บทบาทพยาบาลในการดูแลผู้ ป่วยเหตุพยาธิสภาพประสาทส่วนปลายเนื่องจากเคมีบำบัด

นุสรา ประเสริฐศรี วิไลลักษณ์ ตียาพันธ์**
*ยศพล เหลืองโสมนภา** ชลิยา วามะลุน****

บทคัดย่อ

เหตุพยาธิสภาพประสาทส่วนปลายเนื่องจากเคมีบำบัด (Chemotherapy– Induced Peripheral Neuropathy (CIPN)) เกิดได้ทั้งเฉียบพลัน หรือเรื้อรัง เป็นสาเหตุทำให้ผู้ป่วยมะเร็งที่รักษาด้วยเคมีบำบัดอาจจะต้องลดขนาดของยา นำไปสู่การหยุดการรักษาด้วยเคมีบำบัด ปัญหาของ CIPN ทำให้ผู้ป่วยทุกข์ทรมานทั้งด้านร่างกายและจิตใจ ส่งผลกระทบคุณภาพชีวิตของผู้ป่วย พยาบาลมีบทบาทที่สำคัญในการดูแลผู้ป่วยที่มีความเสี่ยง CIPN จึงต้องมีความรู้เข้าใจเกี่ยวกับยาเคมีบำบัดที่ทำลายระบบประสาทส่วนปลาย อาการ การประเมินและการจัดการ และสามารถประเมินอาการและจัดการอาการ CIPN ได้อย่างเหมาะสม เพื่อเกิดผลลัพท์ต่อผู้ป่วย วัตถุประสงค์ของบทความวิชาการนี้เพื่อนำเสนอหลักฐานเชิงประจักษ์ที่ทันสมัยเกี่ยวกับ CIPN การประเมินและการจัดการอาการ CIPN เพื่อเป็นแนวทางสำหรับการพยาบาลที่มีคุณภาพต่อไป

คำสำคัญ: เหตุพยาธิสภาพประสาทส่วนปลาย; มะเร็ง; เคมีบำบัด

*วิทยาลัยพยาบาลบรมราชชนนีสรรพสิทธิประสงค์ อุบลราชธานี ; อีเมล์ติดต่อ : nprasertsri@gmail.com
**วิทยาลัยพยาบาลพระปกเกล้า จันทบุรี
***กลุ่มภารกิจด้านการพยาบาล โรงพยาบาลมะเร็งอุบลราชธานี

Nurse's Role in Caring of Chemotherapy–Induced Peripheral Neuropathy Patients

Nusara Prasertsri, Wilairak Teeyapan**

*Yosapon Leaungsomnapa**, Chaliya Wamalun****

Abstract

Chemotherapy–induced peripheral neuropathy (CIPN) can be acute or chronic. It can lead to reduction of the chemotherapy dose and cause failure of chemotherapy treatment. The problems associated with CIPN causes biopsychological suffering that affects patients' quality of life. Nurses play a critical role in providing care to the patients at risk for CIPN. Thus, nurses should have essential knowledge of chemotherapy care, including physiology and pathology of the peripheral nervous system, symptoms, assessment and management. Competencies in assessing and managing the symptoms of CIPN are needed to achieve optimal outcomes. This article presents evidence–based data regarding CIPN assessment and management that can be used to guide the quality of nursing care.

Keywords : Chemotherapy–induced peripheral neuropathy (CIPN); Cancer; Chemotherapy

* Boromarajonnani College of Nursing, Sanpasithiprasong ; e–mail : nprasertsri@gmail.com

** Phrapokklao Nursing College, Chanthaburi

*** Ubonratchathani Cancer Hospital

ความเป็นมาและความสำคัญ

โรคมะเร็งเป็นปัญหาทางสาธารณสุขของโลกและมีแนวโน้มสูงขึ้น[1] สำหรับประเทศไทยพบว่าผู้ป่วยมะเร็งรายใหม่มีแนวโน้มสูงขึ้นเช่นกัน สถิติผู้ป่วยโรคมะเร็งในประเทศไทยที่พบสูงสุด 3 ลำดับแรกของเพศชายได้แก่ มะเร็งตับและท่อน้ำดี มะเร็งปอด และมะเร็งลำไส้และทวารหนัก ส่วนเพศหญิง ได้แก่ มะเร็งเต้านม มะเร็งปากมดลูก และมะเร็งตับและท่อน้ำดี[2] นวัตกรรมและเทคโนโลยีทางการแพทย์ที่ทันสมัยทำให้ประสิทธิภาพการรักษาผู้ป่วยมะเร็งดีขึ้น การรักษาโรคมะเร็งนอกจากการผ่าตัดแล้ว โดยส่วนใหญ่การใช้เคมีบำบัดเป็นการรักษาร่วมเพื่อกำจัดและควบคุมการกระจายของเซลล์มะเร็ง การรักษาร่วมด้วยเคมีบำบัดดังกล่าวทำให้การอัตราการอยู่รอดชีวิตของผู้ป่วยมะเร็งดีขึ้น แต่ขณะเดียวกันผลข้างเคียงของการรักษาเคมีบำบัดมีผลกระทบต่อคุณภาพชีวิตผู้ป่วยในระยะยาวอย่างมีนัยสำคัญ[3-4] ทั้งนี้เคมีบำบัดเป็นสาเหตุสำคัญที่เป็นพิษต่อเส้นประสาทส่วนปลาย ทั้งประสาทรับความรู้สึก (sensory) เคลื่อนไหว (motor) และ อัตโนมัติ (autonomous) ทำให้เกิดเหตุพยาธิสภาพประสาทส่วนปลาย เรียกว่า เหตุพยาธิสภาพประสาทส่วนปลายเนื่องจากเคมีบำบัด (Chemotherapy-Induced Peripheral Neuropathy (CIPN)) เกิดได้ทั้งเฉียบพลัน หรือเรื้อรัง ความรุนแรงของอาการเริ่มจากอาการชา อ่อนแรง ของมือและเท้า ความรุนแรงมากขึ้นทำให้เกิดอาการปวดเรียกว่า Chemotherapy-Induced Peripheral Neuropathic Pain (CIPNP)[5-6] ผลดังกล่าวทำให้ผู้ป่วยทุกข์ทรมานทั้งด้านร่างกายและจิตใจ มีผลต่อแบบแผนการหลับนอน เกิดความอ่อนเพลีย ส่งผลกระทบคุณภาพชีวิตของผู้ป่วย[7] พยาบาลในโรงพยาบาลและในชุมชน มีบทบาทสำคัญในการดูแลผู้ป่วย CIPN จึงจำเป็นต้องมีความรู้และเข้าใจเกี่ยวกับการเกิด CIPN และสามารถประเมินอาการและจัดการอาการของ CIPN ได้อย่างเหมาะสม[8-9] เพื่อเกิดผลลัพท์คุณภาพการพยาบาลต่อผู้ป่วย บทความวิชาการนี้มีวัตถุประสงค์เพื่อนำเสนอหลักฐานเชิงประจักษ์ที่ทันสมัยเกี่ยวกับ CIPN การประเมินและการจัดการอาการ CIPN เพื่อเป็นแนวทางสำหรับการพยาบาลที่มีคุณภาพต่อไป

