

진행성 또는 전이성 위암 환자에 있어서 Oxaliplatin 투여로 인한 말초신경통증 분석

박애령^a · 김순주^a · 방준석^a · 나현오^{a,b*}

^a가톨릭대학교 서울성모병원 약제부, ^b가톨릭대학교 의과대학 약리학교실

(2009년 3월 12일 접수 · 2009년 6월 1일 수정 · 2009년 6월 10일 승인)

Oxaliplatin-induced Peripheral Neuropathy in Patients with Advanced or Metastatic Gastric Cancer

AeRyoung Park^a, SoonJoo Kim^a, Joon Seok Bang^a, and Hyen-Oh La^{a,b*}

^aDepartment of Pharmacy, Seoul St. Mary's Hospital, The Catholic University of Korea

^bDepartment of Pharmacology, College of Medicine, The Catholic University of Korea

(Received March 12, 2009 · Revised June 1, 2009 · Accepted June 10, 2009)

Oxaliplatin is a tolerable and effective drug of choice in the treatment of advanced or metastatic gastric cancer. However, it has many dose-limiting neurotoxicities. This study was performed to assess the incidence and types of oxaliplatin-related neurotoxicities. Sixty-four patients receiving oxaliplatin-involved regimen as salvage therapy on metastatic gastric cancer or as the first-line therapy on advanced gastric cancer were evaluated during the period between September 1, 2006 and February 29, 2008. The patients were treated with oxaliplatin 100 mg/m² and leucovorin 100 mg/m² simultaneously as 2-hour-lasting infusion on Day-1 followed by 5-FU 1200 mg/m² as a 22-hour-lasting continuous infusion both on Day-1 and Day-2 by every other week. We developed questionnaires to evaluate patient-recognized neurotoxic symptoms rather than the observer-described events. Surveys were completed at bedside or via telephone interview. Acute and chronic neurotoxicities were graded according to the National Cancer Institute Common Toxicity Criteria (NCI-CTC, version 3) as well as the Oxaliplatin-specific Neurotoxicity Scale. The Grade-3 neuropathy was reported in 19% of the patients (n=12) and grade-1/2 neuropathy occurred in 70% (n=45). The most common symptom was cold-related dysesthesia (83%) regarded as nociperception by the patients. Some patients (19%) experienced functional impairment affecting activities of daily living such as writing, buttoning, and walking. Even though 74% of the patients (42/57) were prescribed with gabapentin to reduce these peripheral symptoms, it did not appear to derive any benefit from this medication. It is suggested that notify the patients about their oxaliplatin-associated, debilitating symptoms, and educate them any self-care strategy at the initiating phase of the chemotherapy. Moreover, it needs to design the intervention studies regarding the prevention and management of the peripheral neuropathy.

□ Key words - gastric cancer, oxaliplatin, peripheral neuropathy, modified FOLFOX-6

위암은 우리나라에서 전체 암 발생순위 중 1위이며 (18.3%), 암으로 인한 사망순위의 제 3위를(16.4%) 차지한다. 남성의 위암 사망률은 폐암, 간암에 이어 세번째이며, 여성은 여성 전체 암 사망률의 15.5%로 1위를 차지한다.¹⁾ 위암 환자 본인의 임상적 자각 증상으로 내원하는 경우는 대부분 3기 또는 4기까지 진행된 경우이고, 이들의 5년 생존율은 5~15%로 예후가 좋지 않다. 따라서, 항암화학요법을 시행함

으로써 환자의 삶의 질과 생존율을 향상시키는 것이 바람직하고, 이를 통해 7.5~12개월의 생존기간이 연장될 수 있다.^{2,3)} 진행성 또는 전이성 위암의 표준 항암화학요법으로서 명백한 regimen이 확립되어 있는 것은 아니지만, oxaliplatin과 leucovorin, 5-fluorouracil의 병용요법은 안전성 profile에 있어서 비교적 우월하고, Al-Batran 등의 연구에 의하면 34%의 overall response rate를 보여 주어 위암 치료의 차세대 수술 후 보조요법으로 자리매김할 것으로 보인다.⁴⁻⁶⁾

