

*Aktuelne teme /
Current topics*

POLINEUROPATIJA IZAZVANA
HEMIOTERAPEUTICIMA KOD
PACIJENTKINJA OBOLELIH OD
KARCINOMA JAJNIKA

CHEMOTHERAPY-INDUCED PERIPHERAL
NEUROPATHY IN OVARIAN CANCER
PATIENTS

Correspondence to:

dr Dajana Dedić Novaković

Institut za onkologiju Vojvodine, Sremska
Kamenica

Medicinski fakultet Novi Sad, Univerzitet
u Novom Sadu

Tel: +381 69 4973833

e-mail: dedic.dajana@onk.ns.ac.rs
1414d20@mf.uns.ac.rs

Dajana Dedić Novaković^{1,2}, Svetlana Popović-Petrović^{1,2},
Rastislava Krasnik^{1,3}, Nemanja Novaković², Aleksandra
Kovač^{1,2}, Jelena Zvekić-Svorcan^{1,4}

¹ Medicinski fakultet Novi Sad, Univerzitet u Novom Sadu, Srbija

² Institut za onkologiju Vojvodine, Sremska Kamenica, Srbija

³ Institut za zdravstvenu zaštitu dece i omladine Vojvodine, Novi Sad,

⁴ Specijalna bolnica za reumatske bolesti, Novi Sad, Srbija

Ključne reči

karcinom jajnika, polineuropatija izazvana
hemioterapeutima, nefarmakološki
metod

Keywords

ovarian cancer, chemotherapy-induced
peripheral neuropathy, non-pharmacological
method

Sažetak

Jedna od najučestalijih funkcionalnih komplikacija koja nastaje kao posledica lečenja karcinoma jajnika je polineuropatija izazvana hemioterapeutima (*eng. CIPN, Chemotherapy-induced peripheral neuropathy*). Polineuropatija izazvana hemioterapeutima predstavlja oštećenje senzornih, motornih i autonomnih nervnih vlakana koje za posledicu dovodi do promena u senzibilitetu, motornih ispada i poremećaja vegetativnog nervnog sistema. Ova vrsta polineuropatije se može razviti kao posledica terapije jednim ili kombinacije više hemioterapeutika, uključujući preparate na bazi platine, taksane, vinka alkaloida, talidomid i bortezomib. Stepenn polineuropatije zavisi od primljene doze hemioterapeutika, od vrste i kombinacije lekova, kao i od ukupne, kumulativne doze. Postavljanje dijagnoze polineuropatije uzrokovane hemioterapeutima se bazira na kliničkoj slici i prezentovanju i kvantifikaciji simptoma od strane pacijenata putem različitih upitnika. Postoje mnogobrojni farmakološki i nefarmakološki aspekti u lečenju CIPN. U kliničkoj praksi od nefarmakoloških metoda lečenja najviše se primenjuje kineziterapija, krioterapija, transkutana električna nervna stimulacija i akupunktura.

UVOD

Karcinom jajnika zauzima sedmo mesto po učestalosti i osmo mesto po mortalitetu od malignih bolesti u ženskoj populaciji na svetskom nivou (1). Takođe je važno napomenuti da karcinom jajnika predstavlja treći najučestaliji ginekološki malignitet u svetu u 2020. godini (2). Dijagnoza ovog maligniteta se uglavnom postavlja u poodmaklom stadijumu bolesti, što ga čini jednim od letalnijih maligniteta sa ukupnim petogodišnjim preživljavanjem od oko 17% kod pacijentkinja sa uznapredovalom formom bolesti (3). Kao posledica terapije malignih tumora jajnika, hirurških intervencija i hemioterapije, često se javljaju funkcionalna oštećenja, tokom i neposredno nakon terapije, pa i nekoliko meseci nakon završene terapije (4,5). Jedna od najučestalijih funkcionalnih komplikacija koja u značajnoj meri narušava kvalitet života kako svih onkoloških pacijenata, tako i pacijentkinja sa karcinomom jajnika, je polineuropatija izazvana