เหตุพยาธิสภาพประสาทเนื่องจากเคมีบำบัด

อุบัติการณ์

เหตุพยาธิสภาพประสาทส่วนปลายเนื่องจากเคมีบำบัด (Chemotherapy-Induced Peripheral Neuropathy) หรือที่เรียกย่อว่า CIPN เป็นผลกระทบที่พบบ่อย และมีความสัมพันธ์กับการรักษาด้วยเคมีบำบัด มีผลต่อคุณภาพชีวิตของผู้ป่วยมะเร็งในระยะยาว ในผู้ป่วยบางรายที่มีความรุนแรงมากของ CIPN แพทย์ผู้รักษาอาจจะพิจารณาลดปริมาณยาเคมีบำบัด หรือหยุดการรักษาด้วยเคมีบำบัดเปลี่ยนเป็นการรักษาอย่างอื่นแทน[10] อุบัติการณ์ของ CIPN โดยประมาณอยู่ที่ร้อยละ 20 ถึง 100[11-12] อุบัติการณ์สูงขึ้นในกรณีที่ผู้ป่วยได้รับเคมีบำบัดหลายชนิดร่วมกัน อุบัติการณ์และความรุนแรงของ CIPN ในการศึกษาที่ผ่านมามีความแตกต่างกันทั้งนี้ขึ้นอยู่กับชนิดของยาเคมีบำบัด ขนาดของยา ระยะเวลาการให้ยา และการสะสมของยาในร่างกาย อีกทั้งวิธีการประเมิน CIPN ที่มีความแตกต่างกันเนื่องจากกลไกของเคมีบำบัดที่ทำลายเส้นประสาทส่วนปลายแต่ละชนิดมีความแตกต่างกัน งานวิจัยโดยการทบทวนวรรณกรรมอย่างมีระบบและการวิเคราะห์แบบเมต้า (meta analysis) จากงานวิจัยทั้งหมด 31 เรื่อง พบอุบัติการณ์ของ CIPN ในภาพรวมร้อยละ 70 เมื่อแยกวิเคราะห์พบอุบัติการณ์ของ CIPN หลังการสิ้นสุดของการรักษาด้วยเคมีบำบัดร้อยละ 68.1 ภายใน 1 เดือน ร้อยละ 60 ภายใน 3 เดือน และร้อยละ 30 ภายใน 6 เดือน13 ซึ่งอุบัติการณ์ ของ CIPN ยังต้องการการศึกษาเพิ่มเติมเนื่องจากพยาธิสรีรวิทยาของเคมีบำบัดแต่ละชนิดมีความแตกต่างกัน

โรคมะเร็งมีความซับซ้อนและระยะที่ได้รับการรักษาด้วยเคมีบำบัดจะมีผลข้างเคียงทำให้ผู้ป่วยมีความ

ทุกข์ทรมานมากขึ้น ความรู้ที่สำคัญเกี่ยวกับการพยาบาลผู้ป่วยเหตุพยาธิสภาพประสาทส่วนปลายเนื่องจากเคมีบำบัด ได้แก่ พยาธิสรีรวิทยาการเกิด CIPN อาการและอาการแสดงของ CIPN กลุ่มยาเคมีบำบัดที่ทำให้เกิด CIPN การประเมินผู้ป่วย CIPN และการพยาบาลดูแลผู้ป่วย CIPN

พยาธิสรีรวิทยา

พยาบาลต้องมีความรู้เกี่ยวกับพื้นฐานของพยาธิสรีรวิทยาของ CIPN ซึ่งจะทำให้เข้าใจอาการทางคลินิก สามารถประเมินผู้ป่วยและให้การพยาบาลผู้ป่วยได้เหมาะสม ประเด็นที่สำคัญของพยาธิสรีรวิทยา CIPN คือ ยาเคมีบำบัดแต่ละตัวมีกลไกแตกต่างกัน จากการศึกษาในห้องปฏิบัติ การทดลองในสัตว์และการศึกษาในคลินิค[10, 14–16] สรุปสมมติฐานกลไกการเกิด CIPN[17] อธิบายได้ดังต่อไปนี้

1. พิษต่อใยประสาทส่วนปลาย (Neurotoxicity) มีผลต่อเส้นประสาททั้ง 3 ส่วนคือ 1) ประสาทรับความรู้สึก 2) ประสาทเคลื่อนไหว และ 3) ประสาทอัตโนมัติ โดยการทำลาย microtubule เกิดความเสียหายของแอกซอน เยื่อหุ้มไมอีลิน หรือ ตัวเซลล์ ของเส้นประสาท โดยส่วนใหญ่แล้วแอกซอนของเส้นประสาทรับความรู้สึกจะถูกทำลายเสียหายเป็นอันดับแรก หลังจากนั้นจะเสื่อมมากขึ้นจนทำให้แอกซอนและเยื่อหุ้มไมอีลินตาย พยาธิสภาพการเกิดคล้ายกับเส้นประสาทถูกทำลายจากสารพิษอื่นๆ หรือโรคที่ผิดปกติจากการเผาผลาญเช่น ในผู้ป่วยเบาหวาน รูปแบบการเกิดเป็นแบบสมมาตร คือ เกิด 2 ข้างของร่างกายพร้อมกัน โดยจะเริ่มที่ส่วนปลายสุดของเส้นประสาทที่ยาวที่สุด อาการจะเริ่มที่นิ้วเท้าทั้ง 2 ข้างร่างกาย ไปที่ฝ่าเท้า ข้อเท้าและขึ้นไปที่ส่วนขาด้านล่าง หลังจากนั้นจะมีการทำลายเส้นประสาทส่วนบนของร่างกาย เริ่มต้นจากปลายนิ้วมือ ฝ่ามือ และแขนคล้ายสวมถุงมือ ถุงเท้าเรียกลักษณะ ดังกล่าวว่า stocking glove pattern[18]

2. ความผิดปกติของไมโตรคอนเดรีย (Mitochondria dysfunction) ผลของเคมีบำบัดบางตัวเช่น vincristine และ bortezomib ทำให้ไมโตรคอนเดรีย กระตุ้นเอนไซม์ caspase ซึ่งเป็นส่วนที่สำคัญในกลไกการตายของเซลล์แบบ apoptosis สำหรับยา cisplatin จะไปยับยั้งไมโตรคอนเดรียสร้าง DNA หลังให้เคมีบำบัดดังกล่าวโครงสร้างไมโตรคอนเดรียจะผิดปกติและเสียหน้าที่ไป มีการบวมของไมโตรคอนเดรียเพิ่มขึ้นอย่างมีนัยสำคัญโดยเฉพาะในเส้นใยประสาท C ซึ่งเป็นใยประสาทส่งสัญญานความปวดไปยังสมอง ซึ่งเป็นสาเหตุของความปวด[19]

