

Hubungan Jenis dan Siklus Kemoterapi dengan Derajat Neuropati pada Pasien Keganasan

Relationship between Types and Chemotherapy Cycles with Neuropathy Level in Malignancy Patients

Harlinda Haroen,¹ Indriaty Gimon²

¹Divisi Hematologi Onkologi Medik, Bagian Ilmu Penyakit Dalam, Fakultas Kedokteran Universitas Sam Ratulangi - RSUP Prof. Dr. R.D. Kandou, Manado, Indonesia

²Bagian Ilmu Penyakit Dalam Fakultas Kedokteran Universitas Sam Ratulangi, Manado, Indonesia

Email: indriatygimon@gmail.com

Received: December 8, 2023; Accepted: January 15, 2024; Published online: January 28, 2024

Abstract: Antineoplastic chemotherapy agents in cancer treatment can cause peripheral neuropathy. Antineoplastic agents associated with chemotherapy-induced peripheral neuropathy include platinum-based drugs (carboplatin, cisplatin and oxaliplatin) and taxane (paclitaxel and docetaxel). This study aimed to evaluate the relationship between the type and cycle of chemotherapy with the level of neuropathy in malignant patients at Prof. Dr. R. D. Kandou Hospital, Manado, in 2022. The results obtained 43 cancer patients aged 18-65 who underwent chemotherapy, especially drugs from the platinum group (81.4%) such as oxaliplatin (62.8%). The majority of cases were colorectal adenocarcinoma (63%). Using the Toronto Score, the majority of subjects experienced mild neuropathy (55.8%), followed by without neuropathy (32.5%) and moderate neuropathy (11.6%). Although there was an indication of a relationship between the type of chemotherapy and the severity of neuropathy, the results were not statistically significant ($p=0.069$). In conclusion, there is no relationship between the type and cycle of chemotherapy with the level of neuropathy in cancer patients.

Keywords: neuropathy; chemotherapy cycles; types of chemotherapy

Abstrak: Agen kemoterapi antineoplastik dalam pengobatan kanker dapat menyebabkan neuropati perifer. Agen antineoplastik terkait neuropati perifer yang diinduksi kemoterapi termasuk obat berbasis platinum (carboplatin, cisplatin dan oxaliplatin) dan taxane (paclitaxel dan docetaxel). Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui hubungan jenis dan siklus kemoterapi dengan keparahan neuropati pada pasien keganasan di RSUP Prof. Dr. R. D. Kandou Manado pada tahun 2022. Hasil penelitian mendapatkan 43 pasien kanker berusia 18-65 tahun yang telah menjalani kemoterapi, khususnya obat berbasis platinum (81,4%) seperti oxaliplatin (62,8%). Jenis keganasan yang terbanyak ialah adenokarsinoma kolorektal (63%). Dengan menggunakan Skor Toronto, didapatkan mayoritas subjek mengalami neuropati ringan (55,9%) diikuti tanpa neuropati (32,5%) dan neuropati sedang (11,6%). Meski ada indikasi hubungan antara jenis kemoterapi dengan tingkat neuropati, hasilnya tidak bermakna secara statistik ($p=0,069$). Simpulan penelitian ini ialah tidak terdapat hubungan antara jenis dan siklus kemoterapi dengan tingkat neuropati pada pasien keganasan.

