



손 은 희

충남대학교병원 신경과

Neuromuscular complications of chemotherapeutic agents

Eun Hee Sohn, MD, PhD

Department of Neurology, Chungnam National University Hospital

Chemotherapeutic agents bring out various neuromuscular complications; sensory neuropathy, Guillain-Barre syndrome, myasthenia gravis, myositis, and so on. Chemotherapy induced peripheral neuropathy (CIPN) is a primarily sensory neuropathy presenting with numbness, tingling, or neuropathic pain in the fingertips and toes. Taxanes, platinum, vinca alkaloids, and bortezomib are the major chemotherapeutic agents that induce CIPN. The precise pathophysiology of CIPN remains complex and appears to be chemotherapeutic agents specific. There has been no proven preventive therapy of CIPN and duloxetine is the only evidence based medicine for symptomatic treatment of CIPN. Immune checkpoint inhibitor (ICI) treatment causes neurologic immune-related adverse events (ir-AEs) including encephalitis, neuropathies, myasthenia gravis, and myositis. Diagnosing neurological ir-AEs of ICI is difficult because of nonspecific symptoms such as fatigue and weakness and negative results of diagnostic tests. Early detection with timely management lead to relatively good prognosis.

Key words: chemotherapy, neuropathy, immune checkpoint inhibitor

서론

항암제에 의한 신경과 근육의 부작용은 감각다발말초신경병(sensory polyneuropathy), 길랑바레병(Guillain-Barre syndrome, GBS), 근무력증(myasthenia gravis, MG), 근육염(myositis) 등 다양한 신경근육계질환이 알려져 있다.

고전적으로 알려진 항암치료유도말초신경병(chemotherapy induced peripheral neuropathy, CIPN)은 감각증상을 주 증상으로 하는 감각다발말초신경병으로, taxanes, platinum, vinca alkaloids, bortezomib, thalidomide가 이를 유발하는 주요 항암제로 알려져 있다.¹⁻³ 최근 개발되어 흑색종을 포함한 다양한 암의 치료에 사용중인 면역관문억

제제(immune checkpoint inhibitor, ICI)는 근력저하를 호소하는 GBS, MG, 근육염 등이 주요 부작용으로 보고되고 있다.⁴ ICI도 감각말초신경병을 유발할 수 있지만, 일반적으로 CIPN은 상기 항암제에 의해 유발된 경우를 지칭한다. 본 원고에서는 일반적인 개념의 CIPN과 ICI의 면역연관부작용에 대해 알아보하고자 한다.

1. 항암치료유도말초신경병

CIPN을 유발하는 대표적인 항암제는 1) taxanes (paclitaxel, docetaxel), 2) platinum (cisplatin, oxaliplatin) 3) vinca alkaloids (vincristine, vinblastine), 4) bortezomib, 5) thalidomide 이다. 상기 약제들에 의한 CIPN의 유병률은 각 연구마다 다르게 보고하고 있으며, 이는 CIPN 진단 기준과 진단 방법, 항암 치료 후 진단하기까지 시간의 다양성 등이 원인일 것으로 추측된다. 메타분석을 통한 CIPN의 유병률은

Eun Hee Sohn, MD, PhD

Department of Neurology, Chungnam National University Hospital 282 Moonwha-ro, Jung-gu, Daejeon, South Korea
E-mail: seh337@daum.net

항암치료가 끝난 1개월 후 68%, 3개월에 60%, 6개월 이후에는 30%로 보고되었다.⁵ Taxanes과 oxaliplatin으로 치료 받은 환자에서는 높게는 92%까지 보고되었으며,⁶ 항암치료 종료 6개월 또는 2년까지 지속되었다.⁷⁻⁹ 따라서 CIPN은 항암 치료 종료 후에도 지속되어 삶의 질을 저하시킬 수 있으므로, 항암 치료를 받고 있는 환자에서 CIPN을 정확히 진단하고 적절히 치료하는 것이 중요하다.