3. สารกระตุ้นความปวด (Pain Mediator) หลังการให้เคมีบำบัดพบว่ามีการเปลี่ยนแปลงเพิ่มการหลั่งสารเคมีที่กระตุ้นความปวดเป็นจำนวนมากในเส้นประสาทส่วนปลาย ปมรากหลัง(dorsal root ganglia) และไขสันหลัง กลไกการนั้นเกิดจากเคมีบำบัดทำให้เกิดกระบวนการอักเสบอย่างเฉียบพลัน ร่างกายมีการตอบสนองการอักเสบ โดยหลั่งสารเคมีความปวด เช่น bradykinin serotonin prostaglandins เป็นต้น ในผู้ป่วยบางรายที่ได้รับ paclitaxel พบว่ามีอาการปวดเฉียบพลันที่เรียกว่า Paclitaxel acute pain syndrome (P–APS) เกิดขึ้นหลังได้รับยา Paclitaxel ประมาณ 3–4 วัน[20]

4. ความผิดปกติการส่งสัญญาณ ของเส้นประสาท A อัลฟา A เบตา และ C โดยเส้นประสาทดังกล่าวจะส่งสัญญาณความปวดไปยังสมอง โดยที่ไม่มีสาเหตุมากระตุ้นให้เกิดความปวด ในผู้ป่วยที่ได้รับยา vincristine paclitaxel oxaliplatin และ bortezomib ผู้ป่วยเกิดภาวะผิดปกติของความปวด[15]

อาการและอาการแสดงของ CIPN

ดังที่กล่าวมาข้างต้น อาการและอาการแสดงเกิดได้ทั้งแบบเฉียบพลันและเรื้อรัง ทั้งนี้ขึ้นอยู่กับชนิดของยาเคมีบำบัด ขนาดของยา ระยะเวลาการให้ยาและการสะสมของยาในร่างกาย อาการสามารถแบ่งได้นี้[21–22]

1. อาการทางระบบประสาทความรับรู้สึก โดย

ส่วนใหญ่ผู้ป่วยจะเริ่มมีอาการชา ไม่รู้สึก รู้สึกคล้ายเข็มทิ่ม และมีความลำบากแยกความแตกต่างระหว่างน้ำร้อนและน้ำเย็น อาการเริ่มที่นิ้วเท้า ฝ่าเท้า ขา และนิ้วมือ ฝ่ามือ และแขน ตามลำดับ อาการรุนแรงมากขึ้น ผู้ป่วยจะมีอาการปวด โดยมีอาการเสียวแปลบเหมือนไฟช็อต (lancinating) แสบร้อน (burning) ปวดเย็นเหมือนถูกน้ำแข็ง มีความไวต่อการกระตุ้นต่อความปวด (allodynia) หรือหลังกระตุ้นแล้วผู้ป่วยมีความปวดมากกว่าภาวะปกติ (hyperalgesia)

2. อาการทางระบบประสาทเคลื่อนไหว อาการที่พบ ผู้ป่วยจะมีกล้ามเนื้อลีบ เดินเซ เท้าตก (foot drop) มีปัญหาการทรงตัว ทำให้ผู้ป่วยไม่สามารถเดินได้ ในกรณีเสียหายต่อเส้นประสาทขนาดเล็กผู้ป่วยจะมีความลำบากในการใช้กล้ามเนื้อขนาดเล็กเช่น การติดกระดุม เสื้อผ้าและเขียนหนังสือ

3. อาการทางระบบประสาทอัตโนมัติ อาการที่พบคือผู้ป่วยมีความดันโลหิตต่ำ มีอาการวิงเวียนศีรษะเวลาเปลี่ยนท่าจากท่านั่งหรือท่านอน การคั่งของกระเพาะปัสสาวะ มีภาวะท้องผูกจะเห็นว่าอาการทางคลินิกของ CIPN มีหลากหลายอาการ ข้อสังเกตที่สำคัญเกี่ยวกับอาการและอาการแสดงของ CIPN คือ 1) อาการทางประสาทความรับรู้สึก พบเป็นส่วนใหญ่ 2) อาการอาจจะเกิดชั่วคราวในระหว่างการรักษาด้วยเคมีบำบัดและอาจเกิดขึ้นต่อเนื่องหลังจากหยุดการรักษาด้วยเคมีบำบัด 3) อาการมักจะเป็นแบบสมมาตร เกิด 2 ข้างของร่างกาย และ 4) อาการพบที่ส่วนปลายของนิ้วเท้าและขาเป็นอันดับแรก อาการ CIPN จะรุนแรงมากขึ้นหากผู้ป่วยมีปัญหาโรคเบาหวาน[23] ขาดวิตามิน B12[24] หรือผู้ป่วยที่ดื่มแอลกอฮอร์ การซักประวัติผู้ป่วยจึงมีความสำคัญ

เคมีบำบัดที่ทำให้เกิด CIPN

เคมีบำบัดที่ใช้รักษาผู้ป่วยมะเร็งมีหลายกลุ่มด้วยกันแต่กลุ่มที่ทำให้เกิดปัญหา CIPN และนำไปสู่ปัญหา CIPNP พบส่วนใหญ่ใน 5 กลุ่มซึ่งใช้รักษา มะเร็งเต้านม มะเร็งปากมดลูก มะเร็งตับและท่อน้ำดี มะเร็งปอด และมะเร็งลำไส้และทวารหนัก ประกอบด้วย 1) กลุ่มแพลทตินั่ม (Platinum) 2) กลุ่มแทกแซน (Taxanes) 3) กลุ่มวินคาอัลคาลอยด์ (Vinca alkaloids) 4) กลุ่ม Antiangiogenic agent และ 5) กลุ่ม Proteasome inhibitor ตารางที่ 1 แสดงชนิดและขนาดของเคมีบำบัดมีผลกระทบต่อระบบประสาทส่วนปลาย[21]

