2013년 2월

석사학위논문

Oxalibe afic 에 의한 말초신경병(OXTLES)의 바레이자에 관한 연구

이 우 진 2013년 2월 석사학위 논문

Oxaliplatin에 의한 말초신경병증(OXLIPN)의 위험인자에 관한 연구

조선대학교 대학원

의 학 과

이 우 진

Oxaliplatin에 의한 말초신경병증(OXLIPN)의 위험인자에 관한 연구

Oxaliplatin induced peripheral neuropathy(OXLIPN): Risk factor

2013년 2월 25일

조선대학교 대학원

의 학 과

이 우 진

Oxaliplatin에 의한 말초신경병증 (OXLIPN)의 위험인자에 관한 연구

지도교수 박 상 곤

이 논문을 의학 석사학위신청 논문으로 제출함

2012년 10월

조선대학교 대학원

의 학 과

이 우 진

이우진의 석사학위논문을 인준함

위원장 조선대학교 교 수 정 춘 해 (인)

위 원 조선대학교 부교수 박 치 영 (인)

위 원 조선대학교 조교수 박 상 곤 (인)

2012년 11월

조선대학교 대학원

목 차

Abstract	——— iii
I. 서론	1
II. 대상 및 방법—————	2
Ⅲ. 결과 ────	3
IV. 고찰	5
V. 결론————	8
VI. 요약	9
참고문헌	10

표목차

Table 1	12
Table 2	13
Table 3	14
Table 4	

ABSTRACT

Oxaliplatin induced perpheral neuropathy(OXLIPN) : Risk factor

Woo Jin Lee

Advisor: Prof. Sang-Gon Park, Ph.D.

Department of Medicine

Graduate School of Chosun University

Purpose: Chemotherapy induced peripheral neurotoxicity(CIPN) is the most common adverse effect of oxaliplatin that usually presents as peripheral sensory neuropathy. CIPN can be extremely painful and/or disabling, causing significant loss of functional abilities and decreasing quality of life. Although many study has been done, effective prevention or treatment of CIPN has not been found. Therefore, for early detection of high risk CIPN patients, we reviewed known risk factor of CIPN, and investigated another risk factor.

Patients and Methods: Among the patients who visited the Chosun university hospital from May 2009 through August 2012, 83 patients who received oxaliplatin based chemotherapy (cumulative dose >500mg/BSA) was included in this study. We performed history taking, physical examination at the first initiation of chemotherapy and each treatment visit. Laboratory assessments were performed at the same time. We checked the neurotoxicity symptom by Common Terminology Criteria for Adverse Events(CT-CAE) version 4.0

Result: It is not related to patient's personal history and onset of OXLIPN, except Diabetes history. And it is difficult to estimate the risk of OXLIPN by laboratory finding. Only chemotherapy frequency, cumulative dose are related

to risk of OXLIPN, whereas chemotherapy duration and interval are not related to OXLIPN. The more chemotherapy frequency and cumulative dose increased in number, the more increased the risk of OXLIPN.

Conclusion: This study provides the risk factor of oxaliplatin-induced neuropathy, helps prevention of OXLIPN by early diagnosis of OXLIPN. But only Diabetes history is related to onset of OXLIPN.

Keyword: Oxaliplatin, Neuropathy, OXLIPN, Risk factor

I. 서론

백금화학물은 DNA 알킬화제재로 분류되며, 암세포의 핵내에 존재하는 DNA이중나 선구조에 부착, DNA의 복제를 저해하여 암세포의 생장 및 증식을 억제하는 기전으로 다양한 고형암의 치료에 쓰이고 있다[1]. 이 중 Oxaliplatin은 1986년 도입된 새로운 3 세대 백금화학물 항암제로서 대장직장암(Colorectal cancer) 및 위암(Gastric cancer) 등에 효과가 인정되었으며, 특히 5-Fluorouracil과 Leucovorin과의 복합요법인 FOLFOX 요법이 대장직장암의 1차치료로 사용되고 있다[2,3].

