

ยาเคมีบำบัดที่มีผลต่อพยาธิสภาพประสาทส่วนปลาย

ชลลดา รัตนธรราร

บทคัดย่อ พยาธิสภาพประสาทส่วนปลาย เป็นอาการข้างเคียงที่สำคัญอย่างหนึ่งของการรักษาโรคมะเร็งด้วยยาเคมีบำบัด โดยพบว่าความชุกในการเกิดพยาธิสภาพของประสาทส่วนปลายมีมากถึงร้อยละ 68.1 ในเดือนแรก ร้อยละ 60.0 ในเดือนที่สาม และร้อยละ 30 ในเดือนที่หกของการรักษา อาการที่พบบ่อยจะเกี่ยวข้องกับการรับรู้ความรู้สึก เป็นแบบสมมาตรบริเวณมือและเท้า (Glove-Stocking typed distribution) ทำให้เกิด deep tendon reflexes ที่ลดลง ส่วนอาการของระบบสั่งการพบได้น้อย ยาเคมีบำบัดที่ทำให้เกิดพยาธิสภาพประสาทส่วนปลายที่พบได้บ่อย ได้แก่ ยาในกลุ่ม Platinum Analogs กลุ่ม Taxanes กลุ่ม Vinca Alkaloids Immunomodulatory Drugs (IMiDs) และ Proteasome Inhibitor ซึ่งมีกลไกที่ทำให้เกิดพยาธิสภาพต่อประสาทส่วนปลายแตกต่างกันในแต่ละตัวยา และยังไม่ชัดเจนมากนัก เนื่องด้วยการรักษาโรคมะเร็งที่ก้าวหน้ามากขึ้นในปัจจุบัน ทำให้ผู้ป่วยมีโอกาสรอดชีวิตมากขึ้น อาการข้างเคียงจากยาเคมีบำบัดที่ส่งผลกระทบต่อประสาทส่วนปลายซึ่งเป็นอาการข้างเคียงระยะยาว จึงมีผลกระทบที่สำคัญต่อการรักษา รวมถึงคุณภาพชีวิตของผู้ป่วย (วารสารโรคมะเร็ง 2562;39:28-35)

คำสำคัญ: ยาเคมีบำบัด พยาธิสภาพประสาทส่วนปลาย อาการข้างเคียง

Chemotherapy-induced Peripheral Neuropathy: CIPNby **Cholada Ratanatharathorn***Cytotoxic Drugs IV Admixture, Sterile Production Unit, Department of Pharmacy, Siriraj Hospital, Bangkok, 10700*

Abstract Peripheral Neuropathy is a common complication of certain chemotherapeutic agents. The prevalences of chemotherapy-induced peripheral neuropathy (CIPN) accounted for 68.1%, 60.0%, and 30%, in months 1, 3, and 6 after treatment course, consecutively. Common reported symptoms of CIPN involve the sensory system and are likely to occur symmetrically, typically spreading in a glove-stocking pattern. This can result in diminished deep-tendon reflexes. In contrast, motor-system symptoms are rare. The most common anti-cancer agents often associated with peripheral neuropathy are platinum analogs, taxanes, vinca alkaloids, immunomodulatory drugs (IMiDs) and proteasome inhibitors. The pathophysiological mechanisms of each agent are distinct but poorly understood. Due to current advances in cancer care, a huge increase in the number of cancer survivors is expected. There is a need for caution about the potential long-term adverse effects of cancer therapy, such as CIPN, which can have significant impacts on patients' quality of life. (*Thai Cancer J 2019;39:28-35*)

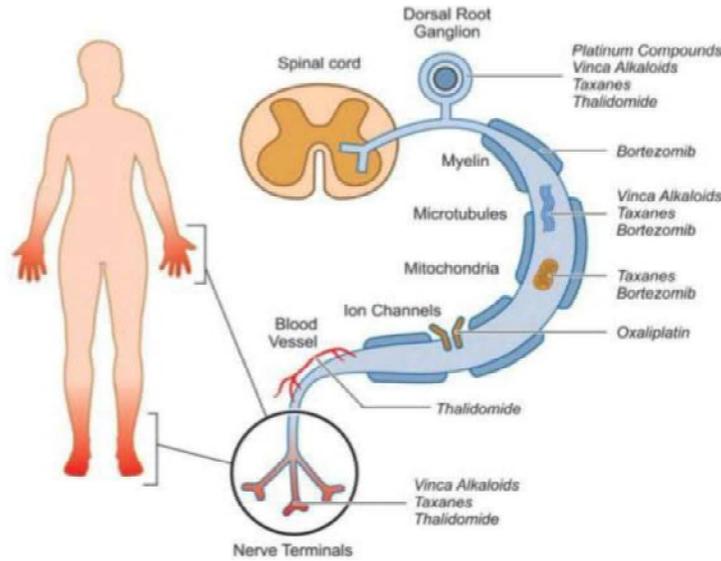
Keywords: chemotherapy, peripheral neuropathy, adverse effect