1) กลุ่มแพลทตินั่ม (Platinum) (เช่น Cisplatin Carboplatin และ Oxaliplatin) cisplatin ถูกใช้ครั้งแรกในประเทศสหรัฐอเมริกาเพื่อรักษาโรคมะเร็ง ในปี ค.ศ 1978 และพบว่า CIPN เป็นปัญหาที่สำคัญจากผลข้างเคียงของยา แม้ว่าพิษต่อไตเป็นปัญหาที่สำคัญของ cisplatin และยาในกลุ่มแพลทินัม แต่มีการป้องกันและจัดการปัญหาพิษต่อไตโดยให้น้ำและยาขับปัสสาวะผู้ป่วยในระหว่างการได้รับยา การเกิดปัญหาต่อไตจึงลดน้อยลง แต่ยังไม่มีวิธีการป้องกันและการรักษาที่มีประสิทธิภาพสำหรับ CIPN โดยเฉพาะอย่างยิ่งในผู้ป่วยที่ได้รับ cisplatin หรือ oxaliplatin มีความเสี่ยงสูงมากที่เส้นประสาทถูกทำลายและเสียหายอย่างถาวร การทำลายเริ่มจากส่วนล่างสุดของเท้าทั้ง 2 ข้าง สูญเสียการรับความรู้สึก และการทรงตัว ความรุนแรงขึ้นกับปริมาณยาที่สะสมในร่างกาย ผู้ป่วยเกือบทุกรายที่ได้รับ oxaliplatin ระบบประสาทถูกทำลายอย่างเฉียบพลัน อาการที่พบคือ มีอาการชาในส่วนปลายของขาและแขน และมีการกระตุก ตะคริวและปวดกล้ามเนื้อ ส่วนใหญ่อาการเกิดภายใน 48–72 ชั่วโมงหลังจากได้รับยา ปัญหาที่สำคัญของยากลุ่มนี้คืออาการของ CIPN และ CIPNP จะไม่หายแม้ว่าหยุดยา ผู้ป่วยยังจะมีอาการปรากฏอยู่มากกว่า 1 ปีหลังจากการสิ้นสุดการรักษา[19,25]

2) กลุ่มแทกแซน (Taxanes) (เช่น Paclitaxel และ Docetaxel) ยาในกลุ่มแทกแซน การทำลายระบบประสาทเกี่ยวข้องกับการสร้าง microtubules และทำลายความแข็งแรงของ tubulin microtubule มีผลระบบ

ประสาทรับความรู้สึก และระบบการเคลื่อนไหว และตัวเซลล์ประสาท ปมรากประสาท ยา paclitaxel และ docetaxel เป็นกลุ่มแทกแซนที่ใช้รักษาผู้ป่วยกันอย่างแพร่หลาย และความรุนแรงที่เกิด CIPN และ CIPNP คล้ายกันมาก ที่สำคัญคือทำให้เกิดอาการปวดข้อและปวดกล้ามเนื้อเฉียบพลันในผู้ป่วยที่ได้รับยาดังกล่าว กลไกการเกิดยังไม่สามารถอธิบายได้ชัดเจน และอาการปวดไม่มีความสัมพันธ์กับการเปลี่ยนแปลงโครงสร้างของข้อต่อหรือกล้ามเนื้อ ความน่าจะเป็นคือความผิดปกติของการนำส่งสัญญานเส้นประสาทความปวด เข้าสู่ระบบประสาทส่วนกลางหลังจากมีการทำลายเส้นประสาท[25]

3) กลุ่ม วินคาอัลคาลอยด์ (Vinca alkaloids) (เช่น Vincristine Vindesine และ Vinblastine) vincristine คือยาที่ทำลายระบบประสาทที่รุนแรงมากที่สุดในยากลุ่มวินคาอัลคาลอยด์ ยาสามารถยับยั้งการสร้าง microtubule ทำให้เกิดปัญหาต่อแอกซอนของระบบประสาท ส่วนใหญ่จะทำลายประสาทรับความรู้สึก ซึ่งเป็นลักษณะทางคลินิกของยากลุ่มนี้ ที่ทำให้เกิด CIPN ทั้งในผู้ป่วยเด็กและผู้ใหญ่ ผู้ป่วยจะมีอาการชา มีความลำบากในการแยกความรู้สึกร้อนและเย็น และมีอาการปวด การทำลายระบบประสาทการเคลื่อนไหวพบน้อย ปัญหาต่อระบบประสาทอัตโนมัติพบบ่อยและรุนแรงในผู้ป่วยที่รับการรักษาด้วย vincristine ทำให้ผู้ป่วยมีปัญหาความโลหิตต่ำ การควบคุมกระเพาะปัสสาวะผิดปกติ ในบางรายจะมีอาการท้องผูก ยากลุ่มนี้เมื่อหยุดการรักษาอาการ CIPN ก็จะหมดไป[26]

4) กลุ่ม Antiangiogenic agent (เช่น Thalidomide Lenalidomide และ Pomalidomide) กลไกการทำลายระบบประสาทของยากลุ่มนี้ยังมีข้อถกเถียง รวมถึง thalidomide รายงานล่าสุดของการศึกษาในหลอดทดลองพบว่ายามีผลต่อ microtubules และเกิดความเสียหายต่อแอกซอน การประเมินผลของคุณสมบัติและความรุนแรงของ CIPN ในยากลุ่มนี้มีความซับซ้อน thalidomide พบความรุนแรงต่อระบบประสาทมากกว่า lenalidomide และ pomalidomide ทั้งนี้ขึ้นกับปริมาณสะสมในร่างกาย โดยส่วนใหญ่มีพิษต่อเส้นประสาทรับความรู้สึก พิษต่อเส้นประสาทเคลื่อนไหวและระบบอัตโนมัติพบน้อย การเฝ้าระวังติดตามอาการ CIPN ตั้งแต่ช่วงแรกของการได้รับยาจะสามารถป้องกันการเกิดความรุนแรงได้ อาการ CIPN จะหมดไปเมื่อหยุดการให้ยา[27]

5) กลุ่ม Proteasome inhibitor (เช่น Bortezomib) bortezomib ถูกนำใช้ครั้งแรกในปี ค.ศ 2003 ในการรักษา multiple myeloma และปัจจุบันมีการใช้เกือบทั่วโลก ยากลุ่ม proteasome inhibitor มีอาการข้างเคียงที่สำคัญทำให้เกิด CIPN และ CIPNP โดยทำลายเส้นประสาทรับความรู้สึก ผลต่อเส้นประสาทเคลื่อนไหวและระบบอัตโนมัติพบน้อย bortezomib ทำให้เกิด CIPN อย่างรุนแรง และไม่มีการรักษาที่มีประสิทธิภาพสำหรับ CIPN[28] พบว่าการบริหารยา bortezomib ใต้ผิวหนังแทนการบริหารทางหลอดเลือดดำ สามารถลดอัตราการเกิดและความรุนแรงของ CIPN แต่งานวิจัยทางคลินิกล่าสุดโดยเปรียบเทียบการบริหาร bortezomib ใต้ผิวหนังและทางหลอดเลือดดำ พบว่า CIPN ที่เกิดขึ้นไม่แตกต่างกัน ข้อสรุปการวิจัยนี้คือ CIPN ขึ้นอยู่กับขนาดของยาที่ให้ผู้ป่วย ดังนั้นควรมีการลดขนาดยาเพื่อป้องกันการเกิด CIPN[29]

