% incidenciu je dlhodobo dobre známa.

Prejavuje sa stratou koordinácie, ataxiou trupu a končatín, zastretou rečou, nystagmom, neuropatiou n. optici, a hypotóniou. Popísaná bola tiež periférna neuropatia a akútna encefalopatia. Neurotoxický potenciál 5-fluorouracilu stúpa v kombinácii s neurotoxínmi (levamisol, leukovorín). Nie sú dôkazy o závislosti na dávke a schéme podávania, pričom po vysadení liečby často dochádza k úprave neurologickej symptomatológie. Ukazuje sa, že riziko neurotoxicity má vzťah k 5-fluorouracilom navodenému deficitu tiamínu – vytvára to podmienky pre rozvoj cerebellárnej ataxie. Histopatologicky niektoré toxické príhody môžu byť korelované s multifokálnou cerebrálnou demyelinizáciou. V extrémnych prípadoch sa môže pacient stať encefalopatickým. Táto život ohrozujúca komplikácia môže súvisieť s deficienciou dihydropyrimidin dehydrogenázy. Tento enzymatický deficit vyskytujúci sa u menej než 3% populácie ovplyvňuje metabolizmus 5-fluorouracilu a chorí sú vystavení extrémnemu riziku vzniku a vývoja ktorejkoľvek zo známych nežiadúcich komplikácií.

Ch. Takimoto v roku 1996 popísal prípad, pri ktorom sa pacient z komatózneho stavu zotavil po infúziách tymidínu.

Organoderiváty platiny

Periférna neuropatia je hlavný limitujúci faktor pre použitie dvoch platínových derivátov: Ide o cisplatinu a oxaliplatinu, kým karboplatina je veľmi mierne neurotoxická. Mechanizmus neurotoxicity cisplatiny (CDDP) nie je jasný. Avšak, postmortem štúdie ukázali, že platina sa kumuluje v gangliových bunkách dorzálnych koreňov a lézie týchto neurónov zapríčínujú senzorickú neuropatiu. Predominantne postihnuté sú veľké senzorické vlákna; dochádza tým k strate propriorecepcie a k poklesu šľachových reflexov. Motorické funkcie ostávajú zachované.

Bezprostredne po zavedení cisplatiny pred takmer troma dekadami bol zistený jej neurotoxický potenciál. Toxicita cisplatiny je všeobecne dávkovo-závislá a môže byť vo vzťahu k segmentálnej demyelinizácii senzorických nervov. Neurologické komplikácie sa okrem periférnej zmyslovej straty prejavujú ťažkými parestéziami vedúcimi k strate jemných motorických zručností, včítane

tane straty motorických reflexov; dochádza k padaniu chodidla, kŕčom končatín, k neuropatickej bolesti (rozšírenie senzorickej neuropatie), k Lhermitteovmu príznaku (Lhermitte's sign-indukovaný i rádioterapiou), k poškodeniu zrakových a sluchových nervov a k autonómnej neuropatii. Cisplatinou indukovaná hypomagneziémia síce zvyšuje riziko neurotoxicity, ale nie je jasné či intenzívna náhrada magnézia pôsobí ochranné pred progresiou periférnej neuropatie. Deficit sluchu začína reverzibilným tinitom, pokračuje asymptomatickou stratou sluchu v oblasti vysokých tónov až napokon dôjde k symptomatickej trvalej strate sluchu v oblasti tónov strednej frekvencie. Porucha zraku začína poruchami vnímania farieb, pokračuje zápalom sietnice a/alebo jej poškodením, prechodnou slepotou a edémom papily. Senzorická neuropatia môže vyústiť do ťažkých porúch chôdze. Tieto pozorovania umožňujú modifikáciu, ev. prerušenie liečby, osobitne v prípadoch kde nemáme kuratívny zámer. Menšou neurotoxicitou sa vyznačuje analóg ciplatiny – karboplatina; predstavuje alternatívnu voľbu. Amifostin, primárne používané nefroprotektívum poskytuje obmedzenú ochranu pred neuropatiou; použitie amifostínu je limitované toxicitou.

Novší analog oxaliplatinu má tiež neurotoxický potenciál. Spôsobuje dva odlišné typy periférnej neuropatie. Najviac charakteristická je akútna neurotoxicita pozostávajúca z parestézií, chladovej hypersenzitivity, bolesti a kŕčov v sánke a v oblasti oka. Ide o bezprostrednú toxicitu – vyskytuje sa 30 až 60 minút po podaní a trvá niekoľko málo dní. Neskorá neurotoxicita sa podobá CDDP neuropatii. Jeho aplikáciu sprevádza senzorickej neuropatia, kŕče a faryngolaryngeálna dyzestézia. Senzorická neuropatia je neskorá, kumulatívna, dávkovo-závislá, no napriek tomu je do istej miery reverzibilná (do 6-ich mesiacov). Niektorí klinici veria, že suplementácia kalcia a magnézia znamená v prevencii i v paliácii pre chorého liečebný zisk.

Taxány

Paklitaxel a docetaxel podporujú tvorbu mikrotubulov a zabraňujú ich depolymerizácii. Potlačením axonového transportu takto dochádza k senzorio-motorickej neuropatii. Senzorické symptómy (parestézie, strata citlivosti) a znaky (pokles vnímania vibrácií) dominujú, pričom slabosť je obvykle mierna.

V súvislosti s taxánmi si je potrebné uvedomiť, že použitie dvoch cytostatík s prekrývajúcou sa toxicitou, v tomto prípade s neurotoxicitou vedie k jej zintenzívneniu.

Ako príklad možno uviesť dvojkombinácie cisplatinu + Vinca alkaloid a/alebo + taxán.