Oxaliplatin은 1,2-diaminocyclohexane (DACH)계 ligand를 포함하는 제 3세대 백금 착화합물로 제 1세대 백금 착화합물인 cisplatin에 비하여 신장독성이 거의 없으며 혈액학적, 위장관계 독성도 경미하지만 특징적으로 급, 만성 신경학적 독성증상을 나타낸다. Oxaliplatin에 의한 신경학적 독성은

Correspondence to : 나현오

가톨릭대학교 의과대학 약리학교실
(137-701) 서울시 서초구 반포동 505번지,
의과학연구원 1010호
Tel: +82-2-590-2259, Fax: +82-2-590-2694
E-mail: hola@catholic.ac.kr

추위에 노출되면 일시적으로 감각이 마비되거나 약물의 축적 용량과 관련된 감각신경통증이 특징적이며 이 때문에 일부 환자에게 투여용량을 제한하는 원인이 되기도 한다. 신경학적 독성 양상을 급성과 만성 증상으로 구분할 수 있는데, 급성은 추위에 의한 감각마비와 근육경련, 말초신경의 과흥분성이 특징적이며, oxaliplatin의 투여 후 수시간 내에 발생하기도 한다.^{7,8)} 축적형 만성 감각신경통증은 치료주기 사이에 발생하는 말단 감각이상 증상이 특징이며 약물의 체내 축적에 따라 심각해질 수 있다.⁹⁾

Oxaliplatin에 의한 신경학적 독성은 이미 잘 알려졌음에도 불구하고, 약물을 투여 받는 환자에 의한 직접적 평가에 기초한 독성의 발생률과 임상양상에 대한 연구는 제한적이다.¹⁰⁾ 이에 본 연구의 목적은 의료진에 의한 간접적인 평가보다는 환자에 의한 직접적인 평가를 통하여 의료진과 환자 모두에게 신경통증 증상과 관련한 실질적 정보를 제공하고, 증상의 경감을 위한 노력의 필요성을 제시하는 데에 있다.

연구방법

연구대상

2006년 9월 1일부터 2008년 3월 31일까지 가톨릭대학교 성모병원 외과에서 진행성, 전이성 위암의 고식적 요법 (palliative therapy)으로서 oxaliplatin을 포함한 항암화학요법을 적용 받은 환자를 대상으로 하였다. 항암화학요법 regimen(이하 ‘modified FOLFOX-6’)은 2주 간격으로 투여 첫날에 oxaliplatin 100 mg/m²과 leucovorin 100 mg/m²을 2시간 동안 동시에 정맥으로 투여한 후 이어서 5-fluorouracil 1200 mg/m²

을 각각 22시간 동안 정맥주입 하였으며, 둘째 날에는 5-fluorouracil 동량을 24시간 동안 정맥주입 하였다.⁴⁾

연구방법

설문조사는 환자가 직접 말초신경통증을 평가하도록 설문 문항을 개발하여 2007년 3월부터 2008년 4월까지 이루어졌으며, 입원환자는 중앙전문약사가 병실을 방문하여 인터뷰를 통하여 의견을 얻었고, 이미 퇴원했거나 외래를 이용해 통원 치료 중인 환자는 전화설문을 실시하였다.

설문 문항

감각이상과 관련한 증상, 운동기능의 감소 증상, 추위에 노출 시 손과 발의 통증 등 세가지로 구분하여 총 9문항을 개발했으며, 각 문항에 대해 환자는 “예” 또는 “아니오”로 답하도록 하였고, “예”라고 답한 경우 중에서 정도가 심한 경우는 별도로 구분, 표기하였다(Table 1).