hemioterapeutima sa prevalencijom od 11% do preko 87% (6). Polineuropatija izazvana hemioterapeutima predstavlja oštećenje senzornih, motornih i autonomnih nervnih vlakana koje za posledicu dovodi do promena u senzibilitetu, motornih ispada i poremećaja vegetativnog nervnog sistema (7). Ova funkcionalna komplikacija se javlja kao posledica neželjenog dejstva hemioterapeutika i najčešće se manifestuje u vidu senzornih ispada po tipu "rukavica i čarapa" koji daju simetričnu distribuciju. Najčešći simptomi su bol, utrnutost, trnjenje i mravinjanje koje se inicijalno javlja u regiji prstiju, da bi se vremenom širilo ka proksimalnim segmentima ruku i nogu (8). Motorni ispadi se javljaju dosta ređe u odnosu na senzorne, i obično se manifestuju u vidu slabosti distalne muskulature, ograničene pokretljivosti u segmentima ruku i nogu, kao i narušene šeme hoda i balansa. Kod pacijenata koji razviju polineuropatiju uzrokovanu hemioterapeutima postoji tri puta veća šansa da dođe do pada (9). Poremećaj autonomnog nervnog sistema se jav-

lja retko, a ispoljava se u vidu ortostatske hipotenzije, opstipacije, izmenjenog libida i akta mokrenja⁽¹⁰⁾. Patofiziološki mehanizmi koji dovode do CIPN su veoma kompleksni i uključuju mnogobrojne faktore i procese koji su podstaknuti različitim vrstama hemioterapeutika⁽¹¹⁾. Ova vrsta polineuropatije se može razviti kao posledica terapije jednim ili kombinacijom više hemioterapeutika, uključujući preparate na bazi platine (cisplatin, karboplatin, oksaliplatin), taksane (paklitaksel, docetaksel), vinka alkaloida (vinkristin, vinblastin), talidomid i bortezomib⁽¹²⁾. Karboplatina i paklitaksel su hemioterapeutici izbora za ovarijalni karcinom kako u neoadjuvantnom, tako i u adjuvantnom režimu lečenja, oni su prva linija terapije kod platina-senzitivnog recidiva, a paklitaksel se može uvesti kao monoterapija u uznapredovalom stadijumu bolesti^(12,13). Paklitaksel obično izaziva i senzorne i motorne ispade, dok se kod pacijentkinja koje primaju karboplatinu uglavnom javljaju isključivo senzorni poremećaji. Neuropatija izazvana paklitakselom pokazuje značajnu doznu zavisnost koja je uglavnom ireverzibilna i perzistira i nakon prestanka dobijanja leka. Sa druge strane, neuropatija izazvana karboplatinom može se javiti tokom ili nekoliko nedelja nakon administracije leka i može izazvati veću neurotoksičnost ukoliko se kombinuje sa nekim drugim neurotoksičnim agensima^(12,14). Stepen polineuropatije zavisi od primljene doze hemioterapeutika, od vrste i kombinacije lekova, kao i od ukupne, kumulativne doze. Simptomi se obično javljaju tokom terapije i postaju sve intenzivniji, da bi se najčešće stabilizovali po završetku terapije, mada se kod određenog broja pacijentkinja mogu i intenzivirati po završenom lečenju⁽¹⁵⁾. Različiti hemioterapeutici deluju na različite delove nervnog sistema od nivoa senzornih ćelija u dorzalnim ganglijama do distalnih aksona. Dorzalne ganglije su naročito osetljive na neurotoksična oštećenja zbog nedostatka krvno-nervne barijere, što objašnjava dominantne senzorne ispade u kliničkoj slici⁽¹²⁾. Postavljanje dijagnoze polineuropatije uzrokovane hemioterapeuticima se bazira na kliničkoj slici i prezentovanju i kvantifikaciji simptoma od strane pacijenata putem različitih upitnika, a ponekad se u dijagnostičke svrhe koristi i elektromiografski nalaz (EMNG), kao i kvantitativno senzorno ispitivanje (QST). U ovom momentu ne postoji standardizovani pristup u proceni stepena neurotoksičnosti izazvane hemioterapeuticima. Postignut je konsenzus da bi takav upitnik morao da uključuje kako objektivne znake neurološkog deficita tako i subjektivnu procenu simptoma iz perspektive pacijenta, zbog toga što se procena lekara može razlikovati od subjektivne procene pacijenta^(16,17). Simptomi polineuropatije izazvane hemioterapeuticima ne moraju biti specifični i mogu se preklapati sa drugim oblicima periferne neuropatije. Adekvatan pregled i procena pacijenata pre davanja hemioterapeutika sa potencijalnim neurotoksičnim efektima je od velike važnosti u identifikovanju onih pacijenata sa već postojećom neuropatijom, kao što je na primer dijabetesna neuropatija. Uzimajući u obzir početak i progresiju neuropatskih simptoma i povezanost sa vremenom davanja hemioterapeutske agensa, može biti od pomoći u identifikovanju pacijenata sa ovom vrstom polineuropatije⁽¹²⁾. Postoje mnogobrojni medikamentozni i nemedikamentozni aspekti u lečenju polineuropatije uzrokovane hemioterapeuticima. Kada govorimo o farmakološkom pristupu u lečenju ove vrste polineuropatije, na prvom mestu treba spomenuti selektivne inhibitore serotonina i norepinefrina, antikonvulzive, triciklične

