# DZIAŁANIA NIEPOŻĄDANE LEKÓW PRZECIWNOWOTWOROWYCH

*Praca przeglądowa*

**Wstęp**

Dzięki rozwojowi onkologii klinicznej, wprowadzeniu nowych leków i modyfikacji uprzednio stosowanych terapii przeciwnowotworowych uzyskano znaczący postęp w leczeniu chorób nowotworowych, skutkujący mniejszą progresją choroby i większą przeżywalnością. Stosowanie leków cytotoksycznych prowadzi również do wystąpienia ciężkich powikłań klinicznych gdyż chemioterapeutyki charakteryzują się dużą toksycznością w stosunku do zdrowych tkanek. Takim uszkodzeniom może ulec ośrodkowy układ nerwowy (OUN), a powikłania neurologiczne często są przyczyną redukcji dawki zmniejszającej skuteczność leczenia i zaprzestania terapii przeciwnowotworowej. Neurotoksyczność jest drugim, po mielotoksyczności, działaniem ograniczającym leczenie. Większość klasycznych leków cytostatycznych ma znany od dawna mechanizm działania oparty na bezpośrednim hamowaniu proliferacji komórek i uszkadzaniu DNA, są one dobrze przebadane, łącznie z działaniami ubocznymi, w tym profilem ich neurotoksyczności. Jednak w ostatnich latach coraz większe znaczenie w terapii odgrywają leki biologiczne i immunoterapia nowotworów, które również wykazują efekty toksyczne w stosunku OUN. Objawy ze strony OUN mogą występować natychmiast po podaniu lub też ujawniać się stopniowo. Istotne jest wczesne rozpoznanie tych zmian ponieważ kluczowe jest rozróżnienie między postępem choroby pierwotnej, paranowotworami, lub już istniejącymi chorobami neurologicznymi. W tym ostatnim przypadku może być konieczne zmniejszenie dawki leków lub zaprzestanie leczenia przeciwnowotworowego. Przedmiotem prezentowanej pracy jest omówienie ośrodkowej neurotoksyczności klasycznych chemioterapeutyków i nowych leków stosowanych w immunoterapii nowotworów.

Mimo, że OUN jest chroniony przez barierę krew-mózg, dzięki której jest odizolowany od środowiska krwi i w ten sposób zabezpieczony przed potencjalnie toksycznym wpływem leków przeciwnowotworowych, niektóre z nich są w stanie pokonać tę barierę i wywołują objawy neurotoksyczności. Chemioterapia może powodować bóle głowy, zmęczenie, senność, zaburzenia widzenia, napady drgawkowe, zaburzenia świadomości, mielopatię i śpiączkę. Może to być wywołane bezpośrednim wpływem leków przeciwnowotworowych na OUN lub ich metabolitów. Łatwość z jaką dany lek przekracza barierę krew-mózg a zatem penetruje do ośrodkowego układu nerwowego, wiąże się z jego działaniem na mózg. Innymi czynnikami, które decydują o zwiększonym ryzyku neurotoksyczności są terapie skojarzone i wcześniejsze napromieniowanie obszaru mózgowia..

**Bóle głowy**

Najczęstszym działaniem niepożądanym dotyczącym ośrodkowego OUN są dolegliwości bólowe głowy. Czynnikiem ryzyka ich wystąpienia są bóle głowy w wywiadzie, stosowanie leków przechodzących przez barierę krew-mózg jak i dokanałowe podanie cytostatyków. Ból głowy może być izolowanym objawem związanym ze stosowaną terapią jak również objawem innych neurologicznych powikłań leczenia systemowego, takich jak: aseptyczne zapalenia opon mózgowo-rdzeniowych, idiopatyczny wzrost ciśnienia wewnątrzczaszkowego, zespół tylnej odwracalnej encefalopatii (PRES, *posterior reversible leukoencephalopathy syndrome*) czy rzekomy guz mózgu (*pseudotumor cerebri* – PTC), czyli zespół wzmożonego ciśnienia śródczaszkowego. U 17,% pacjentów z ostrą białaczką promielocytową przyjmujących doustnie  kwas transretinowy (ATRA) wystąpił idiopatyczny wzrost ciśnienia śródczaszkowego [13].

**Napady drgawkowe (drgawki)**

Niektóre leki cytostatyczne mogą indukować napady drgawkowe. Związane jest to ze zdolnością przenikania do OUN i obniżeniem przez nie progu drgawkowego. Należą do nich m.in. asparaginaza, cisplatyna, gemcytabina, etopozyd, 5-fluorouracyl, metotreksat, karmustyna. Busulfan jest lekiem, którego stosowanie wiąże się z wysokim ryzykiem wystąpienia napadów drgawkowych o charakterze toniczno-klonicznym. W mieloablacyjnych schematach kondycjonujących stosowanych przed przeszczepieniem hematopoetycznych komórek macierzystych, w których busulfan podawany jest w wysokich dawkach, zalecane jest stosowanie premedykacji lekiem przeciwdrgawkowym w celu zapobiegania napadom. W profilaktyce stosuje się fenytoinę, benzodiazepiny i levetiracetam. Fenytoina ze względu na swoją toksyczność i wysokie ryzyko interakcji z innymi lekami, w tym wpływu na metabolizm busulfanu, nie jest lekiem optymalnym. Winkrystyna nie obniża bezpośrednio progu drgawkowego, ale może indukować SIADH (zespół nieadekwatnego wydzielania wazopresyny), co może doprowadzić do hiponatremii i w konsekwencji obrzęku mózgu i związanych z tym drgawek.

**Encefalopatia**

Encefalopatia manifestuje się dezorientacją, zaburzeniami świadomości, apatią, sennością, pogorszeniem uwagi, omami, pobudzeniem, drgawkami. Ostra encefalopatia występuje często po zastosowaniu leków, które mają zdolność przenikania przez barierę krew-mózg takich jak wysokie dawki cytarabiny, metotreksatu, prokarbazyny. Do innych substancji mogących indukować encefalopatię należą m.in.: cisplatyna, etopozyd, mitomycyna, fludarabina, tamoksyfen. Czynnikami ryzyka wystąpienia jest m.in. dawka leku i jego zdolność penetracji przez barierę krew-mózg, zastosowanie równocześnie inhibitorów CYP2B6, niewydolność nerek, hipoalbuminemia [10]. Objawy encefalopatii zwykle ustępują po odstawieniu leku, jednak w niektórych przypadkach konieczne jest podanie antidotum dla ich ustąpienia. Na przykład neurotoksyczność obserwowana po podaniu ifosfamidu może ustąpić samoistnie po odstawieniu leku, jednak dożylne podanie błękitu metylenowego przyspiesza ustąpienie objawów.