Máme dva zavedené taxány, z ktorých je neurotoxicita paklitaxelu vyššia a častejšia než neurotoxicita docetaxelu. Taxánová neuropatia je kumulatívna a dávkovo závislá. Mechanizmus neurotoxicity spočíva v degenerácii axónov a v demyelinizácii v dôsledku priameho účinku na mikrotubuly. K obrazu patrí aj motorická myopatia. Tento následok terapie je však ťažko odlíšiť od efektu glukokortikoidov používaných v rámci prevencie alergických reakcií.

Vzácné sú popísané poruchy, zraku a dokonca encefalopatie. Existujú kontroverzné názory, či preexistujúce ochorenia (napr. diabetes mellitus) predisponujú chorých pre vznik neuropatie.

Pri periférnej neuropatii nepoznáme účinnú liečbu, ktorá by priniesla úľavu; napriek tomu je populárna empirická liečba amitriptylinom. Predbežné správy o benefite glutaminu pri redukcii taxánovej neuropatie je potrebné potvrdiť placebo-kontrolovaným trialom.

Príležitostne, môžu symptómy ustúpiť po niekoľkých mesiacoch ustúpiť. Na rozdiel od cisplatinu, amifostin nie je účinný pri taxánom indukovannej neuropatii.

Cytozín arabinozid

Cytozín arabinozid (Ara-C) podávaný systémovo alebo intratekálne. (I.T.), môže spôsobiť akútnu dávkovo-závislú cerebellárnu neuropatiu, ktorá, síce po vysadení ustupuje, môže sa však vyvinúť trvalá ataxia trupu a chôdze. Neurotoxicita Ara-C je dávkovo a režimovo závislá, navyše má vzťah ku kumulatívnej dávke cytostatika. Včasné klinické znaky pozostávajú z nystagmu, dysartrie, tremoru, a dysmetrie. Dochádza tiež k mentálnym zmenám včítane encefalopatie a následne sa môžu pridružiť kŕče. Popísané boli navyše ďalšie závažné zmeny (spinálna myopatia, nekroza bazálnych ganglií a pseudobulbárne ochrnutie). V prípade, že sa nutnosť zastavenia aplikácie Ara-C včas nepozná, všetky vyššie uvedené komplikácie môžu progredovať a viesť k smrti.

Metotrexát

Metotrexát (MTX) podávaný intravenózne (I.V.) alebo intratekálne (I.T.) môže viesť k vážnym akútnym i neskorým neurologickým symptómom v zmysle meningeálneho dráždenia a/alebo prechodnej paraparézy až k encefalopatii. Tieto závažné komplikácie však sprevádzajú len I.V. aplikáciu vo vysokých dávkach; je tu pravdepodobne priamy vzťah k hladine MTX v cerebrospinálnej tekutine.

Pri liečbe nádorových manifestácií CNS MTX a tiež Ara-C je preto žiaduca mimoriadna obozretnosť symptómy; sa pri progresii a liekovej toxicite prekrývajú (kŕče, spavosť, rigidita krku, nevoľnosť a zvracanie, bolesti hlavy). Existujú správy o amelioračnom účinku aminofylínu pri MTX neurotoxicite. Neurologické komplikácie sú častejšie pri vysokých dávkach MTX podávaných I.V./I.T. v kombinácii s ionizujúcim žiarením. Zvlášť po rádiochemoterapii sa, osobitne u detí, vyskytuje leukoencefalopatia.

PODPŮRNÁ LÉČBA A TERAPIE KOMPLIKACÍ V ONKOLOGII**Alkylačné látky**

Z alkylačných látok ifosfamid vyvoláva spektrum neurologických komplikácií, pravdepodobne spôsobených jeho degradačnými metabolitmi. K akútnym klinickým manifestáciám patria halucinácie, zmätenosť, kŕče, hemiparéza, letargia, kóma, zmeny osobnosti, deficit cerebellárnych a hlavových nervov, periférna neuropatia a extrapyramídové príznaky.

Aj keď kumulatívna dávka cytostatika z aspektu neurotoxicity nebola popísaná, opakovaná aplikácia ifosfamidu môže znova eskalovať akútnu neurotoxicitu. Ústup tejto CNS toxicity bol zaznamenaný po i.v. aplikácii metylénovej modry.

Ďalším neurotoxickým cytostatikom je altretamin; vyvoláva predovšetkým periférnu neuropatiu.

Toxicita radiačnej terapie**CNS toxicita**

Neurotoxicita rádioterapie (RT) je podobná toxicite chemoterapie a možno ju tiež rozdeliť na akútnu (do 3 mesiacov), subakútnu (3 mesiace až 1 rok) a chronickú (roky po ožarovaní).

Prejavuje sa bolesťami hlavy, nevoľnosťou a zvracaním, letargiou a horúčkou. Príležitostne dochádza k zhoršeniu neurologických symptómov do dvoch týždňov po skončení RT. Akútny fenomén sa pripisuje prerušeniu hemoencefalickej bariéry s následným zvýšením intrakraniálneho tlaku v dôsledku mozgového vazogénneho edému (ten istý mechanizmus pôsobí pri väčších frakciách RT pri rádiochirurgii). Vzácné, môže byť priebeh včasnej neurotoxicity ťažší u chorých s mnohopočetnými mozgovými MTS, tiež u pacientov s rozsiahlym nádorom v zadnej jame lebečnej, resp. pri makrofrakcionácii liečby žiarením. Subakútna CNS toxicita sa bežne manifestuje 1 až 6 mesiacov po RT a postihuje mozog a miechu. Radiačná myelopatia sa prejavuje Lhermitovým znakom (flexia krku spúšťa prchavé elektrickému šoku podobné parestézie vyžarujúce z krku do končatín) – ide o príznak svedčiaci pre začiatok radiačnej myelopatie. Lhermittov znak je spôsobený prechodnou demyelinizáciou, zlepšuje sa v priebehu 2 až 9 mesiacov; jeho prítomnosť nemá prediktívnu hodnotu ohľadom neskoršieho vzniku ireverzibilnej myelopatie.