antidepresive, opioide, kao i topikalnu lokalnu terapiju. Takođe je važno napomenuti da je glavni cilj u medikamentoznom lečenju kupiranje neuropatske komponente bola, naročito kod pacijenata kod kojih polineuropatija dobije hroničan tok⁽¹⁸⁾.

Nefarmakološke metode u lečenju polineuropatije uzrokovane hemioterapeuticima

Mnogobrojne studije naglašavaju značaj nefarmakoloških procedura u lečenju polineuropatije izazvane hemioterapeuticima kao što je kineziterapija, masaža, akupunktura, transkutana električna nervna stimulacija, scrambler terapija i kognitivno-bihejvioralna terapija.^(15,19)

U studiji Wilcoxon A. i saradnika (2020) analiziran je uticaj fizičke aktivnosti na CIPN kod 290 onkoloških pacijenata kod kojih je u lečenju primenjena hemioterapija. Ukupno je učestvovalo 250 ispitanica, od toga 30 pacijentkinja sa karcinomom ovarijuma, sa različitim nivoima fizičke aktivnosti. U ispitivanom uzorku kod 39 ispitanica je redukovana doza hemiterapeutika ili odložena terapija zbog prisutne CIPN. Prosečno trajanje CIPN je bilo od 3,5 do 4,2 godine. Savetovana je fizička aktivnost, naročito šetanje, kao deo rehabilitacionog tretmana onkoloških pacijenata sa CIPN⁽²⁰⁾. U studiji Dybeck MM. i saradnika (2021) sprovedenoj među 100 žena sa ovarijalnim karcinomom, kod kojih je sprovedena hemioterapija, potvrđen je pozitivan efekat multimodalnog kineziterapijskog programa na fizički, psihološki i socijalni aspekt kvaliteta života⁽²¹⁾. U studiji Adamsen L. i saradnika (2009) koja je obuhvatila 269 ispitanika sa 21 različitim lokalizacijom karcinoma, od kojih je 27 ispitanica imalo karcinom ovarijuma, dokazano je da adekvatno doziran nivo kineziterapije pozitivno utiče na redukciju zamora i poboljšava fizičko funkcionisanje onkoloških pacijenata, što je naročito važno kod pacijenata sa CIPN⁽²²⁾.