Kata kunci: neuropati; siklus kemoterapi; jenis kemoterapi

PENDAHULUAN

Agen kemoterapi dikenal juga sebagai agen antineoplastik, digunakan di seluruh dunia sebagai lini pertama pengobatan kanker klinis. Agen ini bekerja dengan menargetkan sel kanker yang tumbuh dan membelah secara aktif. Namun, agen ini juga mempengaruhi sel normal dan menimbulkan berbagai efek samping seperti mual, pusing, kelelahan, mengantuk, dan insomnia. Di antara efek ini, kerusakan sistem saraf tepi merupakan salah satu penyebab oleh agen kemoterapi yang menyebabkan neuropati perifer yang disebut sebagai neuropati perifer yang diinduksi kemoterapi.¹ Neuropati perifer yang diinduksi kemoterapi merupakan masalah penting yang mempengaruhi pasien kemoterapi. Agen antineoplastik yang terkait dengan neuropati perifer yang diinduksi kemoterapi termasuk obat berbasis platinum (carboplatin, cisplatin dan oxaliplatin), taxane (paclitaxel dan docetaxel), epotilonones (ixabepilone), alkaloid vinca (vincristine dan vinblastine), bortezomib, dan talidomid. Oleh karena itu, pasien sering menderita kerusakan saraf yang progresif, bertahan lama, seringkali ireversibel, dan membatasi dosis selama pemberian obat antineoplastik.²

Prevalensi neuropati perifer yang diinduksi kemoterapi bergantung pada agen dengan angka yang dilaporkan bervariasi dari 19% hingga lebih dari 85% dan merupakan yang tertinggi dalam kasus obat berbasis platinum (70-100%), taxane (11-87%), thalidomide dan analognya (20-60%), dan ixabepilone (60-65%). Toksisitas dapat terjadi baik dengan dosis tunggal yang tinggi atau setelah paparan kumulatif.³ Gejala yang diamati bervariasi dalam intensitas dan durasi dan berkisar dari sensasi panas sementara yang akut hingga perubahan permanen pada saraf perifer yang disertai dengan nyeri kronis dan kerusakan saraf yang tidak dapat diperbaiki. Studi terbaru menempatkan prevalensi neuropati perifer yang diinduksi kemoterapi sekitar 68,1% bila diukur pada bulan pertama setelah kemoterapi, 60% pada 3 bulan, dan 30% setelah 6 bulan.^{1,4}

Gangguan yang ditimbulkan oleh neuropati perifer yang diinduksi kemoterapi oleh agen kemoterapi memicu sensasi kulit abnormal seperti kesemutan, mati rasa, tekanan, nyeri persisten, dan hiperalgesia termal. Meskipun patogenesis neuropati perifer yang diinduksi kemoterapi telah dipelajari dalam beberapa tahun dekade, namun tidak sepenuhnya dapat dipahami. Akumulasi bukti menunjukkan bahwa inisiasi dan perkembangan neuropati perifer yang diinduksi kemoterapi terkait erat dengan kerusakan serabut saraf intraepidermal yang diinduksi agen kemoterapi, stres oksidatif, pelepasan spontan abnormal, aktivasi saluran ion, peningkatan regulasi berbagai sitokin proinflamasi, dan aktivasi sistem neuroimun.^{5,6}

METODE PENELITIAN

Penelitian ini dilakukan dengan metode observasional analitik dengan rancangan studi potong lintang. Subjek penelitian adalah semua pasien keganasan yang mendapatkan kemoterapi golongan platinum (cisplatin, carboplatin, dan oxiplatin) dan golongan anti mikrotubuli yaitu taxane (paclitaxel dan docetaxel) baik tunggal maupun kombinasi di RSUP Prof. dr. R. D. Kandou Manado, berusia 18-65 tahun, laki-laki dan perempuan, telah dilakukan kemoterapi dengan jumlah total dosis yang dapat menimbulkan neuropati, telah dilakukan kemoterapi hingga maksimal 6 bulan dari dosis kumulatif yang dapat menimbulkan neuropati, dan bersedia turut serta dalam penelitian. Kriteria eksklusi penelitian ini ialah pasien dengan penyakit neurologis yang melibatkan sistem saraf pusat maupun perifer yang menyebabkan gejala sisa berupa gangguan sensorik, motorik maupun otonom (stroke, trauma atau infeksi yang melibatkan intrakranial, medulla spinalis maupun sistem saraf perifer), penderita diabetes melitus, dan pasien yang sedang menggunakan obat-obatan yang dapat menimbulkan neuropati: stavudin, fenitoin, isoniazid, ethambutol, atau amiodaronasien. Pengambilan data dilakukan di RSUP Prof. dr. R. D. Kandou Manado dalam rentang waktu mulai Agustus sampai Desember 2022. Pengumpulan data dilakukan dengan cara wawancara untuk mengetahui data demografi pasien.