Včasný/oneskorený mozgový poškodenie po ožarovaní kráňa je charakterizované syndrómom somnolencie a je typický pre deti. Až 1 detí po profylaktickom/terapeutickom ožarovaní CNS pre akútnu lymfatickú leukémiu má syndróm somnolencie (hyperosmia, podráždenosť, nechutenstvo, bolesť hlavy a horúčky).

Syndróm somnolencie u dospelých sa vyskytuje zriedkavo. Patogenéza syndrómu so-.. mnolencie sa vysvetľuje poškodením oligodendrocytov a alteráciou kapilárnej permeability; tieto zmeny vedú k prechodnej demyelinizácii. Vzhľadom k spontánnej úprave v priebehu týždňov až mesiacov syndróm býva podcenený. Vzácné, subakútne CNS poškodenie po RT môže byť ťažké, dokonca fatálne. Manifestácie neskorej – oneskorenej radiačne – indukovanej sa objavujú po mesiacoch až rokoch po rádioterapii. Najzávažnejšou komplikáciou neskorej toxicity je radiačná nekróza.

Po externej rádioterapii sa prejaví v období 1 až 2 rokov, po intersticiálnej brachyrádioterapii a rádiochirurgii manifestuje v období 6 až 9 mesiacov po liečbe. Znovuobjavenie pôvodných neurologických deficitov a nové fokálne poruchy môžu byť chybné interpretované ako recidíva ochorenia. Pozitrón emisná tomografia (PET) a zobrazovanie pomocou magnetickej rezonancie (MRI) prispievajú k odlíšaniu progresie/recidívy a rádionekrózy. Rádionekróza má tendenciu k progresii a môže byť ireverzibilná; vyznačený edém a mass efekt sú spôsobené koagulačnou nekrozou mozgovej bielej hmoty. Ďalšia oneskorená neurotoxicita po RT je leukoencefalopatická kognitívna dysfunkcia bez nekrozy. Viaceré práce odhadujú 10 až 15% riziko leukoencefalopatie po RT na celý mozog.

Osobitne citlivý je CNS detí, osobitne pred dosiahnutím veku 3 až 4 rokov, kedy je myelinácia dokončená. O zraniteľnosti vyvíjajúceho sa mozgu svedčia hlboké neurokognitívne následky po RT na mozog. Závažnosť postradiačnej neurokognitívnej dysfunkcie siaha od miernych zmien udržania pozornosti, krátkodobej pamäti, schopnosti riešiť problém (neovplyvňujú celkový výkonnostný status) až po hlbšie funkčné deficity.

Prejavujú sa poklesom a alteráciou IQ, pamäti, času k odpovedi, schopnosti riešiť problém, zmenami emocionálneho stavu, poruchami rovnováhy a chôdze; majú tendenciu k progresívnemu zhoršovaniu vedúcimi k smrti 1 až 48 mesiacov od začiatku symptómov.

Patofyziológia poklesu neskorých kognitívnych a intelektuálnych funkcií nie je úplne známa, avšak klinické, rádiologické a neuropatologické nálezy inkriminujú zmeny bielej hmoty. Ďalším oneskoreným prejavom neurotoxicity RT je myelopatia. Medián latencie je 20 mesiacov po ukončení RT, záleží však na absorbovanej dávke žiarenia, oblasti miechy, dĺžka ožarovanej miechy, veku a predchádzajúcej liečbe. Klinicky sa môže postradiačná myelopatia vyvinúť náhle, resp. postupne; má však progresívny, nezvratný charakter a vedie k čiastočným, alebo k úplným funkčným deficitom. Myelopatia sa prejavuje podľa výšky lézie dysfunkciou kolonu a močového mechúra, paraplégiou resp. quadriplégiou, parestéziami, parciálnym Brown – Séquardovým syndrómom, dysfunkciou dolného motoneurónu. Polovica chorých zomiera na sekundárne komplikácie (infekcie, pľúcna embólia, respiračná insuficiencia). Vzácné sa po RT na CNS môže vyskytnúť dysfunkcia hypothalamo-hypofyzárnej osi s následnými endokrinopatiami, poškodenie hlavových nervov, cievne abnormality a sekundárne (indukované) nádory.

Toxicita periférneho nervového systému

Bezprostredne po RT pacienti zaznamenávajú parestézie. Ďaleko závažnejšie sú však včasné a neskoré komplikácie ožarovania periférneho nervového systému. Našťastie, vďaka pokrokom v RT (3 D konformálna RT; Intensity Modulated Radiation Therapy – IMRT; Quality Assurance – záruky kvality), správy o poškodení periférneho nervového systému sú menej časté.

PODPŮRNÁ LÉČBA A TERAPIE KOMPLIKACÍ V ONKOLOGII

Po RT lokálne pokročilého karcinómu prsníka sa môže vyskytnúť brachiálna plexopatia prejavujúca sa parestéziami, bolesťou, slabosťou, pozdĺž nervových koreňov plexus brachialis. Rizikovým faktorom je dávka RT vyššia než 60 Gy.

Môže byť tranzitná, alebo ťažká, ireverzibilná a progredujúca.

Menej častá je lumbosakrálna plexopatia po RT aplikovanej na panvu; môže byť jednostranná alebo obojstranná (podľa symetrie/asymetrie radiačnej záťaže). Prejavuje sa parestéziami bolesťou, svalovou atrofiou a slabosťou.