Encefalopatię przewlekłą cechują zaburzenia zachowania i orientacji, a w stanach krańcowych — zaburzenia świadomości. Mogą one wystąpić po kilku miesiącach albo latach po zastosowaniu terapii lekami cytotoksycznymi. Przewlekła encefalopatia ma często charakter nieodwracalnych i czasami postępujących zmian o szerokim spektrum klinicznych objawów od subtelnych zaburzeń pamięci, dezorientacji, braku inicjatywy i apatii do pełnoobjawowej demencji. Ten rodzaj neurotoksyczności związany jest ze stosowaniem metotreksatu (MTX) zarówno dożylnie jak i dokanałowo.

**Zespół tylnej odwracalnej encefalopatii (PRES, *posterior reversible encephalopathy syndrome*)**

Zakres objawów klinicznych zespołu odwracalnej tylnej encefalopatii (PRES) może być bardzo szeroki. Zalicza się do nich bóle i zawroty głowy, zaburzenia widzenia („rozmycie" obrazu, ślepota korowa), jakościowe i ilościowe zaburzenia świadomości, napady padaczkowe, a w badaniu metodą rezonansu magnetycznego stwierdza się naczyniopochodny obrzęk mózgu. W patofizjologii PRES podstawową rolę odgrywa obrzęk naczyniopochodny, który jest wynikiem upośledzonych mechanizmów autoregulacji tętnic mózgowych w przebiegu wysokich wartości ciśnienia tętniczego [15,16]. Czas trwania objawów zależy od momentu wdrożenia leczenia, które polega przede wszystkim na wyeliminowaniu czynników wywołujących wzrost ciśnienia tętniczego. Czynnikami ryzyka są istniejące przed rozpoczęciem leczenia nadciśnienie tętnicze, choroba autoimmunologiczna, niewydolność nerek, wysokie dawki zastosowanych leków przeciwnowotworowych, wśród których wymienia się: karboplatynę, cytarabinę, metotreksat, gemcytabinę, winkrystynę, rituksimab, sunitinib i czynniki wzrostu kolonii granulocytów (G-CSF)[10, 16].

**Udar**

Nowotwór wywołuje stan zapalny, który jest przyczyną zwiększonej krzepliwości krwi. Ponadto niektóre guzy wytwarzają substancje prozakrzepowe. Z tego powodu pacjenci z chorobami nowotworowymi ponoszą szczególnie duże ryzyko udaru niedokrwiennego. Chorzy na choroby nowotworowe są również zagrożeni udarem

uwarunkowanym bezpośrednio lub pośrednio efektami chemioterapii. Wzrost ryzyka zakrzepowo-zatorowego, a tym samym wystąpienia udaru niedokrwiennego mózgu związane jest ze stosowaniem cisplatyny, karboplatyny, 5-fluorouracylu, bewacyzumabu. U chorych na choroby nowotworowe krwotok śródmózgowy, podobnie do udaru niedokrwiennego, występuje częściej, ponieważ: chemioterapia i nowotwory hematologiczne wywołują małopłytkowość i zaburzenia krzepnięcia, niektóre leki (np. bewacyzumab) sprzyjają krwawieniom [36,37].

| **Objawy kliniczne toksyczności OUN spowodowane przez leki przeciwnowotworowe** | |
|---|---|
| **OBJAWY KLINICZNE** | **LEKI** |
| Bóle głowy | Asparaginaza<br>Etopozyd<br>Fludarabina<br>Ifosfamid<br>Metotreksate<br>Tamoxifen<br>Temozolomid<br>Podanie dokanałowe |
| Napady drgawkowe | Busulfan (duże dawki)<br>Karmustyna<br>Cisplatyna<br>Cytarabina<br>Dacarbazyna<br>Etopozyd<br>Fluorouracyl<br>Fludarabina<br>Gemcytabina<br>Ifosfamid<br>Metotreksate<br>Vincristine (pośrednio, może wywołać SIADH, obrzęk mózgu z hiponatriemii)<br>Podanie dokanałowe |
| Encefalopatia | Asparaginasa |

| | |
|---|---|
| | Cisplatina<br>Cytarabina (duże dawki, HD Ara-C)<br>Etopozyd<br>Fludarabina<br>Fluorouracyl<br>Ifosfamid<br>Metotreksat<br>Thiotepa<br>Vincristine |
| PRES<br>(zespół odwracalnej tylnej encefalopatii) | Cisplatin, carboplatin, oxaliplatin<br>Kapecitabine, 5-Fluorouracil<br>Cyclophosphamide<br>Cytarabine<br>Etoposide<br>Gemcitabine<br>Ifosfamide<br>Methotrexate<br>Taxane<br>Vincristine |
| Udar<br>(wzrost ryzyka zakrzepowo-zatorowego) | Cisplatyna<br>Fluorouracyl<br>Gemcytabina<br>Bleomycyna<br>Inhibitory angiogenezy (bevacizumab) |
| Zespół móżdżkowy | Cytabina |
| Aseptic meningitidis<br>(aseptyczne zapalenie opon mózgowo rdzeniowych) | Metotreksat, cytarabina - podanie dokanałowe |