U istraživanju Chitkumarn P. i saradnika (2022) je učestvovalo 79 pacijentkinja sa različitim tipovima ginekološkog karcinoma, od kojih je 46 pacijentkinja imalo karcinom ovarijuma, kod kojih se razvila klinička slika periferne neuropatije kao posledica lečenja paklitakselom. U istraživanje je uključeno 39 pacijentkinja kod kojih je u lečenju CIPN primenjena krioterapija u vidu hladnih pakovanja, tj. rukavica. U kontrolnoj grupi je učestvovalo 40 pacijentkinja. Hladna pakovanja su aplikovana na obe šake i stopala u trajanju od 3,5 sata tokom svakog hemioterapeutske ciklusa i jedan mesec nakon završenog ciklusa. Hladna pakovanja su postavljana 15 minuta pre i 15 minuta nakon aplikacije hemioterapeutika, a promena je sprovedena na svakih 15 minuta. U cilju postizanja kontinuiranog efekta krioterapije temperatura hladnih pakovanja je kontrolisana pomoću digitalnog higrotermometra, a pakovanja su menjana na svakih 15 minuta u cilju održavanja kontinuiteta hlađenja. Utvrđeno je da krioterapija statistički značajno redukuje simptome CIPN, a u grupi pacijentkinja kod kojih je primenjena krioterapija uočeno je smanjenje intenziteta CIPN u periodu između prvog ciklusa i jedan mesec nakon završene terapije⁽²³⁾. U meta-analizi koju su sprovedli Jia J. i saradnici (2021) obuhvaćeno je 2250 pacijenata u okviru 9 studija u kojima je analiziran uticaj krioterapije na prevenciju CIPN. Utvrđeno je da krioterapija statistički značajno redukuje incidenciju senzorne neuropatije, ali nije nađena statistička značajnost u redukciji motorne neuropatije kod pacijenata koji su primali

taksane u okviru onkološkog lečenja (24). U studiji Sato J. i saradnika (2016) analizirani su efekti regionalnog hlađenja na CIPN uzrokovanu paklitakselom kod pacijentkinja sa ginekološkim karcinomima. U studiji je učestvovalo 182 ispitanice, od kojih je kod 40 ispitanica u terapiji polineuropatije uzrokovane hemioterapeuticima primenjeno regionalno hlađenje, te je utvrđeno pozitivno dejstvo krioterapije u redukciji simptoma periferne neuropatije (25).

Hershman DL. i saradnici (2014) su sproveli malu pilot studiju u kojoj su dokazali statistički značajno smanjenje intenziteta bola za 59% nakon deset dana kod 16 ispitanika sa polineuropatijom uzrokovanom hemioterapeuticima kod kojih je primenjena transkutana električna nervna stimulacija pomoću MC5-A Calmare® uređaja (26). Püsküllüoğlu M. i saradnici (2022) su preglednim člankom obuhvatili 260 pacijenata kod kojih su ispitivali terapijske efekte transkutane električne nervne stimulacije na kancerski bol i CIPN kod onkoloških pacijenata. U svom istraživanju došli su do zaključka da je TENS bezbedna terapijska procedura kod onkoloških pacijenata, te da je oni mogu samostalno koristiti u kućnim uslovima, u cilju smanjenja intenziteta bola (27). Gewandter JS. i saradnici (2019) su u svojoj studiji, koja je uključila ukupno 29 pacijenata koji su u kućnim uslovima samostalno aplikovali bežični TENS uređaj nakon završene hemioterapije, pokazali da je došlo do značajne redukcije nivoa bola (38%), osećaja mravinjanja (30%), osećaja utrnutosti (20%) i grčeva (53%). Ovi podaci ukazuju na to da postoji potreba za dodatnim istraživanjima koji će analizirati primenu transkutane električne nervne stimulacije u terapiji polineuropatije izazvane hemioterapeuticima (28).

Oneda E. i saradnici (2021) su u svom istraživanju ispitivali značaj uređaja Hilotherm Chemo care® u prevenciji pojave CIPN kod pacijenata koji primaju hemioterapiju. Ovaj uređaj predstavlja vid krioterapije i sastoji se od sistema manžetni i cevi koji se postavljaju na šake i stopala pacijenta u cilju smanjenja lokalne temperature i redukcije protoka hemioterapeutika kroz kapilare. Temperatura hlađenja iznosi 10°C, a terapijska procedura se aplikuje na regiju šaka i stopala 30 minuta pre i 60 minuta nakon završene hemioterapijske seanse. Istraživanjem su bile obuhvaćene 44 ispitanice sa ovarijalnim karcinomom kod kojih je sprovedeno šest ciklusa hemioterapije. Rezultati istraživanja su pokazali da, četiri nedelje nakon završetka hemioterapije, 70% pacijentkinja kod kojih je aplikovana ova vrsta krioterapije uopšte nije imala simptome periferne neuropatije. Iako je pokazano da je najefikasnije primenji-

vati ovu vrstu terapije od samog početka hemioterapijskog ciklusa, kod značajnog broja pacijentkinja (n=36) je sa primenom krioterapije započeto tek po pojavi simptoma periferne neuropatije, a ipak je došlo do značajne redukcije simptoma. Ovom studijom je zaključeno da je krioterapija Hilotherm Chemo care® uređajem bezbedna i komforna metoda za prevenciju i lečenje polineuropatije izazvane hemioterapeuticima (29).

