

Complicanze neurologiche in oncologia

Andrea Pace¹, Cherubino Di Lorenzo¹, Lara Guariglia¹, Massimo Zaratti¹

Abstract

Neurologic side effects related to cancer therapy are a common problem in oncology practice. These complications can negatively affect the management of the patient, because they can inhibit treatment and diminish quality of life. Therefore specific skills are required to recognise symptoms and clinical manifestations. This review focuses on the most common neurologic complications to improve physician's familiarity in determining the aetiology of these symptoms.

Keywords: neurologic complications, cancer therapy, side effects, neurotoxicity
Neurologic complications in oncology
CMI 2010; 4(2): 77-84

¹ Dipartimento di Neuroscienze, Istituto Nazionale Tumori "Regina Elena", Roma

INTRODUZIONE

Le competenze neurologiche sono chiamate in causa molto più spesso di quanto non si pensi nella gestione del paziente oncologico. Spesso le problematiche neurologiche costituiscono il fattore limitante al prosieguo dei trattamenti radio- e chemioterapici, o rappresentano la causa di maggior disabilità residua nel paziente lungo-sopravvivate; altre volte sono il principale sintomo d'esordio (precedendo anche di anni l'esordio della neoplasia), o quello più invalidante, nei pazienti non ancora trattati.

In questa revisione ripercorriamo i quadri clinici più diffusi, affrontando le ipotesi patogenetiche e i possibili trattamenti, tra le complicanze neurologiche in oncologia, legate ai trattamenti chemioterapici o alle sindromi paraneoplastiche.

La compromissione del sistema nervoso centrale e periferico è un'evenienza non rara nel corso di malattie oncologiche. Il coinvolgimento del tessuto nervoso si verifica sia per tossicità diretta dei trattamenti antitumorali sia per coinvolgimento delle strutture nervose da parte del tumore. Inoltre

l'interessamento del sistema nervoso in corso di patologia neoplastica può avvenire con meccanismo immunomediato, come nel caso delle sindromi paraneoplastiche [1-7].

COMPLICANZE NEUROLOGICHE DEI TRATTAMENTI ANTITUMORALI

Le complicanze neurologiche dei trattamenti antitumorali rappresentano una sfida per la terapia dei pazienti oncologici; infatti, la neurotossicità è uno dei fattori che limitano l'utilizzo di chemioterapici a dosi elevate e può alterare la qualità di vita dei pazienti lungo-sopravvivalenti.

Si distinguono una neurotossicità sul sistema nervoso periferico (SNP) e una tossicità sul sistema nervoso centrale (SNC).

Neuropatie periferiche

La tossicità sul sistema nervoso periferico di alcuni farmaci antitumorali è nota da tempo ma i meccanismi di azione sul nervo periferico dei diversi farmaci non sono ancora ben determinati. Principalmente potrem-

Corresponding author
Dott. Andrea Pace,
Dipartimento di Neuroscienze, Istituto Nazionale Tumori "Regina Elena"
Via Chianesi, 53
00144 Roma
pace@iffo.it

mo distinguere le neuropatie in sottogruppi sintomatologici: le neuropatie sensitive pure (tipiche dei composti del platino), le sensori-motorie (praticamente tutti gli altri farmaci antiblastici), quelle a carico dei nervi cranici (principalmente vincristina, citarabina e tacrolimus) e quelle disautonomiche (di pertinenza pressoché esclusiva dei derivati della vinca).

Il profilo clinico della neurotossicità indotta dai derivati della vinca (vincristina, vindesina, vinblastina) e dai taxani (paclitaxel e docetaxel) è quello di una polineuropatia sensori-motoria assonale distale, prevalente agli arti inferiori, dose-dipendente e solitamente reversibile dopo la sospensione del trattamento [8,9]. L'attività antitumorale di questi farmaci si esercita su una proteina del citoscheletro, la tubulina, che orienta il fuso mitotico nella divisione cellulare, inibendone la polimerizzazione o la de-polimerizzazione. La neurotossicità periferica di questa classe di farmaci è legata all'importante ruolo che la tubulina svolge nell'orientare il flusso assonale nel nervo. È da segnalare che, per gli alcaloidi della vinca, è riportata anche una neurotossicità disautonomica, caratterizzata da atonia intestinale, impotenza, ipotensione ortostatica, oltre che la paralisi del nervo abducente e una più rara tossicità encefalica [10].