Oxaliplatin은 1,2-diaminocyclohexane (DACH)계 ligand를 포함함으로써 제 1세대 백금 화합물인 Cisplatin에 비하여 신독성, 이독성, 간독성 등이 현저하게 감소된 장점을 가진다[4]. 하지만 다른 합병증에 비하여 위해성은 낮은 반면 빈도가 잦은 합병증으로 Oxaliplatin에 의한 말초신경병증(Oxaliplatin induced peripheral neuropathy; 이하 OXLIPN)이 보고되고 있는데, 크게 급성형태(Acute form)와 만성형태(Chronic form) 두가지로 분류된다. Acute form OXLIPN은 Oxaliplatin을 투여받은 환자의 80%에서 발생하나 가역적이어서 대부분의 경우 약제를 중단하면 증상이 호전된다. Chronic form OXLIPN은 Oxaliplatin을 투여받은 환자의 10-15%에서 나타나며, 주로약제 총 누적용량 780-850mg/m2이상 투여 받았을 때 발생하는 용량제한독성(Dose-limiting symptom)으로[2,5] Acute form과는 다르게 한 번 발생하면 회복되기어렵다.

Oxaliplatin에 의한 신경학적 독성은 이미 잘 알려졌고, 예방이나 치료에 대한 연구도 많이 이루어 졌음에도 불구하고, 현재까지 뚜렷한 예방이나 치료방법은 없는 실정이다. 따라서 OXILPN의 예방을 위해 OXLIPN의 위험인자를 가진 환자에서는 항암치료일정의 조절이나, 용량감량 및 적극적인 신경병증(Neuropathy)의 치료가 필요로 하겠다. 현재까지 알려진 chronic OXLIPN의 위험인자로는, 치료 일정(Chemotherapy schedule), 누적용량(Cumulative dose), 일회 용량(Single dose per course), 투여시간(Time of infusion)등이 있다[6]. 하지만, 환자의 개인력, 과거력 및 혈액검사를 포함한 검사실검사로 파악할 수 있는 위험인자는 충분히 연구된 바가 없다. 따라서 본 연구에서는 항암화학요법 시행전 위험인자를 파악하여 Chronic form의 OXLIPN의 예방및 신속한 치료는 물론, 더 나아가 환자의 삶의 질(Quality of life;QOL)을 향상시키고자 하였다.

11. 대상 및 방법

1. 대상

2009년 3월 1일부터 2012년 8월 30일까지 3년 6개월간 조선대학교병원 혈액종양내과를 내원하여 Oxaliplatin 포함한 항암화학요법을 시행한 30세 이상의 성인 83명을 대상으로 하였다. 이 중 Oxaliplatin을 체표면적당 500mg이상을 시행한 환자 (Gastric cancer기준으로 5 cycle, Colorectal cancer기준으로 6cycle이상을 시행한 환자)를 포함시켰으며, 활동능력(Performance status)이 Eastern Cooperative Oncology Group scale(이하 ECOG)으로 4이상, 정신상태의 변화(Altered mentation)나 치매등의 인지능력 저하로 자신의 증상을 표현하지 못하는 환자, 본원에서 추적관찰이 소실된 환자는 제외하였다. 이러한 제외인자를 가진 대상 16명을 제외한 후 최종 67명(남자 39명, 여자 28명)을 대상으로 연구를 시행하였다.

2. 조사방법

기초 인구학적 특성을 살펴보기 위해 성별, 나이, ECOG 활동수준 등을 조사하였고 과거력에서는 고혈압, 당뇨, 과거 척추관련 질환, 뇌신경계 질환, 이전 방사선 치료 과거력, 이전 수술과거력을 조사하였다. 기타 혈액검사, 말초신경병증 등급, Oxaliplatin을 포함한 항암화학요법 치료주기 및 용량은 의무기록을 통해 조사하였다. 말초신경병증 등급은 National Cancer Institute에서 제공한 Common Terminology Criteria for Adverse Events(이하 CT-CAE) version 4.0을 사용하여 항암화학요법 시작 전 및 항암화학요법 치료 위해 방문시마다 시행하였다(Table 1). 기타 혈액검사는 항암화학요법 시행 직전에 실시한 것을 의무기록을 통해 조사하였다.

3. 자료처리 및 통계분석

통계분석은 SPSS (Statistical Package for the social sciences, for windows version 18.0) 프로그램을 이용하였다. 신경병증의 유무 및, 신경병증이 있는 환자군에서 다시 CT-CAE에 준하여 Grade 1의 환자를 경증의 환자군, Grade 2 이상의 환자를 중증의 환자군으로 나누었다. 연속변수의 평균치 비교는 Student's *t*-test를 사용하였고, 비연속변수는 Fisher's exact test 또는 Chi-squared test를 사용하였다. 모든 통계학적 검정은 양측검정을 하였으며, p<0.05일 때 통계학적 의의가 있다고 분석하였다.