บทนำ

การรักษาโรคมะเร็งที่ก้าวหน้าในปัจจุบันส่งผลให้ผู้ป่วยที่ได้รับการรักษามีชีวิตที่ยาวนานขึ้น รวมถึงมีโอกาสได้รับอาการข้างเคียงระยะยาวจากการรักษา ซึ่งมีผลกระทบต่อคุณภาพชีวิตของผู้ป่วย หนึ่งในอาการข้างเคียงจากยาเคมีบำบัดที่ส่งผลต่อผู้ป่วยในระยะยาว ได้แก่ พยาธิสภาพประสาทส่วนปลาย หรือ chemotherapy-induced peripheral neuropathy (CIPN)¹ จาก meta-analysis ที่รวบรวมผู้ป่วยกว่า 4000 ราย พบว่าความชุกในการเกิด CIPN มีมากถึงร้อยละ 68.1 ในเดือนแรก ร้อยละ 60.0 ในเดือนที่สาม และร้อยละ 30 ในเดือนที่หกของการรักษาด้วยยาเคมีบำบัด²

ยาเคมีบำบัดที่ทำให้เกิด CIPN ที่พบได้บ่อย ได้แก่ ยาในกลุ่ม Platinum Analogs กลุ่ม Taxanes กลุ่ม Vinca Alkaloids Immunomodulatory Drugs

(IMiDs) และ Proteasome Inhibitor ส่วน Etoposide และ Cytarabine สามารถทำให้เกิด CIPN ได้น้อย โดยอาการที่พบจะเกี่ยวข้องกับการรับรู้ความรู้สึก (sensory symptoms) เช่น ปวด หรือชาแบบสมมาตร (symmetrical) มักจะเกิดบริเวณมือและเท้า (Glove-Stocking typed distribution) ทำให้เกิด deep tendon reflexes ที่ลดลง³ (รูปที่ 1) และมียาบางตัว เช่น ยาในกลุ่ม Vinca Alkaloids ที่สามารถส่งผลในระบบการสั่งการ (motor symptom) ทำให้เกิดอาการอ่อนแรงได้ ความรุนแรงในการเกิด CIPN มักจะขึ้นกับขนาดยา และอาการจะเป็นมากขึ้นขณะได้รับยาหรือหลังได้รับการรักษาด้วยยานั้น ๆ ในกรณีที่ผู้ป่วยมีอาการรุนแรงมาก เช่น ปวดมาก การรับรู้ความรู้สึกผิดปกติ อ่อนแรง ที่นำไปสู่การเปลี่ยนแปลงคุณภาพชีวิตของผู้ป่วยในการใช้ชีวิตประจำวัน อาจทำให้ต้องลดขนาดยาที่ใช้รักษาลง เปลี่ยนสูตรยาเคมีบำบัด หรืออาจนำไปสู่การหยุด



รูปที่ 1 แสดง Glove-Stocking typed distribution และส่วนต่าง ๆ ของระบบประสาทส่วนปลายที่เกิดพยาธิสภาพจากยาเคมีบำบัดชนิดต่าง ๆ³

การรักษา^{1,4}

ยาเคมีบำบัดแต่ละชนิด มีกลไกที่ส่งผลต่อส่วนต่าง ๆ ของระบบประสาทแตกต่างกัน ส่วนใหญ่แล้วมียาเคมีบำบัดเป็นส่วนน้อยที่สามารถผ่านเข้า blood-brain barrier (BBB) ได้ แต่สำหรับ blood-nerve barrier (BNB) นั้น ยาเคมีบำบัดสามารถผ่านเข้าไปได้อย่างรวดเร็ว โดยเฉพาะที่ส่วนปลายคือ dorsal root ganglia (DRG) และ peripheral axons⁵ รวมถึงสามารถมีผลต่อ microtubule ซึ่งสำคัญในการขนส่งพลังงานและสารสื่อประสาทต่าง ๆ³

