

НЕВРОТОКСИЧНОСТ НА ПРОТИВОТУМОРНИ МЕДИКАМЕНТИ

Николай Цонев¹, Иван Щерев¹, Ростислав Манев¹, Елеонора Димитрова¹, Драгомир Стоянов¹, Явор Кашлов¹, Чавдар Бъчваров², Георги Тодоров², Станимир Сираков³, Камелия Братоева⁴

¹Клиника по медицинска онкология, УМБАЛ „Св. Марина“ – Варна,
Катедра по пропедевтика на вътрешни болести, МУ-Варна

²Катедра по образна диагностика и лъчелечение, МУ-Варна

³Катедра по образна диагностика, МУ-София

⁴Катедра по физиология и патофизиология, МУ- Варна

NEUROTOXICITY OF CANCER AGENTS

Nikolay Conev¹, Ivan Shterev¹, Rostislav Manev¹, Eleonora Dimitrova¹, Dragomir Stoyanov¹, Yavor Kashlov¹, Chavdar Bachvarov², Georgi Todorov², Stanimir Sirakov³, Kameliya Bratоеva⁴

¹Clinic of Medical Oncology, St. Marina University Hospital,
Department of Propedeutics of Internal Diseases, Medical University of Varna

²Department of Diagnostics Imaging and Radiotherapy, Medical University of Varna

³Department of Diagnostics Imaging, Medical University of Sofia

⁴Department of Physiology and pathophysiology, Medical University of Varna

РЕЗЮМЕ

Невротоксичните ефекти на химиотерапията се появяват относително често и са причина за модификация на дозата на медикаментите – дозолимитираща токсичност. Рискът от развитие на невротоксичност се увеличава с повишаване на приложената доза и за разлика от миелотоксичността (основния ограничаващ фактор при повечето химиотерапевтични режими), която може да бъде преодоляна с растежни фактори или трансплантация на костен мозък, няма стандартно поведение, което да я ограничи.

Противотуморните препарати водят до два типа токсичност – периферна невротоксичност, състояща се основно от периферна невропатия и централна невротоксичност, която включва от незначителни когнитивни увреждания и дефицити до енцефалопатия с деменция или дори кома.

Не съществуват утвърдени алгоритми за поведение и профилактика на невротоксичността, причинена от противотуморните препарати. Поведението основно се свежда до редукция на дозата или отлагане във времето на приложението, особено при пациенти, които са с по-ви-

ABSTRACT

Neurotoxic side effects of chemotherapy occur frequently and are often a reason to limit the dose of chemotherapy. Chemotherapy dosing is often limited due to a frequently occurring side effect of the treatment – neurotoxicity. The risk of neurotoxicity is increased by the possibility of higher dose usage since bone marrow toxicity (the major limiting factor in most chemotherapeutic regimens) can be overcome with growth factors or bone marrow transplantation.

Chemotherapy may cause both peripheral neurotoxicity, consisting mainly of a peripheral neuropathy, and central neurotoxicity, ranging from minor cognitive deficits to encephalopathy with dementia or even coma. Neurotoxicity caused by chemotherapy can be of two types – peripheral, mainly consisting of peripheral neuropathy, and central, from minor cognitive deficits through encephalopathy with dementia to even coma.

Data management and neuroprotective agents are still in discussion and there are no current accepted guidelines yet. Management mainly consists of cumulative dose reduction or lower dose intensities, especially in patients who are at higher risk of developing neurotoxic side effects. None of the specific neuroprotective agents can be recommended in daily practice

сок риск от развитие на невротоксични странични ефекти. На този етап не съществуват невропротективни агенти, които се препоръчват за стандартна употреба при развитие на невротоксичност.