Sproveden je veći broj studija u kojima je ispitivan efekat akupunkture i elektroakupunkture u lečenju i prevenciji CIPN kod onkoloških pacijenata u kojima je dokazano da akupunktura značajno redukuje neuropatske simptome i poboljšava kvalitet života i nervnu sprovodljivost u ovoj grupi pacijenata. (30-32)

Međutim, navedene farmakološke i nefarmakološke metode često ostaju u domenu teorijskih znanja, dok se u kliničkoj praksi lekari češće odlučuju za redukciju doze hemioterapeutika, odlaganje započinjanja hemioterapeutskog ciklusa ili potpuno ukidanje hemioterapije. Prema važećim smernicama, kvalitet studija o primeni nefarmakoloških metoda kod pacijenata sa CIPN je ocenjen kao nizak, te bi bolje dizajnirane studije, sa većim brojem ispitanika, kao i razvoj naprednijih modaliteta u lečenju polineuropatije izazvane hemioterapeuticima značajno doprineo ne samo boljem kvalitetu života ovih pacijenata, nego i većem sveukupnom preživljavanju (33,34).

ZAKLJUČAK

Polineuropatija izazvana hemioterapeuticima kod pacijentkinja obolelih od karcinoma jajnika je klinički signifikantno i potencijalno veoma ozbiljno stanje nastalo kao neželjeno dejstvo terapije. Pored toga što se kod pacijenata sa razvijenom slikom ove vrste polineuropatije mogu javiti različiti simptomi u vidu ispada senzibiliteta i bolova, oni u značajnoj meri utiču na smanjenje nezavisnosti u aktivnostima svakodnevnog života i posledično redukuju sveukupni kvalitet života u ovoj grupi pacijenata. Napredak u razumevanju detaljnije patofiziologije ovog stanja bi u značajnoj meri doprineo adekvatnom izboru kako dijagnostičkih, tako i terapijskih nefarmakoloških modaliteta.

CONFLICT OF INTEREST

The authors state that they did not have any conflict of interest when conducting this research and processing the results.

LISTA SKRAĆENICA:

CIPN- periferna neuropatija uzrokovana hemioterapeuticima (eng.

CIPN- chemotherapy-induced peripheral neuropathy)

TENS- transkutana električna nervna stimulacija

Abstract

One of the most common functional complications that occurs as a consequence of chemotherapy in ovarian cancer patients is chemotherapy-induced peripheral neuropathy (CIPN). Aforementioned condition represents impairment of motor, sensory or autonomic nerve function that can lead to sensory alteration, motor nerve damage and autonomic nervous system dysfunction. This type of neuropathy can be the result of chemotherapy with single or combination of multiple chemotherapy agents, including platinum based agents, taxoids, vinca alkaloid, thalidomide and bortezomib. Stage of polyneuropathy depends on dose of chemotherapy agent, type and combination of agents, as well as of total cumulative dose of the agents. Arriving at the correct diagnosis of chemotherapy-induced peripheral neuropathy is based not only on good clinical practice but also on presenting and quantifying of symptoms by patients themselves through various questionnaires. There are numerous pharmacological and non-pharmacological aspects in treatment of chemotherapy-induced peripheral neuropathy. The most used non-pharmacological methods in clinical practice are kinesiotherapy, cryotherapy, transcutaneous electrical nerve stimulation and acupuncture.