Subjek penelitian dikategorikan dalam tiga kelompok derajat neuropati yaitu tidak mengalami neuropati, neuropati ringan dan neuropati sedang yang dinilai dengan Skor Toronto. Skor Toronto diperiksa menggunakan sistem skor yang terdiri dari skor gejala yaitu rasa nyeri,

kesemutan, baal, kelemahan, ataksia, skor refleks tendon yaitu tendon patella dan tendon achilles, skor pemeriksaan sensorik yaitu pemeriksaan nyeri, suhu, raba, vibrasi dan posisi. Metode pemeriksaan ini telah dilakukan uji validasi oleh Novriansyah di Rumah Sakit Cipto Mangunkusumo Jakarta. Skor Toronto mempunyai total nilai skor sebesar 19. Derajat neuropati berdasarkan Skor Toronto ialah 0-5 tidak neuropati, 6-8 neuropati ringan, 9-11 neuropati sedang, dan ≥ 12 neuropati berat. Pada penelitian ini dilakukan analisis untuk mendapatkan nilai univariat serta distribusi dari semua variabel antara kedua variabel. Pendataan obat dan agen kemoterapi berdasarkan data rekam medis. Data penelitian dianalisis menggunakan uji *chi square*.

HASIL PENELITIAN

Tabel 1 memperlihatkan data demografi dari 43 subjek penelitian, dan yang terbanyak ialah jenis kelamin laki-laki (55,8%), rentang usia 30 sampai 60 tahun (67,4%), status pendidikan terakhir SLTP (69,8%), status pekerjaan yang masih sementara bekerja (58,1%), diagnosis keganasan dengan adenokarsinoma kolorektal (63%), penggunaan obat kemoterapi golongan platinum (81,4%), agen kemoterapi oxaliplatin (62,8%), dan derajat neuropati ringan (55,8%).

Tabel 1. Data karakteristik dasar (n=43)

	Variabel	Frekuensi	Persentase
Jenis kelamin	Laki-laki	24	55,8%
	Perempuan	19	44,2%
Usia	<30 tahun	1	2,3%
	30-60 tahun	29	67,4%
	>60 tahun	12	30,3%
Status pendidikan terakhir	Sarjana	4	9,3%
	SD	7	16,3%
	SLTP	30	69,8%
	SLTA	2	4,6%
Status pekerjaan	Bekerja	25	58,1%
	Tidak bekerja	18	41,9%
Diagnosis keganasan	Adenokarsinoma kolorektal	27	63%
	Adenokarsinoma paru	4	9,3%
	Karsinoma buli	1	2,3%
	Karsinoma laring	1	2,3%
	Karsinoma lidah	1	2,3%
	Karsinoma mammae	1	2,3%
	Karsinoma nasofaring	5	11,6%
	Karsinoma penis	1	2,3%
	Glioblastoma	1	2,3%
	Timoma masaoka	1	2,3%
	Obat kemoterapi	Platinum	35
Taxane		0	0%
Kombinasi		8	18,6%
Agen kemoterapi	Cisplatin	6	14%
	Carboplatin	2	4,7%
	Oxaliplatin	27	62,8%
	Kombinasi	8	18,5%
Derajat neuropati	Tidak ada	14	32,6%
	Ringan	24	55,8%
	Sedang	5	11,6%
	Berat	0	0%

Tabel 2 memperlihatkan data penggunaan obat kemoterapi yaitu golongan platinum lebih banyak dipakai pada derajat neuropati dengan tingkatan tidak ada neuropati sebanyak 14 pasien (40%), tingkatan neuropati ringan sebanyak 18 pasien (51,4%), dan tingkatan neuropati sedang sebanyak tiga pasien (8,6%). Pada penelitian ini tidak didapatkan penggunaan obat kemoterapi golongan taxane dan pasien dengan derajat neuropati berat.

