

Neuropati Perifer Pada Pasien Karsinoma Nasofaring yang Mendapat Kemoterapi Cisplatin

Peripheral Neuropathy in Nasopharyngeal Carcinoma Patients Treated with Cisplatin Chemotherapy

Winnugroho Wiratman*, Manfaluthy Hakim*, Tiara Aninditha*, Aru W. Sudoyo**, Joedo Prihartono***

ABSTRACT

Introduction: The majority of cancer patients will experience neuropathy. Neuropathic symptoms arising from chemotherapy can inhibit the therapeutic process. Cisplatin is the most widely used chemotherapy in the of nasopharyngeal cancer (NPC) treatment and can cause peripheral neuropathy.

Aims: This study aims to describe factors that influence neuropathy in NPC patients who received chemotherapy..

Method: The study was conducted using a cross-sectional desig to NPC patient in Hematology Oncology outwards patient at Cipto Mangunkusumo hospital between February and May 2013. The study subjects were NPC patients who got cisplatin less than 6 months, as single treatment, chemoadjuvant or in combination with other chemotherapy agents that does not cause peripheral neuropathy. Diabetes Mellitus and patients with neurological disorders history excluded from the study. Clinical data were taken from anamnesis and neurological examination. All subject underwent elektroneurografi examination.

Results: A total of 100 study subjects consisted of 81 male and 19 female were included in this study. Age ranged from 30-60 years. Neuropathy were found in 76% subject with 51 subjects had neuropathy based on ENG only, 25 subjects based on clinical and ENG. There were 82.89% had sensory neuropathy, 80.26% had motor neuropathy, and 51.32% had autonomic neuropathy. Most (89.47%) had axonal degeneration and none had the experience of pure demyelination. There is a statistically significant relationship between age and dose with the incidence of clinical neuropathy ($p < 0,05$).

Discussions: The prevalence of neuropathy in cisplatin chemotherapy in NPC patients in Cipto Mangunkusumo was as high as 76%, and only 25% who experienced clinical symptoms. More than half (51%) patients had subclinical neuropathy of peripheral neuropathy. Older age and greater total doses are all factors that influence the KNF neuropathy in patients receiving cisplatin chemotherapy.

Keywords: Cisplatin chemotherapy, nasopharyngeal cancer, neuropathy.

ABSTRAK

Pendahuluan: Gejala neuropatik yang muncul akibat kemoterapi dapat menghambat proses terapi. Cisplatin merupakan kemoterapi yang paling banyak digunakan dalam terapi kanker nasofaring (KNF) dan banyak menyebabkan neuropati perifer.

Tujuan: Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui gambaran neuropati pada pasien KNF yang mendapat kemoterapi serta faktor-faktor yang mempengaruhinya.

Metode: Penelitian dilakukan menggunakan disain potong lintang, terhadap pasien di Poliklinik Hematologi Onkologi RSUPN Cipto Mangunkusumo (RSCM) pada bulan Februari hingga Mei 2013. Subjek adalah pasien KNF yang dikemoterapi dengan cisplatin kurang dari 6 bulan sebelum pemeriksaan, baik tunggal, sebagai kemoadjuvan maupun kombinasi dengan kemoterapi lain yang tidak menyebabkan neuropati perifer. Pasien Diabetes Mellitus serta gangguan neurologis sebelumnya disingkirkan dari penelitian. Dilakukan anamnesis, pemeriksaan fisik neurologis, dan elektroneurografi.

Hasil: Terdapat 100 subjek penelitian yang terdiri dari 81 subjek laki-laki dan 19 perempuan dengan rentang usia antara 30-60 tahun. Didapatkan 76% subjek mengalami neuropati, 51 subjek diantaranya mengalami neuropati berdasarkan ENG dan 25 subjek mengalami neuropati secara klinis dan ENG. Didapatkan 82,89% mengalami neuropati sensorik, 80,26% neuropati motorik, dan 51,32% neuropati otonom. Hampir semuanya (89,47%) mengalami degenerasi aksonal dan tidak satupun

mengalami demielinisasi murni. Terdapat hubungan yang bermakna antara usia dan dosis dengan kejadian neuropati secara klinis ($p < 0,05$).