กลุ่มยาเคมีบำบัดที่มีผลต่อพยาธิสภาพประสาทส่วนปลาย

Platinum Analogs

Platinum Analogs ประกอบด้วย Cisplatin, Carboplatin และ Oxaliplatin ออกฤทธิ์โดยการทำให้

เกิด DNA intrastrand crosslinking นำไปสู่การยับยั้งกระบวนการสร้าง DNA และทำให้เกิดเซลล์ตายจากกระบวนการ apoptosis กลไกที่ทำให้เกิด CIPN หลัก ๆ มาจากตัวยาในกลุ่ม Platinums จะไปสะสมที่ DRG และทำให้เซลล์ประสาทรับความรู้สึกถูกทำลายไป (ตารางที่ 1)

Cisplatin ทำให้เกิดอาการของ CIPN ได้เหมือนยาชนิดอื่น ๆ คือ ปวด ชา จนนำไปสู่การรับความรู้สึกได้น้อยลง โครงสร้างหลักของ Reactive Platinum จะสามารถคงอยู่ในระบบไหลเวียนเลือดได้นานหลายปี หลังจากหยุดให้ยา Cisplatin ไป โดยพบว่าระดับความเข้มข้นของ Platinum ในเลือดที่คงอยู่เป็นระยะเวลาอันยาวนานมีความสัมพันธ์กับความรุนแรงของการเกิด CIPN³

Oxaliplatin มีกลไกที่ต่างกับยาเคมีบำบัดอื่น ๆ ในการทำให้เกิดพยาธิสภาพ คือ จะไปมีผลโดยตรงต่อ

ตารางที่ 1 การเกิดพยาธิสภาพประสาทส่วนปลายในกลุ่มยา Platinum Analogs⁴

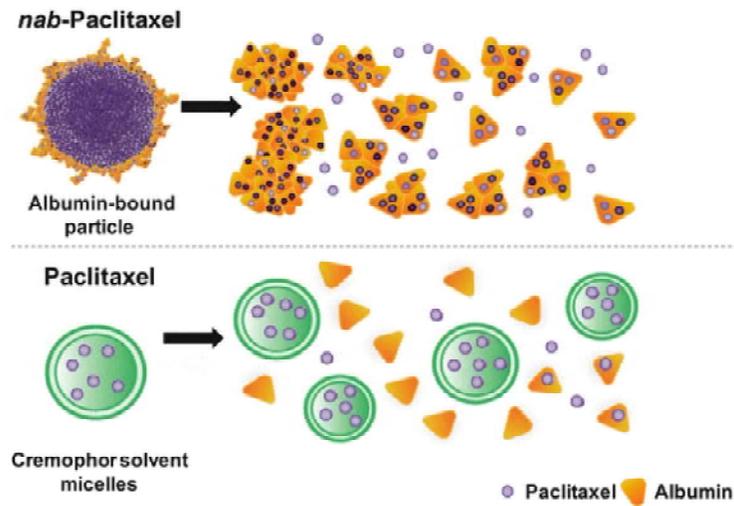
ชื่อยา	อุบัติการณ์ (ร้อยละ)	ขนาดยาสะสมที่ทำให้เกิด อาการ	การฟื้นตัวจากอาการของโรค
Cisplatin	49-100 ⁹	300 mg/m ²	ฟื้นตัวได้บางส่วน (หลังจากหยุดยาแล้วอาจยังมีอาการมากขึ้นได้)
Carboplatin	13-42 ¹⁰	800-1600 mg/m ²	เหมือน Cisplatin
Oxaliplatin (เฉียบพลัน)	85-95 ¹¹	เกิดได้ทุกขนาดยา (ถูกกระตุ้นได้ด้วยความเย็น)	ภายใน 1 สัปดาห์
Oxaliplatin (เรื้อรัง)	16-21	700 mg/m ²	ประมาณ 3 เดือน หรือไม่ฟื้นตัว

