

AZ ONKOLÓGIAI KEZELÉSEK KÖZPONTI IDEGRENSZERRE GYAKOROLT MELLÉKHATÁSAI

Central nervous system sideeffects of oncological treatments

Kószó Renáta Lilla, Dobi Ágnes

SZTE SZAOK Onkoterápiás Klinika; Szeged

ÖSSZEFOGLALÓ – A kemoterápia és a konvencionálisan frakcionált irradiáció következtében kialakuló neurotoxicitást hosszabb ideje felismerték, azonban az új terápiás modalitások, a biológiai és az immunterápiák, az innovatív lokális kezelési módszerek, az új besugárzási technikák okozta központi idegrendszeri károsodások pontos patomechanizmusa jelenleg sem tisztázott egészében. A gyarapodó alapkutatási ismeretek és klinikai adatok lehetőséget nyújtanak ezen elváltozások pontosabb megértésére. A létrejövő neurológiai rendellenességek lehetnek spontán reverzibilisek, de akár fatálisak is. A rizikótényezők, a magas kockázatú betegek és a tünetek azonosítása, a kórfolyás monitorozása, a kivizsgálás és a differenciáldiagnosztika fontos szerepet tölt be a döntéshozatalban. A prevenció és a kezelési módszerek bővülése ellenére a terápiás lehetőségek korlátozottak, a további neurológiai károsodás megelőzésében gyakran csak a daganatellenes kezelés felfüggesztése vagy a dóziscsökkentés segíthet. Jelen közlemény a különböző tumorelles terápiaik következtében kialakuló központi idegrendszeri rendellenességek feltárását, azok etiológiájának, előrejelzésének és kezelési lehetőségeinek áttekintését tűzte ki célul.

Kulcsszavak: kemoterápia, sugárterápia, immunterápia, központi idegrendszer, toxicitás

SUMMARY – Neurotoxicity due to chemotherapy and conventionally fractionated irradiation has been long recognized, but the exact pathomechanism of central nervous system damage caused by new therapeutic modalities, biological and immunotherapies, innovative local therapies, and new radiation techniques is currently not fully elucidated. The resulting neurological disorders can be spontaneously reversible or even fatal. The increasing basic research knowledge and clinical data provide an opportunity for better understanding of these lesions. Identification of risk factors, high-risk patients and symptoms, course monitoring, examinations, and differential diagnosis play important role in clinical decision. Despite the expansion of preventive measures and treatment methods, therapeutic options are limited, and often only discontinuation of antitumour therapy or dose reduction can help to prevent further neurological damage. The aim of this paper was to explore the central nervous system disorders resulting from various anticancer therapies, and to review their etiology, prognosis, and treatment options.

Key words: chemotherapy, radiotherapy, immunotherapy, central nervous system, toxicity

Bevezetés

Az elmúlt évtizedek folyamán a patofiziológiai ismeretek, a molekuláris diagnosztikai és a gyógyszerbeviteli módszerek bővülése, továbbá a lokális thermoablatív, alternáló elektromos mező- és sugárterápiás technikák

fejlődése új terápiás modalitások és célzott készítmények megjelenését eredményezte. A diagnosztika, a kezelés és a támogató ellátás javulása a tumoros betegek túlélésének növekedéséhez vezetett. Bár a hagyományos kemoterápiás szerek és a konvencionálisan frakcionált besugárzás központi idegrendszerre (KIR) gyakorolt mellékhatásait viszonylag jól ismerjük, az új gyógyszerek, terápiás megközelítések és irradiációs technikák alkalmazása, illetve a hosszú túlélés korábban nem ismert neurotoxikus jelenségekben nyilvánulhat meg. A közleményben a craniospinalis axist érintő mellékhatásokat tárgyaljuk, nem taglalva az extraaxiális lokalizációjú hipofízis érintettsége révén kialakuló endokrinológiai kórképeket.

Levelezési cím:

Kószó Renáta Lilla,
SZTE SZAOK Onkoterápiás Klinika;
6720 Szeged, Korányi fasor 12.
E-mail: koszo.renata.lilla@med.u-szeged.hu

A szisztémás kezelések okozta KIR-toxicitás

A vér-agy gát, a vér-liquor gát és a neuronok alacsony reprodukciós rátája ellenére számos tumorelleses hatóanyag rendelkezik a KIR-re gyakorolt káros hatással, amelyek megjelenhetnek akut vagy krónikus formában, és a csontvelői toxicitás után a második leggyakoribb dózislimitáló tényezőt jelentik (1). A KIR-toxicitás függ az alkalmazott gyógyszerek minőségétől, az adagolás módjától, a készítmény egyszeri és kumulatív dózisától, a kezelés hosszától, a társbetegségektől, az egyéni érzékenységtől és genetikai tényezőktől is (2). Háttérben állhat közvetlen neuron- vagy gliakárosodás, a mikro-környezet megváltozása és vascularis sérülések is. A citosztatikumok a KIR osztódó őse- és gliasejtjeire hatnak. A ciszplatín, a citarabín, a ciklofoszfamid, a metotrexát (MTX), az 5-fluorouracil (5-FU) és a vinblasztin a vér-agy gát permeabilitásának növelése, excitátoros mechanizmusok és apoptotikus sejthalál révén fejt ki akut toxicitását (3). Nagy dózisu kemoterápia, kombinációk alkalmazása és megelőző agyi besugárzás lényegesen növelik a károsodás esélyét, míg a sugárkezelés kemoterápiát követő alkalmazása kisebb kockázatúnak tűnik (4, 5). A CEP27 gén öröklött polimorfizmusa a vinkrisztin okozta perifériás neuropathia rizikófaktora, és összefüggést mutat a KIR-toxicitás lehetséges genetikai tényezőivel (2). A biológiai és immunterápiák mellékhatásai a fokozott immunválasz és a KIR sejttel való keresztreakció következtében alakulhatnak ki. Az onkológiai gyakorlatban leggyakrabban használt hatóanyagokat és lehetséges KIR-mellékhatásaikat az 1. táblázat, a legfontosabb toxicitási formákat és kezelési módszereiket a 2. táblázat szemlélteti.