1) 발병 기전

CIPN을 유발하는 항암제는 서로 다른 작용 기전으로 항암 효과를 보이지만, CIPN 발병 기전은 공통적으로 등뿌리신경절(dorsal root ganglia)과 척수(spinal cord)에 변화를 만들어 발생할 것으로 추측되고 있다. 현재까지 제시된 CIPN의 발병 기전은 1) 축삭운반(axonal transport) 장애, 2) 이온 통로(ion channel) 조절 장애, 3) 미토콘드리아 기능 장애와 산화 스트레스, 4) 면역반응에 의한 신경계염증 등이 있다.¹⁰ 특히 paclitaxel과 vincristine은 oxaliplatin과 달리 면역반응을 유발하는 대표적인 약제이다. 그러나 발병 기전이 명확히 밝혀진 것은 아니며, 항암제의 종류에 따라 서로 다른 기전이 작용할 것으로 추측되며, 따라서 각 발병 기전에 따라 다른 치료를 시도하려는 노력이 진행되고 있다.

(1) Taxanes

Taxanes은 튜불린(tubulin)의 작용을 억제하여 축삭운반을 방해한다. 또한 C-신경섬유와 얇게 수초화된 신경섬유에 있는 미토콘드리아의 기능 장애를 유발하며, N-methyl-D-aspartate receptors (NMDARs)와 리간드(ligand-gated)/전압에 의해 조절되는(voltage-gated) 이온 통로를 과흥분시켜 신경병통증을 유발한다. 또한 별아교세포(astrocyte)를 활성화시켜 TNF, IL-1 β , IL-6와 같은 염증성 사이토카인을 유리하여 신경염증(neurogenic inflammation)을 유발한다.¹⁰ 미토콘드리아 기능장애로 인한 산화스트레스도 유발하는 것으로 알려져 있다. 또한 등뿌리신경절에서 TRP 통로를 증가시키고, 표피(epidermis)에서 matrix-metalloproteinase-13을 증가시켜 신경병통증을 유발한다.¹¹

(2) Platinum

Platinum 중 특히 oxaliplatin은 CIPN 유발 약제 중 가장 심한 신경병통증을 유발하며, 리간드/전압에 의해 조절되는 이온 통로를 활성화시키는 것이 주요 기전으로 생각하고 있다.¹¹ 특히 저온에 대한 이질통증(cold allodynia)이 특징적으로 나타난다. 따라서 이온 통로에 작용하는 약이 통증 조절에 효과적일 것으로 생각하고, 이에 대한 여러 연구가 진행

중이다. 그 외의 발병기전으로 taxanes과 마찬가지로 미토콘드리아 기능 장애로 산화스트레스를 유발하고, TRP 통로를 증가시켜 신경병통증을 유발하기도 한다.

(3) Vinca alkaloids

Vinca alkaloids는 taxanes과 마찬가지로 마이크로튜블(microtubule)의 작용을 억제하여 축삭운반을 방해하고, 미토콘드리아 기능 장애로 산화스트레스를 주며, 신경염증을 유발한다.⁵ 감각신경병이 주 증상인 taxanes과 달리 vinca alkaloids에 의한 CIPN은 감각운동신경병(sensory and motor neuropathy)도 발생하는 것으로 알려져 있다.¹²

(4) Bortezomib과 thalidomide

Bortezomib은 튜불린의 기능을 억제하고, Ca²⁺의 분비를 촉진해 미토콘드리아의 기능을 억제하여 CIPN을 유발한다. 주로 C-신경섬유의 등뿌리신경절에 작용하여 소신경섬유병(small fiber neuropathy)을 유발한다. 이와 달리 thalidomide는 직경이 큰 수초화신경섬유에 작용하여 CIPN을 유발한다.¹⁰

2) 임상 양상

CIPN은 신경병통증을 주 증상으로 하며, 손과 발에 장갑을 끼고 스타킹을 신은 듯한 부위로 감각이상(paresthesia)과 신경병통증이 나타나는 감각다발발초신경병이다. 자발통(spontaneous pain), 유발통(evoked pain), 이질통증(allodynia), 감각저하(numbsness) 등의 증상이 주로 나타나며, 자율신경계이상 증상이나 위치감각저하가 동반되며, CIPN이 진행하면 근력저하가 동반되기도 한다.