신경통증 평가기준

National Cancer Institute Common Toxicity Criteria (NCI-CTC) version 3와 oxaliplatin 제조사가 개발한 Oxaliplatin-specific neurotoxicity scale을 병합하여 증상을 Grade 0에서부터 4까지 5단계로 구분한 ‘NCI-Sanofi criteria’를 평가에 사용하였다(Table 2). 신경통증의 평가결과에 따라 투여주기 사이에 Grade 2의 신경독성이 지속적으로 나타나거나 Grade 3의 신경독성이 1회 이상 나타날 경우 투여용량의 감량이 필요하며, 지속적인 Grade 3의 신경독성이나 Grade 4의 신경독성이 발현될 경우는 약물투여의 중지가 권장되고 있다.¹⁰⁾

Table 1. Categorized questions

| 구분 | 설문 내용 |
|------------|---|
| 감각 이상 | 1. 손의 감각이 마비되거나 따끔거리는 증상을 느끼십니까? 2. 발의 감각이 마비되거나 따끔거리는 증상을 느끼십니까? 3. 손이 불편하거나 화끈거리는 느낌이 드십니까? 4. 발이 불편하거나 화끈거리는 느낌이 드십니까? 5. 입 주변 또는 인후에 통증을 느끼십니까? |
| 운동기능 감소 | 1. 글씨 쓰기에 어려움을 느끼십니까? 2. 작은 물건을 잡는 데에 어려움을 느끼십니까? 3. 단추를 끼우는 데 어려움을 느끼십니까? |
| 추위와 관련된 통증 | 1. 찬 물이나 차가운 것에 노출시 감각이 없거나 저린 느낌이 드십니까? |

Table 2. NCI-Sanofi criteria for measuring the neuro-sensory toxicities

| Scale | Definition |
|---------|---|
| Grade 0 | No symptoms |
| Grade 1 | Paresthesias or dysesthesias of short duration that resolve and do not interfere with function |
| Grade 2 | Paresthesias or dysesthesias interfering with function but not activities of daily living |
| Grade 3 | Paresthesias or dysesthesias with pain or functional impairment that also interfere with activities of daily living |
| Grade 4 | Persistent paresthesias or dysesthesias that are disabling or life threatening |

연구결과

대상 환자의 특성

연구기간 중 진행성, 전이성 위암의 고식적 요법을 받은 환자는 총 75명이었으며, 이들 중 말초신경통증에 관한 설문 조사가 가능한 64명을 대상으로 자료를 수집, 평가하였다. 직접 만날 수 없어 전화로 면접한 환자는 6명(9.4%)이었다. 성별 분포는 남자가 47명(73%)으로서 여자(17명, 27%)대비 다수를 차지하였으며, 평균 연령은 61.7±12.4세이고 연령범위는 34-80세였다. 암의 상태는 국소 진행한 경우가 8명(13%)이고, 원격 전이된 경우는 56명(87%)으로 대부분을 차지하였다. 침습된 장기는 간 전이가 20명(31%)으로 가장 많았고, 복막 전이 19명(30%), 그리고 췌장, 림프절, 대장 순이었다(Table 3).

환자 64명 중 modified FOLFOX-6 regimen을 종료하고 다른 항암화학요법을 시행하거나 보존적 치료(conservative therapy)를 받고 있는 환자는 55명이었고, 나머지 9명은 modified FOLFOX-6 regimen을 진행 중이었다. Modified FOLFOX-6를 종료한 군은 총 482주기(cycle)의 항암요법을 시행하였고, 평균 투여주기는 8.8±3.9(range: 1-21)였으며, 진행 중인 군은 총 107주기를 투여하였으며, 평균 11.9±2.4(range: 9-17) 주기의 항암화학요법을 시행하였다.