Fejfájás

A fejfájást onkológiai betegeknél leggyakrabban koponyaűri nyomásfokozódás okozza. Esetleges agyi térfoglalás kizárása mellett, a volumetrikus képalkotás fokális vagy diffúz agyi ödémát igazolhat. A morfológiai eltérés nélküli, onkológiai kezelés indukálta fejfájás az egyik leggyakoribb neurológiai tünet, amelynek az ödémaképződésen túli mechanizmusa jórészt ismeretlen. Nagyobb valószínűséggel alakul ki fejfájásos anamnézisű betegeknél, illetve a vér-agy gáton fokozott penetrációval átjutó gyógyszerek alkalmazásakor (temozolomid, nelaribín, MTX). A biológiai készítmények közül a rituximab, cetuximab és trasztuzumab adagolását követően jelentkezhet. A kíméra antigén receptor (CAR) T-sejt immunterápia, az interferonok (IF) és interleukinek (IL) okozta fejfájás a gyulladáshoz vezető citokinek szintjének emelkedésével és következményes agyi impermeabilitásnövekedéssel magyarázható (6). Mind a nyomásfokozódás, mind a gyulladáshoz vezető választóválasz szteroidkezeléssel mérsékelhető, amely azonban ronthatja a tumorelleses terápia hatékonyságát. A retinoidok jellegzetes mellékhatása az idiopathiás intracranialis

hypertensio, fejfájás azonban az intracranialis nyomás emelkedése nélkül is megjelenhet. Monoklonális anti-test terápia esetén agyi vascularis tónus szabályozási zavarát okozhatja túlzott szimpatikus idegrendszeri aktivitás, endotheldiszfunkció és oxidatív stressz (7).

Epileptiform rosszulletek

Görccstevékenység számos citosztatikum adagolását követően megjelenhet, főként intrathecalis (it.) beadást követően. Lehet a hatóanyag közvetlen mellékhatása vagy a kezelés okozta ioneltérések szövődménye (például vinkrisztin esetén túlzott antidiuretikus hormonelválasztás szindróma). Bár időbeni megjelenése támpontot adhat az etiológiára vonatkozóan, minden esetben elvégzendő a koponya kontrasztos mágneses rezonanciás képalkotó vizsgálata (MRI), elektroencefalográfia (EEG), a vér és a liquor laboratóriumi, mikrobiológiai és lehetőség szerint gyógyszer-szint-analízise, valamint liquorcitológia is. Nagy dózisu buszulfán-, CAR T-sejt-, IF- vagy IL-kezelés mellett indokolt profilaktikus antiepileptikum adagolása (naponta 4x2 mg orális lorazepam a kemoterápia előtti naptól az azt követő napig) (6). Izolált gyógyszer indukálta görcsök és negatív eredményű vagy potenciálisan reverzibilis agyi laesiót leíró képalkotó vizsgálat esetén antiepileptikus kezelés nem szükséges, míg elhúzódó vagy ismétlődő epileptiform tevékenység esetén intravénásan (iv.) 0,05 mg/kg lorazepam alkalmazandó az agyi eltérések megszűntéig. Amennyiben képalkotókkal strukturális agyi eltérés igazolódik, hosszan tartó antiepileptikus kezelés

Legfontosabb megállapítások

- A különböző standard és innovatív onkológiai kezelések központi idegrendszeri toxikus manifesztációi kialakulhatnak rapidan vagy lassan, lehetnek teljesen vagy részben reverzibilisek, de fatálisak is.
- Fontos a neurotoxicitás ismerete, időbeni felfedezése, a magasabb kockázatú betegek monitorozása és a prevenció. Labor- és képalkotó vizsgálatok, illetve az EEG segíthetnek elkülöníteni a mellékhatásokat a kísérő betegségektől, az alapbetegség propagációjától, fertőzések, metabolikus vagy endokrin zavarok, tumorlízis-szindróma manifesztációjától vagy paraneoplasziás tünetektől, így időben bevezethető a szükséges kezelés, elkerülhető az indokolatlan dózismódosítás, terápiaaváltás.
- A további károsodások megelőzésének ma még gyakran egyetlen módja az onkoterápia megszakítása. A jövőben a molekuláris genetikai, radiomikái kutatások nyújthatnak támpontot a személyre szabott rizikóbecsléshez és kezeléshez.

1. táblázat. Az onkológiai kezelések során használt hatóanyagok és azok lehetséges központi idegrendszeri mellékhatásai

Hatóanyag	Neurotoxicitás
5-fluorouracil	akut kisagyi diszfunkció, akut encephalopathia, gyulladós multifokális leukoencephalopathia, opticus-neuropathia, görcstevékenység, parkinsonizmus
Alemtuzumab	progresszív multifokális leukoencephalopathia
Alfa-interferon	fejfájás, zavartság, letargia, hallucinációk, görcstevékenység, agyödéma, enyhe depresszió, anxietas, akut encephalopathia (kognitív meglassultság, demencia, akár vegetatív állapot), tremor, extraocularis izombénulás
Altretamin	encephalopathia, kisagyi diszfunkció
Amszakrin	görcstevékenység
Azacitidin	encephalopathia
Bevacizumab	encephalopathia, posterior reverzibilis encephalopathia szindróma, intracranialis vérzés, cerebrovasculáris trombózis, opticusneuropathia, rekedtség
Blinatumomab	görcstevékenység, encephalopathia (letargia, konfúzió, hallucinációk, depresszió, kognitív meglassultság, demencia, akár vegetatív állapot), kisagyi diszfunkció
Bortezomib	encephalopathia (letargia, konfúzió, hallucinációk, depresszió, kognitív meglassultság, demencia, akár vegetatív állapot), szédülés
Brentuximab	progresszív multifokális leukoencephalopathia
Buszulfán	görcstevékenység
CAR-T-sejt terápia	fejfájás, görcstevékenység, encephalopathia (letargia, konfúzió, hallucinációk, depresszió, kognitív meglassultság, demencia, akár vegetatív állapot)
Cetuximab	fejfájás
Ciklofoszfamid	reverzibilis látásromlás, szédülés, zavartság, posterior reverzibilis encephalopathia szindróma
Ciklosporin	posterior reverzibilis encephalopathia szindróma, thromboticus microangiopathia, agyi infarktus, görcstevékenység, kisagyi diszfunkció
Ciszplatin	Lhermitte-fenómén, posterior reverzibilis encephalopathia szindróma, görcstevékenység, kérgi vakság, fokális neurológiai tünetek, ischaemiás stroke, tranzien encephalopathia, permanens leukoencephalopathia, szubakut encephalopathia, halláscsökkenés, vestibularis diszfunkció, myelopathia, nyaki gerincvelői demyelinisatio
Citozin-arabinozid	kisagyi diszfunkció (ataxia, kisagyi atrófia, Purkinje-sejt-vesztés), somnolentia, akut encephalopathia, posterior reverzibilis encephalopathia szindróma, aszeptikus meningitis, görcstevékenység, transverz myelopathia, locked-in szindróma, demencia, látásvesztés, extraocularis izombénulás, rekedtség, bulbaris diszfunkció, myelopathia
Dakarbazin	görcstevékenység
Doxorubicin	stroke
Esztramusztin	stroke
Etopozid	akut encephalopathia, görcstevékenység, fejfájás
Fludarabin	késői progresszív multifokális leukoencephalopathia, demencia, kérgi vakság, fejfájás
Gemcitabin	posterior reverzibilis encephalopathia szindróma, thromboticus microangiopathia, görcstevékenység
Ifoszfamid	akut encephalopathia, posterior reverzibilis encephalopathia szindróma, görcstevékenység
Imatinib	intracranialis vérzés
Immunellenőrző-pont-gátlók (ipilimumab, nivolumab, pembrolizumab)	aszeptikus meningitis, encephalopathia, posterior reverzibilis encephalopathia szindróma, stroke, akut gyulladós transverz myelitis, myasthenia gravis, Guillain-Barré-szindróma
Interleukin-2	kognitív funkciók romlása, depresszió, hallucináció, érzékszálódások, peritumorális agyödéma fokozódása, fokális neurológiai tünetek, intracranialis nyomásfokozódás, akut encephalopathia (letargia, konfúzió, demencia, akár vegetatív állapot), fejfájás, görcstevékenység
Irinotekán	dysarthria
Ixabepilon	fejfájás
Kapecitabin	multifokális leukoencephalopathia, kisagyi diszfunkció
Karboplatin	thromboticus microangiopathia, kérgi vakság, agyi infarktus