CIPN의 증상은 항암제의 종류에 따라 큰 차이는 없으나, 저온에 민감한 통증은 oxaliplatin에 의해 유발되는 특징적인 증상이다.⁶ Vincristine은 수초화된 A β -신경섬유를 먼저 침범하고, 그 이 후 A δ -와 C-신경섬유를 침범한다.¹³ 이와 달리 bortezomib은 C-신경섬유 중 특히 표피하신경(subepidermal nerve fiber)을 먼저 침범하여 소섬유신경병으로 시작하는 것으로 알려져 있다.¹⁴

CIPN 위험인자로는 고령, 비만, 당뇨병, 신기능장애, 항암 치료 전 신경병 동반 여부, 알코올, 흡연 등이 거론되고 있으며, 항암제의 종류와 항암제의 누적 사용량(cumulative dose)이 주요 위험 요인으로 알려져 있다.⁶ 최근 유전적 요인에 대한 연구에서는 특정 단일뉴클레오티드다형태(single nucleotide polymorphism)가 CIPN과 연관되어 있음을 보고하였다.¹⁵

3) 진단적 접근

신경병통증은 조기에 치료하지 않으면 난치성으로 지속될 수 있어 되도록 빨리 CIPN을 진단하는 것이 좋으며, CIPN이 발생하여 항암제의 용량을 감량하게 되면 암 치료의 예후에 영향을 미칠 수 있으므로 정확하게 진단하여야 한다. CIPN은 신경병통증이 주 증상이므로 신경병통증을 확인하기 위한 설문지(questionnaire) 또는 척도(scale) 검사 후 신체 진찰과 객관적 검사를 시행하여 신경이 손상되었음을 확인하여 진단한다.

National Cancer Institute-Common Terminology Criteria for Adverse Events (NCI-CTCAE)는 오래전부터 가장 널리 사용되고 있는 척도 검사이나 통증에 대한 항목이 부족하고, 검사자간 변이(inter-rater variability)가 커서 유용성이 떨어진다.¹⁶ Functional Assessment of Cancer Therapy (FACT)-Taxane¹⁷과 EORTC-CIPN20¹⁸, 이의 축소형인 CIPN15¹⁹는 환자가 증상을 작성하는 설문지로 통증을 포함한 증상의 변화에 민감하여 유용한 검사로 생각되고 있다. Total Neuropathy Score (TNS)는 환자의 증상과 검사자의 진찰이 잘 혼합되어 있어, CIPN 진단에 NCI-CTCAE보다 유용한 척도로 생각되고 있다.²⁰

설문조사와 신체 진찰 후 객관적인 검사를 시행하여 CIPN을 확진한다. 신경전도검사가 주로 사용되고 있는 검사이나, C-신경섬유 등 소신경섬유의 기능을 평가할 수 없는 단점이 있다. 정량감각검사(quantitative sensory testing)와 피부조직검사를 해서 표피내신경밀도(intraepidermal nerve fiber density)를 측정하여 작은신경섬유의 기능을 평가한다.

4) 치료적 접근

최근까지 CIPN을 예방하기 위한 연구와 증상을 치료하기 위한 여러 연구가 진행되었으나 근거중심의학(evidence based medicine)의 관점에서 봤을 때 충분한 근거를 가지고 있는 치료는 없는 실정이다.

(1) CIPN 예방치료

현재까지 CIPN을 예방하는 효과가 밝혀진 치료는 없다. Acetyl-L-carnitine을 사용한 환자군에서는 증상이 악화되어,²¹ 미국암연구회(American Society for Clinical Oncology, ASCO)에서는 사용하지 않도록 권고하고 있다. N-acetylcystine, glutathione, omega-3 fatty acid는 CIPN을 예방하는 효과가 없었다.²² 비타민E를 사용한 군에서는 사용하지 않은 군에 비해 CIPN 발생율이 통계적으로 의미 있게 낮았으나,²³ 장기간 사용 시 전립선암의 발생빈도가 높아

졌다.²⁴ 최근 ASCO가이드라인에서는 CIPN 예방을 위해 상기 약제를 포함한 현재까지 연구된 약제(all-trans retinoic acid, amitriptyline, cannabinoids, gabapentin/pregabalin, glutamate, metformin, minocycline, nimodipine, venlafaxine, 비타민B)들 모두를 예방치료 목적으로 사용하지 않도록 권고하고 있다.²⁵

(2) CIPN 대증치료

Duloxetine은 CIDP 대증치료를 위한 무작위연구에서 유일하게 의미 있는 효과를 보인 약으로 ASCO에서 중간 정도의 근거를 가지고 CIDP 대증치료를 위해 사용하도록 권고하고 있다.²⁵ 그 외에 gabapentin/pregabalin, cannabinoids, 스크램블러 치료, 침 등은 일부 효과가 있는 연구결과가 있었으나 연구의 근거가 낮아 추가 연구가 필요하다.