Tabel 2. Karakteristik penggunaan obat kemoterapi terhadap derajat neuropati

Derajat Neuropati		Obat Kemoterapi	
		Platinum	Kombinasi
Tidak ada	Frekuensi	14	0
	Persentase	40%	0%
	Frekuensi	18	6
	Persentase	51,4%	75%
Sedang	Frekuensi	3	2
	Persentase	8,6%	25%

Tabel 3 memperlihatkan bahwa pada 43 subjek penelitian diperoleh data yaitu tidak didapatkan adanya neuropati sebanyak 14 pasien (32,5%) dengan nilai rerata 6, nilai tengah 6, dan simpang baku 3,464; derajat neuropati ringan sebanyak 24 pasien (55,9%) dengan nilai rerata 6,71, nilai tengah 5, dan simpang baku 3,621; dan derajat neuropati sedang sebanyak lima pasien (11,6%) dengan nilai rerata 7, nilai tengah 7, dan simpang baku 2,582.

Tabel 3. Karakteristik univariat derajat neuropati

Derajat neuropati	Mean	Median	Standar deviasi	Frekuensi	Persentase
Tidak ada	6	6	3,464	14	32,5%
Ringan	6,71	5	3,621	24	55,9%
Sedang	7	7	2,582	5	11,6%

Berdasarkan penelitian yang telah dilakukan diperoleh sampel data kurang dari 50 subjek yaitu 43 subjek penelitian sehingga digunakan uji normalitas Shapiro-Wilk. Tabel 4 memperlihatkan ketiga tingkatan derajat neuropati, yaitu tidak ada ($p=0,556$), ringan ($p=0,029$), dan sedang ($p=0,972$) dengan nilai $p>0,05$ sehingga ketiga tingkatan derajat neuropati termasuk data terdistribusi normal.

Pada penelitian ini dipakai parameter uji *chi-square* karena variabel dependen dan variabel independen merupakan variabel dengan skala kategorik dan data terdistribusi normal. Berdasarkan hasil analisis, didapatkan hubungan jenis dan siklus kemoterapi terhadap derajat neuropati dengan nilai $p=0,069$ yang menunjukkan hubungan tidak bermakna secara statistik.

Tabel 4. Uji normalitas derajat neuropati

Derajat neuropati	Nilai p
Tidak ada	0,556
Ringan	0,029
Sedang	0,972

BAHASAN

Neuropati perifer pada pasien kanker paling sering disebabkan oleh agen kemoterapi neurotoksik yang disebut neuropati perifer yang diinduksi kemoterapi, lebih jarang terjadi sebagai neuropati paraneoplastik, dimediasi oleh imun, atau neoplastik neuropatik.⁷ Neuropati perifer yang diinduksi kemoterapi seringkali merupakan efek samping pembatasan dosis yang kemungkinan

besar akan meningkatkan prevalensi kelangsungan hidup pada pasien kanker. Neuropati perifer yang diinduksi kemoterapi merupakan masalah klinis yang umum, sekitar 30-40% pasien yang menerima kemoterapi neurotoksik akan menderita kondisi ini dan secara bermakna meningkatkan biaya perawatan kesehatan. Beberapa agen kemoterapi klasik (golongan platinum dan taxane) merupakan penyebab kuat terjadinya neuropati perifer yang diinduksi kemoterapi.⁶