Table 3. Demographic characteristics of the study subjects

| Variables | N | % |
|------------------|------------|-------|
| Total patients | 64 | 100.0 |
| Sex | | |
| Male | 47 | 73.0 |
| Female | 17 | 27.0 |
| Age(years) | 61.7±12.4* | |
| ≤40 | 4 | 6.0 |
| 41-50 | 13 | 20.0 |
| 51-60 | 9 | 14.0 |
| 61-70 | 24 | 38.0 |
| ≥71 | 14 | 22.0 |
| Disease status | | |
| Locally advanced | 8 | 13.0 |
| Metastatic | 56 | 87.0 |
| Organs involved | | |
| Liver | 20 | 31.3 |
| Peritoneum | 19 | 29.7 |
| Pancreas | 10 | 15.6 |
| Nodes | 10 | 15.6 |
| Colon | 8 | 12.5 |
| Rectum | 3 | 4.7 |
| Bone | 3 | 4.7 |
| Breast | 1 | 1.6 |
| Ovary | 1 | 1.6 |
| Duodenum | 1 | 1.6 |
| Lung | 1 | 1.6 |

* Median±S.D.

Table 4. Neurotoxic events graded by the NCI-Sanofi Criteria

| Scale | Number of patients (%) |
|--|------------------------|
| Number of patients suffering from toxic events | 57 (89) |
| Grade 0 | 7 (11) |
| Grade 1 | 22 (34) |
| Grade 2 | 23 (36) |
| Grade 3 | 12 (19) |
| ≥Grade 2 | 35 (55) |

말초신경통증

환자들의 응답자료를 NCI-Sanofi criteria에 의해 종합적으로 분석한 결과 Grade 1의 신경독성을 나타낸 환자가 22명(34%)이었고, Grade 2가 23명(36%), Grade 3의 환자가 12명(19%)이었다. 즉, Grade 2 이상의 신경독성을 보인 환자는 55%로 절반을 초과하였다(Table 4). Grade 2 신경독성을 보인 환자군의 총 평균 oxaliplatin 축적용량은 1070 mg/m² (range: 300-2100 mg/m²)이었고, 평균 10.7 주기(range: 3-21 주기)의 항암화학요법을 시행하였다. Grade 3 환자군의 총 평균 oxaliplatin 축적용량도 1020 mg/m² (range: 400-1800 mg/m²)이였으며, 평균 10.2 주기(range: 4-18 주기)의 항암화학요법을 시행하였다.

말초신경통증의 양상으로는 추위에 노출되면 손과 발에 저린 증상이 나타나는 경우가 가장 흔했으며, 전체 환자 중 83%가 이 증상을 호소하였다. 다음으로 손의 감각마비나 따끔거리는 증상을 호소하는 경우가 52%였고, 발의 감각마비 증상은 손 보다는 약간 적은 48%로 나타났다. 글씨쓰기에 어려움을 느끼거나 단추 채우기에 불편함을 느끼는 경우, 혹은 보행이 어려운 경우 등과 같은 운동기능 감소증상도 전체의 19%를 차지하였으며, 이들의 58%가 전반적인 말초신경통증 Grade 3로 나타났고, 평균적으로 12주기의 항암화학요법을 시행했다. 따라서, 이러한 운동기능 감소증상은 환자의 일상생활에 큰 영향을 주어 oxaliplatin이 포함된 항암화학요법을 적용 받는 환자들의 주된 불편요인이었다. 이 환자 중에는 손의 운동신경이 둔화되어 가정의 보일러 공사 중 크게 다쳐서 입원한 경우가 1예, 자동차 운전시 접촉사고의 경우가 1예, 발의 감각마비로 보행 중 넘어진 경우가 2예 조사되었다.

감각신경의 마비증상 중 입 주변이나 인후에 통증을 느끼는 경우는 11%였으며, 손과 발의 불편함이나 화끈거리는 증상이 각각 5 및 9%로 나타났다(Fig. 1). 말초 신경통증 증상 완화를 위하여 본 연구에서는 억제성 신경전달물질인 γ -aminobutyric acid (GABA) 유도체인 gabapentin을 투여하였으며, 신경통증 증상을 호소한 57명 중 42명(74%)에게 gabapentin을 투여했지만 신경통증 증상이 호전된 경우는 단 1명에 불과했다.