**METOTREKSAT**

Metotreksat jest antymetabolitem kwasu foliowego i jest szeroko stosowany w leczeniu wielu nowotworów u dzieci i dorosłych pacjentów. Został wynaleziony po koniec lat czterdziestych XX wieku jako mniej toksyczna pochodna aminopteryny w leczeniu białaczki u dzieci przez S.Farbera[1]. W onkologii stosuje się wysokodawkową systemową terapię metotreksatem, jak również podaje się go dokanałowo, aby zwiększyć stężenie leku w OUN. Dożylne i dokanałowe podanie metotreksatu może spowodować wystąpienie ostrego zapalenia mózgu i ostrej encefalopatii, z możliwym skutkiem śmiertelnym [2]. Objawy kliniczne uszkodzenia ośrodkowego układu nerwowego przez wymieniony lek nie są specyficzne i mogą rozwijać się zarówno stopniowo, jak i gwałtownie. Należą do nich bóle głowy, zmęczenie, senność, zawroty głowy, dezorientacja, encefalopatia, drgawki, zaburzenia mowy, afektu i niedowłady. U dzieci z ostrą białaczką limfoblastyczną, leczonych umiarkowanie dużymi dożylnymi dawkami metotreksatu (1 g/m$^2$) zgłaszano zwiększenie częstości ciężkich przypadków neurotoksyczności, często w postaci uogólnionych lub ogniskowych napadów drgawek [2]. Wśród 1251 australijskich dzieci z rozpoznaną ostrą białaczką limfoblastyczną leczonych metotrexatem częstość występowania neurotoksyczności ośrodkowej Mateos i wsp. określili na 7,6% [3]. Jednocześnie podjęto próbę znalezienia czynników predykcyjnych neurotoksyczności wywołanej przez metotreksat i stwierdzono, że zwiększony poziom aminotransferazy asparaginianowej w surowicy i wiek ≥10 lat w momencie rozpoznania były niezależnymi czynnikami ryzyka jej wystąpienia. Inną przyczyną było zastosowane wcześniej u pacjentów napromieniania czaszki [2].

Zajęcie OUN rozpoznaje się wyjściowo u 5–6% chorych na ostrą białączkę limfoblastyczną. Bez właściwej profilaktyki może on wzrosnąć do 30% dlatego równolegle do leczenia systemowego należy stosować terapię dokanałową. Standardowo wykorzystuje się potrójną terapię dokanałową, obejmującą podanie metotreksatu, cytarabiny i kortykosteroidu, którym najczęściej jest deksametazon [5,7,8]. Podawany jest on w celu zwiększenia cytotoksyczności terapii i dla zmniejszenia ryzyka chemicznego zapalenia pajęczynówki, mogącego wystąpić w odpowiedzi na drażniące działanie podanych leków [2,8]. Po podaniu dokanałowym metotreksatu obserwowano przypadki neurologicznych działań niepożądanych o różnym nasileniu, od bólu głowy do porażenia, śpiączki i epizodów przypominających udar (ang.*stroke-like syndrome SLS*) [4,6]. Dokładna przyczyna takich zaburzeń nie jest znana i może być związana ze zmniejszeniem ilości kwasu foliowego w płynie mózgowo-rdzeniowym i ze zwiększeniem w nim poziomu homocysteiny [4,7]. Zaburzenie przez metotreksat homeostazy folianów w OUN, nagromadzenie toksycznych substancji i bezpośrednie uszkodzenie przez nie neuronów oraz inicjowana przez komórki mikrogleju odpowiedź zapalna mogą wywołać objawy neurotoksyczności [7].

W leczeniu neurotoksyczności wywołanej przez metotreksat stosuje się dekstrometorfan (w dawce 1-2 mg/kg p.o. w dniu 0 i 7) ponieważ działa on jako niekompetycyjny antagonista receptorów N-metylo-D-asparaginianowych (NMDA) i hamuje aktywność homocysteiny [17]. Antagonistą receptorów NMDA jest również ketamina i opisano próby zastosowania jej w leczeniu neurotoksyczności po MTX [19]. Kolejnym lekiem jest aminofilina, która działa jako antagonista receptorów adenozynowych w OUN i była podawana w monoterapii lub w połączeniu z dekstrometorfanem [18].

**CYTARABINA**

Cytarabina (arabinozyd cytozyny, Ara-C) należy do antymetabolitów z grupy antagonisów pirymidyny i odgrywa bardzo ważną rolę w hematologii w leczeniu białaczek, ziarnicy złośliwej i chłoniaków nieziarniczych. Stosuje się wysokodawkową terapię Ara-C podawawaną ogólnoustrojowo jak i podanie dokanałowe. W profilaktyce i leczeniu białaczki OUN cytarabinę należy podawać dokanałowo, ponieważ cytarabina podana dożylnie przenika przez barierę krew-mózg jedynie w ograniczonych ilościach. Podana we wlewie cytarabina jest szybko

eliminowana przez deaminazę cytydynową w wątrobie, a okres półtrwania wynosi mniej niż 20 minut [8,9]. Ponieważ aktywność deaminazy w płynie mózgowo-rdzeniowym jest dużo mniejsza okres półtrwania w OUN wynosi 3-6 godzin [8,9]. Dokanałowe podanie cytarabiny skutkuje bardzo małymi stężeniami leku w osoczu. Ryzyko toksycznych działań na OUN wzrasta, jeśli cytarabinę podaje się dokanałowo, gdy dokanałowe leczenie cytarabiną jest połączone z innymi rodzajami terapii o toksycznym działaniu na OUN takimi jak radioterapia, leczenie wysokimi dawkami innych leków lub dokanałowe podanie metotreksatu, lub jeśli cytarabinę podaje się dokanałowo z zachowaniem niewielkich przerw lub w dawkach przekraczających 30 mg/m$^2$ [9]. Z taką drogą podania związane jest ryzyko wystąpienia aseptycznego zapalenia opon mózgowo-rdzeniowych.

Terapia oparta na wysokich dawkach cytarabiny (HD Ara-C), zazwyczaj 2-3 g/m$^2$ co 12 godz. 6 dawek, może spowodować objawy toksyczności ośrodkowej, ze szczególnym upośledzeniem funkcji móżdżku (zespół móżdżkowy). Objawy toksyczności objawiają się początkowo sennością i dezorientacją. W ciągu kolejnych 24 godzin mogą pojawić się objawy dysfunkcji móżdżku, w tym dyzartria, ataksja, drżenie i oczopląs, zawroty głowy z nudnościami i wymioty, niezborność, zaburzenia chodu, zaburzenia równowagi i pojawiają się między 2 a 5 dniem terapii. Czynniki ryzyka obejmują upośledzenie czynności wątroby i nerek, duże dawki leków przeciwnowotworowych i wiek >40 lat [10]. Wysokie dawki cytarabiny mogą również powodować aseptyczne zapalenie opon mózgowo-rdzeniowych [11,12].