Hatóanyag	Neurotoxicitás
Karmusztin	késői encephalomyelopathia, görcstevékenység, agytályog, demencia, látásvesztés, halláscsökkenés
Kladribin	paraparesis
Klórmetin	fejfájás
Kortikoszteroidok	delírium, depresszió, organikus mánia, pszichózis, inszomnia, esszenciális tremor romlása, akciós és statikus tremor, akut encephalopathia, aszeptikus meningitis
L-aszparagináz	encephalopathia, cerebrovascularis rendellenességek (agyi vénás trombózis, stroke, intracranialis vérzés), fejfájás, görcstevékenység, fokális neurológiai tünetek, agyi vérzés
Levamiszol	multifokális leukoencephalopathia
Metoklopramid	dystonia, acathisia, parkinsonizmus, tardív dyskinesis
Metotrexát	akut/szubakut/krónikus (leuko)encephalopathia, agyi infarktus, görcstevékenység, aszeptikus meningitis, fejfájás, szédülés, dysarthria, myelopathia
Mitomycin-C	thromboticus microangiopathia, encephalopathia
Mitotán	letargia, szédülés
Mizonidazol	görcstevékenység
Nelaribin	fejfájás, görcstevékenység, encephalopathia, késleltetett somnolentia, kisagyi diszfunkció, tremor
Nitrozourea	akut encephalopathia
Oxaliplatin	kisagyi diszfunkció, látásvesztés, halláscsökkenés, szájjár, nyaki gerincvelői demyelinisatio
Paklitaxel	görcstevékenység, akut encephalopathia, kóma
Pentosztatin	encephalopathia, görcstevékenység, kóma
Prokarbazin	akut encephalopathia, kisagyi diszfunkció
Retinoidok	fejfájás, benignus/idiopathiás intracranialis hipertenzió
Rituximab	fejfájás, késői (progresszív multifokális leuko-) encephalopathia, posterior reverzibilis encephalopathia szindróma, szédülés
Szemaxanib	migrén
Szetronok	tardív dyskinesis, akut dystonia
Szirolimusz	encephalopathia
Szorafenib	encephalopathia
Szunitinib	encephalopathia (letargia, konfúzió, hallucinációk, depresszió, kognitív meglassultság, demencia, akár vegetatív állapot), posterior reverzibilis encephalopathia szindróma
Takrolimusz	encephalopathia, posterior reverzibilis encephalopathia szindróma
Talidomid	szedáció, somnolentia, görcstevékenység, dózisfüggő fájdalmas szenzoros neuropathia, demencia
Tamoxifen	akut encephalopathia, ataxia, fejfájás, látásvesztés (retinadepozitumok)
Temozolomid	fejfájás
Tiotepa	aszeptikus meningitis, encephalopathia, myelopathia
Topotekán	aszeptikus meningitis, görcstevékenység, krónikus encephalopathia
Trasztuzumab	fejfájás
Vemurafenib	facialis paresis
Vinkrisztin	posterior reverzibilis encephalopathia szindróma, kisagyi diszfunkció, görcstevékenység, demencia, parkinsonizmus, athetosis, extraocularis izombénulás, ptosis, facialis paresis, halláscsökkenés, rekedtség, szájjár

szükséges (levetiracetám, lamotrigin, gabapentin, topiramát, pregabalin). Sebészeti megoldás főleg gyermekeknek jöhet szóba (8).

Akut encephalopathia

A kemoterápiát követő néhány órán vagy napon belül jelenhet meg somnolentia, dezorientáció, zavartság,

agitáció formájában. Kísérheti görcs, hemiparesis, afázia, dysarthria és hallucináció. A felépülés gyakran teljes, de fatális kimenetelű is lehet. Fontos elkülöníteni az epilepsziás rosszullétektől, encephalitistól, anyagcserezavaroktól és paraneoplasziás kórképektől (5). Leggyakrabban MTX vagy ifoszfamid adagolását követően jelenik meg (9). Az MTX indukálta leukoencephalopathia és demyelinisatio összefügg a metio-

2. táblázat. A legfontosabb, onkológiai kezelés indukálta központi idegrendszeri kórképek és a lehetséges terápiás módszerek

Neurotoxicitás	Kezelési lehetőség
Akut encephalopathia	metotrexát esetén: S-adenozil-metionin, karboxipeptidáz G2 enzim, liquordrenázs, ventriculolumbalis perfúzió; ifoszfamid esetén: tiamin, metilénkék, benzodiazepinek; radiogén eredet esetén: kortikoszteroidok, mannitol, diuretikumok
Aszeptikus meningitis	dexametazon
Cerebellaris diszfunkció	komplex rehabilitáció, fizioterápia
Cerebrovascularis rendellenességek	stroke-specifikus terápia
Chemobrain	etanercept, infliximab, P2x7 receptorantagonisták, specifikus p38 MAPK- és NFκB-inhibitorok, IL10, IL4, minociklin, akupunktúra, S-adenozil-metionin, betain, crebinostat, rezveratrol
Epileptiform roszszullétek	lorazepám, levetiracetám, lamotrigin, gabapentin, topiramát, pregabalin, sebészeti megoldás
Fejfájás	nem szteroid fájdalomcsillapítók, paracetamol, aspirin, kodein; immunterápia okozta fejfájás esetén szteroidok
Guillain-Barré-szindróma	kortikoszteroidok, intravénás immunglobulin, infliximab, mikofenolát-mofetil, takrolimusz
Idiopathiás intracranialis hipertézió	acetazolamid, lumbálpunkciók, ventriculoperitonealis shunt
Immunencephalitis	nagy dóziszú intravénás szteroid, intravénás immunglobulin
Immunmeningitis	nagy dóziszú intravénás szteroid, intravénás immunglobulin
Immunmyelitis	intravénás szteroid, intravénás immunglobulin, infliximab
Krónikus encephalopathia	szükség esetén antiepileptikumok, antipszichotikumok
Myasthenia gravis	kortikoszteroidok, intravénás immunglobulin
Myelopathia	liquorcseré, folsavmetabolitok, S-adenozil-metionin, cianokobalamin, metionin
Migrén	analgetikumok, sz. e. antiemetikumok, koffein, ergotaminszármazékok, triptánok, nem szteroid gyulladásgátlók, antiepileptikumok (topiramát, valproát), béta-adrenerg receptort blokkolók (propranolol, metoprolol, bizoprolol), kalciumioncsatorna-blokkoló (flunarizin), lasmitidan, PAC1-receptor-antagonisták, gepántok, anti-CGRP monoklonális antitestek, botulinustoxin, kinurénsav-analógok, perifériás neuromoduláció, idegingerlés, transcranialis mágneses stimuláció
Posterior reverzibilis encephalopathia szindróma	vérnyomáskontroll, antiepileptikumok
Radiogén myelopathia	kortikoszteroidok, anti-TNF-antitest, fibroblast növekedési faktor, szfingomielináz-inhibitorok, hiperbárikus oxigén, bevacizumab, eritropoetin, melatonin, valproát, fluoxetin, őssejtterápia
Radionekrózis	kortikoszteroidok, hiperbárikus oxigén, pentoxifillin, E-vitamin, alacsony dóziszú bevacizumab, memantin
Rhombencephalitis	kortikoszteroidok, hiperbárikus oxigén, heparin, warfarin, buspiron
Sugárkezelés indukálta leukoencephalopathia	donepezil, metilfenidát, memantin
Somnolentia szindróma	kortikoszteroidok
Szubakut encephalopathia	dextrometorfán
Vascularis malformációk	műtéti megoldások; moyamoya-betegség: sebészet, véráldadásgátlók, kalciumcsatorna-blokkolók, antiepileptikumok