111. 결과

1. 대상인구의 특성

총 67명의 환자가 연구에 포함되었으나 누락된 혈액검사를 가진 검체를 제외하고, 마지막으로 총 50명의 환자를 대상으로 하였다. 연구대상 전체 남녀의 비는 1.78:1이 었고, 신경병증이 없는 환자군이 22명, 신경병증으로 진단받은 환자군이 총 28명이었다. 전체 평균 연령은 61.8±14.0세 로 신경병증이 없는 군은 64.4 ±15.8세, 있는군은 59.6 ±12.3세 였다.

신경병증이 없는 군에서 Colorectal cancer가 14명(63.6%), Gastric cancer가 8명 (36.4%), 신경병증으로 진단받은 군은 Colorectal cancer가 16명(57.1%), Gastric cancer가 12명(42.9%)으로 Cancer type이 신경병증의 유무에 미치는 영향은 통계적으로 유의하게 보이지 않았다.(p=0.642) 전이여부 역시 신경병증의 유무에 의미 있는 차이는 없었으나 세부적으로 림프절 전이만 있었을 때와 원격전이까지 발생한 경우로나누어보면 신경병증군에서 좀더 림프절 전이가 더 많이 발생하는 것으로 보이나 통계적으로 유의한 것은 아니었다.(p=0.091)

2. 과거병력과 neuropathy유무와의 관계

과거병력으로는 당뇨, 고혈압, 척추질환, 뇌신경질환의 과거력에 대하여 조사하였는데, 이 중 당뇨를 예전에 진단받았던 환자에서 신경병증이 더 적게 발생하는 것으로 나타났다. 신경병증이 없는 군 5(22.7%), 신경병증 발생군 0(0.0%), p=0.008)]. 다른 과거병력과 신경병증유무와는 크게 관련이 없었다. 방사선 치료 과거력 및 수술과거력과 신경병증 유무와도 통계적으로 유의한 관계는 없었다. 기본적인 특성 및 과거병력등은 Table 2 에 나열하였다.

3. 신경병증과 기저 혈액검사와의 관계

항암화학요법을 시행하기 직전에 실시한 Na(Sodium), K(Potassium), Cl(chloride) 의 경우 신경병증이 없는 군에서 각각 평균 139.95 ±3.68, 4.34 ±0.42, 104.82 ±4.13이고, 신경병증 발생군에서는 140.57 ±3.21, 4.27 ±0.54, 105.96 ±2.60으로 neuropathy의 발생유무와 통계적으로 유의한 관계는 없었다. lonized Ca(Calcium), Total Ca, lonized Mg(Magnesium), Total Mg, Phosphorus 역시 두 군간의 평균에 통계적으로 유의한 차이는 없었다.

간기능검사(Liver function test)로 시행한 AST(Aspart aminotransferase), ALT(Alanine aminotransferase)는 신경병증이 없는 군에서 28.55 ±21.40, 18.83 ±13.76이었고, 신경병증 발생군은 27.29 ±16.02, 22.22 ±13.60 으로 두 군간의 차이는 없었다.

알부민의 경우 신경병증이 없는 군에서 3.95 ±0.80, 신경병증 발생군에서 4.39 ±0.80 으로 알부민이 높을수록 신경병증이 발생할 수 있는 것으로 나타났으나 통계적으로 유의하지는 않았다(p=0.060).

신장기능(Renal function)을 보기 위해 시행한 BUN/Creatinine 및 사구체여과율 (Glomerular filtration rate; 이하 GFR)은 두군간에 통계적으로 유의한 차이는 없었다. 마지막으로 fibrinogen, FDP, D-dimer의 경우 신경병증이 없는 군에서 각각 평균 368.38 ±96.12, 10.14 ±6.79, 395.94 ±477.37이고 신경병증 발생군에서 각각 평균 313.23 ±79.92, 9.33 ±8.51, 655.91 ±945.97으로 통계적으로 유의한 차이는 보이지 않았다.