**IFOSFAMID**

Ifosfamid jest lekiem cytostatycznym należącym do grupy substancji alkilujących i jest stosowany w leczeniu wielu nowotworów. Podawanie ifosfamidu może mieć toksyczny wpływ na OUN. U 10-30 % pacjentów po zastosowaniu ifosfamidu opisano ostrą encefalopatię [10,20,21]. Około 45% dawki ifosfamidu metabolizowane jest do aldehydu chlorooctowego, który ma zdolność przenikania przez barierę krew-mózg i prawdopodobnie odpawiada za objawy encefalopatii [20,21,22]. Mimo podobieństw w budowie jedynie 10% cyklofosfamidu ulega przemianie do tego metabolitu, co może tłumaczyć większe ryzyko neurotoksyczności po zastosowaniu ifosfamidu. Metabolizm ifosfamidu do aldehydu chlorooctowego odbywa się przy udziale izoenzymu CYP3A4 I izoenzymu CYP2B6. Neurotoksyczne działanie ifosfamidu może się ujawnić w ciągu kilku godzin lub kilku dni po pierwszym podaniu i w większości przypadków ustępuje w ciągu 48–72 godzin od odstawienia ifosfamidu [14]. Objawy mogą utrzymywać się przez dłuższy okres czasu. Odnotowano zgon związany z toksycznym działaniem na OUN [14,21]. W publikacjach opisywano zarówno skuteczne, jak i nieskuteczne wykorzystanie błękitu metylenowego w leczeniu i profilaktyce encefalopatii związanej ze stosowaniem ifosfamidu. W zapobieganiu i leczeniu neurotoksyczności stosowano również tiaminę (witamina $B_1$) [20-22]. Błękit metylenowy może wywołać zespół serotoninowy, szczególnie jeśli pacjent wcześniej otrzymywał inne leki zwiększające poziom serotoniny [10,23].

Do czynników ryzyka sprzyjających rozwojowi encefalopatii należą niewydolność nerek (stężenie kreatyniny>1,5 mg/dl), wcześniejsze leczenie lekami nefrotoksycznymi (np. cisplatyną) i pozanerkowe przeszkody w odpływie moczu (np. guzy w obrębie miednicy małej). Inne potencjalne czynniki ryzyka to zastosowana dawka ifosfamidu, ogólny zły stan zdrowia, zaawansowany wiek, nadużywanie alkoholu w wywiadzie, zmniejszone stężenie albumin, interakcje ze stosowanymi lekami (inhibitory CYP2B6) [10,14,20,21]. Opisano również interakcję z profilaktycznie stosowanym lekiem przeciwwymiotnym aprepitantem, który jest zarówno induktorem, jak i umiarkowanym inhibitorem CYP3A4 [14,20,21].

**5-FLUOROURACYL, KAPECYTABINA, TEGAFUR**

Częstość występowania encefalopatii wywołanej przez 5-fluorouracyl (5-FU) określono na 5.7%-8,7% wśród pacjentów leczonych wysokimi dawkami 5-FU (2600 mg/m$^2$) [24]. Do objawów encefalopatii należą zabu-

rzenia psychiczne, splątanie, dezorientacja, śpiączka i ataksja splątania oraz zaburzeniami ruchowymi pochodzenia pozapiramidowego. Prawdopodobnie spowodowane one są hiperamonemią [24,25]. Kapecytabina jest pozbawionym cytotoksyczności karbaminianem fluoropirymidyny, który działa jako doustny prekursor 5-fluorouracylu. Tegafur również jest prekursorem 5-FU o dobrej dostępności biologicznej. Po podaniu doustnym tegafur jest stopniowo przekształcany do 5-FU, głównie w układzie enzymatycznym CYP2A6 w wątrobie. Aktywność dehydrogenazy dihydropirymidynowe (DPD) jest czynnikiem ograniczającym rozkładanie 5-fluorouracylu. W związku z tym, pacjenci z niedoborem DPD są narażeni na zwiększone ryzyko toksyczności zależnej od wymienionych fluoropirymidyn, w tym neurotoksyczności ośrodkowej. W celu zidentyfikowania pacjentów ze zwiększonym ryzykiem ciężkiej toksyczności zaleca się badanie niedoboru DPD przed rozpoczęciem leczenia [24-26].

**FLUDARABINA**

Fludarabina jest antymetabolitem, analogiem puryn i jest stosowana w leczeniu białaczek i chłoniaków i w schematach kondycjonujących przed przeszczepieniem krwiotwórczych komórek macierzystych (HSCT, *ang. hematopoietic stem cell transplantation*). Stosowana jest również w celu limfodeplecji, czyli tymczasowym zmniejszeniu liczby limfocytów T w terapii limfocytami z chimerycznym receptorem antygenowym (CAR T). Przypadki leukoncefalopatii oraz odwracalnej tylnej encefalopatii (PRES) obserwowano po zastosowaniu dużych dawek fludarabiny, jak i podczas terapii standardowymi dawkami. Objawy mogą obejmować ból głowy, nudności i wymioty, drgawki, zaburzenia widzenia, takie jak utrata wzroku, zaburzenia świadomości oraz ogniskowe deficyty neurologiczne. Ponadto może wystąpić zapalenie nerwu wzrokowego i tarczy nerwu wzrokowego, dezorientacja, senność, nieodwracalne działanie toksyczne na ośrodkowy układ nerwowy, charakteryzujące się opóźnioną ślepotą, śpiączką i prowadzące do zgonu [27,28]. Postepowanie polega na przerwaniu podawania fludarabiny i wdrożeniu leczenia podtrzymującego.

**ASPARAGINAZA, PEGASPARGAZA**

L-asparaginaz jest enzymem, który rozkłada aminokwas L-asparaginę na kwas asparaginowy i amoniak. Wyczerpanie L-asparaginy we krwi powoduje zahamowanie syntezy białka, syntezy DNA i syntezy RNA, zwłaszcza w komórkach blastycznych białaczki limfoblastycznej, które nie są w stanie syntetyzować L-asparaginy i dlatego ulegają apoptozie. Przeciwbiałaczkowe działanie L-asparaginazy wiąże się z utrzymującym wyczerpaniem L-asparaginy we krwi i płynie mózgowo-rdzeniowym. Asparaginaza ułatwia szybką przemianę asparaginy i glutaminy do kwasu asparaginowego i kwasu glutaminowego oraz amoniaku, produktu ubocznego obu reakcji. Objawy hiperamonemii są często przemijające i mogą obejmować: nudności, wymioty, ból głowy, zawroty głowy i wysypkę. W ciężkich przypadkach może się rozwinąć encefalopatia. Najczęstszym powikłaniem jest zakrzepica OUN występująca w 3-15% przypadków, a częstość występowania krwotoku mózgowego szacuje się na około 2%. Największym zagrożeniem dla życia jest leukoencefalopatia spowodowana uszkodzeniem istoty białej. Objawia się ona w łagodnych przypadkach zaburzeniami osobowości i pamięci a może prowadzić do śpiączki i śmierci w ciężkich przypadkach [29].