2. 면역관문억제제와 연관된 신경근육질환

ICI는 2011년 처음으로 미국 식약처에서 항암제로 승인한 후 흑색종을 포함한 다양한 암의 치료에서 좋은 효과를 보이고 있다.^{26, 27} 현재까지 사용되고 있는 ICI는 각 면역관문(immune checkpoint) 중 다음 3가지에 작용하여 항암효과를 나타낸다; 1) cytotoxic T-lymphocyte antigen-4 (CTLA-4: ipilimumab), 2) programmed death-1 (PD-1: pembrolizumab, nivolumab, cemiplimab), 3) programmed death ligand-1 (PD-L1: atezolizumab, durvalumab, avelumab). ICI는 면역을 활성화시켜 항암효과를 나타내며, 이로 인해 자가면역반응을 유발하여 전신에서 면역과 연관된 부작용이 보고되고 있다.²⁷ 신경계를 침범하는 경우는 드물지만, 한번 발생하면 중증 또는 심한 경우 사망에 이를 수도 있어 빨리 진단하여 빨리 치료를 하는 것이 중요하다.⁴ ICI의 신경계 면역연관부작용은 일상생활 동작에 장애를 줄 정도의 중증도 이상일 경우 면역억제제를 이용한 치료를 하고있다. 그러나, 이는 ICI의 항암효과를 떨어뜨릴 위험이 있으며, ICI로 항암치료를 받던 환자에서 면역억제제로 장기간 치료 시 암의 예후에 미치는 효과는 현재까지 잘 알려져 있지 않으므로, 추가 연구가 필요하다. ICI 면역연관부작용은 최근 증례 보고가 늘어나고 있는 상황으로 아직까지는 진단과 치료를 위한 근거중심의학을 바탕으로 한 가이드라인은 확립되지 않은 상태이다.

1) 발병 기전

ICI 면역연관부작용의 기전은 명확히 밝혀지지는 않았으나 T세포관용(tolerance)과 연관된 것으로 추측하고 있다. T

세포에 의한 면역반응은 T세포의 수용체(T cell receptor, TCR)에 항원이 결합된 항원전달세포(antigen presenting cell, APC)가 결합하면서 시작된다. T세포의 분화를 위해서는 TCR과 APC의 결합에 의한 신호 외에 동반자극(co-stimulation)이 필요하다.²⁸ CTLA-4와 PD-1은 T세포 표면에 위치하고 T세포의 분화를 억제하는 동반자극 리간드로, 자가항원에 대해서 T세포가 활성화되지 않는 T세포관용이 일어나게 하는 역할을 하고 있다. 암세포 표면에는 CTLA-4, PD-1과 결합하는 리간드(CD80/CD86, PD-L1/PDL-2)가 있어서, 암세포에 대한 T세포의 활성화를 억제한다. 항암효과를 위해 개발된 ICI는 CTLA-4, PD-1과 결합하는 리간드에 결합하여, T세포를 활성화시켜 T세포가 암세포를 공격하게 한다. 그러나 ICI에 의해 T세포가 과도하게 활성화되면 자가항원에 대해서도 활성화되어 자가면역질환이 발생할 수 있다. CTLA-4, PD-1 억제제는 T세포관용을 무력화 할 뿐만 아니라, 항체 형성에도 관여하는 것으로 추측되고 있다.²⁹