voltage-gated sodium (Na⁺) ion channel ทำให้เกิดการ ทำงานที่เปลี่ยนแปลงไป และระบบประสาทส่วนปลายมีความไวต่อการรับความรู้สึกมากขึ้น อาการที่พบได้บ่อยคือ ส่วนปลายแขน ขา และปาก เกิดอาการชา โดยถูกกระตุ้นได้ด้วยความเย็น หรืออาจทำให้เกิดการปวดที่ขากรรไกรได้ นอกจากนี้ Oxaliplatin ยังสามารถทำให้เกิดอาการของระบบสั่งการ เช่น กล้ามเนื้อกระตุก หรือหดเกร็ง³ เมื่อมีการสะสมของขนาดยา มากขึ้นอาจพบอาการชาที่มากจนไม่สามารถใช้งานอวัยวะนั้นได้ถึงร้อยละ 20-50 ของผู้ป่วยทั้งหมดที่ได้รับยา⁶ มีการศึกษาพบว่า การให้ยา Oxaliplatin ที่นานขึ้นเป็น 6 ชั่วโมง เทียบกับการให้ยาแบบมาตรฐาน 2 ชั่วโมง สามารถลดความรุนแรงของ CIPN ได้ (ร้อยละ 6.2 เทียบกับร้อยละ 18.7)⁷ หรือการศึกษา "stop-and-go" ที่ลดระยะเวลาการให้ยา Oxaliplatin เหลือเพียง 3 เดือน และมีช่วงปลอดยาก่อนจะกลับมาให้อีกครั้ง พบว่าสามารถลดอุบัติการณ์การเกิด CIPN ที่รุนแรงได้เช่นกัน (ร้อยละ 3 เทียบกับร้อยละ 25)⁸

Taxanes

ยาในกลุ่ม Taxanes ได้แก่ Paclitaxel และ Docetaxel ออกฤทธิ์โดยการจับกับ tubulin ใน microtubule ซึ่งเป็นส่วนประกอบของ mitotic spindle ทำให้เกิด stable tubulin ยับยั้งขบวนการ depolymerization ทำให้เซลล์เกิดการ apoptosis ซึ่งการออกฤทธิ์ต่อ microtubule นี้ เป็นสาเหตุหลักที่ทำให้เกิดการขัดขวางการสื่อสารของระบบประสาท จึงทำให้เกิดพยาธิสภาพได้ และในกรณีรุนแรงสามารถมีผลต่อระบบสั่งการได้ด้วยกัน อาจทำให้การใช้งานอวัยวะทำได้ลำบาก เช่น การหยิบจับของ หรือการเดิน ซึ่งพบได้น้อย³

Paclitaxel สามารถเกิด CIPN ได้ตั้งแต่การให้ยาครั้งแรก โดยมีอุบัติการณ์การเกิดอยู่ที่ร้อยละ 59-78 ขนาดยาสะสมที่ทำให้เริ่มมีอาการ ตั้งแต่ 300 mg/m² โดยพบว่าลักษณะการบริหารยาที่หลากหลายของ Paclitaxel นั้นมีผลต่อการเกิด CIPN โดยระยะเวลาให้ยา Paclitaxel แบบ 3 ชั่วโมง จะเพิ่มอุบัติการณ์การเกิด CIPN มากกว่าการให้ยานาน 24 ชั่วโมง¹²



รูปที่ 2 แสดงความแตกต่างของตัวยา Paclitaxel กับ nab-Paclitaxel¹⁸

ในขณะที่การให้ยาแบบ 1 ชั่วโมงกับ 3 ชั่วโมง ไม่สามารถสรุปได้ เนื่องจากมีการศึกษาจำนวนมากที่มีผลแตกต่างกัน^{4,13,14} และมีบางรายงานตั้งข้อสงสัยเกี่ยวกับ Cremophor EL (polyoxyethylated castor oil) ซึ่งเป็นตัวทำละลายหลักของสารละลาย Paclitaxel ทำให้เกิด CIPN แต่จากหลักฐานทางงานวิจัยพบว่า Cremophor EL เป็นโมเลกุลขนาดใหญ่ (รูปที่ 2) สามารถดูดซึมผ่านเนื้อเยื่อได้น้อย รวมถึงมีค่าการกระจายตัว (volume of distribution: Vd) ที่ต่ำทั้งในมนุษย์และสัตว์ทดลอง แม้ว่าจะมีการศึกษาในหลอดทดลองพบว่า Cremophor EL มีผลทำให้ dorsal root ganglion และ neurons ที่สังเคราะห์ขึ้นเกิดพยาธิสภาพก็ตาม¹⁵ อย่างไรก็ตาม มีรายงานว่าตัวยา Paclitaxel เองก็ส่งผลให้เกิดพยาธิสภาพ และยานิดอื่นในกลุ่ม Taxanes ที่ปราศจาก Cremophor EL ก็มีผลทำให้เกิด CIPN ได้ไม่ต่างจาก Paclitaxel เช่นกัน^{16,17} ดังนั้นสาเหตุของการเกิด CIPN จึงไม่น่าเกิดจาก Cremophor EL