Data demografi neuropati perifer yang diinduksi kemoterapi pada penelitian ini memperlihatkan bahwa yang terbanyak ialah jenis kelamin laki-laki (55,8%), rentang usia 30 sampai 60 tahun (67,4%), status pendidikan terakhir SLTP (69,8%), dan status pekerjaan yang masih sementara bekerja (58,1%). Penelitian kohort yang dilakukan oleh Shah et al⁸ mendapatkan subjek dengan neuropati perifer yang diinduksi kemoterapi terbanyak berjenis kelamin perempuan (51%) dan rerata usia yaitu 58,1 tahun. Penelitian lainnya oleh Kleckner et al⁹ mencakup 456 pasien dengan rejimen kemoterapi neurotoksik (kemoterapi berbasis taxane, platinum, atau vinca alkaloid) dari data *randomised control trial*, didapatkan 355 pasien (85%) yang menyelesaikan penilaian pascaintervensi (170 kasus, 185 kontrol). Dari 185 subjek yang mengalami neuropati perifer yang diinduksi kemoterapi terbanyak berjenis kelamin perempuan, rerata usia 55,9 tahun, memiliki pekerjaan diluar rumah, dan pendidikan paling kurang beberapa perguruan tinggi.

Luaran neuropati perifer yang diinduksi kemoterapi pada penelitian ini terbanyak pada penggunaan obat kemoterapi golongan platinum yaitu 35 pasien (81,4%) dengan agen kemoterapi jenis oxaliplatin (62,8%). Pada penelitian kohort yang dilakukan oleh Shah et al,⁸ dari 509 subjek dengan neuropati perifer yang diinduksi kemoterapi didapatkan penggunaan golongan kemoterapi platinum dengan agen carboplatin yang terbanyak yaitu 57 pasien (49%), diikuti agen oxaliplatin sebanyak 54 pasien (79%) dan terakhir agen cisplatin sebanyak 36 pasien (41%); sedangkan penggunaan golongan kemoterapi taxane dengan agen paclitaxel paling terbanyak yaitu 88 pasien (65%) dan diikuti agen docetaxel sebanyak 5 pasien (28%). Agen kemoterapi berbasis platinum (cisplatin, carboplatin dan oxaliplatin) banyak digunakan dalam pengobatan beberapa jenis tumor padat.¹⁰ *Cisplatin-induced peripheral neuropathy* (CisIPN) terjadi dengan cara yang bergantung pada waktu dan dosis. Onset neuropati mungkin bervariasi, dengan beberapa pasien melaporkan onset gejala setelah dosis pertama dan beberapa melaporkan onset setelah 12 siklus terapi. CisIPN berkembang setelah dosis kumulatif di atas 350 mg/m², dan pada dosis kumulatif 500-600 mg/m². Tingkat keparahan CisIPN dan kemungkinan kronisitas meningkat dengan dosis kumulatif yang lebih tinggi dan waktu paparan cisplatin yang lebih lama. Perkembangan CisIPN tampaknya tidak bergantung pada pra-perawatan, usia, jenis kelamin, jenis tumor, dan pengobatan bersama dengan kemoterapi lain.¹¹ Carboplatin tampaknya kurang toksik dengan neuropati diamati pada 13-42% pasien.¹² Oxaliplatin diindikasikan untuk pengobatan tumor saluran pencernaan (kanker kolorektal lanjut, esofagus, lambung, hati dan pankreas), sedangkan cisplatin dan carboplatin diindikasikan untuk pengobatan jenis tumor lainnya (kanker paru sel kecil, testis, ovarium, otak, uterus, dan kandung kemih).¹³ Neurotoksisitas akut dan kronis setelah kemoterapi berbasis platinum merupakan batasan utama, berkontribusi pada waktu infus yang lama, pengurangan dosis, penundaan pengobatan atau bahkan penghentian pengobatan.³