Diskusi: Sebanyak 76% kejadian neuropati terinduksi kemoterapi cisplatin di RSCM, hanya 25% yang mengalami gejala secara klinis. Usia lebih tua dan dosis total yang lebih besar merupakan faktor-faktor yang mempengaruhi neuropati pada pasien KNF yang mendapat kemoterapi cisplatin

Kata Kunci: Kanker nasofaring, kemoterapi cisplatin, neuropati.

*Peserta Program Dokter Spesialis Ilmu Penyakit Saraf FK Universitas Indonesia/RSUPN Cipto Mangunkusumo, Jakarta, ** Staf Pengajar Departemen Ilmu Penyakit Dalam FK Universitas Indonesia/ RSUPN Cipto Mangunkusumo, Jakarta, *** Staf Pengajar Departemen Ilmu Kesehatan Komunitas FK Universitas Indonesia, Jakarta. **Korespondensi:** hakim_dr@yahoo.com

PENDAHULUAN

Neuropati perifer didefinisikan sebagai perubahan struktur dan fungsi saraf perifer baik motorik, sensorik, maupun otonom, yang menyebabkan gejala dan tanda neuropatik perifer.¹ Neuropati dapat disebabkan oleh banyak faktor salah satunya proses pengobatan seperti agen kemoterapi.²⁻⁴ Neuropati pada kanker merupakan komplikasi yang sering terjadi akibat kanker itu sendiri maupun akibat pengobatannya. Gejala neuropati yang muncul pada pasien kanker yang sedang menjalani proses kemoterapi, dapat menghambat proses terapi seperti mundurnya jadwal terapi, penurunan dosis dari yang direncanakan, bahkan sampai penghentian terapi yang pada akhirnya akan mempengaruhi keluaran dan menurunkan kualitas maupun harapan hidup.² Cisplatin merupakan kemoterapi yang paling banyak digunakan terutama pada kanker nasofaring (KNF) namun juga banyak menyebabkan neuropati perifer.^{2,5}

Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui gambaran neuropati pada pasien KNF yang mendapat kemoterapi serta faktor-faktor yang mempengaruhinya.

METODE

Penelitian dilakukan mulai bulan Februari 2013 sampai Mei 2013, di laboratorium elektrofisiologi Departemen Neurologi RSUPN Cipto Mangunkusumo (RSCM), Jakarta. Populasi penelitian adalah semua pasien KNF yang diberikan kemoterapi cisplatin yang memenuhi kriteria inklusi penelitian. Sampel penelitian diambil dari semua pasien kemoterapi di poliklinik Hematologi dan Onkologi Departemen Ilmu Penyakit Dalam RSCM dan ruang rawat Ilmu Penyakit Dalam RSCM yang memenuhi kriteria inklusi penelitian. Pengambilan sampel dilakukan dengan secara konsekutif.

Kriteria inklusi penelitian ini adalah pasien KNF yang mendapatkan kemoterapi cisplatin, baik tunggal, sebagai kemoadjuvan maupun kombinasi dengan kemoterapi lain yang tidak menyebabkan neuropati perifer, dengan dosis terakhir cisplatin kurang dari 6 bulan sebelum pemeriksaan, berusia antara 19-60 tahun. Sedangkan kriteria eksklusi penelitian ini adalah pasien menderita diabetes mellitus, penyakit sistem saraf pusat (misal: stroke, riwayat trauma kepala, tumor, atau infeksi intrakranial), dan memiliki deformitas yang mengakibatkan salah satu ekstremitas diamputasi.