ตารางที่ 1 ชนิดและขนาดของเคมีบำบัดมีผลกระทบต่อระบบประสาทส่วนปลาย[15]

กลุ่ม	ชื่อ	ขนาดที่ให้และระยะเวลาที่ให้	ผลต่อระบบประสาท (+ ระดับความรุนแรง)		
			Sensory	Motor	Autonomic
Platinum	Cisplatin	> 300–400 มก./ตร.ม.	++		+
	Carboplatin	> 400 มก./ตร.ม.	+		
	Oxaliplatin	> 175–200 มก./ตร.ม.	+++	+	
Taxanes	Docetaxel	> 600 มก./ตร.ม.	++		
	Paclitaxel	> 175–200 มก./ตร.ม.	+++	+	+++
Vinca alkaloids	Vinblastine	ไม่มีรายงาน	+		
	Vincristine	> 4 มก.	+++	+	+++
Immunomodulatory/ antiangiogenic agent	Thalidomide	>200 กรัม	+++		
Proteasome inhibitor	Bortezomib	>10 มก./ตร.ม.	+++		+

การประเมินผู้ป่วย

วัตถุประสงค์ที่สำคัญในการประเมิน CIPN คือเพื่อประเมินความบกพร่องการทำงานของระบบประสาทซึ่งจะมีผลต่อการทำกิจกรรมในชีวิตประจำวันและคุณภาพชีวิตของผู้ป่วย และเป็นแนวทางในการตัดสินใจเกี่ยวกับการรักษาต่อเนื่อง ลดขนาดของยา หรือหยุดการรักษาด้วยเคมีบำบัด การประเมิน CIPN ในคลินิกยังไม่มีเครื่องมือที่เป็นมาตรฐาน (gold standard) เพื่อประเมินผู้ป่วย CIPN ได้ถูกต้องที่สุด ปัจจุบันในทางปฏิบัติจึงประเมินทั้งอาการและอาการแสดง การประเมินอาการโดยให้ผู้ป่วยบอกอาการ (self report) และการประเมินอาการแสดงผู้ป่วยจะได้รับการตรวจร่างกายทางระบบประสาท เพื่อตรวจสอบความเสียหายของใยประสาท ข้อมูลของอาการและอาการแสดงเป็นตัวชี้วัดระดับความรุนแรงของ CIPN โดยใช้เกณฑ์แบ่งระดับความรุนแรง ตัวอย่างเครื่องมือที่ใช้ในการประเมินผู้ป่วย CIPN มีดังต่อไปนี้

1. การประเมินอาการ เครื่องมือประเมินโดยผู้ป่วยบอกอาการที่นิยมใช้ในปัจจุบันคือ (EORTC) QLQ-CIPN[20] มี 20 ข้อคำถามเพื่อประเมินอาการ CIPN เกี่ยวกับอาการของ ประสาทรับความรู้สึก การเคลื่อนไหว และอัตโนมัติ มาตรวัดแบบ likert scale 4 ระดับ (1=ไม่มีอาการ 4=มีอาการมาก)[30] ผู้ป่วยใช้เวลา 5 นาทีในตอบประเมิน เครื่องมือมีความตรงและความเที่ยงในการประเมินอาการ CIPN[31]

2. การประเมินอาการแสดงโดยการตรวจร่างกายทางระบบประสาท เพื่อประเมินประสาทรับความรู้สึก ได้แก่ การตรวจรับความรู้สึกสัมผัสเบา(light touch) การตรวจรับความรู้สึกแหลม (pin prick) ตรวจการสั่นสะเทือน (Vibration) โดยใช้ซ้อมเสียง (128–HzTuning fork) และการทดสอบอุณหภูมิ (Temperature) การทดสอบรีเฟล็กซ์เอ็นส่วนลึก โดยเริ่มตรวจรีเฟล็กซ์ของ achilles tendon เป็นอันดับแรก ถ้ารีเฟล็กซ์ส่วนนี้เสียหายให้ตรวจรีเฟล็กซ์ของ patellar tendonและรีเฟล็กซ์เอ็นส่วนลึกของแขนต่อไป การตรวจร่างกายทางระบบประสาท เพื่อประเมินประสาทเคลื่อนไหว ได้แก่ การทดสอบความแข็งแรงของกล้ามเนื้อ การเดิน การทรงตัว[32]

3. เกณฑ์การแบ่งระดับความรุนแรงของ CIPN ใน

ปัจจุบันเกณฑ์ที่ใช้คือ National Cancer Institute Common Toxicity Criteria for Adverse Events (NCI–CTCAE)[33] และ Eastern Cooperative Oncology Group Common Toxicity Criteria (ECOG–CTC)[34] เกณฑ์ดังกล่าวจะแบ่งการประเมินแยกระหว่างประสาทรับความรู้สึก และประสาทการเคลื่อนไหว ระดับความเสียหายของการทำงานของระบบประสาทจะแบ่งเป็น 4 เกรด (เกรด 1 = ไม่มีความเสียหาย เกรด 4 = มีความเสียหายมาก)

การป้องกันและการรักษา CIPN

แนวปฏิบัติเพื่อการป้องกันและการรักษาอาการ CIPN ล่าสุดถูกพัฒนาโดย American Society of Clinical Oncology[35] ด้วยวิธีการทบทวนอย่างเป็นระบบตามหลักฐานงานวิจัย Randomized controlled trial (RCT) เกี่ยวกับประสิทธิภาพของการป้องกันและการรักษาอาการ CIPN ในผู้ป่วยมะเร็งผู้ใหญ่ แนวปฏิบัตินี้ช่วยให้บุคลากรทางการแพทย์ตัดสินใจในการดูแลผู้ป่วย CIPN ถูกต้องและมีความน่าเชื่อถือโดยอ้างอิงหลักฐานเชิงประจักษ์ ทำให้ผลลัพท์การดูผู้ป่วยดีขึ้นและลดค่าใช้จ่ายในการดูแล

การป้องกัน CIPN จากแนวปฏิบัติพบว่าไม่มียาหรือสารใดที่สามารถป้องกันการเกิด CIPN ในผู้ป่วยโรคมะเร็งที่ได้รับการรักษาด้วยเคมีบำบัดที่ทำลายเส้นประสาทส่วนปลายได้ การป้องกันความรุนแรงของ CIPN อาจจะต้อง ลดขนาดของยา ยืดระยะเวลาของการให้ยา ในรายที่รุนแรงมากแพทย์อาจจะพิจารณาหยุดให้การรักษาด้วยเคมีบำบัด