nin-homocisztein útvonalat befolyásoló enzimek funkcionális polimorfizmusával, amelyek révén csökken a KIR-ben az S-adenozil-metionin (SAM) szintje [10]. Az MTR c.2756A>G G-allél homozigóta állapota hozzájárulhat a MTX okozta akut encephalopathia kialakulásához [11]. Az orális SAM-pótlás a SAM-deficiens betegeknél visszafordíthatja a demyelinizációt, így a SAM és a folsavderivátumok ígéretes szerephez juthatnak a kezelésben [12]. Alkalmazható it. karboxipeptidáz G2 enzim [12], liquordrenázs és ventriculolumbalis perfú-

zió. Liquorkeringési zavar vagy intraventricularis katéter agyállományi végződése esetén szöveti nekrosis jöhet létre. T2- és diffúziósúlyozott MRI-vel tranziens fehérállományi eltérések láthatók [13]. Az ifoszfamid okozta akut encephalopathia dezorientáció, hallucinációk, delírium, letargia, kóma, görcsök vagy nonkonvulzív status epilepticus [9] formájában jelentkezhet, akár végzetes kimenetellel. Patogenezise nem tisztázott. Kockázati tényezői a korábbi agykárosodás, a beszűkült veseműködés és az alacsony szérumalbuminszint [10].

Megelőzés és kezelés céljából javasolható tiamin, metilénkék és benzodiazepinek [14, 15]. A szunitinib, bortezomib, blinatumomab, IF-, IL- és CAR T-sejt-terápia okozta akut encephalopathia általában reverzibilis, de progresszív formában demenciához, vegetatív állapot-hoz vezethet [6].

Szubakut encephalopathia

Ritkán, általában MTX- vagy ciszplatin adagolást követően napokkal vagy hetekkel jelentkezik hirtelen kialakuló zavartság, görcsök, hemiparesis, afázia, fókális vagy stroke jellegű tünetek formájában [9, 16, 17]. Előfordulhat napokon belüli teljes remisszió vagy fatális kimenetel is [18]. Diffúzió-súlyozott MRI során szimmetrikus hiperintenz jeladás és csökkent látszólagos diffúziós együttható lehet. Vascularis vagy perfúziós változások hiányában az eltérések az agykéreg megkímélő fehérállományi citotoxikus ödémaként értelmezhetők [16]. MTX okozta szubakut encephalopathiában szenvedő gyermekeknél dextrometorfán terápiát követően a tünetek komplett remisszióját észlelték [10].

Krónikus encephalopathia

Általában több hónapos vagy éves latenciáidővel alakul ki, gyakran visszafordíthatatlan, és előfordulhat progresszív formája is. Hátterében legtöbbször MTX, ritkábban más hatóanyagok (ciklofoszfamid, doxorubicin, vinkrisztin, rituximab) állnak [4]. Az MTX okozta krónikus encephalopathia legfontosabb kockázati tényezője a teljes agyi besugárzás (whole brain radiotherapy – WBRT) [19]. Spektruma a diszkrét memória-, tanulási és koncentrációs zavaroktól a dezorientáción, indítékszegénységen és apátián át a demenciáig terjed. Kísérheti hemi- vagy tetraparesis, inkontinencia és epileptiform rosszullét is. Hatékony kezelése nem ismert. Képzelt vizsgálatokkal fókális vagy konfluáló periventricularis fehérállományi laesiók, ventriculomegalia és kérgi atrófia igazolható [20]. Patológiai szempontból gliosis, oligodendrocyta-vesztés, a kiserek fibrinoid nekrozisa, nekrotizáló leukoencephalopathia vagy a bazális ganglionok kapillárisainak és venuláinak mineralizáló microangiopathiája figyelhető meg [15]. A krónikus mentális zavarok specifikus típusa a fatális demyelinisatióval járó progresszív multifokális leukoencephalopathia, amely főleg idősekben vagy hosszas immunosuppressziót, leginkább fludarabin-, rituximab-, alemtuzumab- és brentuximabterápiát követően fordul elő. Hátterében latens humán poliomavírus-2-fertőzés aktivációja állhat, de a krónikus lymphoid leukaemia is összefüggésbe hozható a megjelenésével. Hatékony kezelése az immunosuppresszió felfüggesztésén kívül nem ismert [6]. Kemoterápiát követően számos beteg tapasztal kisebb fokú kognitív diszfunkciót, amelyet „chemobrain”-nek nevezünk. Főleg nagy dózisú kemoterápia hatására romlás jelentkezhet a végrehajtott funk-

ciókban, az információfeldolgozás sebességében és a memóriában. A tünetek leginkább agyi MRI-vel azonosított strukturális eltérések esetén maradandók. Egyik oka a hippocampalis neurogenesis károsodása lehet [21]. Kezelésében vizsgálják az etanercept, az infliximab, a P2x7 receptorantagonisták, a specifikus p38 MAPK- és NFκB-inhibitorok, az IL-10 és -4, a minociklin, az akupunktúra, a SAM, a betain, a crebinostat és a rezveratrol szerepét [22].