Semua pasien yang setuju mengikuti penelitian akan dilakukan pemeriksaan neurologis dan elektroneurografi (ENG). Pemeriksaan ENG terdiri dari pemeriksaan konduksi hantar saraf (KHS) serabut motorik serta sensorik, dan pemeriksaan respon simpatetik kulit (RSK). Kelayakan etik didapatkan dari Komite Etik Penelitian Kesehatan Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia/ RSCM.

HASIL

Seluruh subjek merupakan pasien KNF stadium IIIb atau IV, 81 orang diantaranya laki-laki dan 19 orang lainnya perempuan. Sebagian besar subjek merupakan kelompok usia dewasa tua non geriatri dengan nilai tengah 52 tahun (minimal 30 tahun, maksimal 60 tahun) dan sebagian besar memiliki tingkat pendidikan menengah. Sebagian besar subjek mendapat dosis total cisplatin $< 300 \text{mg/m}^2$, sedangkan 23 orang mendapatkan dosis total antara $300-385 \text{mg/m}^2$, dan 27 orang mendapat dosis total $\geq 385 \text{mg/m}^2$.

Tabel 1. Prevalensi, Jenis dan Tipe Neuropati berdasarkan ENG

Neuropati	n	%
Tidak ada (n=100)	24	24
Ada (n=100)	76	76
Jenis Neuropati		
Neuropati sensorik (n=76)	63	82.89
Neuropati motorik (n=75)	61	80.26
Neuropati otonom (n=76)	39	51.32
Tipe Neuropati		
Degenerasi aksonal (n=76)	68	89.47
Demielinisasi (n=76)	0	0
Campuran (n=76)	8	10.53
Pola Neuropati		
Polineuropati (n=76)	70	92.11
Mononeuropati (n=76)	6	7.89

Tabel 2. Sebaran Neuropati Berdasarkan Kelompok usia (n=100)

Kriteria	Neuropati				
	Ya (n=76)			Tidak (n=24)	
	Klinis [‡] (n=25)	Subklinis [‡] (n=51)	%	Total [†]	%
Usia (tahun)					
- <36 (n=16)	0	10	62,5	6	37,5
- 36-50 (n=33)	0	17	66,7	11	33,33
- 51-60 (n=51)	25	24	86,27	7	13,73
Dosis (mg/m²)					
- <300 (n=50)	5	29	68	16	32
- 300-<385 (n=23)	8	12	89,96	3	13,04
- ≥385 (n=27)	12	10	81,48	5	18,52

[†]Pada usia dewasa tua non geriatri neuropati lebih banyak dibandingkan dengan usia dewasa muda secara bermakna ($p < 0,05$, *Pearson's Chi-square*). [‡]Pada usia lebih tua, gejala klinis lebih bermakna dibandingkan dengan kelompok usia dewasa muda ($p < 0,005$ *Fisher Exact Test*)

[∞]Persentase pasien neuropati pada dosis tinggi yang jauh lebih banyak dibandingkan dengan dosis yang rendah. [◊]Pada dosis lebih rendah tidak mengalami gejala klinis yang bermakna dibandingkan dengan dosis yang lebih tinggi ($p < 0,05$, *Fisher Exact Test*)

Tabel 3. Awal muncul gejala neuropati berdasarkan keluhan klinis yang muncul

Gejala Klinis	Awal Muncul Gejala			
	3 bulan I		3 bulan II	
	n	%	n	%
Dosis < 300 mg/m ²				
Neuropati Sensorik	5	100	0	0
Neuropati Motorik	5	100	0	0
Neuropati Otonom	0	0	0	0
Dosis ≥ 300 mg/m ²				
Neuropati Sensorik	9	45	11	55
Neuropati Motorik	5	100	0	0
Neuropati Otonom	0	0	5	100

Berdasarkan pemeriksaan ENG (Tabel 1), didapatkan prevalensi neuropati sebesar 76% dengan jenis terbanyak neuropati sensorik (82,89%) dan tipe degenerasi aksonal (89,47%). Neuropati dialami pada 86,27% kelompok usia 51-60 tahun (Tabel 2). Terdapat perbedaan

proporsi neuropati yang bermakna antara kelompok usia <36 tahun dan 36-50 tahun. Proporsi neuropati subklinis didapatkan lebih banyak pada kelompok usia 51-60 tahun dibandingkan dengan kelompok 36-50 tahun ($p < 0,05$).