การรักษาอาการ CIPN ในผู้ป่วยที่มีความรุนแรงของ CIPN จนเกิด CIPNP จะทำให้ผู้ป่วยมีอาการปวดที่รุนแรง และยาบรรเทาปวดกลุ่ม NSAID หรือ อนุพันธ์ฝิ่น ไม่สามารถบรรเทาความปวดได้ แนวปฏิบัติแนะนำการรักษาด้วยยา duloxetine 5 สัปดาห์ ในสัปดาห์แรก 30 มิลลิกรัม ทุกวัน และ 60 มิลลิกรัม ทุกวันในสัปดาห์ที่ 2–5 ซึ่งสามารถลดความปวด อาการชาและความรู้สึกคล้ายเข็มทิ่ม[36] สำหรับการป้องกันหรือการรักษาโดยไม่ใช้ยายังไม่มีวิธีการที่มีประสิทธิภาพ[35]

บทบาทพยาบาลในการดูแลผู้ป่วย CIPN

พยาบาลในระบบบริการสุขภาพ ตติยภูมิ ทุติยภูมิ และปฐมภูมิ มีบทบาทสำคัญในการดูแลผู้ป่วยที่เสี่ยงต่อการเกิด CIPN มีความจำเป็นอย่างยิ่งที่จะให้ความรู้ผู้ป่วยและผู้ดูแลผู้ป่วย CIPN พยาบาลต้องมีความรู้เกี่ยวกับเคมีบำบัดที่เป็นพิษต่อระบบประสาทส่วนปลาย สามารถประเมินอาการ CIPN และจัดการปัญหาที่ส่งผลกระทบต่อกิจวัตรประจำวันและคุณภาพชีวิตของผู้ป่วยได้

การรักษาและการป้องกัน CIPN ยังมีข้อจำกัด การประเมินผู้ป่วยจึงมีความสำคัญเพื่อติดตามอาการความรุนแรงของ CIPN และสามารถจัดการดูแลผู้ป่วยได้เหมาะสม พยาบาลเป็นกุญแจสำคัญในการตรวจคัดกรองประเมินอาการ และการตรวจร่างกายประเมินระบบประสาทส่วนปลาย แต่การศึกษาที่ผ่านมาพบว่าพยาบาลขาดความมั่นใจในการประเมิน การตรวจร่างกายระบบประสาท และไม่มีเวลาในการตรวจผู้ป่วย[8–9, 37]

สำหรับผู้ป่วยเช่นกันแม้ว่าอาการ ชา ความรู้สึกเหมือนเข็มทิ่มที่เกิดขึ้นที่นิ้วเท้ามือ และแขนขา เป็นอาการที่บ่งชี้ชัดเจนของ CIPN ในผู้ป่วยที่ได้รับเคมีบำบัด แต่ผู้ป่วยมักจะลังเลบอกอาการดังกล่าวกับแพทย์พยาบาล ด้วยเหตุผลหลายอย่าง กลัวแพทย์หยุดการรักษาด้วยเคมีบำบัด ไม่ต้องการเป็นภาระของพยาบาลและแพทย์เพราะภาระงานเยอะในคลินิค และคิดว่าเป็นอาการปกติของผลข้างเคียงยาเคมีบำบัด ดังนั้นต้องทนต่ออาการเพื่อจะได้รับเคมีบำบัดครบตามแผนการรักษา และในผู้ป่วยที่มีอาการรุนแรงมากทำให้เกิดอาการปวด การอธิบายอาการปวดที่เกิดขึ้นของผู้ป่วยก็เป็นปัญหาที่พบในการประเมินเช่นกัน

ที่กล่าวมาข้างต้นเป็นเหตุผลที่พยาบาลต้องประเมินอาการผู้ป่วย CIPN ในเชิงรุก ด้วยวิธีการคัดกรองประเมินที่มีประสิทธิภาพและรวดเร็ว และสามารถปฏิบัติได้ในคลินิค Tofthagen[38] ได้พัฒนาขั้นตอนการประเมินและจัดการผู้ป่วย CIPN (ภาพที่ 1) โดยประเมินผู้ป่วยทุกคนที่ได้รับยาเคมีบำบัด และทุกครั้งที่ผู้ป่วยมาตรวจตามนัด โดยมีขั้นตอนคือ

1. การคัดกรองโดยการถามผู้ป่วย มีอาการชาหรือรู้สึกคล้ายเข็มทิ่มที่เท้าหรือมือหรือไม่ ถ้าผู้ป่วยปฏิเสธอาการดังกล่าว ก็ไม่จำเป็นต้องประเมินต่อ

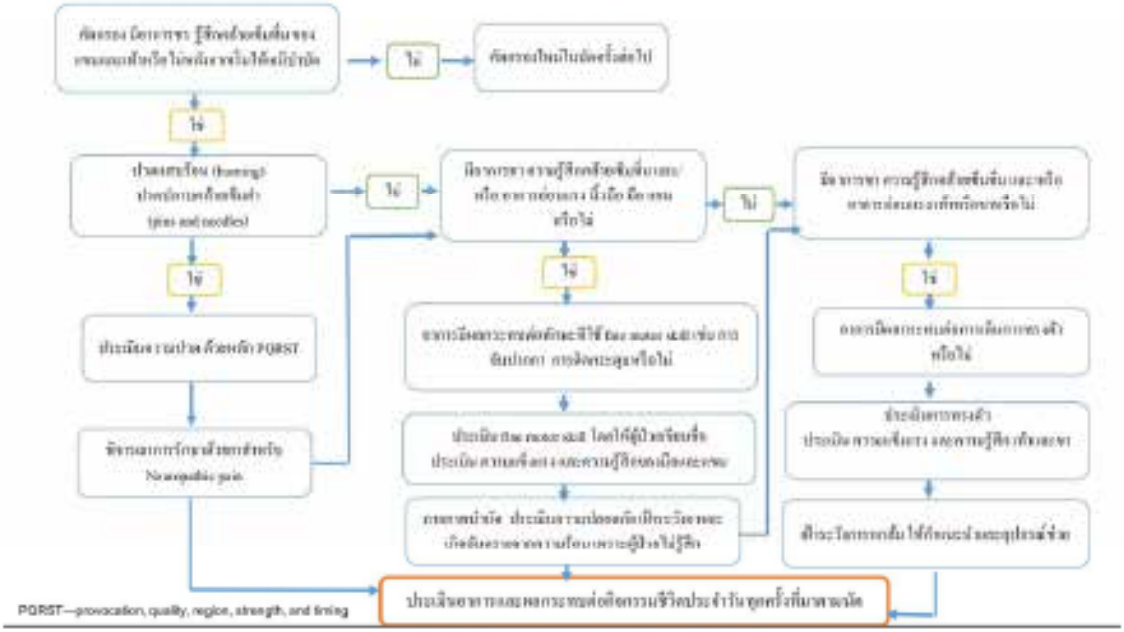
2. ผู้ป่วยมีอาการชาหรือรู้สึกคล้ายเข็มทิ่มที่เท้าหรือมือ ประเมินผู้ป่วยต่อด้วย 3 คำถาม 1) มีปวดแสบร้อน (burning) ปวดปลาบคล้ายเข็มทิ่มหรือไม่ 2) มีอาการชาหรือรู้สึกคล้ายเข็มทิ่มที่นิ้วมือหรือแขนหรือไม่ และ 3) อาการชาหรือรู้สึกคล้ายเข็มทิ่มที่เท้าหรือขาหรือไม่