Nab-Paclitaxel ไม่มีหลักฐานของขนาดยาที่

ทำให้เกิด CIPN ชัดเจน พบอุบัติการณ์ร้อยละ 73 (ร้อยละ 10-15 มีอาการรุนแรง) แต่เดิมตัวยา Nab-Paclitaxel ถูกพัฒนามาเพื่อลดข้อจำกัดในการละลายน้ำ และลดอุบัติการณ์เกิดภาวะภูมิไวเกินต่อยาของ Paclitaxel ซึ่งคาดการณ์ว่าจะมีอุบัติการณ์ของ CIPN ที่น้อยกว่าด้วยเช่นกัน แต่จากการศึกษาเปรียบเทียบการใช้ Nab-Paclitaxel กับ Paclitaxel ในการรักษา มะเร็งเต้านมพบว่า Nab-Paclitaxel มีการเกิด CIPN มากกว่า โดยพบ grade 3 CIPN ร้อยละ 10 และพบร้อยละ 2 ใน Paclitaxel ($P < 0.001$)¹⁷

Docetaxel พบการเกิด CIPN ได้น้อยกว่าตัวยาอื่นในกลุ่ม โดยสามารถพบได้ร้อยละ 6-59 (ร้อยละ 5-14 มีอาการรุนแรง) ขนาดยาสะสมที่ทำให้เริ่มมีอาการคือ 75-100 mg/m² ซึ่งพบว่าสามารถฟื้นตัวและหายได้ถึงร้อยละ 95¹⁶ ซึ่งอาการของการเกิดพยาธิสภาพของทั้ง Taxanes และ Platinum analogs จะเหมือนกันคือ มีอาการชาแบบสมมาตร มักเกิดบริเวณมือและเท้า (Stocking-Glove paresthesia)

และจะพบอุบัติการณ์ของ CIPN มากยิ่งขึ้นเมื่อมีการใช้ยาของกลุ่มนี้อีกในการรักษา⁴

Vinca Alkaloids

ยาในกลุ่มนี้ได้แก่ Vincristine, Vinblastine และ Vinorelbine ออกฤทธิ์โดยการจับกับ tubulin ใน microtubule ซึ่งเป็นส่วนประกอบของ mitotic spindle กระตุ้นให้เกิด depolymerization ก่อนเวลาที่เหมาะสมนำไปสู่การเกิด apoptosis เช่นเดียวกับยาในกลุ่ม Taxanes ตัวยาในกลุ่ม Vinca Alkaloids ก็ส่งผลกระทบต่อ microtubule จึงรบกวนการทำงานของเซลล์ประสาทของระบบประสาท และเกิดเป็น CIPN

Vincristine พบอุบัติการณ์การเกิด CIPN มากที่สุดช่วง 2-3 สัปดาห์หลังจากได้รับยา¹⁹ พบร้อยละ 35-45 ของผู้ป่วยที่ได้รับยา²⁰ โดยมีขนาดยาสะสมที่ 6-8 มิลลิกรัม และเมื่อมีขนาดยาสะสม 15-20 มิลลิกรัม จะพบอุบัติการณ์และความรุนแรงของ CIPN ที่มากขึ้น จนอาจมีอาการรุนแรงได้ที่ขนาดยาสะสมมากกว่า 30 มิลลิกรัม¹⁶ อาการที่แสดงถึงการเกิดพยาธิสภาพ ได้แก่ อาการทางระบบรับรู้สัมผัส การชาบริเวณปลายนิ้วมือและนิ้วเท้า กล้ามเนื้อบีบเกร็ง ส่วนอาการทางระบบสั่งการ เช่น การอ่อนแรง หรือรุนแรงถึงอัมพาต สามารถพบได้น้อย เนื่องจากมักมีการหยุดใช้ยาไปก่อนที่จะแสดงอาการเหล่านี้ ซึ่งอาการต่าง ๆ ของ CIPN สามารถฟื้นตัวได้หลังจากหยุดยาไปประมาณ 1-3 เดือน¹⁹ การใช้ยา Vincristine ร่วมกับยาต้านเชื้อราในกลุ่ม Azoles อาจทำให้มีโอกาสเกิด CIPN มากขึ้นจากการที่ยาต้านเชื้อราในกลุ่มนี้ไปยับยั้งการทำงานของเอนไซม์ไซโตโครม P450 ชนิด 3A (CYP3A4) ทำให้ระดับยา Vincristine ในเลือดสูงขึ้น จึงควร