Ключови думи: невротоксичност, химиотерапия, рак

Невротоксично увреждане в следствие на противотуморните препарати настъпва често и в редица случаи е причина за редуциране на дозата на медикаментите или отлагане на приложението им във времето. Основен лимитиращ фактор в повечето химиотерапевтични режими се явява костномозъчната токсичност, но тя може да бъде преодоляна с прилагането на растежни фактори или костномозъчна трансплантация. Това дава възможност за третиране с по-високи дози химиотерапия, причина за повишаването на риска от невротоксичност. Освен по-добрите резултати от лечението на другите видове токсичности трябва да се отбележи и по-голямата преживяемост на онкологично болните пациенти, което от друга страна също увеличава шанса за проява на късните нарушения във функциите на централната и периферната нервна система (1).

Неврологичните увреждания, които са свързани с приложението на химиотерапевтици, са обикновено остри и обратими. Ефектите на повечето също са и неспецифични, дифузни, с изключение на тези, чийто механизъм на действие засяга фокални (избирателно) мозъчни региони. Специфични ефекти имат имунотерапевтични агенти, които влияят върху различни видове цитокини, невротрансмитери и невроендокринни хормони (2).

Съществуват редица фактори, които повишават риска за развитие на невротоксичност:

1. Прилагането на високи дози химиотерапевтици при определени режими (3).
2. Синергичен ефект на режимите, които съдържат няколко химиотерапевтика или комбинация на химиотерапия с таргетен (биологичен) агент.
3. Мултимодалната терапия, особено тази, която включва в себе си съчетаното химио-лъчелечение (4).
4. Интраартериалното и интратекално приложение на химиотерапевтици, което води до разрушаване на хематоенцефалната бариера (4,5).

Химиотерапията може да засегне както периферната нервна система - с развитието основ-

но на периферна невропатия, така и централната нервна система, чиято симптоматика варира от незначителни когнитивни увреди до развитието на енцефалопатия с деменция или дори кома.

Keywords: neurotoxicity, chemotherapy, cancer

но на периферна невропатия, така и централната нервна система, чиято симптоматика варира от незначителни когнитивни увреди до развитието на енцефалопатия с деменция или дори кома.

Голяма част от предклиничните изследвания доказват в различна степен увреждания, които включват функцията на хипокампа и асоциирани нарушения в процесите на запаметяване и учене. Други клинични проучвания доказват, че приложението на терапевтични дози 5-флуорурацил водят до късна увреда на миелина и променена транскрипционна регулация в олигодендроцитите. Този механизъм на късна увреда съществено се отличава от възпалителните и съдовите увреди на централната нервна система, които са остри процеси и не показват пряка връзка с отложената увреда на миелина. Тези открития подкрепят тезата, че нарушенията на бялото мозъчно вещество са свързани със системното приложение на химиотерапевтици (6).

Винка алкалоидите, цисплатината и групата на таксаните са сред най-честите медикаменти, причиняващи периферна невротоксичност. Тези химиотерапевтици са широко използвани за лечението на редица солидни тумори (карцином на яйчник, гърда и др.), както и в онкохематологията. Химиотерапевтично индуцираната периферна невропатия е пряко свързана с кумулацията и интензитета на дозата. Рискова група за развитието на този вид невропатия са пациенти, които имат наследствени неврологични заболявания.

Метотрексат, цитарабин (цитозин арабинозид) и ифосфамид са известни с техните централни невротоксични нежелани лекарствени реакции. Те се простират в широк диапазон от остра токсичност (като асептичен менингит) до късна такава (когнитивни нарушения, хемипарези, афазия, деменции и др.). Рискови фактори са високите терапевтични дози и честото приложение на комбинирано лъче-химиолечение с метотрексат, което се смята за по-невротоксично от самостоятелното приложение само с метотрексат (Таблица 1 и Таблица 2).