LITERATURA

1. Gaona-Luviano P, Medina-Gaona LA, Magaña-Pérez K. Epidemiology of ovarian cancer. *Chin Clin Oncol* 2020;9(4):47.
2. Sung H, Ferlay J, Siegel RL, Laversanne M, Soerjomataram I, Jemal A, et al. Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. *CA A Cancer J Clin* 2021;71:209–49.
3. Baldwin LA, Huang B, Miller RW, Tucker T, Goodrich ST, Podzielinski I, et al. Ten-year relative survival for epithelial ovarian cancer. *Obs Gynecol*. 2012;120: 612–8.
4. Chang WI, Kang HC, Wu HG, Kim HJ, Jeon SH, Lee M, et al. Lower Extremity Lymphedema in Gynecologic Cancer Patients: Propensity Score Matching Analysis of External Beam Radiation versus Brachytherapy. *Cancers*. 2019; 11(10):1471.
5. Graf N, Ruffibach K, Schmidt AM, Fehr M, Fink D, Baega AC. Frequency and risk factors of lower limb lymphedema following lymphadenectomy in patients with gynecological malignancies. *Eur J Gynaecol Oncol*. 2013;34(1):23-7.
6. Glare PA, Davies PS, Finlay E, Gulati A, Lemanne D, Moryl N, et al. Pain in cancer survivors. *J Clin Oncol*. 2014;32:1739–47.
7. Brown TJ, Sedhom R, Gupta A. Chemotherapy-induced peripheral neuropathy. *JAMA Oncol*. 2019;5(5):750.
8. Stubblefield MD, Burstein HJ, Burton AW, Custodio CM, Deng GE, Ho M, et al. NCCN task force report: management of neuropathy in cancer. *J Natl Compr Canc Netw*. 2009;7(Suppl 5):S-1.
9. Kolb NA, Smith AG, Singleton JR, Beck SL, Stoddard GJ, Brown S, et al. The association of chemotherapy-induced peripheral neuropathy symptoms and the risk of falling. *JAMA Neurol*. 2016;73:860–6.
10. Mols F, Van de Poll-Franse LV, Vreugdenhil G, Beijers AJ, Kieffer JM, Aaronson NK, et al. Reference data of the European Organisation for Research and Treatment of Cancer (EORTC) QLQ-CIPN20 Questionnaire in the general Dutch population. *Eur J Cancer*. 2016;69:28–38.
11. Brown TJ, Sedhom R, Gupta A. Chemotherapy-Induced Peripheral Neuropathy. *JAMA Oncol*. 2019;5(5):750.
12. 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(6):419-37.
13. Oneda E, Abeni C, Zanotti L, Zaina E, Bighè S, Zaniboni A. Chemotherapy-induced neurotoxicity in the treatment of gynecological cancers: State of art and an innovative approach for prevention. *World J Clin Oncol*. 2021;12(6):458-67.
14. Park SJ, Yim GW, Paik H, Lee N, Lee S, Lee M, et al. Efficacy and safety of intravenous administration of high-dose selenium for preventing chemotherapy-induced peripheral neuropathy in platinum-sensitive recurrent ovarian, fallopian or primary peritoneal cancer: study protocol for a phase III, double-blind, randomized study. *J Gynecol Oncol*. 2021;32(5):e73.
15. Jordan B, Margulies A, Cardoso F, Cavaletti G, Haugnes HS, Jahn P, et al. Systemic anticancer therapy-induced peripheral and central neurotoxicity: ESMO-EONS-EANO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, prevention, treatment and follow-up. *Ann Oncol*. 2020;31(10):1306-19.
16. Basch E, Iasonos A, McDonough T, Barz A, Culkina A, Kris MG, et al. Patient versus clinician symptom reporting using the National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events: results of a questionnaire-based study. *Lancet Oncol*. 2006;7:903-9.
17. Desforges AD, Hebert CM, Spence AL, Reid B, Dhaibar HA, Cruz-Topete D, et al. Treatment and diagnosis of chemotherapy-induced peripheral neuropathy: An update. *Biomed pharmacother*. 2022;147:112671.
18. Jordan B, Margulies A, Cardoso F, Cavaletti G, Haugnes HS, Jahn P, et al. Systemic anticancer therapy-induced peripheral and central neurotoxicity: ESMO-EONS-EANO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, prevention, treatment and follow-up. *Ann Oncol*. 2020;31(10):1306-19.