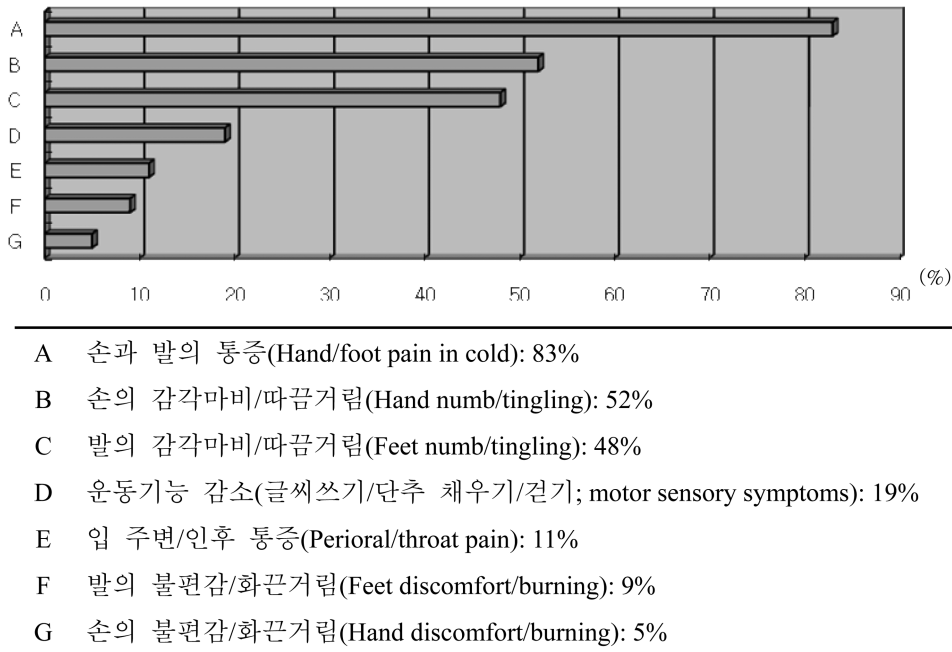


Fig. 1. Neurotoxic events in the patients with oxaliplatin (recipients-responded)

고 찰

Oxaliplatin에 의한 신경통증은 oxaliplatin의 대사체인 oxalate에 의해 촉진된 calcium ion이 voltage-gated Na⁺ channel에 영향을 미쳐 발생한다고 알려졌다.^{11,12)} 이런 말초 신경통증은 약물투여를 중단하면 개선될 수 있는데, 투여를 중단하고 3년간 추적 조사했더니 약 3%의 환자가 지속적이고 중등도의 국소 지각이상을 나타냈다는 보고가 있다.¹³⁾ 말초신경통증을 감소시키기 위해 GABA유도체인 gabapentin을 투여하였으나, 투여 받은 환자 중 단 1명을 제외하고는 증상이 호전되지 않았으며, Mitchell 등의 연구에서도 oxaliplatin에 의한 신경독성의 발현율을 낮추고, 증상을 개선시키고자 gabapentin을 투여하였으나, 효과적이지 못한 것으로 드러났다.¹⁴⁾ Calcium과 magnesium 주사, carbamazepine이나 gabapentin과 같은 항경련제, alpha-lipoic acid, glutathione이 oxaliplatin으로 유발되는 신경통증의 예방 및 치료에 효과적이라고 알려지지만, 대규모로 확증된 연구결과는 아직 부족한 상태이며, 신경통증의 예방을 위해 근거가 확립된 치료적 방법이 아직까지 규명되지 않았다.^{15,16)} 또한, oxaliplatin을 2시간과 6시간으로 구분하여 투여했던 Petrioli의 연구에서는 6시간 투여군이 2시간 투여군에 비해 Grade 2 이상의 신경독성이 적게 나타났으나(28.1% vs. 59.3%; P=0.02), 6시간 동안 투여하는 방법은 환자나 의료진 모두에게 불편을 초래하고, 이 연구결과를 뒷받침할 추가연구가 필요하다는 한계가 있다.¹⁷⁾