Un diverso meccanismo sembra invece essere responsabile della neurotossicità indotta da cisplatino e da altri composti del platino (carboplatino, oxaliplatino). I derivati del platino si concentrano nel ganglio delle radici dorsali inducendo una neuronopatia con sofferenza secondaria delle fibre sensitive di grosso calibro e un quadro di polineuropatia sensitiva cronica che insorge tardivamente, dopo una dose cumulativa totale superiore ai 300 mg/m² [11]. La neuronopatia indotta dai derivati del platino è considerata non completamente reversibile.

Meno chiaro è l'inquadramento della neuropatia indotta da oxaliplatino che mostra un andamento bifasico con precoce sofferenza acuta delle fibre sensitive di piccolo calibro associata a una sofferenza cronica tardiva analoga a quella indotta dagli altri composti del platino anche se meno severa [12]. La peculiare sintomatologia clinica che compare acutamente in corso di chemioterapia con oxaliplatino, caratterizzata da crampi muscolari, disestesie in regione buccale e laringea scatenate dal freddo e spasmi tetanici distali, sembra essere legata a una peculiare alterazione dei canali Na⁺ indotta dal far-

maco con conseguente ipereccitabilità della fibra nervosa.

Infine, tra le neuropatie indotte da farmaci antitumorali, va segnalata la neuropatia indotta dai composti da poco entrati nell'uso clinico. Va quindi segnalata la tossicità da talidomide, e dal suo derivato lenalidomide, farmaci ad azione antiangiogenetica utilizzati nel trattamento del mieloma multiplo, inducenti nei pazienti trattati una neurotossicità periferica caratterizzata da una polineuropatia sensitiva distale con un meccanismo ancora non sufficientemente chiarito. Dati recenti sembrano suggerire che la neurotossicità periferica di talidomide sia dovuta a una neuronopatia da sofferenza del ganglio delle radici dorsali, non reversibile e dipendente dalla dose di farmaco somministrata [13,14].

In ultimo, merita una menzione anche la tossicità indotta da bortezomib, capostipite di una nuova classe di farmaci, gli inibitori del proteasoma. Esso esercita un'inibizione reversibile su tale complesso enzimatico proteolitico e si è mostrato efficace in trial di fase I e II nel trattamento del mieloma recidivante o farmaco-resistente. Per questo motivo, dal 2003 la *Food and Drug Administration* ne ha autorizzato la commercializzazione negli Stati Uniti per tale indicazione.

La neurotossicità periferica, sebbene parzialmente reversibile, rappresenta un fattore limitante nell'utilizzo del farmaco. La neuropatia periferica è principalmente di tipo sensitivo, si manifesta secondo un gradiente disto-proximale e si esercita principalmente per un'azione proapoptotica e per un danno diretto a carico degli organuli citoplasmatici (soprattutto mitocondrio e reticolo endoplasmatico) delle cellule di Schwann e di quelle satellite [15,16].

Encefalopatie

La tossicità dei farmaci antitumorali sul SNC è un evento non raro e alcuni farmaci sembrano possedere uno spiccato tropismo per il tessuto nervoso. La sofferenza della sostanza bianca (leucoencefalopatia) si osserva più frequentemente in corso di trattamento con metotrexato (MTX) ma è stata anche riportata quella con la bis-cloroetilnitrosurea (BCNU). La somministrazione intratecale o endovenosa di MTX si associa nel 3-15% dei casi a quadri di encefalopatia di varia gravità, fino alle forme più severe, caratterizzate da: demielinizzazione, necrosi della sostanza bianca, perdita di oligodendroglia, rigonfiamento assonale, encefalomalacia

microcistica e atrofia della sostanza bianca. Il meccanismo attraverso cui si realizza tale tossicità è probabilmente dovuto all'inibizione dell'attività dell'acido folico, a sua volta responsabile dell'accumularsi di omocisteina, tossica per i piccoli vasi, e di adenosina, inibente l'attività neuronale, agendo sia a livello pre- sia post-sinaptico.

L'associazione di chemioterapia e radioterapia aumenta l'incidenza di leucoencefalopatia e può portare a quadri di leucoencefalopatia disseminata necrotizzante, una condizione potenzialmente letale [17,18].