За съжаление има ограничен брой проучвания, които проследяват неврокогнитивните

ефекти на определени химиотерапевтични режими при пациенти с първични мозъчни тумори. Агенти като темозоломид например повишават преживяемостта, без да причиняват сигни-

фикантни нежелани лекарствени реакции (7, 8). Това твърдение се подкрепя от проучване с относително малък брой пациенти, при което неврокогнитивните функции на пациенти с глиоб-

Таблица 1. Увреждания на ЦНС и ПНС, асоциирани с противотуморни медикаменти

Медикамент	Невротоксичност		Поведение
	ЦНС	ПНС	
Cisplatin	Рядко: енцефалопатия, главоболие, инсулт, припадъци	Сензорна ППН с ребаунд ефект след спиране на ХТ, симптом на Лермит	Амифостин за протекция на ППН
Carboplatin	Рядко: кортикална слепота	Сензорна ППН	Повишено внимание при високи дози
Oxaliplatin	Няма данни	Слединфузионни парестезии, сензорна ППН	Да се избягват студени напитки непосредствено след инфузия, карбамазепин може да подобри ППН
Vincristine	Предозиране: енцефалопатия, припадъци, атаксия, атетоза, паркинсонизъм Инtrateкално: летална радикуломиелоенцефалопатия	Сензомоторна ППН, мононевропатии, парализа на ЧМН, вегетативна невропатия	Редукция на интензитета на дозата, глутамин, използване NGF
Paclitaxel	Рядко: остра енцефалопатия, припадъци	Сензомоторна ППН, миалгия, слабост на проксимална мускулатура	Редукция на интензитета на дозата, удължено време за инфузия, глутамин, глутамат, NGF, амифостин
Docetaxel	Няма данни	Сензорна ППН, симптом на Лермит, проксимална моторна слабост, парестезии	Редукция на дозата, вит. В6 за парестезиите
Methotrexate	Асептичен менингит, трансверзална миопатия, левкоенцефалопатия, припадъци	Лумбосакрална радикулопатия	Повишено внимание при високи дози, да се назначава преди ЛТ
Cytarabine	Асептичен менингит, миелопатия. Рядко: енцефалопатия, припадъци, церебеларни нарушения	Рядко: болезнена сензорна ППН, увреждане на плексус брахиалис	
Fluorouracil	Рядко: церебеларна дисфункция, левкоенцефалопатия	Рядко: ППН	
Ifosamide	Енцефалопатия	Болезнена аксонална ППН	Редукция на дозата, да се избягва прием на фенобарбитал. Метиленовото синьо може да редуцира енцефалопатията
Cyclophosphamide	Рядко: размазано виждане, объркване	Няма данни	Редукция на дозата
Nitrosoureas	Рядко: очна токсичност, енцефалопатия	Няма данни	
Procarbazine	Рядко: ступор, сънливост	Сензорна ППН, атаксия, хипотония	
Etoposide	Главоболие, припадъци, сомнолентност	Сензорна ППН	Редукция на дозата
ППН – периферна полиневропатия NGF – nerve growth factor			

Таблица 2. Патолофизиологични механизми, които са свързани с промяна в провеждането на невроните при ППН

Медикамент	Промяна в провеждането на невроните
Cisplatin	Редуцира акционния потенциал на невроните, умерено намалява скоростта на провеждане на сензорния неврон.
Oxaliplatin	Остра невропатия: хипервъзбудимост на мотоневроните. Кумулативна невропатия: редукция на акционните потенциали на сензорните нерви, забавя провеждането на сензорния неврон.
Vincristine	Редуцира акционните потенциали на моторния и сензорния неврон, умерено намалява скоростта на провеждане на моторния и сензорния неврон.
Paclitaxel	Редуцира акционните потенциали на сензорния неврон, по-рядко на моторния неврон, понякога намалява и скоростта на провеждане на моторния и сензорния неврон.
Docetaxel	Редуцира акционните потенциали на моторния и сензорния неврон, умерено намалява скоростта на провеждане на моторния неврон.

ластом са изследвани по време на съчетанолъче-химиолечение с темозоломид и по време на последващата адювантна химиотерапия с темозоломид (7).