4. 신경병증과 항암치료 용량, 기간, 횟수와의 관계

신경병증의 Severity와 항암치료 용량, 기간, 횟수와의 관계를 확인하기 위해 신경병증을 CT-CAE grade에 따라서 무(grade0), 경증(grade1), 중증(grade2, 3) 세 군으로 분류하였다. 그 결과, 신경병증과 항암치료의 용량과 횟수와는 통계적으로 유의하게 신경병증이 심해질수록 용량 및 횟수가 증가하는 것으로 나타났으나, 항암치료를 받은총 기간 및 평균 기간(항암치료간 간격)은 세 군간에 통계적으로 유의한 차이를 보이지 않았다(Table 4).

Ⅳ. 고찰

Oxaliplatin은 1986년 도입된 새로운 3세대 백금화학물 항암제로서 대장직장암 및 위암등에 효과가 인정되었으며, 특히 5-Fluorouracil과 leucovorin과의 복합요법인 FOLFOX 요법으로 대장직장암의 1차치료로 사용되고 있다[2,3]. 현재 National Comprehensive Cancer network(NCCN)에서 대장직장암의 1차 항암요법으로 FOLFOX 요법과 XELOX ± bevacizumab 요법을 인정하고 있다. (http://www.nccn.org)

Oxaliplatin은 1,2-diaminocyclohexane (DACH)계 ligand를 포함함으로써 제 1세대 백금 화합물인 Cisplatin에 비하여 신독성. 이독성. 간독성 등이 현저하게 감소된 장점 을 가진다[4]. 하지만 다른 합병증에 비하여 위해성은 낮은 반면 빈도가 잦은 합병증 으로 Oxaliplatin에 의한 말초신경병증(OXLIPN)이 보고되고 있는데, 크게 급성형태 (Acute form)와 만성형태(Chronic form) 두가지로 분류된다. Acute form OXLIPN은 Oxaliplatin을 투여받은 환자의 80%에서 경험하며, Oxaliplatin 투여중 또는 투여후 수 시간내 발생하여 추위에 노출되면 특징적으로 원위부에서부터 감각이상(Dysesthesia and/or Paresthesia), 근육수축, 마비, 경직을 일으킨다. 하지만 가역적이어서 대부분 의 경우 약제를 중단하면 증상이 호전된다. Chronic form OXLIPN은 Oxaliplatin을 투 여받은 환자의 10-15%에서 나타나며, 주로 약제 총 누적용량 780-850mg/m2이상 투여 받았을 때 발생하는 용량제한독성(Dose-limiting symptom)으로 알려져 있 다.[2.5] 본 연구결과에서도 기존의 연구결과와 유사하게 신경병증의 증상이 심해질 수록 항암화학요법의 투여용량 및 투약횟수가 증가하는 것으로 나타났다. 증상은 감각 이상(Sensory impairment)부터 감각성 실조증(Sensory ataxia), 미세 감각-운동 협응 장애(Fine sensory-motor coordination disorder)의 형태로 나타나며[6], Acute form과는 다르게 한 번 발생하면 회복되기 어렵다.

일반적인 말초신경병증의 위험인자로 조절되지 않은 당뇨, 고령의 나이, 알코올 남용 등이 알려져 있다. 따라서 기존의 당뇨(Diabetes melitus)환자에서 OXLIPN이 더 잘 발생할 것이라 가설을 세우고, 이전 당뇨 과거력과 OXLIPN 유무간의 관계를 카이제곱검 정을 통해 알아보고자 하였다. 하지만 결과는 오히려 반대로 OXLIPN이 없었던 군에서 당뇨과거력이 5명(22.7%), OXLIPN군에서 당뇨과거력이 0명(0.0%)으로 확인이 되었다. 이는 대상환자들에서 항암치료전 당뇨신경병증의 유무를 확인하지 않았던 점, 모집단에서 대상집단을 선택시에 발생한 선택적 편견이 발생하였을 가능성을 고려하였

을 때 "당뇨과거력이 오히려 OXLIPN을 덜 발생시킬 것"에 대한 연구는 앞으로 더 필요할 것으로 생각된다. 최근 보고되고 있는 당뇨과거력이 OXLIPN의 발생에 큰 관련이 없다는 여러 논문들과 비슷한 맥락으로 해석하는 것이 좋겠다[7.8].