3. ในกรณีผู้ป่วยมีอาการปวดแสบร้อนพยาบาลต้องประเมินความปวดเพิ่มเติมโดยหลัก PQRST (provocation, quality, region, strength, time) มีสิ่งใดเป็นตัวกระตุ้นให้ปวด ลักษณะของการปวดเป็นแบบใด บริเวณที่ปวด ความรุนแรงที่ปวด และ เวลาที่ปวด ผู้ป่วยอาจจะพิจารณาให้ยาเพื่อบรรเทาความปวด

4. ผู้ป่วยมีอาการชาหรือรู้สึกคล้ายเข็มทิ่มที่นิ้วมือหรือแขน ประเมินผู้ป่วยโดยการให้ผู้ป่วยเขียนชื่อเพื่อประเมิน fine motor fiber ในกรณีที่อาการรุนแรงไม่สามารถจับปากกาและเขียนได้ ควรส่งต่อกายภาพบำบัดและแนะนำอันตรายเกี่ยวกับความร้อนหรือเย็น เนื่องจากผู้ป่วยเสียการรับความรู้สึกอาจจะได้รับอันตรายจากความร้อน

5. ผู้ป่วยมีอาการชาหรือรู้สึกคล้ายเข็มทิ่มที่เท้าหรือขา ประเมินการทรงตัว โดยการให้ผู้ป่วยยืนและเดิน ในกรณีผู้ป่วยเดินเซ การทรงตัวไม่ดี ควรแนะนำใช้อุปกรณ์เพื่อป้องกันการหกล้ม เนื่องจากพบอุบัติการณ์หกล้มในผู้ป่วย CIPN เพิ่มขึ้น[39] แนะนำผู้ดูแลผู้ป่วยในการจัดสิ่งแวดล้อมในบ้านเพื่อการป้องกันการหกล้ม

การประเมินควรประเมินทุกครั้งที่ผู้ป่วยมาตามนัด การประเมินดังกล่าวไม่ซับซ้อน พยาบาลในทุกระบบบริการสุขภาพสามารถประเมินได้ สิ่งที่สำคัญคือพยาบาลต้องสร้างความมั่นใจให้กับผู้ป่วย การบอกอาการ CIPN ที่เกิดขึ้น การส่งต่อข้อมูลของผู้ป่วยระหว่างระบบบริการสุขภาพตติยภูมิ ทุติยภูมิ และปฐมภูมิ มีความสำคัญเพื่อให้การพยาบาลผู้ป่วย CIPN ไร้รอยต่อที่มีคุณภาพต่อไป



ภาพที่ 1 การประเมินและการจัดการผู้ป่วย CIPN ดัดแปลงจาก Tofthagen[38] โดยได้รับอนุญาต Oncology Nursing Society

สรุป

นวตกรรมที่ทันสมัยของการรักษาด้วยเคมีบำบัดทำให้อัตราการอยู่รอดของผู้ป่วยเพิ่มขึ้น ขณะเดียวกันพิษของเคมีบำบัดทำลายประสาทส่วนปลายเป็นผลข้างเคียงทำให้เกิด CIPN การทำลายเส้นประสาทส่วนปลาย ของเคมีบำบัดแต่ละชนิดมีความแตกต่างกัน อาการและอาการแสดงจึงมีความแตกต่างกัน การจัดการเพื่อป้องกันความรุนแรง CIPN ซึ่งส่งผลต่อกิจกรรมชีวิตประจำวันของผู้ป่วย การดูแลผู้ป่วย CIPN เป็นบทบาทที่ท้าทายของพยาบาล การประเมินเฝ้าติดตามอาการผู้ป่วย ก่อนการรักษา ระหว่างการรักษาและหลังการรักษา สามารถป้องกันความรุนแรงของ CIPN ตลอดจนให้คำแนะนำผู้ป่วยและจัดการที่มีประสิทธิภาพเพื่อบรรเทาอาการของ CIPN เกิดผลลัพท์การดูแลผู้ป่วย CIPN ที่มีคุณภาพ

เอกสารอ้างอิง

1. Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer statistics, 2015. CA: a cancer journal for clinicians. 2015;65(1):5–29.
2. Thiravud Khuhaprema, Pattarawin Attasara, Hutcha Sriplung, Surapon Wiangnon, Suleeporn Sangrajrang. Cancer in Thailand In: Institute NC, editor. Bangkok, Thailand: National Cancer Institute; 2013.
3. Mols F, Beijers AJ, Vreugdenhil G, Verhulst A, Schep G, Husson O. Chemotherapy–induced peripheral neuropathy, physical activity and health–related quality of life among colorectal cancer survivors from the PROFILES registry. Journal of cancer survivorship : research and practice. 2015;9(3):512–22.
4. Beijers A, Mols F, Dercksen W, Driessen C, Vreugdenhil G. Chemotherapy–induced peripheral neuropathy and impact on quality of life 6 months after treatment with chemotherapy. The Journal of community and supportive oncology. 2014;12(11):401–6.
5. Sisignano M, Baron R, Scholich K, Geisslinger G. Mechanism–based treatment for chemotherapy–induced peripheral neuropathic pain. Nature reviews. Neurology. 2014;10(12):694–707.
6. Park HJ. Chemotherapy induced peripheral neuropathic pain. Korean journal of anesthesiology. 2014;67(1):4–7.
7. Mols F, Beijers T, Vreugdenhil G, van de Poll–Franse L. Chemotherapy–induced peripheral neuropathy and its association with quality of life: a systematic review. Supportive care in cancer : official journal of the Multinational Association of Supportive Care in Cancer. 2014;22(8):2261–9.
8. Binner M, Ross D, Browner I. Chemotherapy–induced peripheral neuropathy: assessment of oncology nurses' knowledge and practice. Oncology nursing forum. 2011;38(4):448–54.
9. Visovsky C, Haas M, Faiman B, Kurtin S, Shaftic AM, Lyden E, et al. Nurse self–evaluation of assessment of chemotherapy–induced peripheral neuropathy in patients with cancer. Journal of the advanced practitioner in oncology. 2012;3(5): 319–25.
10. Alberti P, Cortinovis D, Frigeni B, Bidoli P, Cavaletti G. Neuropathic pain and chemotherapy–induced peripheral neurotoxicity: the issue. Pain management. 2013;3(6):417–9.
11. Argyriou AA, Bruna J, Marmiroli P, Cavaletti G. Chemotherapy–induced peripheral neurotoxicity (CIPN): an update. Critical reviews in oncology/hematology. 2012;82(1):51–77.