Имуноterapiaта и в частност интерферон-алфа (IFN) може да предизвика сигнификантни когнитивни нарушения. Предполага се участието на няколко физиологични механизма, отговорни за развитието на невротоксичните ефекти на IFN, като по-известните такива са свързани с действия, медиирани чрез невроендокринни, невротрансмитерни и цитокини пътища. Клинични проучвания съобщават, че пациенти с IFN невротоксичност проявяват леки до умерени симптоми на фронтална субкортикална мозъчна дисфункция, включваща когнитивни и поведенчески нарушения, брадиспихичност, апатия, намалена памет и др. Гореспоменатата клинична симптоматика се сравнява с тази при Паркинсонова болест.

Токсичност на централна нервна система (ЦНС) и периферна нервна система (ПНС) на някои химиотерапевтични агенти:

Съединения на платината

1. Cisplatin

Механизмът на действие на цисплатина (cis-Diam-minedichloroplatinum, CDDP) е свързан с нейното взаимодействие с ДНК, което води до създаване на връзки между веригите и, като по този начин се нарушава синтезата на ДНК. Цисплатина се използва за лечение на рак на яйчниците, рак на белия дроб, тестисите и рак на главата и шията. Прилага се интравенозно, най-често в диапазона от 50-100 mg/m² на три седмици.

ЦНС

Цисплатината прониква през кръвно-мозъчната бариера само в малка степен, но въпреки това могат да възникнат нежелани ефекти върху ЦНС, особено когато се прилагат директно в каротидната артерия при пациенти с мозъчни тумори (1). При възрастни и деца са описани редица нарушения след лечение с цисплатина, като повечето са били обратими: главоболие, енцефалопатия, кортикална слепота, огнищна симптоматика, инсулти и припадъци. Енцефалопатията може да се индуцира от директния токсичен ефект на цисплатина, но може да бъде причинена и от електролитни нарушения (например хипокалциемия, хипомагнезиемия и хипонатриемия в резултат на нарушения в секреция на антидиуретичен хормон и бъбречна токсичност).

ПНС

Периферната невропатия е често срещан нежелан ефект на цисплатината. Сетивните симптоми като парестезии и изтръпване обикновено се проявяват при кумулативни дози на цисплатина >400 mg/m², като това е често след завършване на лечението (2,5-5,5 месеца след края на лечение). Основно се засяга проприорецепцията, което може да доведе до атаксична походка. Чувствителността при допир и температурната сетивност са слабо засегнати. Липсват двигателни увреждания.

Механизмът на увреждане не е напълно ясен, но най-високата концентрация на цисплатина е намерена в клетките на дорзалните коренчета (9,10).

2. Carboplatin

Карбоплатината е цисплатинов аналог, който е много по-малко невротоксичен, а също така

преминава кръвно-мозъчната бариера в много малка степен.

ЦНС

Съществуват изолирани съобщения за кортикални увреждания, които водят до кома след приложение на карбоплатина.

ПНС

Карбоплатината причинява слаби увреждания на периферната нервна система, като основно причинява сетивна невропатия (11).

3. Oxaliplatin

Оксалиплатината е платинов препарат, който се използва основно при лечението на колоректален карцином. Основните нехематологични токсични ефекти са гастроинтестинални симптоми и периферна невропатия.

ПНС

Оксалиплатината индуцира два различни типа невротоксичност. Острата невротоксичност се проявява около 40-60 мин. след инфузията, като обикновено симптомите са преходни: парестезии, нарушения в сетивността за температура, болка с челюстите и очите, крампи. Късната токсичност се проявява в хода на продължително лечение с оксалиплатина, като най-често включва трайни или необратими сетивни увреждания (12).

Винка алклоиди

Винка алкалоидите включват два натурални алкалоида – винкристин и винбластин, и няколко полусинтетични продукти като виндезин, винорелбин. Тези химиотерапевтици действат чрез увреждане на клетъчното деление, като блокират формирането на делителното вретено. Основните им дозолимитиращи ефекти са миелосупресивни, но има докладвана и умерена невротоксичност.