Da questo quadro anatomopatologico può scaturire una lunga serie di sintomi, come le crisi epilettiche, i disturbi cognitivi, la sintomatologia psichiatrica, e altro ancora. Se la tossicità si eserciterà a carico dei gangli della base si svilupperanno sintomi tipici dei disturbi extrapiramidali, mentre per i farmaci con un effetto tossico a carico del cervelletto si assisterà alla comparsa di instabilità, atassia, disartria, dismetria e tremori intenzionali. La neurotossicità si realizza più facilmente nei pazienti sottoposti a un concomitante trattamento radioterapico.

MTX agisce sulla replicazione cellulare inibendo l'enzima diidrofolato-reduttasi, responsabile della conversione dell'acido folico in tetraidrofolato. Spesso, per limitare il danno neuronale si rinuncia ad associare la terapia radiante a quella farmacologica, ma il risultato non sempre è soddisfacente in termini di prevenzione delle complicanze neurologiche. La sospensione del trattamento può far regredire il quadro, e il retrattamento si associa a una ripresa dell'encefalopatia solo nel 10-56% dei pazienti. Il trattamento con aminofillina, un antagonista adenosinico, leucovorin, e acido folico sembrerebbe essere protettivo sulla recidiva dell'encefalopatia [19,20].

Anche 5-fluorouracile (5-FU), come il suo precursore capecitabina, si può associare a encefalopatie, soprattutto se assunto ad alte dosi. Ciò si verifica probabilmente per un effetto tossico esercitato sul ciclo di Krebs e/o sulla mielina da parte dei suoi cataboliti, il cui accumulo potrebbe essere dovuto a un deficit enzimatico della diidropirimidina deidrogenasi [21-23]. In particolare, 5-FU e affini sembrano avere un effetto tossico

Farmaco	Eventi avversi più comuni	Eventi avversi rari
Cisplatino	Neuropatia periferica, segno di Lhermitte, neuropatia autonoma, ototossicità	Encefalopatia, neurite ottica, cecità corticale
Carboplatino	Neuropatia periferica	Neurite ottica
Oxaliplatino	Neuropatia periferica	Neurite ottica, deficit della visione
Ifosfamide	Encefalopatia, convulsioni, coma	Neuropatia periferica, sintomi extrapiramidali
Citarabina	Aracnoidite, disfunzione cerebellare, tossicità corneale, crisi epilettiche, encefalopatia	Neuropatia periferica
Carmustina	Encefalopatia, ischemia retinica	
Metotrexato	Meningite asettica, encefalopatia, mielopatia, sindrome simile a ictus, leucoencefalopatia, crisi epilettiche, demenza	
5-fluorouracile	Sindrome cerebellare acuta	
Paclitaxel	Neuropatia periferica, artralgia/mialgia, scotoma transitorio	
Docetaxel	Neuropatia periferica	
Vincristina	Neuropatia periferica, neuropatia autonoma, visione confusa, diplopia, atassia, dolore alla mandibola, cefalea	Atrofia ottica, cecità corticale, epilessia
Vinblastina		Neuropatia periferica, atassia, diplopia
L-asparaginasi	Encefalopatia, convulsioni	Eventi trombotici/emorragici
Talidomide	Sonnolenza, neuropatia periferica	Cefalea, tremore
Corticosteroidi	Miopatia, sintomi neuropsichiatrici, tremore, insonnia, visione confusa	
Tamoxifene		Ictus, tromboembolismo, perdita della visione dei colori, trombosi della vena retinica, retinopatia

Tabella 1
Principali eventi avversi neurologici dei più comuni farmaci oncologici [6]

selettivo esercitato a carico del cervelletto [24,25].

I farmaci contenenti platino possono esercitare una tossicità sul sistema nervoso centrale, oltre che sul periferico, come abbiamo avuto modo di vedere. Probabilmente l'azione neurotossica è proprio dovuta all'accumulo intraneuronale del platino inorganico [26,27]. Una delle caratteristiche dell'encefalopatia da cisplatino è la presenza di maculopatia retinica e di epilessia focale, principalmente temporale, e di stati epilettici non convulsivanti in generale [27].