Posterior reverzibilis encephalopathia szindróma (PRES)

A PRES-t fejfájás, zavartság, látótérkiesés, görcsök, fókális neurológiai tünetek, kóma és elektrolitzavar jellemezhetik [4]. A görcsök és az ioneltérések tüneti kezelésre általában néhány napon belül megszűnnek [23]. Nem tisztázott, hogy közvetlenül a gyógyszeres kezelés szövődménye-e. Oka az agyi vérnyomás autoregulációjának károsodása és lokális gyulladás lehet. T2-súlyozott és FLAIR MRI-felvételeken parietooccipitalisan hiperintenz fehér- és szürkeállományi laesiók láthatók. A citosztatikumok közül MTX, ciklosporin, ciklofoszfamid, ritkábban ciszplatin, az újabb készítmények közül bevacizumab, ipilimumab, szunitinib és rituximab adagolását követően figyelték meg. A ciszplatin hypónatraemia és -magnesaemia révén is eredményezhet görcstevékenységet, míg a karboplatin KIR-toxicitása jóval ritkább, de kérgi vakság vagy thromboticus microangiopathia előfordulhat [15]. A PRES kezelése során fontos a kiváltó ok megszüntetése, a megfelelő vérnyomásmérséklés és antiepileptikumok használata a radiológiai eltérések fennálltáig, akár hónapokon keresztül.

Encephalitis, meningitis, myelitis

Immunkapcsolt gyulladások

Az immunterápiák mindhárom szerv gyulladással való változását előidézhetik. Leggyakrabban ipilimumab mellett írtak le encephalitist, amelyet meningitis és myelitis is kísérhet. A kezelés megkezdését követően hónapokon vagy éveken belül alakulhat ki. Tünetei: fejfájás, láz, dezorientáció, zavartság, hallucinációk, memóriazavarok, somnolentia, tremor, görcsök és ataxia. Kialakulhat akut, szubakut és krónikus formában. A szanáció lehet teljes, részleges, de fatális kimenetel is előfordulhat. MRI-vel a limbicus rendszer vagy a kérgestest érintettsége és PRES-re jellegzetes eltérések igazolhatók. Biopsziával akut vagy szubakut gyulladással demyelinisatio bizonyítható, a liquorban lymphocytaszaporulat vagy anti-N-metil-D-aszpartát (NMDA) antitestek lehetnek. Az EEG generalizált lassulást vagy szubklinikus epileptiform aktivitást jelezhet. A kezelés nagy dózisú iv. szteroid- vagy immunglobulin-adagolást foglal magában.

Meningitis az immunellenőrzőpont-gátlók (immune checkpoint inhibitors – ICI) közül legtöbbször szintén

ipilimumab kezelést követően fordul elő. Tünetei: láz, erős fej- és nyakfájdalom, tarkómerevség, fotofóbia, szenzoros és motoros agyidegtünetek és ataxia lehetnek. MRI jelezhet meningealis halmozást, de negatív eredményű is lehet. A liquorban lymphocytosis és emelkedett fehérjeszint mutatható ki. Szöveti analízis akut vagy krónikus gyulladást igazolhat. Kezelés céljából nagy dózisu szteroid vagy immunglobulin adható. A felépülés általában teljes, de hónapokig tart.

Ipilimumabkezelés következményeként gerincvelői gyulladás révén létrejöhet akut transzverz myelitis, amelyet MR-vizsgálattal T2-jel-eltérések, a liquorban pleiocytosis kísérik. Általában a mellkasi szakaszt érinti, de kiterjedhet a teljes gerincvelőre is. Szöveti mintában lymphocytosis gyulladást okozta nekrosis mutatkozhat meg. Terápiája szteroid, immunglobulin és infliximab adagolásából áll, amelyekre regresszió létrejöhet [24]. A myasthenia gravis a neuromuscularis junctiót érintő autoimmun kórkép a posztzinaptikus membrán és a neuromuscularis transzmisszió károsodásával. Társulhat azonban KIR-i folyamatokkal is, így neuromyelitis optica spektrumzavarral és anti-NMDA-receptor-encephalitiszel, amelyeket leírtak ICI-kezelést követően, és sclerosis multiplexszel [25], amelynek relapsusa és az ICI-kezelés között összefüggés lehet. Bár elsősorban a perifériás idegrendszeret érinti, KIR-manifesztációkkal és agyi MRI-eltérésekkel is járhat a Guillain-Barré-szindróma, amelyet szintén tapasztaltak már ICI-terápiát követően.

Hypophysitis

Az axison kívüli szervek közül az immunterápia bevezetése után észlelt hipofízisgyulladást kell megemlíteni. Az ICI által kiváltott hypophysitisről 2021-ben megjelent áttekintés alapján (N= 896) 2,9%-ban alakult ki hypophysitis átlagosan 2,3 hónap elteltével. Másodlagos mellékvese-elégtelenség minden hypophysitises esetben előfordult. A hypophysitis előfordulása az egyváltozós analízis szerint a teljes túlélés javulásával járt (medián 50,7 vs. 16,5 hónap; $p=0,015$), de ezt az összefüggést nem figyelték meg a többváltozós analízisben (HR a mortalitásra 0,75; 95%-os CI 0,38–1,34; $p=1,34$). Összefoglalva, a hypophysitis leggyakrabban ipilimumab után fordult elő, és anterior hypopituitarismusként nyilvánult meg, amely gyakrabban érintette a kortikotrófokat, mint a tireotrófokat és a gonadotrófokat. Az agyalapi mirigy megnagyobbodása gyakrabban fordult elő ipilimumab által kiváltott hypophysitisben. A hypophysitis és az általános túlélés összefüggése további vizsgálatokat igényel [26].

Kemoterápia-kapcsolt gyulladások

A citosztatikumok, biológiai készítmények vagy akár szteroidok it., illetve lokális alkalmazásának gyakori következménye az aszeptikus meningitis, amely a gyógyszerbeadás után órákon belül megjelenik. Általában MTX, tiotepa, topotekán és citarabin adagolása után

jelentkezik, utóbbi esetén profilaktikus dexametazon alkalmazandó. Meningitis a leggyakoribb mellékhatás nyomásgradiens-alapú lokális gyógyszeradagolást (convection-enhanced delivery – CED) követően is. A CED a gyógyszereknek az agydaganatokba és azok környezetébe MRI-ellenőrzéssel történő adagolását jelenti. Az infúziós pumpával összekötött katéter végénél létrejövő nyomáskülönbséget használja ki a tumoron keresztüli célzott folyadékáramoltatás, a gyógyszer (például topotekán, paklitaxel) interstitialis térbe való bevitel céljából, így hozzájárul a nagy, illetve csak passzív diffúzió révén transzportábilis molekulák vér-agy gáton keresztüli átjutásához. CED következtében megnövekszik az interstitialis és az extracelluláris folyadékáramlás is, a szövetekben pedig az extracelluláris mátrix újrarendeződése és a fokozott celluláris motilitás révén morfológiai változások jöhetnek létre [27].