Toxicita chemorádioterapie

I keď chemoterapia i RT majú vlastné nezávislé profily toxicity, nevyhneme sa prekrývajúcej toxicite; je preto niekedy problematické jasne identifikovať z hľadiska toxicity prevažne zodpovednú modalitu. Situáciu nezriedkavo komplikuje komorbidity (diabetes mellitus, hypertenzia, atď.). Kritické sú kombinácie RT na CNS plus metotrexát/cisplatina.

Metotrexát a kraniálne ožarovanie

Kombinácia metotrexát (MTX) + RT na kráanium vedie k trom neskorým syndrómom:

- nekrotizujúcej leukoencefalopatii
- mineralizujúcej mikroangiopatii
- kognitívnemu poškodeniu.

Nekrotizujúca leukoencefalopatia je výsledkom nekrózy bielej hmoty bez zápalovej odpovede, pri súčasnom ušetrení sivej hmoty. Riziko sa zdá byť vyššie ak sa MTX aplikuje konkomitantne s RT, resp. sekvenčne po liečbe žiarením. Nekrotizujúca leukoencefalopatia sa manifestuje do 1 roka po liečbe; charakteristické sú zmeny osobnosti, demencia, kŕče, ataxia, hemi-/quadraparéza a pseudobulbárne ochrnutie. Prognóza nie je priaznivá, výnimočne sa klinický priebeh stabilizuje, dokonca zlepši, väčšinou však dochádza k progresívnemu zhoršovaniu, teda nekrotizujúca leukoencefalopatia je potenciálne fatálna.

Značné sú skúsenosti s leukoencefalopatiou u detí liečených pre akútnu lymfatickú leukémiu (ALL) MTX a RT na CNS. Riziko vzniku leukoencefalopatie je závislé na dávke RT a na dávke MTX podaného i.v. Riziko intratekálne podaného MTX je nižšie. Na rozdiel od nekrotizujúcej leukoencefalopatie, mineralizujúca mikroangiopatia má všeobecne dlhšiu latentnú periódu a spôsobuje miernejšiu neurologickú dysfunkciu.

Priebeh môže byť dokonca subklinický, väčšinou sa však prejaví bolesťami hlavy, kŕčmi, a poruchami koordinácie. Pozorujú sa zmeny sivej hmoty spôsobené minerálnou depozíciou v stenách malých ciev. Opäť, rizikovejšie sú deti.

Tretím syndrómom po kombinácii MTX + RT na mozog je poškodenie kognitívnych funkcií.

Vyskytuje sa u dospelých s primárnym CNS lymfómom liečeným vysokými dávkami MTX a RT na celý mozog. Neskorá neurotoxicita sa prejaví u 15 až 32 % chorých.

Deti liečené chemorádioterapiou pre ALL, meduloblastóm, či iné intrakraniálne nádory trpia na neurokognitívnu toxicitu prejavujúcu sa poklesom IQ so zhoršením školského prospechu v dôsledku neschopnosti učiť sa. Nie je jasné, ktorá z liečebných modalít (intratekálny MTX/kraniálne ožarovanie) je primárnym kauzálnym faktorom.

Cisplatina a kraniálne ožarovanie

Neurotoxicita cisplatiny je dobre známa; ide predovšetkým o ototoxickú prejavujúcu sa stratou sluchu v oblasti vysokých tónov v dôsledku poškodenia vlasatých buniek. Pri kombinácii cisplatiny s kraniálnym ožarovaním (sekvenčne/konkomitantne) riziko ototoxicity signifikantne stúpa. Žiaľ, zmyslovo-nervová strata sluchu progreduje od vysokých frekvencií k frekvenciám požadovaným pre percepciu hovoru, čo zásadne zhoršuje schopnosť chorého dieťaťa rozumieť a učiť sa. Preto sú aktuálne pokusy znížiť audiotoxickú kombináciu cisplatina a RT cestou IMRT. Retrospektívne porovnanie pacientov s meduloblastómom, ktorí dostali buď konvenčnú RT alebo IMRT ukázalo, že pri IMRT bol sluchový aparát zafarbený o 32% nižšou dávkou. Deti liečené IMRT mali nižšiu toxicitu (13 % G3-4 straty sluchu vs 64 % pre deti liečené konvenčnou RT).

Manažment neurotoxicity po chemoterapii a rádioterapii

Prvý a najdôležitejší krok v manažmente neurotoxicity spojenej s chemoterapiou a/alebo RT spočíva v spoznaní jej existencie a v následnom pokuse o jej profylaxiu. Prevencia začína objasnením faktorov predpovedajúcich takú toxicitu (vek; komorbidity; konkomitantná chemorádioterapia; špecifická dávka cytostatika; dávka/frakciu; ožarovaný volumn). Ak je to možné treba urobiť všetko pre zmiernenie následkov týchto rizikových faktorov.

Manažment symptómov

Za účelom poklesu edému, hlavne po RT sa štandardne používajú kortikosteroidy. V liečbe vazogénneho edému je efektívny dexametazon; menej účinný je v liečbe iatrogénnej mozgovej nekrózy. Experimentálne i klinické štúdie ukázali, že dexametazon v najlepšom prípade len minimálne odsúva vznik radiačnej nekrózy. Podobne, po RT na miechu kortikosteroidy dočasne odsúvajú progresiu radiačnej myelitídy. Nedokážu jej však zabrániť, ani ju úspešne liečiť. Ďalšie farmakologické agens (deferrioxamin; antikoagulantia; inhibitory lipid peroxidázy; antioxidanty) boli skúšané so zmiešanými výsledkami.

Manažment radiačnej nekrózy

Keďže kortikosteroidy majú obmedzenú rolu v manažmente mozgovej nekrózy po chemoradioterapii hľadali sa iné liečebné stratégie. Resekcia nekrotického tkaniva samozrejme nevedie k úprave poškodených neurologických funkcií; môže byť úspešná pri diskretných oblastiach nekrózy oblasti; difúznej nekrózy sú neresekabilné. Perspektívne sa javí použitie hyperbarického kyslíka (Hyperbaric Oxygen – HBO).