2) 임상 양상

(1) 면역연관부작용의 종류와 증상

ICI의 신경계 면역연관부작용은 뇌수막염, 뇌염, 다발경화증, 경련, 두통, 척수염 등의 중추신경계 침범 증상부터 GBS와 유사한 급성말초신경병, 혈관염성말초신경병, 감각신경병, MG, 근육염 등으로 다양하게 보고되고 있다.³⁰ 최근 한 센터에서 ICI로 치료한 환자를 대상으로 7년간 보고된 부작용을 후향적으로 관찰한 연구에서는 대상 환자 303명중 면역연관부작용이 28명에서 나타났으며, 이들은 주로 안면신경마비, 소섬유신경병/자율신경병, 염증성다발신경뿌리병(inflammatory polyradiculoneuropathy), 신경절병(ganglionopathy), MG, 근육염 등이었다. 이중 36%의 환자에서는 이 질환들이 서로 동반되어 나타났다.⁴ WHO의 데이터베이스를 이용한 연구에서는 ICI 치료로 48,653건의 부작용이 보고되었으며, MG (0.47%), 말초신경병 (1.16%)이 뇌염/척수염 (0.51%), 뇌혈관염 (0.07%)과 함께 ICI의 주요 면역연관부작용이었다.³¹ 말초신경병은 급성다발신경병, 특히 GBS가 가장 흔했다.

(2) 발병 시기

ICI 면역연관부작용은 대부분 치료 시작 6주-12주에 발생하며,^{4,30} 특히 MG는 가장 빠르게 진행해서 치료 1달 이내에 발생하고 가장 나쁜 예후를 보인다고 알려져 있다.³¹ 그러나 ICI 면역연관부작용은 치료가 끝난 후에도 발생할 수 있으므로, 주기적인 추적 진료가 필요하다.^{4,32}

(3) 면역관문억제제 종류에 따른 차이

CTLA-4와 PD-1/PD-L1치료를 병행한 경우에 면역연관부작용이 나타날 가능성이 가장 높으며,^{4,31} CTLA-4단일치료 시 PD-1/PD-L1 단일치료보다 더 많은 면역연관부작용이 나타났다.⁴ 치료약과 면역연관부작용과의 연관성은 관계가 없다는 연구도 있었으나,⁴ MG는 PD-1, PD-L1 억제제로 치료한 환자에서 더 많고, GBS는 CTLA-4로 치료한 환자에서 더 많은 연구도 있었다.³¹

3) 진단적 접근

(1) 면역관문억제제 치료 시작 전 준비

ICI를 시작하기 전 자가면역질환 여부를 포함한 자세한 병력과 신경학적 진찰을 시행하여 치료 전 환자의 상태를 정확히 파악하는 것이 중요하다. 자가면역질환이 있는 경우 ICI 면역연관부작용이 발생할 위험이 높으며, 치료 전 신경학적 문제를 미리 파악해야 치료 후 발생하는 문제를 빠르게 진단할 수 있다.³⁰ 치료 전 시행해야 할 혈액검사로 는 전체혈구계산, 간기능검사를 포함한 일반화학검사와 함께 크레아틴키나아제(creatine kinase, CK), 갑상선기능검사 등을 추천하고 있다.²⁷

(2) 면역관문억제제 치료 시작 후 진단 방법

ICI 면역연관부작용으로 다양한 신경계 증상이 나타날 수 있으므로 전신의 증상에 대한 체계적인 병력청취가 필요하다. GBS를 포함한 말초신경계 질환이 의심되는 경우는 신경전도검사/근전도검사와 함께 비타민 B12, 당화혈색소, 갑상선기능검사, 항핵항체, 전기영동검사, 항강글리오시드항체 등을 검사한다. MG가 의심되는 경우 아세틸콜린수용체에 대한 항체검사와 반복신경자극검사를 시행하지만, 특발성 MG에 비해 항체가 음성이고 반복신경자극검사가 정상인 빈도가 더 높다.^{4,30} 또한 근육염이 동반되어 있는 경우가 많으므로 이를 염두에 두고 검사를 같이 진행해야 한다.³³ 근육염이 의심될 때는 혈액내 CK검사와 함께 신경전도검사/근전도검사를 시행하지만, MG와 마찬가지로 CK와 근전도검사가 정상일 수 있으므로, 근육조직검사를 시행하여야 한다. 신경뿌리의 MRI는 GBS 또는 만성염증성다발말초신경병(chronic inflammatory polyneuropathy)의 진단에 도움을 줄 수 있으며, 근육의 MRI를 시행하여 근육염을 진단하는 데에 도움을 받을 수 있다.³⁰