1. Vincristine

ЦНС

Фатална миелоенцефалопатия е докладвана след интратекално приложение на винкристин. Има съобщение също за припадъци, гърчове, кортикална слепота, атетози, атаксии, паркинсонизъм, които като цяло са редки и обратими.

ПНС

Уврежданията на периферната нервна система след приложение на винкристин са чести – като това са обратими парестезии в областта на пръстите, нарушения във вибрационната сетивност, слабост на екстензорите на китката и дорзифлексорите на пръстите на краката. Има описани редки случаи на загуба на слух.

Автономната невропатия е често събитие при приложението на този медикамент – гастроин-

тестинални увреждания – най-често запек до паралитичен илеус, нарушения в тонуса на пикочния мехур, импотентност, сърдечни аритмии (13, 14).

Таксани

1. Paclitaxel

Паклитакселът блокира клетъчния цикъл във фаза G2 чрез стабилизация на микротубулите.

ЦНС

При използване на много високи дози >600 мг/м² са описани случаи на остра и тежка енцефалопатия. При други пациенти са описани обратими зрителни увреждания.

ПНС

Най-честите нарушения, които са асоциирани с приложение на паклитаксел, са сетивните. Те могат да се проявят остро (след около 48 часа от приложение) или при достигане на ниска кумулативна доза от 100-200 мг/м². Симптомите основно са парестезии, болки в ръцете и краката, мускулна слабост, които водят до нарушение в ежедневните дейности (пример обличане, писане). Вибрационната сетивност е също засегната. Остра миалгия или арталгия се появява обикновено 3-4 дни след инфузия. По-рядко се проявява автономната невропатия, която включва класическите прояви – гастроинтестинални увреждания (запек до паралитичен илеус), нарушения в тонуса на пикочния мехур, импотентност, сърдечни аритмии (15, 16).

Антиметаболити

1. Metotrexate

Метотрексатът е химиотерапевтичен агент, който се прилага както за лечение на хематологични злокачествени заболявания, така и при солидни тумори. Често се използва във високи терапевтични дози – интравенозно и интратекално.

ЦНС

Метотрексатът се асоциира с когнитивни нарушения, включително тежка дисеминирана некротизираща левкоенцефалопатия, която се среща по-често при възрастни, отколкото при деца. Голяма част от токсичността на този медикамент се изразява в промяна на нормалната хематоенцефална бариера и мозъчната архитектура. Има доказателства за развитието на левкоенцефалопатия след перорално приложение на ниска доза метотрексат при доброкачествени заболявания като ревматоиден артрит (6, 17).

2. Cytarabine

Цитарабинът е пиримидинов аналог, който инхибира ДНК-полимеразата и нарушава синтеза на ДНК.

ЦНС

При интратекално приложение на цитарабин са описани случаи на асептичен менингит и миелопатия, рядко гърчова симптоматика. Малкомозъчна дисфункция се проявява при кумулативни дози над 36 г/м², като обикновено са засегнати възрастни пациенти. Докладвани са и редки случаи на натагъм, дисфагия, дисартрия, атаксия, псевдобулбарна парализа. Всички тези прояви са описани при дози над 3 г/м² (ЯМР описва тежка корова атрофия).

ПНС

Периферните увреждания са редки, като се проявяват при високи кумулативни дози и включват основно сетивни нарушения, арталгии и миалгии. Има единични съобщения за проява на синдром на Хорнер (18, 19).

3. Fluorouracil

Флуороурацилът (5-ФУ) е пиримидинов аналог, който се свързва с тимидилат синтетазата, което от своя страна компрометираща синтеза на ДНК.

ЦНС

Флуороурацилът рядко причинява невротоксичност. При пациенти с дефект в ензима дихидропиримидин дехидрогеназа проявите на токсичност са драматични и често включват тежка енцефалопатия и дори кома. Редки прояви са: малкомозъчна атаксия, екстрапирамидни симптоми и увреждане на оптичния нерв.