Oxaliplatin을 투여한 전이성, 진행성 위암 환자의 말초 신경통증의 발현율과 양상을 조사한 결과, 89%의 환자가

Grade 1 이상의 신경학적 독성을 나타냈으며, Grade 2 이상의 독성발현은 55%에 달했다. Grade 3의 독성이 나타난 경우는 전체의 19%(12명)에 달했으며, 이들의 총 평균 oxaliplatin 축적용량은 1020 mg/m²(range: 400-1800 mg/m²)였고, 평균적으로 10.2 주기(range: 4-18 주기)의 항암화학요법을 시행하였다. 가장 흔히 발생한 말초신경통증 양상은 추위와 관련된 손, 발의 저림 증상을 전체의 85%가 호소하였고, 19%의 환자들은 글쓰기, 단추 채우기 혹은 건기와 같은 일상 생활에서의 불편함을 호소하였으며, 이들의 58%가 말초신경통증 평가 결과 Grade 3로 나타났다. 미세한 동작의 곤란함을 포함하는 기능적 이상이 보여진 환자들은 평균적으로 12주기의 항암화학요법을 시행하였다. 진행성, 전이성 위암 환자를 대상으로 한 Folfox-6 regimen의 2상 임상시험 결과, 말초신경통증은 87%에서 나타났고, Grade 3의 중증 신경통증은 21%로 보고되어⁴⁾, 본 연구 결과와 크게 다르지 않았다. 또한, Gramont 등에 의한 3상 임상시험 연구에 따르면, 진행성 대장암 환자에게 oxaliplatin 85 mg/m², leucovorin 200 mg/m² 및 5-fluorouracil 2000 mg/m² 투여 시 기능적 신경통증 이상증상이 총 축적용량 1020 mg/m²(12주기)일 때 25%에서 나타났다고 보고하였다.⁷⁾

본 연구는 oxaliplatin의 말초 신경통증 증상에 대하여 감각이상과 관련한 증상, 운동기능의 감소 증상, 추위에 노출 시 손과 발의 통증 등으로 분류하여 환자중심의 관점에서 총 9개의 설문 문항을 개발하여 평가했다는 데 의미가 있다. Oxaliplatin의 말초신경 통증 평가를 위해 ‘환자 중심의 평가’와 ‘의료인에 의한 평가’를 동시에 진행한 Land 등의 연구는 환자 중심의 평가를 위하여 12항목의 설문 문항을 적용

하였고, 의료인에 의한 평가로는 ‘감각이상’과 ‘운동기능 감소’에 대해서만 이루어졌다. 즉, 의료인에 의한 평가가 환자 중심의 평가에 비해 개별화된 평가를 진행하는 데에 한계를 가지고 있으며, 항암 치료 2 주기에서 Grade 3 이상의 감각 이상 증상과 운동기능 감소 증상이 각각 2.6%와 0.4%로 나타나 본 연구 결과(19%)에 비해 상대적으로 낮게 나타났다. 그러므로, Land 등의 환자에 의한 직접 평가와 본 연구의 결과를 비교하면, 항암치료 중에 추위와 관련된 통증을 느낀 경우가 각각 64.9%와 83%였고, 손의 감각 마비나 따끔거림 증상은 각각 56.2%와 52%였으며, 발의 감각마비이나 따끔 거림 증상은 각각 15.2%와 48%로서 두 연구의 결과가 상이했다.¹⁰⁾ 끝으로, 본 연구에 modified FOLFOX-6 항암화학요법을 진행 중인 환자 9명이 포함되었으나 치료가 종료된 후에는 말초신경통증에 대하여 지속적으로 관찰하지 못하였으므로 recall bias가 발생할 가능성까지는 완전히 배제하지 못한 점이 이번 연구의 한계라 할 수 있다.