Ifosfamide è un agente alchilante che può indurre quadri di encefalopatia acuta, solitamente reversibile, con sintomatologia clinica di entità variabile: confusione, disturbi visivi, mutismo, stati allucinatori paranoidei, convulsioni e crisi epilettiche non convulsivanti, sintomi extrapiramidali e coma. Tale tossicità si realizza, probabilmente, per l'accumulo del suo metabolita 2-cloroacetaldeide. L'interruzione del farmaco può portare giovamento al paziente, mentre è dibattuta l'utilità del blu di metilene [28].

Citarabina (o citosina arabinoside) è un inibitore della replicazione del DNA, che agisce antagonizzando la DNA polimerasi alfa. La somministrazione in alte dosi si associa a neurotossicità nel 7-28% dei casi, riconoscendo come principale organo bersaglio il cervelletto e solo secondariamente le restanti porzioni dell'encefalo, determinando la comparsa di crisi epilettiche, leucoencefalopatia diffusa, necrosi dei gangli della base e paralisi pseudobulbare. Tale tossicità pare realizzarsi attraverso l'induzione apoptotica

dei neuroni cerebellari [29-31]. Da segnalare che la sua somministrazione intratecale si può associare a una mielite ascendente, condizione osservabile anche nell'instillazione di MTX attraverso la stessa via di somministrazione [32].

In Tabella I è riportato un riassunto dei principali eventi avversi neurologici – comuni e rari – degli antitumorali più diffusi.

SINDROMI PARANEOPLASTICHE

Con il termine di sindromi paraneoplastiche neurologiche (SPN) s'intende l'insieme di sintomi a carico del sistema nervoso (centrale, autonomico o periferico, fino alla giunzione neuromuscolare e al muscolo) che un tumore è in grado di dare ma che non sono dovuti a fenomeni compressivi, vascolari, metabolici o infettivi conseguenti alla presenza di una neoplasia (primitiva o metastatica).

Si tratta di patologie rare, manifestandosi in meno dello 0,01% dei casi di tumore, ma possono presentarsi anche in associazione tra di loro o con altre sindromi paraneoplastiche non neurologiche. La forma più frequente è la sindrome di Lambert-Eaton, che si manifesta nell'1% dei pazienti con tumore polmonare a piccole cellule (microcitoma) [33].

Nel 60% circa dei casi, tali sintomi insorgono prima ancora che il paziente sappia di avere un tumore: ciò rende molto complicato e lungo l'iter per riuscire a porre diagnosi di SPN [34]. Infatti, sebbene la maggior parte dei tumori si palesi entro l'anno dalla com-

Tabella II
Caratteristiche della sindrome paraneoplastica (SPN) definita o possibile [37]

SPN	Manifestazioni
Definita	<ul style="list-style-type: none"> Sindrome classicamente paraneoplastica (encefalite limbica, degenerazione cerebellare subacuta, neuropatia sensitiva, retinopatie, pseudostruzione gastrointestinale cronica, encefalomielite, sindrome dello <i>stiff-man</i> – o della “persona rigida” –, opsoclonomiocloni, sindrome miasteniforme di Lambert-Eaton, dermatomiosite). Il tumore si manifesta entro i 5 anni successivi Sintomatologia neurologica non tipicamente paraneoplastica che scompare (o si riduce significativamente) dopo la cura della neoplasia, in assenza di un trattamento immunoterapico Sintomatologia neurologica non tipicamente paraneoplastica in concomitanza alla presenza di anticorpi onconeurali. Il tumore si manifesta entro i 5 anni successivi Sindrome classicamente paraneoplastica concomitantemente alla presenza di anticorpi onconeurali, in assenza dello sviluppo di un tumore
Possibile	<ul style="list-style-type: none"> Sindrome classicamente paraneoplastica in assenza di anticorpi onconeurali e dell'evidenza di un tumore, ma c'è il sospetto/la possibilità della presenza di un tumore sottostante Sindrome neurologica (classicamente paraneoplastica o non), in presenza di anticorpi onconeurali parzialmente caratterizzati, ma in assenza del tumore Sindrome non classicamente paraneoplastica, in assenza di anticorpi onconeurali, ma con il tumore che si manifesta entro i 2 anni successivi

parsa dei sintomi neurologici, se la neoplasia non si manifesta entro i 5 anni successivi si tende a rigettare l'ipotesi che possa trattarsi di una sindrome paraneoplastica.