หลีกเลี่ยงการใช้ยานี้ร่วมกัน²¹

Vinblastine และ Vinorelbine สามารถเกิด CIPN ได้และมีอาการเหมือนกับ Vincristine แต่พบอุบัติการณ์น้อยกว่า⁴

Immunomodulatory Drugs (IMiDs)

IMiDs เป็น Thalidomide analogs ได้แก่ Thalidomide, Lenalidomide และ Pomalidomide ออกฤทธิ์โดยการยับยั้ง tumor necrosis factor alpha (TNF- α), vascular endothelial growth factors (VEGF) และ interleukin-6 (IL-6) ซึ่งเกี่ยวข้องกับการเจริญเติบโตของเซลล์มะเร็ง และมีบทบาทเกี่ยวข้องกับภูมิคุ้มกัน

กลไกของยาในกลุ่ม IMiDs ที่ทำให้เกิดอาการ CIPN คือ การยับยั้งการสร้างหลอดเลือด ส่งผลให้การไหลเวียนเลือดบริเวณส่วนปลายลดลง และเส้นเลือดบริเวณส่วนปลายถูกทำลาย อาการที่เกิดขึ้นเกี่ยวข้องกับระบบรับรู้สัมผัสเป็นส่วนใหญ่ ทั้งใยประสาทเล็กและใหญ่ รวมถึงสามารถเกิดอาการทางระบบสั่งการได้ เช่น กล้ามเนื้อบีบเกร็งหรืออ่อนแรง³ อาการข้างเคียงที่ทำให้เกิดพยาธิสภาพประสาทส่วนปลายของ Thalidomide เป็นอาการข้างเคียงที่สำคัญ มักมีอาการรุนแรงและอาจจะเป็นถาวร อุบัติการณ์การเกิดประมาณร้อยละ 30 พบความเสี่ยงมากขึ้นในผู้ป่วยที่ได้รับขนาดยามากกว่า 150 มิลลิกรัมต่อวัน แต่ยังไม่ทราบขนาดยาสะสมที่ทำให้เกิดอาการได้ชัดเจน⁴ ส่วน Lenalidomide และ Pomalidomide นั้นพบการเกิดอาการข้างเคียงนี้น้อยกว่า²²

Proteasome Inhibitor

ยาในกลุ่มนี้ได้แก่ Bortezomib และ Carfil-

zomib ออกฤทธิ์โดยการทำให้เกิด peptide degradation โดยการยับยั้ง nuclear factor kappa B (NF-KB)

Bortezomib การเกิด CIPN มาจากตัวยาไปจับที่เอนโดพลาสมิก เรติคูลัม และไมโทคอนเดรีย รวมถึง Schwann cells ทำให้การส่งกระแสประสาทผิดปกติ รวมถึงตัวยายังสามารถกระตุ้นให้เกิดการทำลายปลอกประสาท (myelin sheath) ได้อีกด้วย โดยอาการที่เกิดขึ้นจะเกี่ยวข้องกับใยประสาทเส้นเล็ก เช่น อาการเจ็บแปลบ (sharp pain) หรือเจ็บแสบร้อน (burning pain)³ ขนาดของยาสะสมที่เริ่มเกิด CIPN คือ 16-26 mg/m² มีอุบัติการณ์การเกิดอาการประมาณร้อยละ 37 (อาการรุนแรงร้อยละ 14) และอุบัติการณ์จะเพิ่มขึ้นเมื่อขนาดยาสะสมเพิ่มขึ้นจนถึง 40-45 mg/m² เป็นเพศานที่จะไม่พบอุบัติการณ์เพิ่มขึ้นอีก ผู้ป่วยที่เกิดอาการ CIPN จากตัวยา Bortezomib พบว่าร้อยละ 60-85 สามารถฟื้นตัวได้หลังจากหยุดยาไป 2-3 เดือน²³ ในขณะที่มีการศึกษาพบผู้ป่วยที่มีอาการของ CIPN หลงเหลืออยู่ในระยะยาวถึงร้อยละ 25²⁴ ในขณะที่ Carfilzomib พบอุบัติการณ์การเกิด CIPN น้อยกว่า โดยพบประมาณร้อยละ 9 (อาการรุนแรงร้อยละ 2)²⁵