Cerebellaris diszfunkció

A dysarthriával, nystagmussal és ataxiával jellemezhető kórkép leggyakrabban nagy dózisu citarabin- vagy 5-FU-kezelést követően alakul ki [4, 9]. Hátterében kiterjedt Purkinje-sejt-vesztés állhat [4]. Kockázati tényezői az anamnesztikus neurológiai rendellenességek, a magasabb életkor, szérumkreatinin- és alkalikusfoszfátáz-szint [28]. A kemoterápia felfüggesztését követően általában reverzibilis, de reexpoziót követően ismét megjelenhet [4]. Képzőanyag eltérést leggyakrabban nem igazolnak, EEG-n lassulás jelentkezhet.

Cerebrovascularis rendellenességek

Daganatos betegeknél a fennálló hypercoagulabilitás mellett számos készítmény okoz magasabb stroke-rizikót. Ischaemia kialakulhat MTX, ciklosporin, valamint iv. és intraarterialis (ia.) ciszplatinadagolás után [17]. Ciszplatin indukálta stroke nagyobb valószínűséggel fordul elő kemoterápiás kombinációk alkalmazásakor. Pontos patomechanizmusa nem ismert. Ia. bevitel kapcsán tranziens és permanens encephalopathia is létrejöhet [16]. Az MTX által okozott stroke-szerű szindrómát fluktuáló neurológiai tünetek, diffúziósúlyozott MRI-felvételeken ischaemiás eltérések, EEG-n lassulás jellemzik. Az L-aszparagináz sinusthrombosis, koponyaűri vérzéssel, görcsökkel, a bevacizumab agyi trombozissal és intracranialis vérzéssel, az ipilimumab óriássejtes artheritiszsel hozható összefüggésbe. Trombotikus microangiopathiát leírtak mitomycin C, gemcitabin és ciklosporin adagolását követően [4], nagy dózisu MTX adagolása után érfali kalcifikációval [17].

Myelopathia

Akut formája leggyakrabban MTX, tiotepa és citarabin it. alkalmazása kapcsán alakul ki. Az akár egyszeri gyógyszeradagolás után percek vagy napokon belül je-

lentkező háti vagy alsó végtagi fájdalmakat aszcendáló para- vagy tetraplegia, érzéskiesés, vegetatív funkcióvesztés követi. Lefolyása során bekövetkezhet bizonyos fokú javulás, de kimenetele rendkívül súlyos lehet, az agytörzset elérve locked-in szindrómához vagy fatális encephalomyelitishez vezetve [29]. Kockázati tényezői közé tartozik a kiterjedt meningeális érintettség, korábbi besugárzás, a gyermek- vagy előrehaladott életkor [5]. Patogenezise nem tisztázott, háttérben nem gyulladásos vacuolaris demyelinisatio és gerincvelői nekrosis állhat. Kezelésére sikerrel alkalmaztak SAM-ot, folsavat, cianokobalamint, metionint és teljes liquorcserét [30]. Cisz- és oxaliplatinkezelést követően jelentkezhet tranziens nyaki gerincvelői demyelinisatio. Nem kísérik képalkotó vizsgálatokkal megjeleníthető eltérések. Jellegzetes tünete a Lhermitte-jel.

Sugárterápia okozta KIR-mellékhatások

A sugárkezelést primer és metasztatikus, agyat és gerincvelőt érintő tumorok esetén definitív, palliatív és profilaktikus céllal is alkalmazhatjuk. A KIR nemcsak közvetlenül lehet érintett, hanem egyéb daganatok irradiációja során is. A besugárzás okozta esetleges sérülés kiterjedhet a teljes KIR-re vagy annak egy részére, például sztereotaktikus irradiáció vagy brachytherapia esetén. Érintheti az idegrendszert közvetlenül vagy indirekt módon, vasculopathiát, endocrinopathiát okozva vagy a karcinogenezist fokozva. Az esetleges sérülés mértéke függ a besugárzás energiájától, az össz- és a frakciódózistól, a frakciószámától, a céltérfogat nagyságától, a két kezelés közt eltelt időtől, megelőző vagy konkomittáló kemoterápiától. Kockázatát befolyásolják betegspecifikus tényezők is (életkor, nem, társbetegségek, korábbi KIR-t ért károsodás, genetikai hajlam, életmód) [31]. A radiogén sérülések kutatása számos vizsgálat tárgya. A kezelést követően érfalkárosodás észlelhető, az érfal vékonyodik, üvegesedik, rögzítő jön létre. A fehérállomány károsodása erőteljesebb a szürkeállományénál. Egy másik hipotézis szerint az oligodendrocyták és prekurzorai bántalma vezethet demyelinisatiohoz. Egy harmadik hipotézis alapján a kognitív és a térbeli memória romlását a hippocampus sérülése, illetve a subventricularis zóna és gyrus dentatus összejtjeinek károsodása okozza [15]. A precíziós medicina módszereivel lehetőség nyílt az egyéni sugárérzékenység meghatározására. Az elmúlt években új kutatási területként jelent meg a sugárgenomika, amely segíthet a radiogén transzkriptómaváltozások vizsgálatában, az irradiáció hatására létrejövő szöveti válasz prediktív biomarkereinek azonosításában. Ez előrelépést jelentene az egyéni szöveti sugárérzékenység mérésében, lehetővé téve az individualizált kezelést, a sugárzásra érzékeny betegek teljes dózisének csökkentését, a sugárrezisztens tumorok dózisének emelését, illetve a hatékonyság növelését sugárérzékenyítő vegyületekkel (kemoterápiával) [32].

A sugárkezelés akut mellékhatásai

Akut encephalopathia a vér-agy gát működési zavara által okozott peritumorális ödéma és a következményes agynyomás-fokozódás miatt alakul ki a sugárkezelés alatt, azt követően pár nappal vagy egy hónapon belül. Klinikai tünetei fejfájás, hányinger, hányás, aluszékonyság, romló neurológiai státusz. Alacsonyabb napi frakciódózis és kortikoszteroid alkalmazása mellett az ödéma csökkenthető. Kimutatása komputertomográfiával (CT) és MRI-vel történik, megfelelő kezeléssel reverzibilis. Sztereotaktikus és protonbesugárzás során ritkább [33].