Vzostup koncentrácie kyslíka v tkanive stimuluje angiogézu a zlepšuje funkciu kapilár.

K potvrdeniu efektu sú potrebné kontrolované klinické štúdie.

Manažment neurokognitívnych následkov

Dlhodobu prežívajúci onkologicky chorí po konzervatívnej liečbe nádorového ochorenia sú rizikoví s hľadiska neurokognitívnych a neuropsychologických následkov. U detských pacientov s leukémiami predstavuje jednu z najintenzívnejšie sledovaných problematík ide o následky RT na celý mozog, vysokých systémových/intratekálnych dávok MTX/Ara-C. Známe sú niektoré rizikové faktory (vysoká dávka RT, mladší vek, ženské pohlavie). Zreteľné sú tendencie zúženia indikácie RT na celý mozog; ide vysokorizikóvu skupinu chorých po resekcii nádoru, alebo chorých s nádorovým postihnutím CNS. Spektrum klinických syndrómov je pestré; zahŕňa rádionekrózu, nekrotizujúcu leukoencefalopatiu, mineralizujúcu mikroangiopatiu, dystrofické kalifikácie, cerebellárnu sklerózu a dysfunkciu miechy. Leukoencefalopatia je spojená s aplikáciou MTX. Ožarovanie CNS spôsobuje disrupcie hemoencefalickej membrány; sprístupňuje tak mozgové tkanivo pôsobeniu systémovej liečby. Účinok RT a chemoterapie na CNS sa realizuje poškodením endotelií a priamou deštrukciou bielej hmoty, pravdepodobne za spolupôsobenia imunitných mechanizmov. Následkom môže byť intelektuálny a akademický deficit.

Neurokognitívne deficit sa vyvíjajú niekoľko rokov; vývoj má progresívny charakter (pokles kvocientu inteligencie – IQ). Osobitne závažné je to u detí vo veku menej než 6 rokov. Neuropsychologické problémy sa bežne vyskytujú u pacientov s limitovaným malobunkovým karcinómom pľúc po profylaktickej rádioterapii na CNS. F.S. van Dam a spol. 1998 a C. B. Brezden a kolektív v roku 2000 publikovali výsledky sledovania kognitívnych funkcií (neuropsychologická výkonnosť) u dlhodobo prežívajúcich žien po štandardnej adjuvanej chemoterapii pre karcinóm prsníka v dvoch skupinách. Jedna skupina bola nositeľkou génu epsilon 4 allele apolipoproteínu E (APOE), druhá skupina boli nositeľky iných APOE allele. Pacientky, ktoré boli nositeľkami aspoň jednej epsilon 4 allele mali signifikantne nižšie skóre vizuálnej pamäti, priestorovej orientácie a psychomotorických funkcií než ženy bez exprese génu epsilon 4 allele. Podobné výsledky sa zistili u chorých s malígnymi lymfómami. Poruchy koncentrácie, krátkodobej pamäti – „chemobrain“/„mental pause“ sa môžu vyskytnúť po chirurgickej liečbe, chemoterapii, tiež po aplikácii modifikátorov biologickej odpovede. Nezistili sa rozdiely vo výskyte depresie, úzkosti a fatigue (chronická patologická únava). Hypoteticky, allele epsilon 4 APOE by mohla slúžiť ako potenciálny genetický marker zvýšenej zraniteľnosti CNS chemoterapiou s následnými poruchami kognitívnych funkcií.

Poruchy kognitívnych funkcií si zaslúžia pozornosť, pretože môžu viesť k trvalej disabilite.

Žiaduce sú preto klinické štúdie riešiacie tento, nezriedkavo podceňovaný problém.

Liečba a profylaxia**Kyselina glutamová**

Nátrium glutamát pôsobí čiastočne preventívne pri CDDP a pri paklitaxele. Profylaktická aplikácia kyseliny glutamovej p.o. 3-krát denne 500 mg v prospektívnej randomizovanej klinickej štúdii. Podobná štúdia prebieha pri vinkristínom (vinkristin 1 mg/m²) indukovanej neuropatii. Profylaktický efekt bol hodnotený na základe reflexných zmien, parestézie, obštipácie, sily a mentálnych zmien. Po kyseline glutamovej došlo k redukcii straty reflexu Achillovej šľachy a parestézií.

Org-2766

Org-2766 je dobre tolerovaný analóg kortikotropinu, ktorý neinterferuje s aktivitou cytostatík. Na základe pozitívnych výsledkov experimentov u kryš, kde Org2766 chránil pred neurotoxicitou paklitaxelu, dva dvojito-zaslepené placebo kontrolované štúdie testovali Org 2766 v prevencii CDDP neurotoxicity. V prvej štúdii choré s Ca ovarii dostávali Org 2766 v dávke 0,25 mg/m², v druhom ramene 1,0 mg/m² v treťom ramene placebo. CDDP bola aplikovaná v dávke 75 mg/m² v kombinácii s cyklofosfamidom. Počet skutočne podaných cyklov bol mierne vyšší v Org 2766 skupinách. Štatisticky signifikantný (p<0,0001) dávkovo-závislý efekt sa zaznamenal u parametra „prah vibračnej percepcie“. V priebehu follow-up v ramene s HD sa chorí zhoršili 1 až 4 mesiace po vysadení liečby.

Druhá štúdia pozostávala z 19 pacientov s testikulárnymi nádormi. Dostávali Org 2766 v dávke 2 mg/m² 5 dní, CDDP v dávke 20 mg/m² 5 dní každé 3 týždne. Vibračné prahy boli signifikantne zvýšené v placebo skupine (p<0,0001), ale len hranične v liečenej skupine (p<0,0001). Tento triál nepotvrdil priaznivý efekt Org2766 proti CDDP-indukovanej neuronopatii.