Negli ultimi anni si è scoperto che circa il 50% delle SPN è associato ad anticorpi diretti contro epitopi condivisi dal tumore e da parti del sistema nervoso [35-38]. Si tratta di anticorpi onconeurali (anti-Hu, Yo, CV2, Ri, Ma2, VGCC, Zic4, recoverina o anffisina), talvolta preferenzialmente associati a specifiche SPN o più probabili primitivi. La scoperta di tali anticorpi ha fatto ipotizzare un'origine immunomediata per i sintomi neurologici [39,40]. Marcatori infiammatori e bande oligoclonali possono essere presenti anche nel liquor [41].

Per quanto affermato, oltre al fatto che alcuni sintomi sono classicamente (ma non esclusivamente) paraneoplastici e all'osservazione che queste sindromi tendono a migliorare con la cura del tumore (e assai meno con l'uso di immunosoppressori), sono stati recentemente proposti nuovi criteri diagnostici, per cui una SPN può essere detta "definita" o "possibile" (Tabella II) [37].

L'assenza di specifici anticorpi onconeurali rende difficile la diagnosi di SPN, e quindi la diagnosi precoce del tumore e l'instaurarsi di terapie idonee. In tali casi occorre prestare la dovuta attenzione all'esecuzione di screening tumorali molto stringenti, che tengano conto dei fattori di rischio del paziente di aver sviluppato un certo tipo di tumore.

Il trattamento delle sindromi paraneoplastiche si basa principalmente sulla cura del tumore primitivo o sulla terapia immunosoppressiva con immunoglobuline endovena, steroidi e plasmateresi. L'efficacia di tali trattamenti è tuttavia relativa [39,40,42].

Quadri clinici

Encefalite limbica

L'encefalite limbica è caratterizzata dall'insorgenza di alterazioni cognitive e sintomi neuropsichiatrici. Il tumore cui è più spesso associata è il microcitoma polmonare, ma sono descritti spesso casi in presenza di tumori testicolari o della mammella. Gli autoanticorpi onconeurali più spesso associati a tale disturbo sono gli anti-Hu, CV2, anffisine e Ma2 (soprattutto per i tumori testicolari) [43,44].

Degenerazione cerebellare subacuta

La degenerazione cerebellare paraneoplastica è dovuta a una progressiva perdita delle

cellule di Purkinje, che determina una lenta atrofia cerebellare, clinicamente associata a una precoce sindrome cerebellare. In circa la metà dei casi questa sintomatologia si associa a una sindrome miasteniforme di Lambert-Eaton. I tumori cui generalmente si associa l'ataxia sono quello ovarico, mammario, il linfoma di Hodgkin, i tumori polmonari e altre neoplasie ginecologiche. Gli autoanticorpi cui spesso questa sindrome paraneoplastica si associa sono gli anticorpi anti-Yo (che tendono a permanere anche dopo l'eradicazione della neoplasia), Tr (spesso associati al linfoma), Hu, CV2, Zic4, Ma2 e VGCC (gli ultimi 5 tipi sono generalmente associati a neoplasie polmonari) [33].

Neuropatia sensitiva

Il quadro clinico più diffuso nelle forme paraneoplastiche è la cosiddetta sindrome di Denny-Brown, caratterizzata dall'insorgenza subacuta e asimmetrica di parestesie, disestesie dolorose talora a poussée, ipoestesie, atassia sensitiva e pseudo atetosi degli arti, prevalentemente a carico di quelli superiori, con riflessi tendinei ridotti o assenti e segni di sofferenza sensoriale all'elettroencefalografia, in assenza di segni di denervazione e con velocità di conduzione motorie conservate. Anatomopatologicamente si assiste alla distruzione dei neuroni sensitivi delle radici del ganglio dorsale. Tipicamente tale quadro si associa al microcitoma e i pazienti sono positivi alla ricerca di autoanticorpi anti Hu, CV2 e anffisina [45].

Encefalomielite

Si tratta di una sindrome ad esordio subacuto, caratterizzata da un interessamento polidistrettuale del sistema nervoso. Nel 75% dei casi l'encefalomielite paraneoplastica viene sviluppata da soggetti affetti da microcitoma polmonare. Gli autoanticorpi onconeurali principalmente coinvolti in questa SPN sono gli anti-Hu, CV2 e anffisina. Sul piano anatomopatologico si osserva una perdita di neuroni, proliferazione della microglia, e infiltrati infiammatori a livello multifocale. Generalmente la sintomatologia esordisce in maniera focale, di solito con segni e sintomi indicativi dell'interessamento dell'area encefalica primariamente/maggiormente colpita dal processo degenerativo/infiammatorio. Le aree coinvolte includono [33]:

- i lobi temporali: encefalite limbica;
- il tronco encefalico: encefalite del tronco;
- il cervelletto: degenerazione cerebellare;

- il midollo spinale: mielite;
- i gangli dorsali: neuropatia sensitiva subacuta;
- il sistema autonomo: neuropatia autonoma.