Oxaliplatin에 의한 신경통증의 기전은 아직까지 불확실하나 Oxaliplatin의 대사체인 Oxalate가 Calcium ion과 킬레이트화(Chelation) 하면서 세포막의 Voltage-gated Na channel에 영향을 미쳐 발생한다는 가설이 가장 유력시 되고 있다[9]. Oxaliplatin에 의해 억제된 Voltage-gated Na channel은 Neuronal cell에서 세포내로 2가의 양이온 (i.e., Calcium 또는 Magnesium)을 제한하고 세포내에서 항성성을 유지하지 못하게 한다[10]. 또한 Adelsberger의 연구에 따르면, 세포외 칼슘이온의 농도가 낮으면 Oxalate를 킬레이트화 하지 못하여 Oxalate freeform이 많아지면서 Sodium channel 의 불활성화를 촉진시키고 Neuroal excitability를 증가시킨다는 가설하에 칼슘이온농 도가 다른 환경에서 Nerve excitability를 관찰하였을 때, 낮은 칼슘이온농도에서 Oxaliplatin에 의한 Na current의 변화는 나타나지 않았다. 따라서 신경병증의 발생에 칼슘이온종도가 매우 중요한 역할을 할 것이라고 생각되어진다[11]. 따라서, OXLIPN 을 예방하기 위한 방법으로 항암제 투여전과 투여직후 Calcium/Magnesium infusion 을 시행하는 것이 도움이 된다고 보고되고 있다[12]. 저자는 항암화학요법을 시행하 기 전 기저칼슘이온수치를 측정하여 칼슘이온수치가 신경병증의 발생유무에 영향을 미치는지에 대해 알아보고자 하였다. 하지만, 신경병증이 없는 군과 신경병증발생군에 서 Ionized Calcium및 Total calcium 모두 통계적으로 유의한 차이를 보이지 않았다. 그 외에 기저 Magnesium및 Phosphorus 수치 역시 neuropathy의 발생유무와 크게 관련이 없었다.

최근 발표된 논문으로, 혈장내 chloride level이 OXLIPN의 예측인자로 활용할 수 있다는 연구결과가 나왔는데, 이는 Oxaliplatin이 Diaminochlorohexidine(DACH) complex와 Oxalate로 분해될 때 Chloride level이 영향을 미치므로 혈장내 Chloride level이 높으면 Oxalate로 분해가 많이 되어 말초신경병증을 더 많이 발생시킬 것이라고 설명하고 있다[13]. 따라서, 기저 Chloride level과 신경병증 발생유무와의 관계를 알아보기 위해 신경병증 발생유무에 따른 기저 Chloride level의 평균치를 비교하였고, 두 군간에 큰 차이를 보이지 않았다(Table 3). 이는 Chloride level이 체액량, 다른 연관된 전해질장애의 동반, 이뇨제 또는 Carbonic anhydrase inhibitor같은 약제복용으로도 쉽게 변화될 수 있다는 점에서 연구의 재현성에 문제가 있다.

미세순환의 장애가 신경병증의 발생과 연관이 있다는 연구가 당뇨 말초신경병증을

중심으로 이루어져 왔고, 미세혈관병증으로 인해 신경의 허혈성변화가 오면서 말초 신경병증을 발생시킨다는 가설이 굳어져 가고 있다[14]. 따라서 미세혈관병증을 나타낼수 있는 지표로서 D-dimer와 OXLIPN 발생 유무와의 관계를 알아보려 하였으나 통계적으로 유의한 결과는 보이지 않았다. D-dimer는 미세혈관병증을 나타내기에 특이도가 낮은 단점이 있어, 이를 보완할 만한 다른 지표(i.e., Near infrared reflectance spectroscopy, Tissue PCO2, Videomicroscopic devices)[15]를 사용하는 것이 도움이 될 것으로 보인다.

또 다른 원인으로는 Oxaliplatin 약제의 대사및 배설에 영향을 줄 수 있는 간기능 또는 신기능의 장애를 들 수 있다[16]. 특히 Oxaliplatin의 경우 체내에서의 배설이 대부분 신장을 통해 배설되기 때문에[17], 신기능과 연관이 있을 것으로 생각하고, 본 논문에서는 GFR과 OXLIPN의 관계를 유추해 보려 하였으나 통계적으로 유의한 결과는보이지 않았다.