Overoval sa neuro-protetívny efekt Org2766 proti Vinca alkaloidom. V pilotnej randomizovanej, dvojito-zaslepenej a placebo-kontrolovannej štúdii bol podávaný Org 2766 v dávke 2 mg s.c. deň 1 až 10 (nehodgkinské lymfómy) a deň 1 až 8 (Hodgkinova choroba.)

Zmysel pre vibrácie a teplotu slúžili ako kritéria. Nezistili sa rozdiely zmyslového prahu a šľachových reflexov. Avšak necitlivosť a autonómne ťažkosti boli častejšie v placebo skupine.

Amifostin

Periférna neuropatia je veľmi závažná, pretože často limituje dávku potenciálne neurotoxickej cytostatiky. Bol to dôvod, prečo Amifostin (WR 2721) – všeobecné cytoprotektívum bol navrhnutý ako neuroprotektívny agens. Neznižuje protinádorovú účinnosť cytostatík a RT. Amifostin je organický thiofosfát, zlúčenina, ktorá sa musí s cieľom aktivácie podrobiť endoteliálnej defosforylácii. Keďže normálny endotel defosforyluje liek omnoho účinnejšie než nádorové endotelium, amifostin preferenčne chráni zdravé tkanivo. Avšak, intrakraniálna permeabilita a lokalizácia ethyolu v normálnom mozgu je obmedzená; preto je jeho rádioprotektívny efekt v CNS obmedzený. Istý efekt má pri ameliorácii periférnej neurotoxicity po cisplatine. Podáva sa v dávke 910 mg/m² Q 3 týždne. Tri randomizované štúdie a jedna nerandomizovaná štúdia s cisplatinou a paklitaxelom nepreukázali evidentný neuroprotektívny efekt. Klinickú utilitu však znižuje zvracanie a významná hypotenzia.

BNP-7787

BNP-7787 je disulfidický chemoprotektívny agens, ktorý je v rôznych tkanivách konvertovaný na mesnu. Plazmatické koncentrácie mesny po systémovom podaní sú podstatne vyššie v porovnaní s ekvivalentnou dávkou BNP-7787. To vysvetľuje, prečo, na rozdiel od mesny, BNP-7787 neinterferuje s protinádorovou aktivitou platinoderivátov.

Z farmakologických štúdií vyplýva, že BNP 7787 je predominantne distribuovaný v obličkách, čo vytvára predpoklady selektívneho nefroprotektívneho účinku. Zo štúdií tiež vyplynulo, že BNP 7787 sa distribuje v periférnom nervovom systéme, zvlášť v gangliách zadných koreňov. Nateraz, žiaľ neuroprotektívny účinok BNP 7787 voči paklitaxelu a organoderivátom platiny je založený len na výsledkoch experimentálnych štúdií.

Glutathion

Neuroprotektívna aktivita redukovaného GSH (thiolového tripeptidu) sa skúšala v dávke 1,5 g/m² pred aplikáciou vysokej dávky CDDP (40 mg/m²) v randomizovanej štúdií 50-ich pacientov s karcinómom žalúdka v kombinácii s 5-fluorouracilom a epidoxorubicínom po 9-ich a 15-ich týždňoch liečby. Vyhodnocovala sa latencia a amplitúda senzorických potenciálov n. ulnaris – WHO grading – 0 až 4. Po 15-ich týždňoch liečby trpeli na neurotoxicitu len 4/20 chorých, ktorí dostávali GSH. V placebo skupine malo neurotoxicitu 16/18 chorých. Cytotoxická aktivita chemoterapie nebola ovplyvnená.

Kalcium a magnézium

Preventívny účinok kalcium glukonátu a magnézia sulfátu v dávke β 1 g pro die i.v. 10 min. pred chemoterapiou bol sledovaný v súbore 96 chorých s kolorektálnym karcinómom liečených oxaliplatinou v dávkach 85 mg/m², 100 mg/m² a 130 mg/m² v kombinácii s 5-fluorouracilom q 3 týždne. 65 chorých kalcium a magnézium nedostávalo. Zaznamenal sa štatisticky významný pokles výskytu i závažnosti včasnej neurotoxicity ($p=0,001$). Neskorá (kumulatívna) neuropatia (NCI grading) bola tiež významne redukovaná ($p=0,003$).

Vitamin E

Vitamin E v dávke 300 mg bol skúšaný v randomizovanej štúdií pri rôznych druhoch zhubných nádorov liečených 6-imi cyklami CDDP (121/123 mg) + paklitaxel (334 mg/327 mg). K hodnoteniu bol použitý skórovací systém pre neuropatie. Neurotoxická bola pozorovaná u 73% pacientov kontrolnej skupiny a u 25 chorých. Výsledky sú povzbudzivé, je preto potrebné ich ešte overiť na väčšom a homogénnejšom súbore.

Neurotrópne faktory

Štúdie s nerve growth factor (NGF) in vitro ukázali, že tento dokáže znížiť suraminom indukované poškodenie dorzálnych koreňových ganglií a tiež neurotoxicitu vinblastinu/CDDP a paklitaxelu v oblasti sympatických ganglií. V in vivo modeloch NGF zabraňuje paklitaxelovej neuropatii a IGF-1 (insuline growth factor-1) chráni pred neuropatiami vinkristínu a paklitaxelu. Nateraz však žiadny neurotrópny faktor sa neuplatnil v klinickej praxi.