참고문헌

1. 2003-2005년 암발생률 및 1993-2005년 발생자의 암생존율. 통계보건복지가족부, 한국중앙암등록본부(http://www.cancer.go.kr/cms/statics/survival_rate/index.html).
2. Glimelius B, Ekstrom K, Hoffnan K, *et al.* Randomized comparison between chemotherapy plus best supportive care with best supportive care in advanced gastric cancer. *Ann Oncol* 1997; 8: 163-8.
3. Hill ME, Cunningham D. Medical management of advanced gastric cancer. *Cancer Treat Rev* 1998; 24: 113-8.
4. Louvet C, Andre T, Tigaud JM, *et al.* Phase II study of oxaliplatin, fluorouracil, and folinic acid in locally advanced or metastatic gastric cancer patients. *J Clin Oncol* 2004; 20: 4543-8.
5. Al-Batran SE, Atmaca A, Hegewisch-Becker S, *et al.* Phase II trial of biweekly infusional fluorouracil, folinic acid, and oxaliplatin in patients with advanced gastric cancer. *J Clin Oncol* 2004; 22: 658-63.
6. Leong T. Chemotherapy and radiotherapy in the management of gastric cancer. *Curr Opin Gastroenterol* 2005; 21: 633-5.
7. 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; 18: 2938-47.
8. Wilson RH, Lehky T, Thomas RR, *et al.* Acute oxaliplatin-induced peripheral nerve hyperexcitability. *J Clin Oncol* 2002; 20: 1767-74.
9. Cassidy J, Misset JL. Oxaliplatin-related side effects: characteristics and management. *Semin Oncol* 2002; 29: 11-20.
10. Land SR, Kopec JA. Neurotoxicity from oxaliplatin combined with weekly bolus fluorouracil and leucovorin as surgical adjuvant chemotherapy for stage II and III colon cancer: NSABP C-07. *J Clin Oncol* 2007; 25: 2205-11.
11. Gamelin L, Capitain O, Gamelin E, *et al.* Predictive factors of oxaliplatin neurotoxicity: the involvement of the oxalate outcome pathway. *Clin Cancer Res* 2007; 13: 6359-68.
12. Grolleau F, Gamelin L, Gamelin E, *et al.* A possible explanation for a neurotoxic effect of the anticancer agent oxaliplatin on neuronal voltage-gated sodium channels. *J Neurophysiol* 2001; 85: 2293-7.
13. Nordlinger B, Sorbye H, Glimelius B, *et al.* Perioperative chemotherapy with FOLFOX4 and surgery versus surgery alone for respectable liver metastases from colorectal cancer: a randomized controlled trial. *Lancet* 2008; 371: 1007-16.
14. Mitchell PL, Goldstein D, Michael M, *et al.* Addition of gabapentin to a modified FOLFOX regimen does not reduce oxaliplatin-induced neurotoxicity. *Clin Colorectal Cancer* 2006; 6: 146-51.
15. Grothey A. Oxaliplatin-safety profile: neurotoxicity. *Semin Oncol* 2003; 30: 5-13.
16. Gamelin L, Boisdron-Celle, 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; 10: 4055-61.
17. Petrioli R, Pascucci A, Francini G, *et al.* Neurotoxicity of FOLFOX-4 as adjuvant treatment for patients with colon and gastric cancer: a randomized study of two different schedules of oxaliplatin. *Cancer Chemother Pharmacol* 2008; 61: 105-11.
18. Cavanna L, Artioli F, Zaniboni A, *et al.* Oxaliplatin in combination with 5-fluorouracil and leucovorin in patients with metastatic gastric cancer. *Am J Clin Oncol* 2006; 29: 371-5.
19. Leonard G, Wright MA, Grem JL, *et al.* Survey of oxaliplatin-associated neurotoxicity using an interview-based questionnaire in patients with metastatic colorectal cancer. *BMC Cancer* 2005; 5: 116.
20. Pietrangeli A, Leandri M, Garufi C, *et al.* Persistence of high-dose oxaliplatin-induced neuropathy at long-term follow-up. *Eur Neurol* 2006; 56: 13-6.