Sindrome dello *stiff man*, o della “persona rigida”

La forma più diffusa è caratterizzata da rigidità assiale e spasmi dolorosi, aggravati da stimoli sensoriali. La variante paraneoplastica si conferma molto rara, interessando solo il 5% di tutti i casi di *stiff man*, con un profilo autoanticorpale molto eterogeneo e una prognosi ben peggiore delle forme non paraneoplastiche. Tipico delle SPN è il coinvolgimento degli arti superiori. Il tumore più frequentemente associato a questo tipo di sindrome è quello mammario, con anticorpi anti-anfisina [46].

Opsoclono-mioclono

Il termine opsoclono indica movimenti involontari incontrollabili degli occhi, aritmici, caotici e multivettoriali (cioè ad orientamento orizzontale, verticale e diagonale). I movimenti generalmente scompaiono durante il sonno e possono avere grande o piccola ampiezza (apparire cioè come minuscole deviazioni rispetto alla posizione primaria). L'opsoclono è spesso associato al mioclono (breve e involontaria contrazione di un muscolo o di un gruppo di muscoli) degli arti e del tronco, a un disturbo atassico, e a volte, a quadri encefalopatici. Generalmente si possono rinvenire autoanticorpi onconeurali anti-Ri in pazienti affette da neoplasia mammaria, e anti-Hu in casi sporadici di microcitoma (in cui generalmente questa sindrome paraneoplastica si manifesta in assenza di autoanticorpi onconeurali) e neuroblastoma [32].

Sindrome miasteniforme di Lambert-Eaton

Si tratta di un raro disturbo autoimmune a carico del versante presinaptico della giunzione neuromuscolare. La sintomatologia è caratterizzata da facile affaticabilità, disturbi autonomici e un pattern di risposta tipico all'elettromiografia: la genesi di potenziali decrescenti al protrarsi di uno stimolo di bassa frequenza, ma la risposta inversa alle alte. Generalmente tali disturbi precedono di alcuni anni l'insorgenza di un microcitoma polmonare, per cui in presenza di questo sospetto diagnostico occorre valutare attentamente il follow-up del paziente, al fine di giungere a una diagnosi quanto più precoce possibile. Generalmente, anticorpi anti-VGCC sono di facile riscontro in questi pazienti, indipendentemente dalla natura paraneoplastica o meno della sindrome [47].

CONCLUSIONI

L'incremento dell'aspettativa di vita dei pazienti affetti da malattie oncologiche sembra oggi comportare anche un aumento dell'incidenza di complicanze neurologiche legate ai trattamenti o direttamente alla malattia.

La corretta diagnosi e la gestione delle molteplici complicanze a carico del Sistema Nervoso richiede una conoscenza dei meccanismi fisiopatologici e dei possibili trattamenti terapeutici anche da parte del medico non specialista.

DISCLOSURE

Gli Autori dichiarano di non avere conflitti di interesse di natura finanziaria.

BIBLIOGRAFIA

1. Abraham JL, Banffy MB, Harris MB. Spinal cord compression in patients with advanced metastatic cancer: “all I care about is walking and living my life”. *JAMA* 2008; 299: 937-46
2. Grewal J, Grewal HK, Forman AD. Seizures and epilepsy in cancer: etiologies, evaluation, and management. *Curr Oncol Rep* 2008; 10: 63-71
3. Chamberlain MC. Neoplastic meningitis. *Neurologist* 2006; 12: 179-87
4. Aiken RD. Neurologic complications of head and neck cancers. *Semin Oncol* 2006; 33: 348-51
5. Glass J. Neurologic complications of lymphoma and leukemia. *Semin Oncol* 2006; 33: 342-7
6. Sul JK, Deangelis LM. Neurologic complications of cancer chemotherapy. *Semin Oncol* 2006; 33: 324-32