A sugárkezelés szubakut mellékhatásai

Szubakut mellékhatások a besugárzást követően egy-hat hónappal jelenhetnek meg. Ide sorolható a somnolentia-szindróma, amely az irradiáció után egy-két hónappal alakulhat ki letargia, étvágytalanság, hányinger, memória- és figyelemzavar formájában. Képpalkotókkal jellegzetes elváltozások nem láthatók, a tünetek pár héten belül megszűnnek. Patogenezise és a kortikoszteroidok szerepe vitatott [15]. Sugárkezelést követően két-három hónappal készült MRI-felvételeken egyes esetekben a tumor pszeudoprogressziója látható, főleg temozolomiddal konkomittánsan adott kezelése után. Klinikai tünetek kevésbé jellemzők, mint valódi progresszió esetén, amelytől képpalkotókkal való elkülönítése még kutatások tárgya [31]. *Átmeneteli kognitív zavar* frakcionált koponyabesugárzást követően pár hónappal jelentkezhet fáradtság, a rövid távú memória romlása, koncentráció- és figyelemzavar formájában, amelyek egy éven belül teljesen regrediálhatnak [34]. A ritka rhombencephalitis az agytörzset is érintő céltérfogat besugárzását követően egy-három hónappal alakulhat ki. Tünetei diplopia, ataxia és beszédzavar. MRI-vel fehérállományi hiperintenzitás, T2-súlyozott képeken demyelinisatióknak tűnő kép látható. A betegek zöme pár hónapon belül gyógyul.

A sugárkezelés krónikus mellékhatásai

Fokális radionekrosis az agyi fehérállományban és a gerincvelőben is jelentkezhet 1-1,5 vagy gyakran több évvel a sugárkezelés után. Axon- és oligodendrocyta-vesztéssel, demyelinisatióval és gliosisal jár. Tünetei progresszív fokális neurológiai deficit, görcsök, ödéma és koponyaűri nyomásfokozódás. Hagyományos képpalkotókkal a progressziótól nehezen megkülönböztethető. Speciális MRI-szekvenciák, aminosavbázisú pozitronemissziós tomográfia (PET) és egyfoton-kibocsátásos CT (SPECT) segíthet az elkülönítésben. Gyakoribb sztereotaxiás irradiációt vagy brachytherapiát követően. Standard dózisu frakcionált sugárkezelés (55–60 Gy, 1,8–2 Gy napi frakciódózis) mellett létrejöttek esélye <5%. Kialakulásának valószínűsége

a besugárzás dóziséval (>65 Gy) és a kezelt volumen nagyságával növekszik. Kockázatát csökkenti a profilkortikoszteroidadagolás, de néhány vizsgálat alapján hiperbárikus oxigén, pentoxifillin, E-vitamin és alacsony dózisu bevacizumab is alkalmazható (35). Fázis 2 randomizált vizsgálat igazolta az NMDA-inhibitor memantin KIR-károsodást csökkentő hatását WBRT esetén (36). Preklinikai vizsgálatokban az NMDA-antagonisták *in vivo* gátolják a magas gradusú gliomák proliferációját a tumorexpanszió csökkentése és a peritumorális szövet neuroprotektívja révén (37). Gliómában a peritumorális folyadékban felhalmozódó glutamát ionotróp glutamát-receptor-aktiválódást, lokális és daganatos excitotoxicitást és valószínűleg nekrotizid idéző elő, amely a glioblastoma multiforme patológiás jellemzője is (38). Újabb vizsgálatok alapján a glutaminerg rendszer fokozza a gliomagenezist az Akt-út vonal aktiválása révén (39).

Radiogén leukoencephalopathia enyhe vagy közepes fokú rövid távú memória- és figyelemzavarral jelentkezhet évekkkel a sugárkezelést követően. Súlyos esetben demencia, vizeletinkontinencia, járászavar alakulhat ki. Gyermekekori besugárzást követően tanulási zavar, intelligenciacsökkenés jelenhet meg. Kockázata emelkedik az irradiált volumen nagyságával, a magasabb dózissal, a beteg korával és vascularis rizikófaktoraival. Képzőműveléssel periventricularis fehérállományi károsodás, kamratágulat, kérgi atrophia látható. A KIR-lymphomákban standard WBRT melletti MTX-kezelés súlyos leukoencephalopathiát okozhat. Donepezil és metilfenidát csökkentheti a kognitív diszfunkció kialakulásának esélyét (3, 15, 34). A megelőzés lehetséges módja a frakciódózis csökkentése, akár reirradiáció során is (40, 41), illetve hippocampuskímélő besugárzás, amely intenzitásmodulált technikával biztosítja legalább az egyik hippocampus 30 Gy alatti terhelését (40).

Gyermekekori besugárzás progresszív intracranialis érelzáródáshoz és a kollaterális erek moyamoya-betegségéhez vezethet. Klinikai tünetei lehetnek stroke, epileptiform görcsök, intracranialis vérzés és kognitív hanyatlás. A sugárkezelés hosszú távon okozhat cavernosus hemangiómát, teleangiectasiát és aneurysmát is, amelyek szintén vérzéshez vezethetnek (33).

Gerincvelői besugárzást követő mellékhatások

Kettő-négy hónappal a gerincvelő-besugárzás után Lhermitte-jel alakulhat ki, amelyet a fej előrebecsenteésekor nem fájdalmas, kellemetlen, áramütésszerű érzet kísér a háton és a végtagokon. MRI-vel látható eltérés nincs, spontán gyógyul. Késői szövödményként szenzoros és motoros deficittel járó Brown-Sequard-szindróma jelentkezhet, amely gerincvelői ödémával, demyelinisatióval és nekrozissal jár a vér-gerincvelői gát sérülése következtében. MRI-felvételeken gerincvelői atrófia látszik (31). A krónikus myelopathia rizikóját növeli a nagyobb össz- és frakciódózis és az egyszerre besugárzott hosszabb gerincvelőszakasz (3, 15).

Tumorkezelő alternáló elektromos mezők (tumour treating field – TTF)

A TTF-technika hordozható, a tumor közelében elhelyezett, nem invazív eszköz alkalmazásán alapul, amely közepes frekvenciájú, alacsony intenzitású alternáló elektromos mezőt generálva gátolja a daganatsejtek osztódását. A rendelkezésre álló adatok alapján glioblastomás betegeknel temozolomiddal kombinálva nem növeli a neurotoxicitást (42).