4) 치료적 접근

면역연관부작용은 그 증상 정도에 따라 경미한 I, II와 일상생활 동작을 독립적으로 수행하는 데에 장애가 있는 III, 증상

이 심하여 바로 치료가 필요한 IV, 치명적인 V로 나눌 수 있다.²⁷ 면역연관부작용은 중증도가 III이상으로 심한 증상일 때 치료하도록 권고하고 있다.³⁰ 현재까지 근거중심의학을 바탕으로 확립된 ICI 면역연관부작용의 치료 가이드라인은 없으나, 면역연관부작용이 의심되면 되도록 빨리 ICI를 중단하고 스테로이드로 치료하도록 권고하고 있다.^{27, 34} 스테로이드 치료를 시작하면 빠른 호전을 보이며, 비교적 좋은 예후를 보인다.^{4, 30} 스테로이드에 대한 반응은 특발성 자가면역질환보다 좋기 때문에 더 빠른 시간에 감량하여 중단할 수 있으며, 대개 4-6주 이내에 중단한다.³⁰ 그러나 MG는 스테로이드 복용으로 초기에 증상이 악화될 수 있으므로, 연하곤란이나 호흡근저하가 발생한 MG는 스테로이드 복용 전 면역글로불린정맥주사나 혈장교환술을 먼저 시행하는 것이 좋으며, 특발성 GBS와 달리 ICI 면역연관부작용으로 발생한 GBS는 스테로이드 치료로 호전되므로 면역글로불린정맥주사와 함께 스테로이드를 사용한다.³⁰ 스테로이드 치료에 반응이 없거나, 스테로이드 정맥 주사 후 경구로 감량하는 과정에서 재발하면 면역글로불린정맥주사나 혈장교환술을 시행하는 것이 도움이 되며, 리툽시맵(rituximab)으로 치료하기도 한다. 신경계 외에 심근염(myocarditis)이나 장염(enteritis)과 같은 다른 기관에 면역연관부작용이 동반되면 인플릭시맵(infliximab)으로 치료하기도 한다.

결론

의료 기술의 발달과 새로운 항암제의 개발로 암 환자의 생존율이 높아지면서 항암제에 의한 신경근육계 부작용이 점차 중요한 문제로 대두되고 있다. 항암제는 신경과 근육계에 다양한 부작용을 유발할 수 있으며, 감각신경병을 주 증상으로 하는 CIPN과 면역반응에 의한 GBS, MG, 근육염이 대표적인 예이다. 신경과 근육의 부작용은 장기간 지속되거나 장애를 남겨 환자의 삶의 질에 큰 영향을 미칠 수 있으며, 이로 인해 항암제의 종류나 용량을 변경하면서 암 치료에도 영향을 미칠 수 있다. 따라서 초기에 정확한 진단을 하는 것이 환자의 예후에 중요하다.

CIPN은 taxane, platinum, vinca alkaloids, bortezomib 등의 항암제에 의해 유발되는 감각신경병으로 신경병통증이 주 증상이다. 등뿌리신경절과 척수에 변화를 일으켜 CIPN을 유발할 것으로 추측되고 있으나 정확한 발병 기전은 밝혀지지 않았다. 현재까지 근거가 증명된 효과적인 예방치료와 대증치료는 없는 실정이지만, 초기에 진단하여 초기에

치료하는 것이 예후에 도움이 될 것으로 생각된다. 발병 이전이나 치료 시작 시기, 개개인의 유전적 차이에 따라 치료 효과가 다를 가능성이 높으므로, 이에 맞는 개별화된 치료 전략을 세울 수 있는 추가 연구가 필요하다.

ICI는 면역연관부작용을 유발하며, GBS, MG, 근육염 등 근력 저하가 동반되는 경우가 많다. 스테로이드 치료에 반응이 좋은 편으로 초기에 빨리 진단하여 치료하면 좋은 예후를 기대할 수 있다. 따라서 ICI 치료 전 환자 상태를 정확히 파악하고, 치료하면서 주기적으로 신경학적 진찰을 시행하여 변화를 빨리 발견하여 적절한 치료를 시행하는 것이 중요하다.