Pada kelompok subjek yang mendapatkan dosis cisplatin $< 300 \text{mg/m}^2$ neuropati didapatkan sebanyak 68% sedangkan pada kelompok dosis cisplatin $> 300 \text{mg/m}^2$ sebanyak lebih dari 80%. Klinis neuropati yang paling banyak dikeluhkan adalah baal dan atau kesemutan (23 subjek). Onset neuropati berdasarkan dosis cisplatin dapat dilihat pada Tabel 3.

PEMBAHASAN

Pada penelitian ini didapatkan 100 subjek yang mengalami KNF dengan rentang usia 30-60 tahun dengan nilai tengah usia 52 tahun. Penelitian yang dilakukan Roezin⁶ pada tahun 1993-1997 di bagian THT-KL FKUI/ RSCM mencatat 498 kasus KNF dengan pasien terbanyak usia 40-50 tahun dengan usia termuda 14 tahun dan tertua 78 tahun. Walaupun KNF dapat dialami oleh semua usia, namun insidens puncak terjadi pada usia 30-40 dan 50-60 tahun. Jumlah laki-laki jauh lebih banyak daripada perempuan. Data demografis jenis kelamin ini sesuai dengan penelitian KNF di RSCM sebelumnya di mana rasio laki-laki dan wanita adalah 2,4:1.⁷

Prevalensi neuropati pada penelitian ini sebesar 76%. Prevalensi neuropati pada cisplatin di penelitian lain beragam. Krarup-Hansen⁸ dalam penelitiannya mendapatkan prevalensi neuropati sebanyak 62.5% pada pemberian cisplatin $286-711 \text{mg/m}^2$. Sedangkan Hilkens⁹ mendapatkan prevalensi 80% pada pemberian $280-510 \text{mg/m}^2$.

Nilai prevalensi neuropati yang lebih rendah pada penelitian Krarup-Hansen mungkin disebabkan oleh karakteristik sampel yang diteliti adalah dewasa muda (usia termuda 23 dan tertua 49 tahun).⁸ Sedangkan pada penelitian ini sampel yang diteliti memiliki karakteristik yang lebih mirip dengan karakteristik pada penelitian Hilkens, yaitu karakteristik sampel usia dewasa tua non geriatri dengan nilai rata-rata 50 tahun dan rentang usia 18-71 tahun.⁹

Sebagian besar subjek mengalami neuropati sensorik (82.89%). Neuropati sensorik merupakan gejala awal dan paling sering dikeluhkan oleh pasien yang mendapatkan kemoterapi cisplatin.^{2,10} Pada penelitian Hilkens dan Krarup-Hansen masing-masing prevalensi neuropati sensorik adalah 100% dan 93.3%.^{8,9}

Secara patofisiologi hal ini terjadi karena inti serabut saraf perifer berada di ganglion radiks dorsalis yang lebih rentan terhadap bahan toksik dibandingkan inti serabut saraf motorik yang berada di cornu anterior medula spinalis.^{9,10} Platinum merupakan logam berat yang mudah terikat dengan DNA. Cisplatin yang merupakan golongan platinum, konsentrasi tertinggi ditemukan pada ganglion radiks dorsalis yang terletak di luar sawar darah otak. Konsentrasinya yang tinggi pada sistem saraf dapat merusak DNA sel saraf.¹⁰