**IMMUNOTERAPIA**

W ciągu ostatnich dwóch dekad postęp wiedzy na temat patofizjologii nowotworów, jak również molekularnych podstaw choroby nowotworowej przełożył się na liczne postępy w terapii i przyczynił się do wprowadzenia nowych kategorii leków. Wiele klasycznych lub tradycyjnych chemioterapeutyków jest nadal stosowanych

i zostało dobrze zbadanych, a w związku z tym dobrze znany jest ich profil neurotoksyczności. Nowe kategorie leków to terapie celowane i leki stosowane w immunoterapii (inhibitory immunologicznych punktów kontrolnych, terapia CAR T). Dostępne inhibitory immunologicznych punktów kontroli są przeciwciałami monoklonalnymi skierowanymi przeciwko cytotoksycznemu antygenowi limfocytów T-4 (CTLA-4), programowanej śmierci-1 (PD-1) lub jego ligandowi (PD-L1) i są prawdopodobnie najważniejszym osiągnięciem w terapii nowotworów w ciągu ostatniej dekady, a wskazania do ich stosowania rozszerzają się o nowe nowotwory i nowe schematy terapii. Biorąc pod uwagę ich zdolność do wywoływania długotrwałych odpowiedzi, leki te leczenia wielu typów guzów litych, w tym niedrobnokomórkowego raka płuc, czerniaka, raka nerkowokomórkowego oraz raka głowy i szyi i innych rodzajów nowotworów. Ponieważ działanie inhibitorów punktów kontrolnych nie ogranicza się do mikrośrodowiska guza, ich ogólnoustrojowe działanie polegające na aktywacji limfocytów T może prowadzić do rozwoju szerokiego spectrum działań niepożądanych związanych z układem odpornościowym. Najczęściej występujące irAEs (*immuno related adverse effects*) dotyczą skóry, przewodu pokarmowego, układu hormonalnego (głównie tarczycy), wątroby i płuc. Neurotoksyczność występuje u 6,1% pacjentów przyjmujących przeciwciała anty-PD-1, 3,8% anty-CTLA-4 i 12% leczonych kombinacją obu tych leków [33]. Choć powikłania ze strony układu nerwowego są rzadkie, ich potencjalna dotkliwość, wynikające z niej przerwy w leczeniu i wpływ na jakość życia pacjentów sprawiają, że mają one szczególne znaczenie. Objawy patologiczne ze strony OUN indukowane immunoterapią mogą pojawić się na początku leczenia jak i po jego zakończeniu. Zalicza się do nich bóle i zawroty głowy, drgawki, zespół odwracalnej tylnej leukoencefalopatii (PRES), demielinizację, miastenia gravis, zespół Guillaina-Barre'a, aseptyczne zapalenie opon mózgowo-rdzeniowych, poprzeczne zapalenie rdzenia, zapalenie mózgu, encefalopatie.

**Inhibitory punktów kontroli (ICI, *immune checkpoint inhibitors*)**

| LEK | CEL DZIAŁANIA | DATA REJESTRACJI PRZEZ FDA |
|---|---|---|
| Ipilimumab | CTLA-4 | 2011 |
| Nivolumab | PD-1 | 2014 |
| Pembrolizumab | PD-1 | 2014 |
| Atezolizumab | PD-L1 | 2016 |
| Durvalumab | PD-L1 | 2017 |
| Avelumab | PD-L1 | 2017 |
| Cemiplimab | PD-1 | 2019 |

W opublikowanej w 2022 roku pracy Ruggiero i wsp. opublikowali analizę danych z EudraVigilance (Europejskiej bazy danych zgłoszeń o podejrzewanych działaniach niepożądanych leków) dotyczącą zgłaszanych przypadków neurotoksyczności spowodowanej przez inhibitory punktów kontroli immunologicznej. Stwierdzili rosnący trend w liczbie przypadków opisujących powikłania neurologiczne związane z ICI, gromadzonych w europejskiej bazie danych od stycznia 2010 roku. Począwszy od 2016 r. gromadzono ponad 500 wyników neurologicznych rocznie, przekraczając 2000 w 2019 r. Ipilimumab (anty-CTLA-4) był dopuszczonym do obrotu do 2014 r. i wszystkie przypadki dotyczyły tego leku. Po dopuszczeniu do obrotu pembrolizumabu i niwolumabu (inhibi-

tory PD-1) w 2015 i 2016 r. odnotowano wzrost liczby zgłaszanych zdarzeń neurologicznych związanych z niwolumabem (z 30% do 58%) i zmniejszenie liczby tych związanych z ipilimumabem (z 42% do 10%). Jednocześnie zaobserwowano rosnący trend w opisywaniu następstw neurologicznych u pacjentów otrzymujących terapię skojarzoną ipilimumab/nivolumab. Stwierdzono również, że powikłania neurologiczne leczenia inhibitorami punktów kontrolnych występowały częściej u mężczyzn (59%) [38].

Johnson i wsp. wykazali, że terapia ICI związana była z większą częstością występowania miastenii, zapalenia mózgu, aseptyczne zapalenia opon mózgowo-rdzeniowych i zespół Guillain-Barré (GBS), które wystąpiły u 1-5% pacjentów. Miastenia i zapalenie mózgu związane były ze stosowaniem anty-PD-1/PD-L1, a inne objawy neurotoksyczności z anty-CTLA-4. W przypadku miastenii śmiertelność wynosiła ~20% i charakteryzowała się wczesnym początkiem (ok.30 dni) i występującym jednocześnie zapaleniem mięśnia sercowego. Inne powikłania neurologiczne ICI miały niższy wskaźnik śmiertelności (6-12%) i późniejszy początek (61-80 dni). Przypadki neurotoksyczności były bardziej nasilone w przypadku terapii skojarzonej inhibitorami punktów kontrolnych [39].