References

- Manji H. Toxic neuropathy. *Curr Opin Neurol* 2011;24: 484-490.
- Argyriou AA, Bruna J, Marmiroli P, Cavaletti G. Chemotherapy-induced peripheral neurotoxicity (CIPN): an update. *Crit Rev Oncol Hematol* 2012;82:51-77.
- Park SB, Goldstein D, Krishnan AV, Lin CS, Friedlander ML, Cassidy J, et al. Chemotherapy-induced peripheral neurotoxicity: a critical analysis. *CA Cancer J Clin* 2013;63: 419-437.
- Dubey D, David WS, Reynolds KL, Chute DF, Clement NF, Cohen JV, et al. Severe Neurological Toxicity of Immune Checkpoint Inhibitors: Growing Spectrum. *Ann Neurol* 2020;87:659-669.
- Seretryn M, Currie GL, Sena ES, Ramnarine S, Grant R, MacLeod MR, et al. Incidence, prevalence, and predictors of chemotherapy-induced peripheral neuropathy: A systematic review and meta-analysis. *Pain* 2014;155:2461-2470.
- Colvin LA. Chemotherapy-induced peripheral neuropathy: where are we now? *Pain* 2019;160 Suppl 1:S1-s10.
- Loprinzi CL, Reeves BN, Dakhil SR, Sloan JA, Wolf SL, Burger KN, et al. Natural history of paclitaxel-associated acute pain syndrome: prospective cohort study NCCTG N08C1. *J Clin Oncol* 2011;29:1472-1478.
- Beijers A, Mols F, Dercksen W, Driessen C, Vreugdenhil G. Chemotherapy-induced peripheral neuropathy and impact on quality of life 6 months after treatment with chemotherapy. *J Community Support Oncol* 2014;12:401-406.
- Briani C, Argyriou AA, Izquierdo C, Velasco R, Campagnolo M, Alberti P, et al. Long-term course of oxaliplatin-induced polyneuropathy: a prospective 2-year follow-up study. *J Peripher Nerv Syst* 2014;19:299-306.
- Sisignano M, Baron R, Scholich K, Geisslinger G. Mechanism-based treatment for chemotherapy-induced peripheral neuropathic pain. *Nat Rev Neurol* 2014;10: 694-707.
- Addington J, Freimer M. Chemotherapy-induced peripheral neuropathy: an update on the current understanding. *F1000Res* 2016;5.