ПНС

Описани са единични прояви на периферна невротоксичност и то при комбинирано приложение с левковорин (20, 21).

Други

1. Ifosfamide

Ифосфамидът е алкириращ агент, който преминава кръвно-мозъчната бариера.

ЦНС

Ифосфамидът във високи дози може да причини остра, но обратима енцефалопатия, която включва малкомозъчни и екстрапирамидни симптоми, халюцинации, гърчова симптоматика и понякога кома. Симптомите се проявяват обикновено 24 часа след инфузия и стихват след около 3-4 дни.

ПНС

Описани са случаи на тежка и свързана с болка аксонална невропатия, която се проявява след приложение на големи дози (22).

2. Cyclophosphamide

Метаболитите на циклофосамида се активират в черния дроб (аналогично е и при ифосамида). Невротоксичните му ефекти са слаби

и преходни. Описани са случаи на замаяност, объркване, зрителни смущения (23,24).

3. Etoposide

Етопозидът е епиподофилотоксин, който се използва както при солидни тумори, така и при хематологични заболявания. Описани са случаи на сетивна невропатия след приложение на етопозид. Други редки симптоми са главоболие, сомнолентност, припадъци (25).

Приложението на невропротективни медикаменти с цел профилактика на увреждането на периферната и централната нервна система е спорно и подлежи на дискусия. За сега основното поведение е модификация на дозата по интензитет и плътност, особено при пациенти, които имат рискови фактори за развитието на невротоксичност. На този етап няма общоприето поведение или лекарствени препарати, които да се използват като рутинна и стандартна профилактика.

ЛИТЕРАТУРА

1. Dietrich J, Monje M, Wefel J, Meyers C. Clinical patterns and biological correlates of cognitive dysfunction associated with cancer therapy. *Oncologist* 2008; 13(12): 1285-95.
2. Scheibel RS, Meyers CA, Levin VA. Cognitive dysfunction following surgery for intracerebral glioma: influence of histopathology, lesion location, and treatment. *J Neurooncol* 1996; 30(1): 61-9.
3. Shah GD, DeAngelis LM. Treatment of primary central nervous system lymphoma. *Hematol Oncol Clin North Am* 2005; 19(4): 611-27, v.
4. Sul JK, Deangelis LM. Neurologic complications of cancer chemotherapy. *Semin Oncol* 2006; 33(3): 324-32.
5. Keime-Guibert F, Napolitano M, Delattre JY. Neurological complications of radiotherapy and chemotherapy. *J Neurol* 1998; 245(11): 695-708.
6. Laack NN, Ballman KV, Brown PB, O'Neill BP, North Central Cancer Treatment G. Whole-brain radiotherapy and high-dose methylprednisolone for elderly patients with primary central nervous system lymphoma: Results of North Central Cancer Treatment Group (NCCTG) 96-73-51. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2006; 65(5): 1429-39.
7. Hilverda K, Bosma I, Heimans JJ, et al. Cognitive functioning in glioblastoma