Symptomatická liečba bolestivej parestézie

V liečbe bolestivých parestézií sa uplatňujú antiepileptiká (karbamazepín) gabapentín, resp. tricyklické antidepresíva. Zdá sa, že sú čiastočne účinné. pri hyperpatických symptómoch u chorých liečených oxaliplatinou. V priebehu chemoterapie však kumulatívna dávka oxaliplatiny stúpa a periférna neuropatia sa prehľbuje. Preto bolo vyvinuté neuroprotektívum xaliproden; ide o nepeptidový neurotrofický a neuroprotektívny liek, ktorý v experimente zvyšoval prežívanie a diferenciáciu neurónov. Súčasne je agonistom receptorov pre 5-hydroxytryptamín1A. Xaliproden znižuje riziko senzitivnej neuropatie 3. stupňa o 39% (zlepšuje tak kvalitu života chorých), pričom nemá negatívny vplyv na mieru liečebných odpovedí.

Klinické príznaky a rádiografické nálezy pri neurotoxickosti rôznej etiológie nie sú zďaleka unikátne a už vôbec nie patognomické. Znamená to, že odlíšiť liekovú/radiačnú toxicitu, nádorovú recidívu a eventuálnu CNS komplikáciu komorbiditu je veľmi ťažké, nezriedka až nemožné. Nateraz má manažment neurotoxicity po chemorádioterapii prevažne symptomatický charakter. Akcentuje sa preto iniciálne úsilie orientované na prevenciu a profylaxiu. Klinický výskum je orientovaný na pochopenie mecha-

PODPŮRNÁ LÉČBA A TERAPIE KOMPLIKACÍ V ONKOLOGII

nizmov neurotoxicit a definovanie prediktívnych faktorov znižujúcich riziko ich vývoja. Až ich lepšie pochopenie vytvorí predpoklady pre účinnú prevenciu, profylaxiu a v budúcnosti azda aj liečbu.

Encefalopatia s/bez epileptických záchvatov sa príležitostne vyskytuje po systémovej aplikácii viacerých cytostatík podaných v nominálnych dávkach (metotrexát, vinkristin, cytozin arabinozid, 5-fluorouracil, etopozid, nitrozourey, thiotepa a interferony). Ťažká encefalopatia je hlavný limitujúci faktor pre i.v. aplikáciu prokarbazínu. Najzávažnejšia je encefalopatia po ifosfamide.

Literatúra

1. Ahles TA, Saykin AJ, Noll WW, et al. The relationship of APOE genotype to neuropsychological performance in long-term cancer survivors treated with standard dose chemotherapy. *Psychooncology*, 2003; 12(6):612-619
2. Argyriou AA, Chroni E, Koutras A et al. Vitamin E for prophylaxis against chemotherapy-induced neuropathy. *Neurology*, 2005; 64:26-31
3. Becouarn Y, Ychou M, Ducreux M, et al. Phase II trial of oxaliplatin as first-line chemotherapy in metastatic colorectal cancer patients. *J Clin Oncol*, 1998; 16:2739-2744
4. Bixenman VW, Nicholls JV, Warwick OH. Oculomotor disturbances associated with 5-fluorouracil chemotherapy. *Am J Ophthalmol*, 1977; 83:789-793
5. Boven E, Verschraagen M, Hulscher TM et al. BNP-7787, a novel protector against platinum-related toxicities, does not affect the efficacy of cisplatin or carboplatin in human tumour xenografts. *Eur J Cancer*, 2002; 38:1148-1156
6. Brezden CB, Phillips KA, Abdolell M, et al. Cognitive function in breast cancer receiving adjuvant chemotherapy. *J. Clin. Oncol.*, 2000; 18:2695-2701
7. Bygrave HA, Geh JJ, Jani Y, et al. Neurological complications of 5-fluorouracil-associated peripheral neuropathy: a report and review of the literature. *Clin Oncol (R Coll Radiol)*, 1998; 10:334
8. Buesa JM, Garcia-Tejido P, Losa R et al. Treatment of ifosfamide encephalopathy with intravenous thiamin. *Clin Cancer Res*, 2003; 9:4636-4637
9. Calabro F, Jinkins JR. MRI of radiation myelitis: a report of a case treated with hyperbaric oxygen. *Eur Radiol*, 2000; 10:1079-1084
10. Cross NE, Glantz MJ. Neurologic complications of radiation therapy. *Neurol Clin N Am*, 2003; 21:249-277
11. DeAngelis LM, Seiferheld W, Schold SC, et al. Combination chemotherapy and radiotherapy for primary central nervous system lymphoma: Radiation Therapy Oncology Group Study 93-10. *J Clin Oncol*, 2002; 20:4643-4648
12. Forman A. Peripheral neuropathy in cancer patients: incidence, features, and pathophysiology. *Oncology*, 1990;4:57-62
13. Gamlin L, Bosdron-Cellz M, Delva R et al. Prevention of oxaliplatin-related neurotoxicity by calcium and magnesium: a retrospective study of 161 patients receiving oxaliplatin combined with 5-fluorouracil and leucovorin for advanced colorectal cancer. *Clin Cancer Res*, 2004; 10:4055-4061
14. Gelmon K, Eisenhauer E, Bryce C, et al. Randomized phase II study of high-dose paclitaxel-induced with or without amifostine in patients with metastatic breast cancer. *J Clin Oncol*, 1999; 17:3038-3047
15. Hamers FPT, Pette C, Neijt JP, Gispens WH. The Org-2766 prevents taxol-induced neuropathy in rat. *Eur J Pharmacol*, 1993; 233:177-178
16. Hilken PHE, van der Burg MEL, Moll JWB, et al. Neurotoxicity is not enhanced by increased dose intensities of cisplatin administration. *Eur J Cancer*, 1995; 31A:678-681
17. Hilken PHE, Verweij J, Vecht CJ, et al. Clinical characteristics of severe peripheral neuropathy induced by docetaxel (Taxotere). *Ann Oncol*, 1997; 8:187-190
18. Hildebrand J, Brada M. in *Differential diagnosis in Neuro-Oncology*. Oxford University Press, Oxford UK, 2001; 10-12
19. Hovestadt A, Van der Burg MEL, van Patten WLJ, Vecht C J. Time course of cisplatin-induced neuropathy after cessation of treatment. *Neurology*, 1991; 41(1):200
20. Huang E, Teh BS, Strother DR, et al. Intensity-modulated radiation therapy for pediatric medulloblastoma: early report on the reduction of ototoxicity. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2002; 52:599-605
21. Chuba RJ, Aronin P, Bhambhani K, et al. Hyperbaric oxygen therapy for radiation-induced brain injury in children. *Cancer (Phila)*, 1997; 80:2005-2012
22. Jones A. Transient radiation myelopathy (with reference to Lhermitte's sign of electrical paraesthesia). *Br J Radiol*, 1964; 37:724-744
23. Kasper B, Harter C, Meissner J et al. Prophylactic treatment of known ifosfamide-induced encephalopathy for chemotherapy with high-dose ifosfamide? *Support Care Cancer*, 2004; 12:205-207
24. Küpfer A, Aeschlimann C, Wermuth B, Cerny T. Prophylaxis and reversal of ifosfamide encephalopathy with methylene blue. *Lancet*, 1994; 343:763-764
25. Kupfer A, Aeschlimann C, Cerny T. Methylene blue and the neurotoxic mechanisms of ifosfamide encephalopathy. *Eur J Clin Pharmacol*, 1996; 50:249-252
26. Milano G, Etienne MC, Vierrefite V, et al. Dihydropyrimidine dehydrogenase deficiency and fluorouracil-related toxicity. *Br J Cancer*, 1999; 79:627-630