12. Postma TJ, Benard BA, Huijgens PC, Ossenkoppele GJ, Heimans JJ. Long-term effects of vincristine on the peripheral nervous system. *J Neurooncol* 1993;15:23-27.
13. Dougherty PM, Cata JP, Burton AW, Vu K, Weng HR. Dysfunction in multiple primary afferent fiber subtypes revealed by quantitative sensory testing in patients with chronic vincristine-induced pain. *J Pain Symptom Manage* 2007; 33:166-179.
14. Bechakra M, Nieuwenhoff MD, van Rosmalen J. Clinical, electrophysiological, and cutaneous innervation changes in patients with bortezomib-induced peripheral neuropathy reveal insight into mechanisms of neuropathic pain. 2018;14:1744806918797042.
15. Diaz PL, Furfari A, Wan BA, Lam H, Charames G, Drost L, et al. Predictive biomarkers of chemotherapy-induced peripheral neuropathy: a review. *Biomark Med* 2018;12:907-916.
16. Cavaletti G, Frigeni B, Lanzani F, Mattavelli L, Susani E, Alberti P, et al. Chemotherapy-Induced Peripheral Neurotoxicity assessment: a critical revision of the currently available tools. *Eur J Cancer* 2010;46:479-494.
17. Gewandter JS, Burke L, Cavaletti G, Dworkin RH, Gibbons C, Gover TD, et al. Content validity of symptom-based measures for diabetic, chemotherapy, and HIV peripheral neuropathy. *Muscle Nerve* 2017;55:366-372.
18. Smith EML, Banerjee T, Yang JJ, Bridges CM, Alberti P, Sloan JA, et al. Psychometric Testing of the European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-Chemotherapy-Induced Peripheral Neuropathy 20-Item Scale Using Pooled Chemotherapy-Induced Peripheral Neuropathy Outcome Measures Standardization and Alliance for Clinical Trials in Oncology A151408 Study Data. *Cancer Nurs* 2019;42:179-189.
19. Smith EML, Knoerl R. In Search of a Gold Standard Patient-Reported Outcome Measure for Use in Chemotherapy-Induced Peripheral Neuropathy Clinical Trials. 2018;25: 1073274818756608.
20. Cavaletti G, Frigeni B, Lanzani F, Piatti M, Rota S, Briani C, et al. The Total Neuropathy Score as an assessment tool for grading the course of chemotherapy-induced peripheral neurotoxicity: comparison with the National Cancer Institute-Common Toxicity Scale. *J Peripher Nerv Syst* 2007;12: 210-215.
21. Hershman DL, Unger JM, Crew KD, Minasian LM, Awad D, Moinpour CM, et al. Randomized double-blind placebo-controlled trial of acetyl-L-carnitine for the prevention of taxane-induced neuropathy in women undergoing adjuvant breast cancer therapy. *J Clin Oncol* 2013;31:2627-2633.
22. Samuels N, Ben-Arye E. Integrative Approaches to Chemotherapy-Induced Peripheral Neuropathy. *Curr Oncol Rep* 2020;22:23.
23. Argyriou AA, Chroni E, Koutras A, Iconomou G, Papapetropoulos S, Polychronopoulos P, et al. Preventing paclitaxel-induced peripheral neuropathy: a phase II trial of vitamin E supplementation. *J Pain Symptom Manage* 2006;32: 237-244.
24. Klein EA, Thompson IM, Jr., Tangen CM, Crowley JJ, Lucia MS, Goodman PJ, et al. Vitamin E and the risk of prostate cancer: the Selenium and Vitamin E Cancer Prevention Trial (SELECT). *Jama* 2011;306:1549-1556.
25. Loprinzi CL, Lacchetti C, Bleeker J, Cavaletti G, Chauhan C, Hertz DL, et al. Prevention and Management of Chemotherapy-Induced Peripheral Neuropathy in Survivors of Adult Cancers: ASCO Guideline Update. *J Clin Oncol* 2020;38:3325-3348.
26. Hoos A. Development of immuno-oncology drugs - from CTLA4 to PD1 to the next generations. *Nat Rev Drug Discov* 2016;15:235-247.
27. Puzanov I, Diab A, Abdallah K, Bingham CO, 3rd, Brogdon C, Dadu R, et al. Managing toxicities associated with immune checkpoint inhibitors: consensus recommendations from the Society for Immunotherapy of Cancer (SITC) Toxicity Management Working Group. *J Immunother Cancer* 2017; 5:95.
28. Choi K. The role of T cell tolerance in the pathogenesis and treatment of autoimmune diseases. *J Mult Scl* 2013;4: 13-18.
29. Dalakas MC. Neurological complications of immune checkpoint inhibitors: what happens when you 'take the brakes off' the immune system. *Ther Adv Neurol Disord* 2018;11: 1756286418799864.
30. Reynolds KL, Guidon AC. Diagnosis and Management of Immune Checkpoint Inhibitor-Associated Neurologic Toxicity: Illustrative Case and Review of the Literature. *Oncologist* 2019;24:435-443.
31. Johnson DB, Manouchehri A, Haugh AM, Quach HT, Balko JM, Lebrun-Vignes B, et al. Neurologic toxicity associated with immune checkpoint inhibitors: a pharmacovigilance study. *J Immunother Cancer* 2019;7:134.
32. Touat M, Talmasov D, Ricard D, Psimaras D. Neurological toxicities associated with immune-checkpoint inhibitors. *Curr Opin Neurol* 2017;30:659-668.
33. Paik JJ, Corse AM, Mammen AL. The co-existence of myasthenia gravis in patients with myositis: a case series. *Semin Arthritis Rheum* 2014;43:792-796.
34. Brahmer JR, Lacchetti C, Schneider BJ, Atkins MB, Brassil KJ, Caterino JM, et al. Management of Immune-Related Adverse Events in Patients Treated With Immune Checkpoint Inhibitor Therapy: American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline. *J Clin Oncol* 2018; 36:1714-1768.