**Toksyczność związana z inhibitorami punktów kontrolnych (icpi): postępowanie w przypadku podejrzenia toksyczności ośrodkowego układu nerwowego.**

| OBJAWY | POSTĘPOWANIE |
|---|---|
| **Aseptyczne zapalenie opon mózgowo-rdzeniowych -** wykluczenie przyczyn infekcyjnych jest najważniejsze<br><br>**Ból głowy, światłowstręt, sztywność karku z gorączką lub może być bez gorączki, wymioty; normalne funkcje poznawcze (odróżnia od zapalenia mózgu – encephalitis)** | Wykluczyć infekcje bakteryjne i infekcje wirusowe przed podaniem dużych dawek steroidów<br><br>Doustnie prednizolon 0,5-1 mg/kg lub i.v. metyloprednizolon 1-2 mg/kg w przypadku bardzo złego samopoczucia<br><br>Rozważyć jednoczesne empiryczne leczenie przeciwwirusowe (i.v. acyklowir) i terapię przeciwbakteryjną |
| **Zapalenie mózgu (encephalitis)** - wykluczenie przyczyn infekcyjnych i metabolicznych jest najważniejsze<br><br>**Ból głowy, światłowstręt, sztywność karku z gorączką lub może być bez gorączki, wymioty normalne funkcje poznawcze (odróżnia od zapalenia mózgu – encephalitis)** | Jak wyżej dla aseptycznego zapalenia opon mózgowo-rdzeniowych<br><br>Sugerowane jednoczesne podawanie acyklowiru i.v. do czasu uzyskania wyniku PCR |
| **Poprzeczne zapalenie rdzenia kręgowego: ostre lub podostre objawy neurologiczne - objawy uszkodzenia nerwów czuciowych i ruchowych, ból pleców i kończyn, dysfunkcja zwieraczy. Często objawy obustronne (paraplegia).** | Metyloprednizolon 2 mg/kg (lub rozważyć 1 g/dzień), konsultacja neurologiczna.<br><br>Jeśli nie ma odpowiedzi na zastosowaną steroidoterapię do rozważenia plazmafereza. |

| INNE ZGŁASZANE ZESPOŁY: NEUROSARKOIDOZA, ZESPÓŁ TYLNEJ ODWRACALNEJ LEUKOENCEFALOPATII (PRES), ZESPÓŁ VOGTA-HARADY-KOYANAGIEGO, DEMIELINIZACJA, ENCEFALOPATIA NACZYNIOWA, DRGAWKI |
|---|

Źródło: [33] ESMO

**CAR-T**

Terapia CAR-T (*chimeric antigen receptor T-cell therapy, CAR-T cell therapy*) w chwili obecnej jest coraz szerzej stosowaną i skuteczną metodą leczenia nawrotowch i opornych na leczenia złośliwych nowotworów układu krwiotwórczego. Wykorzystuje genetycznie zmodyfikowane limfocyty T pacjenta z chimerycznymi receptorami antygenowymi skierowanym przeciwko receptorowi CD19 na limfocytach B, a pojedyncza dawka komórek CAR-T może zapewnić trwałe remisje kliniczne u pacjentów, u których zawiodły terapie konwencjonalne [40]. Do najpoważniejszych działań toksycznych CAR-T zalicza się zespół uwalniania cytokin (*cytokine release syndrome, CRS*) i zespół neurotoksyczności związany z komórkami efektorowymi układu odpornościowego (*immune effector cell-associated neurotoxicity syndrome, ICANS*), które występują u 20-70% pracjentów [42].

Manifestacja kliniczna ICANS obejmuje szerokie spektrum objawów neurologicznych od łagodnej dezorientacji, drżenia, bólów głowy, dysgrafii, afazji, trudności z koncentracją i problemów z pamięcią do ciężkiego obrzęku mózgu, drgawek, śpiączki, a nawet śmierci [42]. Mediana wystąpienia objawów neurotoksyczności wynosi 4-6 dni a średni czas trwania objawów 5-13 dni. Opisano również przypadki opóźnionej neurotoksyczności z drgawkami i dezorientacją, które wystąpiły 3 lub 4 tygodnie po infuzji komórek CAR-T [43]. Zauważono, że pacjenci, u których rozwinęła się neurotoksyczność, prezentowali wcześniejszy początek objawów CRS oraz wyższe poziomy białka C-reaktywnego (*C-reactive protein, CRP*), IL-6 i ferrytyny w surowicy niż ci, u których neurotoksyczność się nie rozwinęła [42,43]. W leczeniu ICANS stosuje się leczenie wspomagające, steroidy (deksametazon lub metyloprednizon) w monoterapii lub w połączeniu z tocilizumabem (lek immunosupresyjmy, który swoiście hamuje IL-6) [40, 42, 43].

| LEK | CEL DZIAŁANIA ANTYGEN | DATA REJESTRACJI PRZEZ FDA |
|---|---|---|
| **Kymriah®** (tisagenlecleucel) | CD19* | 2017 |
| **Yescarta®** (axicabtagene ciloleucel) | CD19 | 2017 |
| **Tecartus®** (brexucabtagene autoleucal) | CD19 | 2020 |
| **Breyanzi®** (lisocabtagene maraleucel) | CD19 | 2021 |
| **Abecma®** (idecabtagene vicleucel) | BCMA** | 2021 |
| **Carvykti®** (ciltacabtagene autoleucel) | BCMA | 2022 |

*CD19 – antygen na obecny na powierzchni praktycznie wszystkich limfocytów B, w tym wczesnych komórek progenitorowych limfocytów B

**BCMA - antygen dojrzewania limfocytów B (*B-cell maturation antigen,BCMA*)

Źródło [41]

**Podsumowanie**

Leczenie systemowe w onkologii może być przyczyną wielu objawów niepożądanych ze strony ośrodkowego układu nerwowego. Powikłania te mogą być przyczyną redukcji dawek stosowanych leków, a przez to zmniejszenia skuteczności terapii, a nawet zaprzestania leczenia. Neurologiczne działania niepożądane mogą zagrażać życiu pacjentów, utrudniać codzienne funkcjonowanie, obniżać jakość życia, stygmatyzować pacjentów i stają się przyczyną niepowodzenia terapii pomimo skutecznego leczenia samej choroby podstawowej.

***Piśmiennictwo***


1. Farber, S. Some observations on the effect of folic acid antagonists on acute leukemia and other forms of incurable cancer. Blood 1949, 4, 160–167 https://doi.org/10.1182/blood.V4.2.160.160

2. Chpl metotreksat

3. Mateos MK, Marshall GM, Barbaro PM, Quinn MCJ, George C, Mayoh C, Sutton R, Revesz T, Giles JE, Barbaric D, Alvaro F, Mechinaud F, Catchpoole D, Lawson JA, Chenevix-Trench G, MacGregor S, Kotecha RS, Dalla-Pozza L, Trahair TN. Methotrexate-related central neurotoxicity: clinical characteristics, risk factors and genome-wide association study in children treated for acute lymphoblastic leukemia. Haematologica. 2022 Mar 1;107(3):635-643. doi: 10.3324/haematol.2020.268565. PMID: 33567813; PMCID: PMC8883571.