12. Ewertz M, Qvortrup C, Eckhoff L. Chemotherapy-induced peripheral neuropathy in patients treated with taxanes and platinum derivatives. Acta oncologica. 2015:1-5.
13. 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. Pain. 2014;155(12):2461-70.
14. Cavaletti G, Marmiroli P. Chemotherapy-induced peripheral neurotoxicity. Current opinion in neurology. 2015;28(5):500-7.
15. Cavaletti G, Alberti P, Marmiroli P. Chemotherapy-induced peripheral neurotoxicity in cancer survivors: an underdiagnosed clinical entity? American Society of Clinical Oncology educational book / ASCO. American Society of Clinical Oncology. Meeting. 2015;35:e553-60.
16. Travis LB, Fossa SD, Sesso HD, Frisina RD, Herrmann DN, Beard CJ, et al. Chemotherapy-induced peripheral neurotoxicity and ototoxicity: new paradigms for translational genomics. Journal of the National Cancer Institute. 2014;106(5).
17. Park SB, Goldstein D, Krishnan AV, Lin CS, Friedlander ML, Cassidy J, et al. Chemotherapy-induced peripheral neurotoxicity: a critical analysis. CA: a cancer journal for clinicians. 2013;63(6):419-37.
18. Carozzi VA, Canta A, Chiorazzi A. Chemotherapy-induced peripheral neuropathy: What do we know about mechanisms? Neurosci Lett. 2015;596:90-107.
19. Yan F, Liu JJ, Ip V, Jamieson SM, McKeage MJ. Role of platinum DNA damage induced transcriptional inhibition in chemotherapy-induced neuronal atrophy and peripheral neurotoxicity. Journal of neurochemistry. 2015.
20. Loprinzi CL, Maddocks-Christianson K, Wolf SL, Rao RD, Dyck PJ, Mantyh P, et al. The Paclitaxel acute pain syndrome: sensitization of nociceptors as the putative mechanism. Cancer journal. 2007;13(6):399-403.
21. Cavaletti G. Chemotherapy-induced peripheral neurotoxicity (CIPN): what we need and what we know. Journal of the peripheral nervous system : JPNS. 2014;19(2):66-76.
22. Argyriou AA, Kyritsis AP, Makatsoris T, Kalofonos HP. Chemotherapy-induced peripheral neuropathy in adults: a comprehensive update of the literature. Cancer Manag Res. 2014;6:135-47.
23. Kus T, Aktas G, Kalender ME, Sevinc A, Kul S, Suner A, et al. Taxane-induced peripheral sensorial neuropathy in cancer patients is associated with duration of diabetes mellitus: a single-center retrospective study. Supportive care in cancer : official journal of the Multinational Association of Supportive Care in Cancer. 2015.
24. Schloss JM, Colosimo M, Airey C, Vitetta L. Chemotherapy-induced peripheral neuropathy (CIPN) and vitamin B12 deficiency. Supportive care \in cancer : official journal of the Multinational Association of Supportive Care in Cancer. 2015;23(7):1843-50.
25. Ewertz M, Qvortrup C, Eckhoff L. Chemotherapy-induced peripheral neuropathy in patients treated with taxanes and platinum derivatives. Acta oncologica. 2015;54(5):587-91.

26. LaPointe NE, Morfini G, Brady ST, Feinstein SC, Wilson L, Jordan MA. Effects of eribulin, vincristine, paclitaxel and ixabepilone on fast axonal transport and kinesin-1 driven microtubule gliding: implications for chemotherapy-induced peripheral neuropathy. Neurotoxicology. 2013;37:231-9.
27. Cundari S, Cavaletti G. Thalidomide chemotherapy-induced peripheral neuropathy : actual status and new perspectives with thalidomide analogues derivatives. Mini reviews in medicinal chemistry. 2009;9 (7):760-8.
28. Robinson CR, Zhang H, Dougherty PM. Altered discharges of spinal neurons parallel the behavioral phenotype shown by rats with bortezomib related chemotherapy induced peripheral neuropathy. Brain research. 2014;1574:6-13.
29. Minarik J, Pavlicek P, Pour L, Pika T, Maisnar V, Spicka I, et al. Subcutaneous bortezomib in multiple myeloma patients induces similar therapeutic response rates as intravenous application but it does not reduce the incidence of peripheral neuropathy. PloS one. 2015;10(4):e0123866.
30. Postma TJ, Aaronson NK, Heimans JJ, Muller MJ, Hildebrand JG, Delattre JY, et al. The development of an EORTC quality of life questionnaire to assess chemotherapy-induced peripheral neuropathy: the QLQ-CIPN20. European journal of cancer. 2005;41(8):1135-9.
31. Lavoie Smith EM, Barton DL, Qin R, Steen PD, Aaronson NK, Loprinzi CL. Assessing patient-reported peripheral neuropathy: the reliability and validity of the European Organization for Research and Treatment of Cancer QLQ-CIPN20 Questionnaire. Quality of life research : an international journal of quality of life aspects of treatment, care and rehabilitation. 2013;22(10):2787-99.
32. Smith EM, Beck SL, Cohen J. The total neuropathy score: a tool for measuring chemotherapy-induced peripheral neuropathy. Oncology nursing forum. 2008;35(1):96-102.
33. Trotti A, Colevas AD, Setser A, Rusch V, Jaques D, Budach V, et al., editors. CTCAE v3. 0: development of a comprehensive grading system for the adverse effects of cancer treatment. Seminars in radiation oncology; 2003: Elsevier.
34. Griffith KA, Merkies IS, Hill EE, Cornblath DR. Measures of chemotherapy-induced peripheral neuropathy: a systematic review of psychometric properties. Journal of the peripheral nervous system. 2010;15(4):314-25.
35. 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 guideline. Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology. 2014;32(18):1941-67.

36. Smith EM, Pang H, Cirrincione C, Fleishman S, Paskett ED, Ahles T, et al. Effect of duloxetine on pain, function, and quality of life among patients with chemotherapy-induced painful peripheral neuropathy: a randomized clinical trial. Jama. 2013;309(13):1359-67.
37. Smith EM, Campbell G, Tofthagen C, Kottschade L, Collins ML, Warton C, et al. Nursing knowledge, practice patterns, and learning preferences regarding chemotherapy-induced peripheral neuropathy. Oncology nursing forum. 2014;41 (6):669-79.
38. Tofthagen C, Visovsky CM, Hopgood R. Chemotherapy-induced peripheral neuropathy: an algorithm to guide nursing management. Clin J Oncol Nurs. 2013;17(2):138-44.
39. Tofthagen C, Overcash J, Kip K. Falls in persons with chemotherapy-induced peripheral neuropathy. Supportive care in cancer : official journal of the Multinational Association of Supportive Care in Cancer. 2012;20(3):583-9.