Luaran neuropati perifer yang diinduksi kemoterapi pada penelitian ini terbanyak pada diagnosis adenokarsinoma kolorektal (63%) dan derajat neuropati ringan (55,8%). Penelitian serupa oleh Kim et al¹⁴ melaporkan bahwa pada sebanyak 69 kasus derajat II/III kanker kolorektal setelah 1 tahun diinduksi kemoterapi agen oxaliplatin dijumpai 50% neuropati derajat ringan, 3% derajat sedang, dan 11% derajat berat dengan gangguan sensorik parsial. Penelitian serupa juga oleh Briani et al¹⁵ mendapatkan sebanyak 200 pasien kanker kolorektal dengan induksi agen kemoterapi oxaliplatin yang persistensi selama dua tahun bergejala pada akhir pengobatan sebanyak 83% neuropati. Yoshino et al¹⁶ melaporkan sebanyak 864 kasus derajat II/III kanker kolon dengan pemantauan pengobatan selama 3 tahun yang diinduksi agen kemoterapi oxaliplatin, dan mendapatkan 21% neuropati derajat ringan hingga sedang dan 0,2% neuropati derajat berat. Kleckner et al⁹ mendapatkan bahwa diagnosis jenis kanker payudara yang terbanyak yaitu 152

kasus dibanding kanker kolon sebanyak 10 pasien, terbanyak pasien sudah memasuki stadium II sebanyak 87 pasien, tipe golongan kemoterapi yang dipakai yaitu hanya taxane sebanyak 118 kasus, hanya platinum 18 kasus, dan kombinasi (taxane dan/atau platinum) 180 kasus. Pasien yang mengalami neuropati memberikan manifestasi seperti mati rasa, kesemutan, dan panas/dingin pada jari kaki/tangan. Obat kemoterapi berbasis platinum bekerja dengan membentuk adduksi *DNA interstrand* yang mengarah ke penghentian siklus sel, tetapi mekanisme antineoplastik ini juga dapat menyebabkan neuropati perifer yang diinduksi kemoterapi melalui ganglion akar dorsal yang rusak dengan membentuk adduksi dengan DNA nuklir dan mitokondria. Selain itu, efek oxaliplatin pada kinetika saluran natrium bergerbang voltase menyebabkan disestesia akibat dingin di tangan dan mulut. Agen taxane mencegah depolimerisasi mikrotubulus dengan mengikat tubulin terpolimerisasi dalam mikrotubulus di neuron sensorik.¹⁷ Meskipun mekanisme yang mendasari neuropati perifer yang diinduksi kemoterapi bervariasi dan tidak jelas, sebagian besar penelitian pada manusia dan hewan melibatkan degenerasi aksonal sebagai proses umum dalam patologi neuropati perifer yang diinduksi kemoterapi yang meliputi defek pada transpor akson, perubahan fungsi mitokondria, dan perubahan homeostasis ion kalsium.³

Uji *chi-square* pada penelitian ini mendapatkan hasil tidak terdapat hubungan bermakna antara jenis dan siklus kemoterapi terhadap derajat neuropati ($p=0,069$). Pada penelitian yang dilakukan oleh Kleckner et al,⁹ dari hasil parameter *chi-square* didapatkan bahwa neuropati perifer yang diinduksi kemoterapi baik agen platinum ($p=0,965$) maupun agen taxane ($p=0,794$) tidak terdapat hubungan bermakna terhadap derajat neuropati. Beberapa penelitian yang dilakukan untuk mengetahui persistensi neuropati perifer yang diinduksi kemoterapi dengan keparahan selama perawatan yaitu penelitian oleh Eckhoff et al,¹⁸ melaporkan risiko persistensi neuropati perifer yang diinduksi kemoterapi jenis docetaxel lebih tinggi untuk neuropati derajat sedang selama pengobatan ($p<0,0001$). Penelitian oleh Pabst et al¹⁹ mendapatkan persistensi neuropati perifer yang diinduksi kemoterapi dikaitkan dengan tingkat keparahan awal dengan agen kemoterapi taxane ($p=0,005$). Tanabe et al²⁰ mendapatkan korelasi antara durasi neuropati perifer yang diinduksi kemoterapi yang lebih lama dan tingkat keparahan minimum oleh paclitaxel ($p=0,015$). Penelitian oleh Kim et al¹⁴ dan Briani et al¹⁵ mendapatkan adanya hubungan antara tingginya derajat neuropati perifer yang diinduksi kemoterapi agen oxiplatin terhadap akhir pengobatan ($p <0,001$). Manfaat lain dari perubahan pengobatan ialah pengurangan neuropati perifer yang diinduksi kemoterapi persisten dapat memiliki efek merugikan jangka panjang pada fungsi dan kualitas hidup pasien. Sebagai contoh, studi longitudinal pada pasien yang diobati dengan docetaxel mendapatkan bahwa mereka dengan neuropati perifer yang diinduksi kemoterapi derajat sedang dan selama pengobatan memiliki risiko neuropati perifer yang diinduksi kemoterapi yang lebih besar 1-3 tahun setelah pengobatan.²¹ Peningkatan serupa pada neuropati perifer yang diinduksi kemoterapi persisten pada pasien dengan neuropati perifer yang diinduksi kemoterapi yang lebih parah selama pengobatan telah ditemukan pada taxane, oxaliplatin, dan bortezomib. Perubahan pengobatan mungkin sangat bermanfaat bagi pasien yang secara inheren sensitif terhadap neuropati perifer yang diinduksi kemoterapi, yang mengalami neuropati perifer yang diinduksi kemoterapi parah di awal pengobatan dan mungkin mengalami sedikit resolusi setelah pengobatan.⁶