4. 'Stroke-like syndrome' caused by intrathecal methotrexate in patients treated during the UKALL 2003 trial, J Bond, R Hough, J Moppett, A Vora, C Mitchell, N Goulden PMID: 23149600 DOI: 10.1038/leu.2012.328 https://www.nature.com/articles/leu2012328

5. http://onkologia.zalecenia.med.pl/pdf zalecenia_PTOK_tom2_2.4.%20Ostra_bialaczka_limfoblastyczna_i_chloniaki_limfoblastyczne_200520.

6. Methotrexate-induced leukoencephalopathy presenting as stroke in the emergency department Maria Teresa Cruz-Carreras, Patrick Chaftari, Anna Shamsnia, Nandita Guha-Thakurta, Carmen Gonzalezhttps://doi.org/10.1002/ccr3.1110

7. Intrathecal methotrexate induces focal cognitive deficits and increases cerebrospinal fluid homocysteine.Li Y, Vijayanathan V, Gulinello M, Cole PD. Pharmacol Biochem Behav. 2010 Jun;95(4):428-33. doi: 10.1016/j.pbb.2010.03.003. Epub 2010 Mar 21. PMID: 20332001

8. Intrathecal chemotherapy for hematologic malignancies: drugs and toxicitiesYok-Lam Kwong 1 , Dominic Y M Yeung, Joyce C W Chan PMID: **19050889** DOI: 10.1007/s00277-008-0645-y

9. chpl Alexan

10. Jordan B, Margulies A, Cardoso F, et al. ESMO Guidelines Committee. Electronic address: clinicalguidelines@esmo.org, EONS Education Working Group. Electronic address: eons.secretariat@cancernurse. eu, EANO Guideline Committee. Electronic address: office@eano. eu. Systemic anticancer therapy-induced peripheral and central neurotoxicity: ESMO-EONS-EANO Clinical Practice Guidelines for diagnosis,

prevention, treatment and follow-up. Ann Oncol. 2020; 31(10): 1306–1319, doi: 10.1016/j.annonc.2020.07.003, indexed in Pubmed: 32739407

11. Pease CL, Horton TM, McClain KL, Kaplan SL. Aseptic meningitis in a child after systemic treatment with high dose cytarabine. Pediatr Infect Dis J 2001;20(1):87–9 PMID: 11176579 DOI: 10.1097/00006454-200101000-00022 https://journals.lww.com/pidj/Fulltext/2001/01000/ASEPTIC_MENINGITIS_IN_A_CHILD_AFTER_SYSTEMIC.22.aspx

12. Van den Berg, H., van der Flier, M., & van de Wetering, M. (2001). Cytarabine-induced aseptic meningitis. Leukemia, 15(4), 697–699. doi:10.1038/sj.leu.2402063

13. Acta Oncol. 2022 Sep;61(9):1050-1055. Shifting gears to differentiation agents in acute promyelocytic leukemia with resource constraints-a cohort study Tejasvini Vaid 1, Mukul Aggarwal 1, Jasmita Dass 1, Rishi Dhawan 1, Pradeep Kumar 1, Ganesh Kumar Viswanathan 1, Seema Tyagi 1, Tulika Seth 1, Manoranjan Mahapatra 1, PMID: 35950607 DOI: 10.1080/0284186X.2022.2109424

14. Chpl Holoxan

15. Polski Przegląd Neurologiczny 2018; 14 (4): 244–248 ,Zespół tylnej odwracalnej encefalopatii — opis przypadku, Maciej Różycki, Agata Tomczak

16. Legriel S, Pico F, Azoulay E. Understanding posterior reversible encephalopathy syndrome. In: Vincent JL. ed. Annual update in intensive care and emergency medicine. Springer, Berlin, Heidelberg 2011: 631–653.

17. Dextromethorphan Administration on Day 0 and Day 7 for Secondary Prevention of Methotrexate-induced Neurotoxicity in Childhood Acute Lymphoblastic Leukemia: A Retrospective Case Series.

    Fustino NJ, Juhl K, Leister J.J Pediatr Hematol Oncol. 2021 Mar 1;43(2):e284-e287. doi: 10.1097/MPH.0000000000001714.PMID: 31929386

18. Management of methotrexate-induced neurotoxicity with aminophylline plus dextromethorphan in a pediatric patient with pineoblastoma.Rubin MF, Kuhn AK.Pediatr Blood Cancer. 2020 Dec;67(12):e28515. doi: 10.1002/pbc.28515. Epub 2020 Jul 25.

19. Ketamine as an Adjunct for Treatment of Methotrexate-induced Neurotoxicity. Ilahi Z, Janardhan S, Dave M, Khariton M, Feuer P, Venkataraman A, Romanos-Sirakis E.

20. J Oncol Pharm Pract 2015 Jun;21(3):188-93. doi: 10.1177/1078155214527143. Epub 2014 Mar 24. An assessment of risk factors associated with ifosfamide-induced encephalopathy in a large academic cancer center, Audrea H Szabatura 1, Frank Cirrone 2, Christy Harris 3, Anne M McDonnell 4, Yang Feng 5, Daniel Voit 4, Donna Neuberg 5, James Butrynski 5, David C Fisher 5

21. J Adv Pract Oncol. 2020 May-Jun; 11(4): 368–380. Published online 2020 May 1. doi: 10.6004/jadpro.2020.11.4.4PMCID: PMC7863121 PMID: 33604097 Risk Factors for Ifosfamide-Related Encephalopathy in Adult Cancer Patients: An Integrative Review, Amanda Lee Brink, DNP, APRN, FNP-BC, AOCNP®,corresponding author Christi Bowe, MSN, APRN, ANP-C, and Joyce E. Dains, DrPH, JD, APRN, FNP-BC, FNAP, FAANP

22. Sloderbach A., Górska A., Sikorska M., Misiura K., Hładoń B. Klasyczne oksazafosforinany—Metabolizm i właściwości terapeutyczne--nowe implikacje [Classical oxazaphosphorines—metabolism and therapeutic properties—new implications] *Postepy Hig. I Med. Dosw.* 2013;67:1235–1253. doi: 10.5604/17322693.1079389.