- patients during radiotherapy and temozolomide treatment: initial findings. *J Neurooncol* 2010; 97(1): 89-94.
8. Macdonald DR, Kiebert G, Prados M, Yung A, Olson J. Benefit of temozolomide compared to procarbazine in treatment of glioblastoma multiforme at first relapse: effect on neurological functioning, performance status, and health related quality of life. *Cancer Invest* 2005; 23(2): 138-44.
 9. LoMonaco M, Milone M, Batocchi AP, Padua L, Restuccia D, Tonali P. Cisplatin neuropathy: clinical course and neurophysiological findings. *J Neurol* 1992; 239(4): 199-204.
 10. Siegal T, Haim N. Cisplatin-induced peripheral neuropathy. Frequent off-therapy deterioration, demyelinating syndromes, and muscle cramps. *Cancer* 1990; 66(6): 1117-23.
 11. Markman M, Kennedy A, Webster K, Kulp B, Peterson G, Belinson J. Neurotoxicity associated with a regimen of carboplatin (AUC 5-6) and paclitaxel (175 mg/m² over 3 h) employed in the treatment of gynecologic malignancies. *J Cancer Res Clin Oncol* 2001; 127(1): 55-8.
 12. Cvitkovic E, Bekradda M. Oxaliplatin: a new therapeutic option in colorectal cancer. *Semin Oncol* 1999; 26(6): 647-62.
 13. Hurwitz RL, Mahoney DH, Jr., Armstrong DL, Browder TM. Reversible encephalopathy and seizures as a result of conventional vincristine administration. *Med Pediatr Oncol* 1988; 16(3): 216-9.
 14. DeAngelis LM, Gnecco C, Taylor L, Warrell RP, Jr. Evolution of neuropathy and myopathy during intensive vincristine/corticosteroid chemotherapy for non-Hodgkin's lymphoma. *Cancer* 1991; 67(9): 2241-6.
 15. Seidman AD, Barrett S, Canezo S. Photopsia during 3-hour paclitaxel administration at doses \geq 250 mg/m². *J Clin Oncol* 1994; 12(8): 1741-2.
 16. Nieto Y, Cagnoni PJ, Bearman SI, et al. Acute encephalopathy: a new toxicity associated with high-dose paclitaxel. *Clin Cancer Res* 1999; 5(3): 501-6.
 17. Correa DD, DeAngelis LM, Shi W, Thaler H, Glass A, Abrey LE. Cognitive functions in survivors of primary central nervous system lymphoma. *Neurology* 2004; 62(4): 548-55.
 18. Dunton SF, Nitschke R, Spruce WE, Bodensteiner J, Krous HF. Progressive ascending paralysis following administration of intrathecal and intravenous cytosine arabinoside. A Pediatric Oncology Group study. *Cancer* 1986; 57(6): 1083-8.
 19. Resar LM, Phillips PC, Kastan MB, Leventhal BG, Bowman PW, Civin CI. Acute neurotoxicity after intrathecal cytosine arabinoside in two adolescents with acute lymphoblastic leukemia of B-cell type. *Cancer* 1993; 71(1): 117-23.
 20. Bixenman WW, Nicholls JV, Warwick OH. Oculomotor disturbances associated with 5-fluorouracil chemotherapy. *Am J Ophthalmol* 1977; 83(6): 789-93.
 21. Howell SB, Pfeifle CE, Wung WE. Effect of allopurinol on the toxicity of high-dose 5-fluorouracil administered by intermittent bolus injection. *Cancer* 1983; 51(2): 220-5.
 22. DiMaggio JR, Brown R, Baile WF, Schapira D. Hallucinations and ifosfamide-induced neurotoxicity. *Cancer* 1994; 73(5): 1509-14.
 23. Kende G, Sirkin SR, Thomas PR, Freeman AI. Blurring of vision: a previously undescribed complication of cyclophosphamide therapy. *Cancer* 1979; 44(1): 69-71.
 24. Tashima CK. Immediate cerebral symptoms during rapid intravenous administration of cyclophosphamide (NSC-26271). *Cancer Chemother Rep* 1975; 59(2 Pt 1): 441-2.
 25. Imrie KR, Couture F, Turner CC, Sutcliffe SB, Keating A. Peripheral neuropathy following high-dose etoposide and autologous bone marrow transplantation. *Bone Marrow Transplant* 1994; 13(1): 77-9.

Адрес за кореспонденция:

д-р Георги Тодоров, д.м.

Катедра по образна диагностика и пълчелечение
Медицински университет - Варна
УМБАЛ „Св. Марина“ - Варна,
бул. Хр. Смирненски 1, 9010
e-mail: georgitodorovv@abv.bg