SIMPULAN

Tidak terdapat hubungan bermakna antara jenis dan siklus kemoterapi dengan derajat neuropati pada pasien keganasan.

Konflik Kepentingan

Penulis menyatakan tidak terdapat konflik kepentingan dalam studi ini.

DAFTAR PUSTAKA

1. Cioroiu C, Weimer LH. Update on chemotherapy-induced peripheral neuropathy. *Curr Neurol Neurosci Rep.* 2017;17(6):47. Doi:10.1007/s11910-017-0757-7

2. Hu LY, Mi WL, Wu GC, Wang YQ, Mao-Ying QL. Prevention and treatment for chemotherapy-induced peripheral neuropathy: therapies based on CIPN mechanisms. *Curr Neuropharmacol*. 2019;17(2):184-96. Doi:10.2174/1570159X15666170915143217
3. Zajączkowska R, Kocot-Kępska M, Leppert W, Wrzosek A, Mika J, Wordliczek J. Mechanisms of chemotherapy-induced peripheral neuropathy. *Int J Mol Sci*. 2019;20(6):1451. Doi:10.3390/ijms20061451
4. Banach M, Juranek JK, Zygulska AL. Chemotherapy-induced neuropathies-a growing problem for patients and health care providers. *Brain Behav*. 2017;7(1):e00558. Doi:10.1002/brb3.558
5. Makker PGS, Duffy SS, Lees JG, Perera CJ, Tonkin RS, Butovsky O, et al. Characterisation of immune and neuroinflammatory changes associated with chemotherapy-induced peripheral neuropathy. *PLoS One*. 2017;12(1):e0170814. Doi:10.1371/journal.pone.0170814
6. Staff NP, Grisold A, Grisold W, Windebank AJ. Chemotherapy-induced peripheral neuropathy: a current review. *Ann Neurol*. 2017;81(6):772-81. Doi:10.1002/ana.24951
7. Hertz DL, Childs DS, Park SB, Faithfull S, Ke Y, Ali NT, et al. Patient-centric decision framework for treatment alterations in patients with chemotherapy-induced peripheral neuropathy (CIPN). *Cancer Treat Rev*. 2021;99:102241. Doi:10.1016/j.ctrv.2021.102241
8. Shah A, Hoffman EM, Mauermann ML, Loprinzi CL, Windebank AJ, Klein CJ, et al. Incidence and disease burden of chemotherapy-induced peripheral neuropathy in a population-based cohort. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2018;89(6): 636-41. Doi:10.1136/jnnp-2017-317215
9. Kleckner IR, Kamen C, Gewandter JS, Mohile NA, Heckler CE, Culakova C, et al. Effects of exercise during chemotherapy on chemotherapy-induced peripheral neuropathy: a multicenter, randomized controlled trial. *Support Care Cancer*. 2018;26(4):1019-28. Doi:10.1007/s00520-017-4013-0
10. Hung HW, Liu CY, Chen HF, Chang CC, Chen SC. Impact of chemotherapy-induced peripheral neuropathy on quality of life in patients with advanced lung cancer receiving platinum-based chemotherapy. *Int J Environ Res Public Health*. 2021;18(11):5677. Doi:10.3390/ijerph18115677