본 연구에서 비록 통계적으로 유의하지는 않았으나, OXLIPN이 발생한 군에서 알부민이 높아지는 경향을 보였다. 이는 Oxaliplatin이 혈관내로 들어가면 혈장단백질(주로알부민)과 비가역적으로 결합을 하여, 공유결합상태로 조직에서 흡수되거나 신장을 통한 배설이 이루어지게 되는데[17], 혈장단백질이 상승하면 혈관내 Oxaliplatin과 알부민의 결합체도 같이 증가하면서 혈관내 Oxaliplatin이 축적되고, 이로 인해 Neurotoxicity가 발생할 것으로 추측해 본다.

V. 결론

현재까지 알려진 chronic OXLIPN의 위험인자로는, 치료 일정(Chemotherapy schedule), 누적용량(Cumulative dose), 일회 용량(Single dose per course), 투여시간(Time of infusion)등이 있다[6]. 결론적으로 본 연구를 통해 OXLIPN의 발생과 관련한, 특히 항암화학요법을 시행하기 전 간단한 문진이나 혈액검사등을 통해 알 수 있는 예측인자를 찾으려 하였으나, 당뇨의 과거력 이외에는 통계적으로 유의한 예측인자는 찾을 수 없었다. Oxaliplatin에 의한 신경학적 독성은 이미 잘 알려졌고, 예방이나치료에 대한 연구도 많이 이루어 졌음에도 불구하고, 현재까지 뚜렷한 예방이나 치료방법은 없는 실정이다. 따라서 Oxaliplatin이 포함된 항암화학요법을 시행시에는, 신경병증의 발생유무를 항암화학요법 시행시마다 면밀히 관찰하여, 항암치료 일정의 조절이나 용량감량 등 적극적인 노력을 하도록 해야 하겠다.

VI. 요약

배경: 항암제에 의한 신경 독성은 Oxaliplatin 의 가장 흔한 부작용이며 주로 말초 신경병증의 형태로 나타난다. 이러한 신경병증은 매우 심한 통증을 및 기능장애를 유발하며 그로 인해 삶의 질의 저하를 가져오게 된다. 현재까지 여러 연구가 진행 되었지만 이러한 신경독성에 대한 예방 및 치료는 아직 밝혀지지 않고 있다. 그래 서 이러한 Oxaliplatin 에 의한 신경병증의 고위험군을 조기에 발견하기 위해서 본 연구에서는 기존에 밝혀진 위험인자들을 재검토하고 추가적인 인자들까지 함께 분 석하였다.

대상 및 방법: 2009년 5월부터 2012년 8월까지 조선대학교병원에서 Oxaliplatin 이 포함된 항암치료를 시행 받은 환자 (누적용량 500mg/BSA이상)를 대상으로 하였다. 매 방문시마다 병력청취 및 신체검사, 검사실 검사를 시행하였다. 신경병증의 증상은 Common Terminology Criteria for Adverse Events(CT-CAE) version 4.0을 기반으로 하여 기술하였다.

결과: 당뇨병을 제외한, 환자의 개인력 및 혈액검사를 포함한 검사실 검사들은 신경병증의 위험요인과 관련이 없는 것으로 나타났다. 그 외에 항암치료의 빈도, 누적용량은 Oxaliplatin에 의한 신경병증과 관련성이 있었으나, 반면에 항암치료의 기간, 항암치료 간격 등은 관련성이 없는 것으로 나타났다.

결론: 본 연구는 Oxaliplatin에 의한 신경병증의 위험인자를 파악하여 조기에 진단을 함으로서 Oxaliplatin에 의한 신경병증의 발생을 예방에 도움을 주는 것에 그 목적이 있다. 하지만, 이전에 알려진 위험인자들을 제외하면 당뇨병만이 Oxaliplatin에 의한 신경병증의 발생과 관련이 있는 것으로 나타났다.