Secara histologis diameter serabut saraf sensorik lebih kecil dibandingkan dengan serabut saraf lainnya. Anti-angiogenesis merusak pembuluh darah yang mensuplai jaringan saraf (*vasa vasorum*).⁵ Semakin kecil diameter saraf maka *vasa vasorum* yang rusak dengan mudah merusak serabut yang diperdarahinya. Patofisiologi ini dapat juga menjelaskan mengapa pada beberapa subjek tidak saja mengalami neuropati sensorik namun juga dapat terjadi neuropati motorik dan otonom yang memiliki inti tidak terletak di ganglion radiks dorsalis. Sebagian besar subjek mengalami neuropati aksonal (89.47%). Secara patofisiologi cisplatin langsung mempengaruhi sel saraf (aksonal) dan mudah berikatan dengan DNA yang akan menyebabkan apoptosis sel saraf.^{11,12}

Secara umum usia merupakan faktor risiko keganasan, namun pada KNF kelompok usia tersering adalah kelompok usia dewasa muda. Usia juga merupakan risiko neuropati secara umum. Menurut kepustakaan konduksi hantaran saraf mulai menurun setelah usia 30-40 tahun. Penuaan juga mengurangi tinggi amplitudo gelombang.^{13,14}

Pada penelitian ini pengaruh usia terhadap neuropati secara umum telah diatasi dengan membandingkan hasil elektroneurografi yang diukur dengan nilai normal berdasarkan kelompok usia sesuai kepustakaan. Dengan membandingkannya dengan nilai normal sesuai kelompok usia, maka diyakini bahwa nilai elektroneurografi yang menurun tidak semata-mata dipengaruhi oleh usia, namun juga dipengaruhi oleh perjalanan penyakit dalam hal ini pemberian kemoterapi cisplatin.

Dalam penelitian ini sebaran neuropati pada pasien yang mendapat kemoterapi cisplatin meningkat seiring dengan bertambahnya usia pasien (Tabel 2). Secara klinis maupun tanpa gejala klinis, tampak pada usia semakin tua semakin banyak subjek yang mengalami neuropati secara bermakna (Tabel 2). Hal ini sesuai dengan kepustakaan bahwa faktor risiko neuropati karena golongan platinum diantaranya adalah usia.^{12,15}

Dalam penelitian ini tampak dosis tinggi memiliki persentase neuropati yang jauh lebih banyak dibandingkan dengan dosis yang rendah (Tabel 2) Secara klinis, dosis semakin besar semakin banyak subjek yang mengalami neuropati lebih banyak secara bermakna (Tabel 2). Hal ini sesuai dengan kepustakaan yang menghubungkan gambaran klinis dan elektroneurofisiologi maupun tanpa elektroneurografi.^{2,10}

Gejala neuropati akan lebih nyata pada pemberian dosis cisplatin yang lebih besar.^{2,10,15} Sifat neuropati yang diinduksi oleh kemoterapi adalah bersifat progresif dan perburukannya bertambah cepat dengan pemberian kemoterapi serta dipengaruhi oleh dosis kemoterapi.²

Dalam penelitian ini dapat digambarkan bahwa secara klinis gejala sensorik mendominasi di 3 bulan pertama maupun 3 bulan kedua pasca pemberian kemoterapi cisplatin (Tabel 3) Hal ini sesuai dengan kepustakaan yang menyebutkan bahwa gejala sensorik akan dirasakan pasien pertama kali dan masih akan muncul sampai 6 bulan.^{11,16}

Awal muncul gejala otonom terjadi pada 3 bulan kedua pasca pemberian cisplatin (Tabel 3). Hal ini juga sesuai dengan kepustakaan bahwa gejala otonom juga akan muncul belakangan walau tidak sering terjadi.¹⁰ Namun pada penelitian ini gejala motorik juga dirasakan pada 3 bulan pertama tanpa menunjukkan perbedaan dalam tiap kelompok dosis (Tabel 3). Hal ini tidak sesuai dengan banyak kepustakaan yang menyebutkan gejala motorik akan muncul belakangan, setelah gejala sensorik yang berat.^{2,10}

Dalam sebuah kepustakaan yang menggunakan pemeriksaan ENG ditemukan neurotoksisitas akut yang ditunjukkan oleh hipereksitabilitas saraf motorik pada 33,33% pasien yang mendapat kemoterapi golongan platinum. Gambaran hipereksitabilitas ini seperti yang terjadi pada neuromyotonia.¹⁷ Penyebab neuromyotonia belum diketahui secara pasti namun dikaitkan dengan kerusakan kanal kalium oleh antibodi.¹⁷ Hal ini menggambarkan bahwa mungkin ada faktor risiko lain yang dapat mempengaruhi neuropati selain faktor-faktor yang diteliti dalam penelitian ini.