ปัจจัยอื่น ๆ ที่มีผลต่อระยะเวลาที่เกิด CIPN หรือ มีความรุนแรงของอาการมากขึ้น อาจมาจากการใช้ยาหลายชนิดที่มีผลต่อระบบประสาทส่วนปลายร่วมกัน การมีระดับแมกนีเซียมในเลือดต่ำ การดื่มแอลกอฮอล์ การสูบบุหรี่ ผู้มีประวัติเบาหวานในครอบครัว ระดับ serum creatinine อายุของผู้ป่วย ลักษณะเฉพาะของมะเร็ง (tumor characteristic) หรือความสามารถของผู้ป่วยในการดูแลตนเอง (performance status)²⁶

สรุป

CIPN มีความสำคัญต่อการรักษาโรคมะเร็งอย่างมีนัยสำคัญ จากการที่มีผู้รอดชีวิตจากโรคมะเร็งมากขึ้นทั่วโลก แต่จำนวนของผู้ป่วยที่มีรายงานการเกิด CIPN นั้นค่อนข้างน้อยกว่าความเป็นจริง ในการรักษาจึงต้องมีการใช้เครื่องมือที่เหมาะสมร่วมกัน มีการรายงานอาการข้างเคียงที่เกิดขึ้นและผลกระทบต่อผู้ป่วยในระยะยาว รวมถึงการมีความเข้าใจและตระหนักถึงกลไกของตัวยาที่ส่งผลให้เกิดพยาธิสภาพมากขึ้น เพื่อการพัฒนาแนวทางการดูแลผู้ป่วยได้อย่างดียิ่งขึ้น

เอกสารอ้างอิง

1. Addington J, Freimer M. Chemotherapy-induced peripheral neuropathy: an update on the current understanding. *F1000Res* 2016;5:1466.
2. Seretny 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. *Redox Biol* 2014;2:289-95.
3. 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;63:419-37.
4. Hausheer FH, Schilsky RL, Bain S, Berghorn EJ, Lieberman F. Diagnosis, Management, and Evaluation of Chemotherapy-Induced Peripheral Neuropathy. *Semin Oncol* 2006;33:15-49.
5. Wang XM, Lehy TJ, Brell JM, Dorsey SG. Discovering cytokines as targets for chemotherapy-induced painful peripheral neuropathy. *Cytokine* 2012;59:3-9.
6. Wilson RH, Lehy T, Thomas RR, Quinn MG, Floeter MK, Grem JL. Acute Oxaliplatin-Induced Peripheral Nerve Hyperexcitability. *J Clin Oncol* 2002;20:1767-74.
7. Petrioli R, Pascucci A, Francini E, Marsili S, Sciandivasci A, Tassi R, et al. Neurotoxicity of FOLFOX-4 as adjuvant treatment for patients with