19. Oh PJ, Kim YL. Effectiveness of Non-Pharmacologic Interventions in Chemotherapy Induced Peripheral Neuropathy: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Korean Acad Nurs*. 2018;48(2):123-42.
20. Wilcoxon A, Kober KM, Viele C, Topp K, Smoot B, Abrams G, et al. Association Between Physical Activity Levels and Chemotherapy-Induced Peripheral Neuropathy Severity in Cancer Survivors. *Oncol Nurs Forum*. 2020;47(6):703-19.
21. Dybeck MM, Adamsen L, Sørensen V, Lillelund C, Møller T, Andersen C. Can supervised group-based multimodal exercise improve health-related quality of life in women with ovarian cancer undergoing chemotherapy? *Eur J Cancer Care*. 2022;31(4):e13607.
22. Adamsen L, Quist M, Andersen C, Møller T, Herrstedt J, Kronborg D, et al. Effect of a multimodal high intensity exercise intervention in cancer patients undergoing chemotherapy: randomised controlled trial. *BMJ*. 2009;339:b3410.
23. Chitkumarn P, Rahong T, Achariyapota V. Efficacy of Siriraj, in-house-developed, frozen gloves for cold therapy reduction of chemotherapy-induced peripheral neuropathy in gynecological cancer patients: randomized controlled trial. *Support Care Cancer*. 2022;30(6):4835-43.
24. Jia J, Guo Y, Sundar R, Bandla A, Hao Z. Cryotherapy for Prevention of Taxane-Induced Peripheral Neuropathy: A Meta-Analysis. *Front Oncol*. 2021;11:781812.
25. Sato J, Mori M, Nihei S, Kumagai M, Takeuchi S, Kashiwaba M, et al. The effectiveness of regional cooling for paclitaxel-induced peripheral neuropathy. *J Pharm Health Care Sci*. 2016;2:33.
26. Hershman DL, Lacchetti C, Dworkin RH, Lavoie Smith EM, Bleeker J, Cavaletti G, et al. Prevention and management of chemotherapy-induced peripheral neuropathy in survivors of adult cancers: American Society of Clinical Oncology clinical practice guidelines. *J Clin Oncol*. 2014;32(18):1941-67.
27. Püsküllüoğlu M, Tomaszewski KA, Grela-Wojewoda A, Pacholczak-Madej R, Ebner F. Effects of Transcutaneous Electrical Nerve Stimulation on Pain and Chemotherapy-Induced Peripheral Neuropathy in Cancer Patients: A Systematic Review. *Medicina (Kaunas)*. 2022;58(2):284.
28. Gewandter JS, Chaudari J, Ibegbu C, Kitt R, Serventi J, Burke J et al. Wireless transcutaneous electrical nerve stimulation device for chemotherapy-induced peripheral neuropathy: An open-label feasibility study. *Support. Care Cancer*. 2019;27:1765–74.
29. Oneda E, Abeni C, Zanotti L, Zaina E, Bighè S, Zaniboni A. Chemotherapy-induced neurotoxicity in the treatment of gynecological cancers: State of art and an innovative approach for prevention. *World J Clin Oncol*. 2021;12(6):458-67.
30. Tsai CH, Lin YH, Li YS, Ho TL, Hoai Thuong LH, Liu YH. Integrated Medicine for Chemotherapy-Induced Peripheral Neuropathy. *Int J Mol Sci*. 2021;22(17):9257.
31. Schroeder S, Meyer-Hamme G, Eplée S. Acupuncture for chemotherapy-induced peripheral neuropathy (CIPN): a pilot study using neurography. *Acupunct Med*. 2012;30(1):4-7.
32. Lu W, Matulonis UA, Dunn JE, Lee H, Doherty-Gilman A, Dean-Clower E, et al. The Feasibility and Effects of Acupuncture on Quality of Life Scores During Chemotherapy in Ovarian Cancer: Results from a Pilot, Randomized Sham-Controlled Trial. *Med Acupunct*. 2012;24(4):233-40.
33. Cao A, Cartmel B, Li FY, Gottlieb LT, Harrigan M, Ligibel JA, et al. Effect of Exercise on Chemotherapy-Induced Peripheral Neuropathy Among Patients Treated for Ovarian Cancer: A Secondary Analysis of a Randomized Clinical Trial. *JAMA Netw Open*. 2023;6(8):e2326463.
34. 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(28):3325-48.