Gejala klinis neuropati terbanyak adalah gangguan sensorik (25%) yang bertambah seiring dengan meningkatnya dosis (Tabel 1 dan 3). Pada penelitian ini paling banyak gejala klinis yang ditemukan atau dikeluhkan adalah gangguan rasa raba halus dan kesemutan. Pada penelitian lain ditemukan bahwa gangguan sentuh dan sensasi kesemutan dirasakan pada dua per tiga pasien (masing-masing 71% dan 58%).¹⁸ Serabut saraf sensorik yang bertanggung jawab terhadap sentuhan (A β) dan rasa nyeri (A δ) merupakan serabut saraf bermielin dengan diameter yang kecil 6–12 μ m dan 1–5 μ m.¹⁹ Semakin kecil diameter saraf maka *vasa vasorum* yang rusak karena kemoterapi secara tidak langsung merusak serabut saraf yang diperdarahi.⁵

Pada penelitian ini didapatkan 67.1% subjek mengalami neuropati subklinis (Tabel 1). Neuropati subklinis pernah diutarakan oleh Boyette-Davis dkk¹⁹ dalam penelitiannya tentang pasien kolorektal. Pada penelitian tersebut semua pasien yang diteliti mengalami neuropati subklinis. Dalam penelitian itu, juga didapatkan bahwa fungsi raba halus lebih jelas terganggu bila menggunakan tes deteksi *Bumps* daripada pemeriksaan monofilamen dari von Frey.¹⁹

Sedangkan dalam penelitian kemoterapi cisplatin pada KNF ini terdapat sekitar 67% pasien tidak merasakan keluhan neuropati namun secara elektroneurografi mengalami neuropati (subklinis). Hal ini menunjukkan bahwa kesensitifitasan alat yang digunakan dapat mempengaruhi keluaran neuropati. Makin sensitif alat yang digunakan untuk mendeteksi neuropati, akan meningkatkan nilai prevalensi neuropati dalam suatu penelitian.

KESIMPULAN

Prevalensi neuropati pada pasien yang mendapat kemoterapi cisplatin di RSUPN Cipto Mangunkusumo termasuk sebesar 76%. Lebih dari separuh subjek mengalami neuropati subklinis. Berdasarkan jenisnya, yang paling banyak terjadi adalah neuropati sensorik. Gejala sensorik yang paling sering ditemukan adalah gangguan sentuh dan rasa kesemutan. Berdasarkan tipenya, tidak satupun mengalami demielinisasi murni. Secara statistik, usia lebih tua dan dosis total yang lebih besar merupakan faktor-faktor yang mempengaruhi neuropati pada pasien KNF yang mendapat kemoterapi cisplatin.

SARAN

Munculnya neuropati subklinis mengubah pandangan dalam menangani neuropati yang terjadi pada pasien keganasan yang mendapat kemoterapi, yaitu diperlukannya pemeriksaan neurologi menyeluruh atau pemeriksaan *skrining* neuropati pada pasien-pasien yang akan mendapatkan kemoterapi yang berisiko menyebabkan neuropati