- colon and gastric cancer: a randomized study of two different schedules of oxaliplatin. *Cancer Chemother Pharmacol* 2007;61:105-11.
8. Adams RA, Meade AM, Seymour MT, Wilson RH, Madi A, Fisher D, et al. Intermittent versus continuous oxaliplatin and fluoropyrimidine combination chemotherapy for first-line treatment of advanced colorectal cancer: results of the randomised phase 3 MRC COIN trial. *Lancet Oncol* 2011;12:642-53.
 9. Cersosimo RJ. Cisplatin neurotoxicity. *Cancer Treat Rev* 1989;16:195-211.
 10. Ozols RF, Bundy BN, Greer BE, Fowler JM, Clarke-Pearson D, Burger RA, et al. Phase III trial of carboplatin and paclitaxel compared with cisplatin and paclitaxel in patients with optimally resected stage III ovarian cancer: a Gynecologic Oncology Group study. *J Clin Oncol* 2013;21:3194-200.
 11. Grothey A. Oxaliplatin-safety profile: Neurotoxicity. *Semin Oncol* 2003;30:5-13.
 12. Smith RE, Brown AM, Mamounas EP, Anderson SJ, Lembersky BC, Atkins JH, et al. Randomized Trial of 3-Hour Versus 24-Hour Infusion of High-Dose Paclitaxel in Patients With Metastatic or Locally Advanced Breast Cancer: National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project Protocol B-26. *J Clin Oncol* 1999;17:3403-11.
 13. Mielke S, Mross K, Gerds TA, Schmidt A, Wäsch R, Berger DP, et al. Comparative neurotoxicity of weekly non-break paclitaxel infusions over 1 versus 3 h. *Anticancer Drugs* 2003;14:785-92.
 14. Green MC, Buzdar AU, Smith T, Ibrahim NK, Valero V, Rosales MF, et al. Weekly Paclitaxel Improves Pathologic Complete Remission in Operable Breast Cancer When Compared With Paclitaxel Once Every 3 Weeks. *J Clin Oncol* 2005;23:5983-92.
 15. Sparreboom A, van Zuylen L, Brouwer E, Loos WJ, de Bruijn P, Gelderblom H, et al. Cremophor EL-mediated alteration of paclitaxel distribution in human blood: Clinical pharmacokinetic implications. *Cancer Res* 1999;59:1454-7.
 16. New PZ, Jackson CE, Rinaldi D, Burris H, Barohn RJ. Peripheral neuropathy secondary to docetaxel (Taxotere). *Neurology* 1996;46:108-11.
 17. Vishnu P, Roy V. Safety and Efficacy of nab-Paclitaxel in the Treatment of Patients with Breast Cancer. *Breast Cancer (Auckl)* 2011;5:53-65.
 18. Desai N. Nanoparticle Albumin-Bound Paclitaxel (Abraxane®). *Albumin in Medicine*. Singapore: Springer; 2016. p.101-19.
 19. Quasthoff S, Hartung HP. Chemotherapy-induced peripheral neuropathy. *J Neurol* 2002;249:9-17.
 20. Verstappen CC, Koeppen S, Heimans JJ, Huijgens PC, Scheulen ME, Strumberg D, et al. Dose-related vincristine-induced peripheral neuropathy with unexpected off-therapy worsening. *Neurology* 2005;64:1076-7.
 21. Moriyama B, Henning SA, Leung J, Falade-Nwulia O, Jarosinski P, Penzak SR, et al. Adverse interactions between antifungal azoles and vincristine: review and analysis of cases. *Mycoses* 2011;55: 290-7.
 22. Briani C, Torre CD, Campagnolo M, Lucchetta M, Berno T, Candiotti L, et al. Lenalidomide in patients with chemotherapy-induced polyneuropathy and relapsed or refractory multiple myeloma: results from a single-centre prospective study. *J Peripher Nerv Syst* 2013;18:19-24.
 23. Richardson PG, Briemberg H, Jagannath S, Wen PY, Barlogie B, Berenson J, et al. Frequency, Characteristics, and Reversibility of Peripheral Neuropathy During Treatment of Advanced Multiple Myeloma With Bortezomib. *J Clin Oncol* 2006;24:3113-20.
 24. Delforge M, Bladé J, Dimopoulos MA, Facon T, Kropff M, Ludwig H, et al. Treatment-related peripheral neuropathy in multiple myeloma: the challenge continues. *Lancet Oncol* 2010;11:1086-95.
 25. Vij R, Wang L, Orłowski RZ, Stewart AK, Jagannath S, Lonial S, et al. Carfilzomib (CFZ), a Novel Proteasome Inhibitor for Relapsed or Refractory Multiple Myeloma, Is Associated with Minimal Peripheral Neuropathic Effects. *Blood* 2009;114:430.
 26. Mollman JE, Glover DJ, Hogan WM, Furman RE. Cisplatin neuropathy. Risk factors, prognosis, and protection by WR-2721. *Cancer* 1988;61:2192-5.