11. Calls A, Torres-Espin A, Navarro X, Yuste VJ, Udina E, Bruna J. Cisplatin-induced peripheral neuropathy is associated with neuronal senescence-like response. *Neuro Oncol*. 2021;23(1):p88-99. Doi:10.1093/neuonc/noaa151
12. Le-Rademacher J, Kanwar R, Seisler D, Pachman DR, Qin R, Abyzov A, et al. Patient-reported (EORTC QLQ-CIPN20) versus physician-reported (CTCAE) quantification of oxaliplatin- and paclitaxel/carboplatin-induced peripheral neuropathy in NCCTG/Alliance clinical trials. *Support Care Cancer*. 2017;25(11): 3537-44. Doi:10.1007/s00520-017-3780-y
13. Kang L, Tian Y, Xu S, Chen H. Oxaliplatin-induced peripheral neuropathy: clinical features, mechanisms, prevention and treatment. *J Neurol*. 2021;268(9):p3269-82. Doi:10.1007/s00415-020-09942-w
14. Kim SH, Kim W, Kim JH, Woo MK, Baek JY, Kim SY, et al. A prospective study of chronic oxaliplatin-induced neuropathy in patients with Colon Cancer: Long-Term Outcomes and Predictors of Severe Oxaliplatin-Induced Neuropathy. *J Clin Neurol*. 2018;14(1):p81-9. Doi:10.3988/jcn.2018.14.1.81
15. 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 System*. 2014;19(4):299-306. Doi:10.1111/jns.12097
16. Yoshino T, Kotaka M, Shinozaki K, Touyama T, Manaka D, Matsui T, et al. JOIN trial: treatment outcome and recovery status of peripheral sensory neuropathy during a 3-year follow-up in patients receiving modified FOLFOX6 as adjuvant treatment for stage II/III colon cancer. *Cancer Chemother Pharmacol*. 2019;84(6):1269-77. Doi:10.1007/s00280-019-03957-5
17. Molassiotis A, Cheng HL, Leung KT, Li YC, Wong KH, Au JSK, et al. Risk factors for chemotherapy-induced peripheral neuropathy in patients receiving taxane- and platinum-based chemotherapy. *Brain Behav*. 2019;9(6):e01312. Doi:10.1002/brb3.1312
18. Eckhoff L, Knoop AS, Jensen MB, Ewertz M. Persistence of docetaxel-induced neuropathy and impact on quality of life among breast cancer survivors. *Eur J Cancer*. 2015;51(3):292-300. Doi:10.1016/j.ejca.2014.11.024
19. Pabst L, Velten M, Fischbach C, Kalish M, Pflumio C, Pivot X, et al. Persistent taxane induced neuropathy in elderly patients treated for localized breast cancer. *Breast J*. 2020;26(12):2376-82. Doi:10.1111/tbj.14123
20. Tanabe Y, Hashimoto K, Shimizu C, Hirakawa A, Harano K, Yunokawa M, et al. Paclitaxel-induced

- peripheral neuropathy in patients receiving adjuvant chemotherapy for breast cancer. *Int J Clin Oncol.* 2013;18(1):132-8. Doi:10.1007/s10147-011-0352-x
21. Hou S, Huh B, Kim HK, Kim KH, Abdi S. Treatment of chemotherapy-induced peripheral neuropathy: systematic review and recommendations. *Pain Physician.* 2018;21(6):571-92. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30508986/>