PODPŮRNÁ LÉČBA A TERAPIE KOMPLIKACÍ V ONKOLOGII

27. Moulder JE. Pharmacological intervention to prevent or ameliorate chronic radiation injuries. *Semin Radiat Oncol*, 2003; 13:73-84
28. Packer RJ, Mehta M. Neurocognitive sequelae of cancer treatment. *Neurology*, 2002; 59:8-10
29. Pelgrims J, De Vos F, Van den Brande J et al. Methylene blue in the treatment ifosfamide-induced encephalopathy: report of 12 cases and a review of the literature. *Br J Cancer*, 2000; 82:291-294
30. Postma TJ, Benard BA, Huijgens PC, et al. Long-term effects of vincristine on the peripheral nervous system. *J Neuro-Oncol*, 1993; 15:23-27.
31. Quasthoff S, Hartung HP. Chemotherapy-induced peripheral neuropathy. *J Neurol*, 2002; 249:9-17
33. Raj AB, Bertolone SJ, Jaffe N. Methylene blue reversal of ifosfamide-related encephalopathy. *J Pediatr Hematol Oncol*, 2004; 26:116
34. Rick O, Beyer J, Schwella N et al. Assessment of amifostine as protection from chemotherapy-induced toxicities after conventional-dose and high-dose chemotherapy in patients with germ-cell tumor. *Ann Oncol*, 2001; 12:1151-1155
35. Roberts JA, Jenison EL, Kim K et al. A randomised, multicenter, double blind, placebo-controlled, dose-finding study of Org-2677 in prevention or delay of cisplatin-induced neuropathies in women with ovarian cancer. *Gynecol Oncol*, 1997; 67:172-177
36. Ris MD, Packer R, Goldwein J, et al. Intellectual outcome after reduced-dose radiation therapy plus adjuvant chemotherapy for medulloblastoma. *J Clin Oncol*, 2001; 19:3470-3476
37. Riva D, Giorgi C, Nichelli F, et al. Intrathecal methotrexate affects cognitive function in children with medulloblastoma. *Neurology*, 2002; 59:48-53
38. Rodgers J, Marcus R, Kearns P, Windebank K. Attentional ability among survivors of leukaemia treated without cranial irradiation. *Arch Dis Child*, 2003; 88:147-150
39. Saletti P, Pagani O, Sessa C, et al. Two cases of neurotoxicity possibly related to 5-fluorouracil and FA administration. *Ann Oncol*, 1996; 7:213-214
40. Selvaggi G, Belani CP. Carboplatin and paclitaxel in non-small cell lung cancer: the role of amifostine. *Semin Oncol*, 1999; 26(suppl 7):51-60
41. St. Clair WH, Arnold SM, Sloan AE, Regine WF. Spinal cord and peripheral nerve injury: current management and investigations. *Semin Radiat Oncol*, 2003; 13:322-332
42. Susman Ed. Xaliproden lessens oxaliplatin – mediated neuropathy. *The Lancet Oncology*, 2006; 7:288
43. Takimoto CH, Lu ZH, Zhang R, et al. Severe neurotoxicity following 5-fluorouracil-based chemotherapy in a patient with dihydropyrimidine dehydrogenase activity. *Clin Cancer Res*, 1996; 2:477-481
44. Vahdat L, Papadopoulos K, Lange D, et al. Reduction of paclitaxel-induced peripheral neuropathy with glutamine. *Clin Cancer Res*, 2001; 7:1192-1197
45. van Cerven JMA, Hovestadt A, Moll JWB et al. The effect of an ACTH (4-9) analogue on the development of cisplatin neuropathy in testicular cancer: a randomized trial. *J Neurol*, 1994; 241:432-435
46. van Dam FS, Schagen SB, Muller MJ, et al. Impairment of cognitive function in women receiving adjuvant treatment for high-risk breast cancer: high-dose versus standard dose chemotherapy. *JNCI*, 1998; 90:210-218
47. Verschraagen M, Boven E, Torun E et al. Pharmacokinetic behaviour of the chemoprotectant BNP-7787 and mesna after i.v. bolus injection in rat. *Br J Cancer*, 2004; 90:1654-1659