Irodalom

1. Magge RS, DeAngelis LM. The double-edged sword: Neurotoxicity of chemotherapy. *Blood Rev* 2015;29:93-100.
2. Cavaletti G, Alberti P, Marmiroli P. Chemotherapy-induced peripheral neurotoxicity in the era of pharmacogenomics. *Lancet Oncol* 2011;12:1151-61.
3. Soussain C, Ricard D, Fike JR, et al. CNS complications of radiotherapy and chemotherapy. *Lancet* 2009;374:1639-1.
4. DeAngelis LM, Posner JB. Side effects of chemotherapy. In: DeAngelis LM, Posner JB (editors). *Neurologic Complications of Cancer*. 2nd ed. Contemporary Neurology Series. Oxford University Press, Oxford; 2009. p. 447-510.
5. Orlopp K, Schmidt-Wolf IG, Urbach H, et al. Acute central nervous symptoms in oncologic patients. *Internist (Berl)* 2005;46:19-29.
6. Stone JB, DeAngelis LM. Cancer treatment-induced neurotoxicity: A focus on newer treatments. *Nat Rev Clin Oncol* 2016;13:92-105.
7. Ting Sheen Kweh B, Tan T, Morokoff A. Reversible cerebral vasoconstriction syndrome associated with hyperosmolar hyperglycaemic state: A case report and literature review. *J Clin Neurosci* 2021;84:38-41.
8. Singh G, Rees JH, Sander JW. Seizures and epilepsy in oncological practice: causes, course, mechanisms and treatment. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2007;78:342-9.
9. Verstappen CC, Heimans JJ, Hoekman K, et al. Neurotoxic complications of chemotherapy in patients with cancer: clinical signs and optimal management. *Drugs* 2003;63:1549-63.
10. Becker A, Vezmar S, Linnebank M, et al. Marked elevation in homocysteine and homocysteine sulfinic acid in the cerebrospinal fluid of lymphoma patients receiving intensive treatment with methotrexate. *Int J Clin Pharmacol Ther* 2007;9:504-15.
11. Linnebank M, Malessa S, Moskau S, et al. Acute methotrexate-induced encephalopathy – Causal relation to homozygous allelic state for MTR c.2756A > G (D919G)? *J Chemother* 2007;19:455-7.
12. Widemann BC, Balis FM, Shalabi A, et al. Treatment of accidental intrathecal methotrexate overdose with intrathecal carboxypeptidase G2. *J Natl Cancer Inst* 2004;96:1557-9.
13. Yim YS, Mahoney DH Jr, Oshman DG. Hemiparesis and ischemic changes of the white matter after intrathecal therapy for children with acute lymphocytic leukemia. *Cancer* 1991;67:2058-61.
14. Hamady M, Awan F. Case report. Role of thiamine in managing ifosfamide-induced encephalopathy. *J Oncol Pharm Pract* 2006;12:237-9.
15. Schiff D, Wen P. Central nervous system toxicity from cancer therapies. *Hematol Oncol Clin N Am* 2006;20:1377-98.
16. Eichler AF, Batchelor T, Henson W. Diffusion and perfusion imaging in subacute neurotoxicity following high-dose intravenous methotrexate. *Neurooncol* 2007;9:373-7.
17. Reddy AT, Witek K. Neurologic complications of chemotherapy for children with cancer. *Curr Neurol Neurosci Rep* 2003;3:137-42.
18. Steeghs N, de Jongh FE, Sillevs Smitt PA, et al. Cisplatin-induced encephalopathy and seizures. *Anticancer Drugs* 2003;14:443-6.

19. Calabrese P, Schlegel U. Neurotoxicity of treatment. *Recent Results Cancer Res* 2009;171:165-74.
20. Fliessbach K, Helmstaedter C, Urbach H, et al. Neuropsychological outcome after chemotherapy for primary CNS lymphoma. *Neurology* 2005;64:1184-8.
21. Monje M, Dietrich J. Cognitive side effects of cancer therapy demonstrate a functional role for adult neurogenesis. *Behav Brain Res* 2012;227:376-9.
22. Wang X-M, Walitt B, Saligan L, et al. Chemobrain: A critical review and casual hypothesis of link between cytokines and epigenetic reprogramming associated with chemotherapy. *Cytokine* 2015;72:86-96.
23. Sanchez-Carpintero R, Barbona J, Lopez de Mesa R, et al. Transient posterior encephalopathy induced by chemotherapy in children. *Pediatr Neurol* 2001;24:145-8.
24. Blackmon JT, Viator TM, Conry RM. Central nervous system toxicities of anti-cancer immune checkpoint blockade. *J Neurol Neuromedicine* 2016;1:39-45.
25. Kimura K, Okada Y, Fujii C, et al. Clinical characteristics of autoimmune disorders in the central nervous system associated with myasthenia gravis. *J Neurol* 2019;266:2743-51.
26. Kotwal A, Rouleau SG, Dasari S, et al. Immune checkpoint inhibitor-induced hypophysitis: lessons learnt from a large cancer cohort. *J Investig Med* 2021;jim-2021-002099.
27. Mehta AM, Sonabend AM, Bruce JN. Convection-enhanced delivery. *Neurotherapeutics* 2017;14:358-71.
28. Rubin EH, Anderson JW, Berg DT, et al. Risk factors for high-dose cytarabine neurotoxicity: an analysis of a cancer and leukemia group B trial in patients with acute myeloid leukemia. *J Clin Oncol* 1992;10:948-53.
29. Brock S, Jennings HR. Fatal acute encephalomyelitis after a single dose of intrathecal methotrexate. *Pharmacotherapy* 2004;24:673-6.
30. Ackermann R, Semmler A, Maurer GD, et al. Methotrexate-induced myelopathy responsive to substitution of multiple folate metabolites. *J Neuro-Oncol* 2010;97:425-7.
31. Hoeffner EG. Central nervous system complications of oncologic treatment. *Hematol Oncol Clin North Am* 2016;30:899-920.
32. Manem VSK. Development and validation of genomic predictors of radiation sensitivity using preclinical data. *BMC Cancer* 2021;21:937.
33. Rinne ML, Lee EQ, Wen PY. Central nervous system complications of cancer therapy. *J Support Oncol* 2012;10:133-41.
34. Armstrong CL, Hunter JV, Ledakis GE, et al. Late cognitive and radiographic changes related to radiotherapy: initial prospective findings. *Neurology* 2002;59:40-8.
35. Zhuang H, Zhuang H, Shi S, et al. Ultra-low-dose bevacizumab for cerebral radiation necrosis: A prospective phase II clinical study. *Onco Targets Ther* 2019;12:8447-53.
36. Brown PD, Pugh S, Laack NN, et al. Memantine for the prevention of cognitive dysfunction in patients receiving whole-brain radiotherapy: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Neuro Oncol* 2013;15:1429-37.
37. Takano T, Lin JH, Arcuino G, et al. Glutamate release promotes growth of malignant gliomas. *Nat Med* 2001;7:1010-5.
38. Noch E, Khalili K. Molecular mechanisms of necrosis in glioblastoma: the role of glutamate excitotoxicity. *Cancer Biol Ther* 2009;8:1791-7.
39. Ishiuchi S, Yoshida Y, Sugawara K, et al. Ca²⁺-permeable AMPA receptors regulate growth of human glioblastoma via Akt activation. *J Neurosci* 2007;27:7987-8001.
40. Robin TP, Rusthoven CG. Strategies to preserve cognition in patients with brain metastases: A review. *Front Oncol* 2018;8:415.
41. Dobi Á, Darázs B, Fodor E, et al. Low fraction size re-irradiation for large volume recurrence of glial tumours. *Pathol Oncol Res* 2020;26:2651-8.
42. Stupp R, Taillibert S, Kanner A, et al. Effect of tumor-treating fields plus maintenance temozolomide vs maintenance temozolomide alone on survival in patients with glioblastoma: A randomized clinical trial. *JAMA* 2017;318:2306-16.