참고 문헌

- 1. Misset JL, Bleiberg H, Sutherland W, et al. Oxaliplatin clinical activity: a review. Crit Rev Oncol Hematol. 2000 Aug;35(2):75-93.
- 2. de Gramont A, Figer A, Seymour M, et al. Leucovorin and fluorouracil with or without oxaliplatin as first-line treatment in advanced colorectal cancer. J Clin Oncol. 2000 Aug;18(16):2938-47.
- 3. Giacchetti S, Perpoint B, Zidani R, et al. Phase III multicenter randomized trial of oxaliplatin added to chronomodulated fluorouracil-leucovorin as first-line treatment of metastatic colorectal cancer. J Clin Oncol. 2000 Jan;18(1):136-47.
- 4. Gamelin L, Boisdron-Celle M, Morel A, et al. [Oxaliplatin neurotoxicity]. Bull Cancer. 2006 Feb 1;93 Suppl 1:S17-22.
- 5. Grothey A, Deschler B, Kroening H, et al. Phase III study of bolus 5-fluorouracil(5-FU)/folinic acid(FA) (MAYO) vs weekly high-dose 24h 5-FU infusion/FA + Oxaliplatin(OXA) (FUFOX) in advanced colorectal cancer (ACRC). Proc Am Soc Clin Oncol 2002;21:129a.
- 6. Grothey A. Oxaliplatin-safety profile: neurotoxicity. Semin Oncol. 2003 Aug;30(4 Suppl 15):5-13.
- 7. Uwah AN, Ackler J, Leighton JC Jr, et al. The effect of diabetes on oxaliplatin-induced peripheral neuropathy. Clin Colorectal Cancer. 2012 Dec;11(4):275-9.
- 8. Ramanathan RK, Rothenberg ML, de Gramont A, et al. Incidence and evolution of oxaliplatin-induced peripheral sensory neuropathy in diabetic patients with colorectal cancer: a pooled analysis of three phase III studies. Ann Oncol. 2010 Apr;21(4):754-8.
- 9. Grolleau F, Gamelin L, Boisdron-Celle M, et al. A possible explanation for a neurotoxic effect of the anticancer agent oxaliplatin on neuronal voltage-gated sodium channels. J Neurophysiol. 2001 May;85(5):2293-7.
- 10. Gamelin E, Gamelin L, Bossi L, et al. Clinical aspects and molecular basis of oxaliplatin neurotoxicity: current management and development of

- preventive measures. Semin Oncol. 2002 Oct;29(5 Suppl 15):21-33.
- 11. Adelsberger H, Quasthoff S, Grosskreutz J, et al. The chemotherapeutic oxaliplatin alters voltage-gated Na(+) channel kinetics on rat sensory neurons. Eur J Pharmacol. 2000 Oct 6;406(1):25-32.
- 12. Gamelin L, Boisdron-Celle M, Delva R, et al. Prevention of oxaliplatin-related neurotoxicity by calcium and magnesium infusions: a retrospective study of 161 patients receiving oxaliplatin combined with 5-Fluorouracil and leucovorin for advanced colorectal cancer. Clin Cancer Res. 2004 Jun 15;10(12 Pt 1):4055-61.
- 13. Tanaka S, Suzukin N, Mimura A, et al. Serum chlorine level as a possible predictive factor for oxaliplatin-induced peripheral neuropathy. Pharma & Pharmacy, 2012 Jan;3:44-51.
- 14. Flynn MD, Tooke JE. Diabetic neuropathy and the microcirculation. Diabet Med. 1995 Apr;12(4):298-301.
- 15. De backer D, Donadello K, Cortes DO. monitoring the microcirculation. J Clin Monit Comput. 2012 Oct;26(5):361-6.
- 16. Weimer LH, Sachdev N. Update on medication-induced peripheral neuropathy. Curr Neurol Neurosci Rep. 2009 Jan;9(1):69-75.
- 17. Graham MA, Lockwood GF, Greenslade D, et al. Clinical pharmacokinetics of oxaliplatin: a critical review. Clin Cancer Res. 2000 Apr;6(4):1205-18.

Table 1. National Cancer Institute Common Toxicity Criteria-version 4.0 (2010)

Grade	Peripheral sensory neuropathy
0	Normal
1	Asymptomatic; loss of deep tendon reflexes or paresthesia
2	Moderate symptoms; limiting instrumental ADL [†]
3	Severe symptoms; limiting self care ADL [‡]
4	Life-threatening consequences; urgent intervention indicated
5	Death

Definition: A disorder characterized by inflammation or degeneration of the peripheral sensory nerves

ADL: Activities of daily living

^{†:} Instrumental ADL refer to preparing meals, shopping for groceries or clothes, using the telephone, managing money, etc.