7. Darnell RB, Posner JB. Paraneoplastic syndromes affecting the nervous system. *Semin Oncol* 2006; 33: 270-98
8. Pace A, Bove L, Nistico C, Ranuzzi M, Innocenti P, Pietrangeli A et al. Vinorelbine neurotoxicity: clinical and neurophysiological findings in 23 patients. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1996; 61: 409-11
9. Hilkens PH, Verweij J, Stoter G, Vecht CJ, van Putten WL, van den Bent MJ. Peripheral neurotoxicity induced by docetaxel. *Neurology* 1996; 46: 104-8
10. Riga M, Psarommatis I, Korres S, Varvutsi M, Giotakis I, Apostolopoulos N et al. Neurotoxicity of vincristine on the medial olivocochlear bundle. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol* 2007; 71: 63-9
11. Guchelaar HJ, ten Napel CH, de Vries EG, and Mulder NH. Clinical, toxicological and pharmaceutical aspects of the antineoplastic drug taxol: a review. *Clin Oncol (R Coll Radiol)* 1994; 6: 40-8
12. Raymond E, Chaney SG, Taamma A, Cvitcovic E. Oxaliplatin: a review of preclinical and clinical studies. *Ann Oncol* 1998; 9: 1053-71
13. Cavaletti G, Beronio A, Reni L, Ghiglione E, Schenone A, Briani C et al. Thalidomide sensory neurotoxicity: a clinical and neurophysiological study. *Neurology* 2004; 62: 2291-3
14. Armoiry X, Aulagner G, Facon T. Lenalidomide in the treatment of multiple myeloma: a review. *J Clin Pharm Ther* 2008; 33: 219-26
15. Badros A, Goloubeva O, Dalal JS, Can I, Thompson J, Rapoport AP et al. Neurotoxicity of bortezomib therapy in multiple myeloma: a single-center experience and review of the literature. *Cancer* 2007; 110: 1042-9
16. Cavaletti G, Gilardini A, Canta A, Rigamonti L, Rodriguez-Menendez V, Ceresa C et al. Bortezomib-induced peripheral neurotoxicity: a neurophysiological and pathological study in the rat. *Exp Neurol* 2007; 204: 317-25
17. Keime-Guibert F, Napolitano M, Delattre JY. Neurological complications of radiotherapy and chemotherapy. *J Neurol* 1998; 245: 695-708
18. Gowan GM, Herrington JD, Simonetta AB. Methotrexate-induced toxic leukoencephalopathy. *Pharmacotherapy* 2002; 22: 1183-7
19. Brugnoletti F, Morris EB, Laningham FH, Patay Z, Pauley JL, Pui CH et al. Recurrent intrathecal methotrexate induced neurotoxicity in an adolescent with acute lymphoblastic leukemia: serial clinical and radiologic findings. *Pediatr Blood Cancer* 2009; 52: 293-5
20. Hamidah A, Raja Lope RJ, Abdul Latiff Z, Anuar ZM, Jamal R. Prevention of neurotoxicity by high-dose folinic acid rescue after high-dose methotrexate and intrathecal methotrexate without compromising cure in spite of previous transient leukoencephalopathy after intrathecal methotrexate. *Ann Acad Med Singapore* 2009; 38: 743-4
21. Diasio RB, Beavers TL, Carpenter JT. Familial deficiency of dihydropyrimidine dehydrogenase. Biochemical basis for familial pyrimidinemia and severe 5-fluorouracil-induced toxicity. *J Clin Invest* 1988; 81: 47-51
22. Koenig H, Patel A. Biochemical basis for fluorouracil neurotoxicity. The role of Krebs cycle inhibition by fluoroacetate. *Arch Neurol* 1970; 23: 155-60
23. Okeda R, Karakama T, Kimura S, Toizumi S, Mitsushima T, Yokoyama Y. Neuropathologic study on chronic neurotoxicity of 5-fluorouracil and its masked compounds in dogs. *Acta Neuropathol* 1984; 63: 334-43
24. Lam MS, Kaufman DA, Russin MP. Capecitabine-associated cerebellar ataxia. *Am J Health Syst Pharm* 2008; 65: 2032-5
25. Pirzada NA, Ali II, Dafer RM. Fluorouracil-induced neurotoxicity. *Ann Pharmacother* 2000; 34: 35-8
26. Sharief U, Perry DJ. Delayed reversible posterior encephalopathy syndrome following chemotherapy with oxaliplatin. *Clin Colorectal Cancer* 2009; 8: 163-5
27. Steeghs N, de Jongh FE, Sillevs Smitt PA, van den Bent MJ. Cisplatin-induced encephalopathy and seizures. *Anticancer Drugs* 2003; 14: 443-6
28. Sweiss KI, Beri R, Shord SS. Encephalopathy after high-dose Ifosfamide: a retrospective cohort study and review of the literature. *Drug Saf* 2008; 31: 989-96
29. Lundquist DM, Holmes W. Documentation of neurotoxicity resulting from high-dose cytosine arabinoside. *Oncol Nurs Forum* 1993; 20: 1409-13
30. Vaughn DJ, Jarvik JG, Hackney D, Peters S, Stadtmauer EA. High-dose cytarabine neurotoxicity: MR findings during the acute phase. *AJNR Am J Neuroradiol* 1993; 14: 1014-6