23. Serotonin syndrome following left ventricular assist device implantation: A report and institution-specific strategy for prevention. Katzianer D, Chism K, Qureshi AM, Watson R, Massey HT, Boyle AJ, Reeves G, Danelich I. J Cardiol Cases. 2019 Sep 17;20(6):218-220. doi: 10.1016/j.jccase.2019.09.004. eCollection 2019 Dec. PMID: 31762837

24. Acute hyperammonemic encephalopathy after fluoropyrimidine-based chemotherapy: A case series and review of the literature, Seiichiro Mitani 1, Shigenori Kadowaki, Azusa Komori, Keiji Sugiyama, Yukiya Narita, Hiroya Taniguchi, Takashi Ura, Masashi Ando, Yozo Sato, Hidekazu Yamaura, Yoshitaka Inaba, Makoto Ishihara, Tsutomu Tanaka, Masahiro Tajika, Kei Muro ,Affiliations expand PMID: 28562536 PMCID: PMC5459701 DOI: 10.1097/MD.0000000000006874

25. FLUOROURAIL EBEWE chpl

26. 5fu komunikat URPL

27. Fludarabine ACCORD chpl

28. Exp Clin Transplant 2023 Mar;21(3):279-285. doi: 10.6002/ect.2022.0383. Haploidentical Transplant Achieves Long-Term Remission in Relapsed Refractory Leukemia With Fludarabine-Induced Neurotoxicity Complication Wilson Y K Chan 1, W L Yeung, Wong S N Shelia, Winnie W Y Tso, Claudia Cheung, Elaine Y L Kan, Pamela P W Lee, Daniel K L Cheuk, Shau Yin Ha, Wing Leung PMID: 36987804 DOI: 10.6002/ect.2022.0383

29. ASPARAGINAZA chpl

30. Martins, F., Sofiya, L., Sykiotis, G.P. et al. Adverse effects of immune-checkpoint inhibitors: epidemiology, management and surveillance. Nat Rev Clin Oncol 16, 563–580 (2019). https://doi.org/10.1038/s41571-019-0218-0

31. Morgado, M.; Plácido, A.; Morgado, S.; Roque, F. Management of the Adverse Effects of Immune Checkpoint Inhibitors. Vaccines 2020, 8, 575. https://doi.org/10.3390/vaccines8040575

32. Albarrán, V., Chamorro, J., Rosero, D. I., Saavedra, C., Soria, A., Carrato, A., & Gajate, P. (2022). Neurologic Toxicity of Immune Checkpoint Inhibitors: A Review of Literature. Frontiers in Pharmacology, 13. https://doi.org/10.3389/fphar.2022.774170

33. Haanen JBAG, Carbonnel F, Robert C, Kerr KM, Peters S, Larkin J, Jordan K; ESMO Guidelines Committee. Management of toxicities from immunotherapy: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Ann Oncol. 2017 Jul 1;28(suppl_4):iv119-iv142. doi: 10.1093/annonc/mdx225. Erratum in: Ann Oncol. 2018 Oct 1;29(Suppl 4):iv264-iv266. PMID: 28881921.

34. Anita Gorzelak-Magiera et al. Selected neurological complications of oncological treatment — literature overview Oncol Clin Pract. DOI:

35. 10.5603/OCP.2022.0032.Ruggiero, R., Stelitano, B., Fraenza, F., di Mauro, G., Scavone, C., Sportiello, L., Rafaniello, C., Di Napoli, R., Danesi, R., Del Re, M., Rossi, F., & Capuano, A. (2022). Neurological Manifestations Related to Immune Checkpoint Inhibitors: Reverse Translational Research by Using the European Real-World Safety Data. *Frontiers in Oncology*, *12*, 824511. https://doi.org/10.3389/fonc.2022.824511

36. Dardiotis E, Aloizou A, Markoula S, Siokas V, Tsarouhas K, Tzanakakis G, Libra M, Kyritsis AP, Brotis AG, Aschner M, Aschner M, et al: Cancer-associated stroke: Pathophysiology, detection and management (Review). Int J Oncol 54: 779-796, 2019

37. Li SH, Chen WH, Tang Y, Rau KM, Chen YY, Huang TL, Liu JS, Huang CH. Incidence of ischemic stroke post-chemotherapy: a retrospective review of 10,963 patients. Clin Neurol Neurosurg. 2006 Feb;108(2):150-6. doi: 10.1016/j.clineuro.2005.03.008. Epub 2005 Apr 25. PMID: 16412836.

38. Ruggiero R, Stelitano B, Fraenza F, di Mauro G, Scavone C, Sportiello L, Rafaniello C, Di Napoli R, Danesi R, Del Re M, Rossi F, Capuano A. Neurological Manifestations Related to Immune Checkpoint Inhibitors: Reverse Translational Research by Using the European Real-World Safety Data. Front Oncol. 2022 Mar 15;12:824511. doi: 10.3389/fonc.2022.824511. PMID: 35372076; PMCID: PMC8964934.

39. Johnson DB, Manouchehri A, Haugh AM, et alNeurologic toxicity associated with immune checkpoint inhibitors: a pharmacovigilance studyJournal for ImmunoTherapy of Cancer 2019;7:134. doi: 10.1186/s40425-019-0617-x

40. Wrona E, Potemski P. A novel immunotherapy — the history of CAR T-cell therapy. Oncol Clin Pract 2019; 15: 202–207. DOI: 10.5603/OCP.2019.0016

41. Chen, J., Abila, B., & Kamel, Y. M. (2023). CAR-T: What Is Next? Cancers, 15(3). https://doi.org/10.3390/cancers15030663

42. Grant SJ, Grimshaw AA, Silberstein J, Murdaugh D, Wildes TM, Rosko AE, Giri S. Clinical Presentation, Risk Factors, and Outcomes of Immune Effector Cell-Associated Neurotoxicity Syndrome Following Chimeric Antigen Receptor T Cell Therapy: A Systematic Review. Transplant Cell Ther. 2022 Jun;28(6):294-302. doi: 10.1016/j.jtct.2022.03.006. Epub 2022 Mar 11. PMID: 35288347; PMCID: PMC9197870.

43. Tallantyre, E.C., Evans, N.A., Parry-Jones, J. et al. Neurological updates: neurological complications of CAR-T therapy. J Neurol 268, 1544–1554 (2021). https://doi.org/10.1007/s00415-020-10237-3