[‡]: Self care ADL refer to bathing, dressing and undressing, feeding self, using the toilet, taking medications, and not bedridden.

Table 2. Patient characteristics at baseline

0.1	Neur		
Category -	No(grade 0)	Yes(grade 1-3)	ρ -value
N	22	28	
Sex			
Male	14(63.6%)	18(64.3%)	0.962 [‡]
Female	8(36.4%)	10(35.7%)	0.962 [‡]
Age	64.4(15.8)	59.6(12.3)	0.234 [‡]
Cancer type			
Colon cancer	14(63.6%)	16(57.1%)	0.642 [‡]
Gastric cancer	8(36.4%)	12(42.9%)	0.642 [‡]
Metastasis	15(68.2%)	19(67.9%)	0.981‡
Distant metastasis	13(59.1%)	11(39.3%)	0.164 [‡]
LN metastasis	2(9.1%)	8(28.6%)	0.091 [†]
Past history			
Diabetes mellitus	5(22.7%)	0(0.0%)	0.008^{\dagger}
Hypertension	9(40.9%)	7(25.0%)	0.231‡
Spine disease	1(4.5%)	6(21.4%)	0.091 [†]
CNS disease	2(9.1%)	0(0.0%)	0.107 [†]
Radiotherapy history	6(27.3%)	3(10.7%)	0.134 [†]
Surgery history	18(81.8%)	23(82.1%)	0.977 [†]

Statistics were analyzed by Pearson's chi-square test and Independent T-Test

^{†:} Fisher's exact test, ‡: Pearson's exact test

Table 3. Patient characteristics for laboratory test at baseline

Cotogony	Neuropathy		
Category	No(grade 0)	Yes(grade 1-3)	p-value
N	22	28	
Na (mEq/L)	139.95 ±3.68	140.57 ±3.21	0.531
K (mEq/L)	4.34 ±0.42	4.27 ±0.54	0.644
CI (mEq/L)	104.82 ±4.13	105.96 ±2.60	0.236
Total Ca(mg/dL)	8.67 ±0.72	8.77 ±0.65	0.603
lonized Ca(mg/dL)	4.31 ±0.25	4.38 ±0.31	0.410
Total Mg(mg/dL)	2.25 ±0.29	2.25 ±0.36	0.981
lonized Mg(mg/dL)	1.22 ±0.13	1.19 ±0.15	0.382
Phosphorus(mg/dL)	3.73 ±0.57	3.56 ± 0.56	0.282
AST(U/L)	28.55 ±21.40	27.29 ±16.02	0.814
ALT(U/L)	18.83 ±13.76	22.22 ±13.60	0.388
Total bilirubin (mg/dL)	0.45 ±0.20	0.53 ±0.20	0.198
Albumin(g/dL)	3.95 ± 0.80	4.39 ±0.80	0.060
LDH(U/L)	407.36 ±234.80	366.39 ±152.04	0.459
BUN(mg/dL)	13.92 ±4.55	13.61 ±5.11	0.825
Creatinine(mg/dL)	1.01 ±0.23	1.08 ±0.29	0.366
Fibrinogen (mg/dL)	368.38 ±96.12	313.23 ±79.92	0.062
FDP(ug/mL)	10.14 ±6.79	9.33 ±8.51	0.755
D-dimer(ng/ML)	395.94 ±477.37	655.91 ±945.97	0.320

Mean ±Standard deviation

Statistics were analyzed by independent T test

Table 4. Patient characteristics associated with chemotherapy history

Category	Neuropathy			- p-value [†]
	No	Mild	Severe	- <i>p</i> -vaiue
N	22	10	18	
Chemotherapy duration (day)	106.0±89.2	85.6 ±49.7	140.5±80.1	0.186
Chemotherapy times	5.73±2.43	6.40 ±3.34	8.94 ±3.42	0.005
Mean duration (day)	17.13±8.36	12.65±2.71	15.38±4.79	0.193
Chemotherapy dose (mg)	515.9±217.8	569.5±275.5	818.6±323.9	0.003

Mean duration = chemotherapy duration / chemotherapy times

Statistics were analyzed by independent T test

^{†:} Statistical significances were tested by Oneway analysis of variances among groups.