31. Dessi F, Pollard H, Moreau J, Ben-Ari Y, Charriaud-Marlangue C. Cytosine arabinoside induces apoptosis in cerebellar neurons in culture. *J Neurochem* 1995; 64: 1980-7
32. Counsel P, Khangure M. Myelopathy due to intrathecal chemotherapy: magnetic resonance imaging findings. *Clin Radiol* 2007; 62: 172-6
33. Honnorat J, Antoine JC. Paraneoplastic neurological syndromes. *Orphanet J Rare Dis* 2007; 2: 22
34. Rudnicki SA, Dalmau J. Paraneoplastic syndromes of the spinal cord, nerve and muscle. *Muscle Nerve* 2000; 23: 1800-18
35. Darnell RB, Posner JB. Paraneoplastic syndromes involving the nervous system. *N Engl J Med* 2003; 349: 1543-54
36. Vianello M, Vitaliani R, Pezzani R, Nicolao P, Betterle C, Keir G et al. The spectrum of antineuronal autoantibodies in a series of neurological patients. *J Neurol Sci* 2004; 220: 29-36
37. Graus F, Delattre JY, Antoine JC, Dalmau J, Giometto B, Grisold W et al. Recommended diagnostic criteria for paraneoplastic neurological syndromes. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2004; 75: 1135-40
38. Scheid R, Honnorat J, Delmont E, Urbach H, Biniek R. A new anti-neuronal antibody in a case of paraneoplastic limbic encephalitis associated with breast cancer. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2004; 75: 338-40
39. Keime-Guibert F, Graus F, Fleury A, Rene R, Honnorat J, Broet P et al. Treatment of paraneoplastic neurological syndromes with antineuronal antibodies (anti-Hu, anti-Yo) with a combination of immunoglobulins, cyclophosphamide, and methylprednisolone. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2000; 68: 479-82
40. Vernino S, O'Neill BP, Marks RS, O'Fallon JR, Kimmel DW. Immunomodulatory treatment trial for paraneoplastic neurological disorders. *Neuro Oncol* 2004; 6: 55-62
41. Stich O, Graus F, Rasiah C, Rauer S. Qualitative evidence of anti-Yo-specific intrathecal antibody synthesis in patients with paraneoplastic cerebellar degeneration. *J Neuroimmunol* 2003; 141: 165-9
42. Widdess-Walsh P, Tavee JO, Schuele S, Stevens GH. Response to intravenous immunoglobulin in anti-Yo associated paraneoplastic cerebellar degeneration: case report and review of the literature. *J Neurooncol* 2003; 63: 187-90
43. Foster AR, Caplan JP. Paraneoplastic limbic encephalitis. *Psychosomatics* 2009; 50: 108-13
44. Dalmau J, Graus F, Villarejo A, Posner JB, Blumenthal D, Thiessen B et al. Clinical analysis of anti-Ma2-associated encephalitis. *Brain* 2004; 127: 1831-44
45. Antoine JC; PNS Euronet group. Paraneoplastic peripheral neuropathies. *Rev Neurol (Paris)* 2008; 164: 1068-72
46. Duddy ME, Baker MR. Stiff person syndrome. *Front Neurol Neurosci* 2009; 26: 147-65
47. Pourmand R. Lambert-Eaton myasthenic syndrome. *Front Neurol Neurosci* 2009; 26: 120-5