Daftar Pustaka

1. Postma TJ, Heimans JJ. Grading of chemotherapy-induced peripheral neuropathy. *Annals of Oncology* 2000;11: 509-13.
2. Stubbleeld MD, Burstein HJ, Burton AW, Custodio CM, Deng GE, Ho M, et. al. NCCN task force report: management of neuropathy in cancer. *JNCCN* 2009;7(suplement 5);S-1-28.
3. Head KA. Peripheral neuropathy: pathogenic mechanism and alternative therapy. *Alternative Medicine Review* 2006;11(4):294-329
4. Latov N. *Peripheral neuropathy*. New York: Demos Medical Publishing, AAN Enterprises; 2007
5. Kirchmair R, Walter DH, Ii M, Rittig K, Tietz AB, Murayama T, et al. Antiangiogenesis mediates cisplatin-induced peripheral neuropathy : attenuation or reversal by local vascular endothelial growth factor gene therapy without augmenting tumor growth. *Circulation* 2005;11:2662-70.
6. Roezin A. Deteksi dan pencegahan karsinoma nasofaring. Dalam: *Perhimpunan Onkologi Indonesia Pencegahan dan Deteksi Dini Penyakit Kanker*. Jakarta: UI Press; 1996. p.286-92.
7. Adham M. Nasopharyngeal carcinoma in Indonesia: Epidemiologi, incidence, sign, symptoms at presentation. *Jakarta, ENT Department Cipto Mangunkusumo Hospital*; 2011.
8. Krarup-Hansen A, Helweg-Larsen S, Schmalbruch H, Rorth M, Krarup C. Neuronal involvement in cisplatin neuropathy: prospective clinical and neurophysiological studies. *Brain* 2007;130:1076-88.
9. Hilkens PHE, van den Bent MJ. Chemotherapy-induced peripheral neuropathy. *Journal of Peripheral Nervous System* 1997;2:350-61.
10. Forman A. Peripheral neuropathy and cancer. *Curr Oncol Rep*. 2004 Jan;6(1):20-5.
11. Takimoto CH, Calvo E. Principles of oncologic phrmacoherapy. [Internet] *Cancer Management: A Multidisciplinary Approach*. 11th edition; 2008. Chapter 3 [cited 2013 April 25]. Available from: <http://www.cancernetwork.com/cancer-management-11/chapter03/article/10165/1402628>
12. Poston GJ, Beuchamp RD, Reus TJM. *Textbook of Surgical Oncology*. London: Informa; 2007
13. Kimura J. Principles and Variations of Nerve Conduction Studies. In: Kimura J, editor. *Electrodiagnosis in Diseases of Nerve and Muscle: Principles and Practice*. 3rd edition. Oxford; 2001.
14. Stetson D, James A, Barbara S. Effects of age, sex, and anthropometric factors on nerve conduction measures. *Muscle & Nerve* 1992;15:1095-1104
15. Mielke S, Sparreboom A, Steinberg SM, Gelderblom H, Unger C, Behringer D, et. al. Association of Paclitaxel Pharmacokinetics with the Development of Peripheral Neuropathy in Patients with Advanced Cancer. *Clin Cancer Res* 2005;11(13):4843-50

16. Murata M, Yamaji Y, Futami H, Shimada Y, Fujita J, Shiotani T, et al. Peripheral neuropathy caused by cisplatin in patients with lung cancer. *Gan To Kagaku Ryoho* 1989;16(6):2283-8
17. Hill A, Bergin P, Hanning F, Thompson P, Findlay M, Damianovich D, et al. Detecting acute neurotoxicity during platinum chemotherapy by neurophysiological assessment of motor nerve hyperexcitability. *BMC Cancer* 2010;10:451.
18. Kautio AL. Chemotherapy-induced neuropathy: prevention and treatment. [PhD Thesis]. Helsinki, University of Helsinki; 2012.
19. Boyette-Davis JA, Eng C, Wang XS, Cleeland CS, Wendelschafer-Crabb G, Kennedy WR, et al. Subclinical peripheral neuropathy is a common finding in colorectal cancer patients prior to chemotherapy. *Clin Cancer Res* Published OnlineFirst on April 10, 2012; doi:10.1158/1078-0432.CCR-12-0205