

옥살리플라틴 유도 말초신경독성 측정도구의 고찰

추상희¹ · 이윤주² · 이영주³ · Cleeland, Charles S.⁴¹연세대학교 간호대학·김모임간호학연구소, ²부산대학교 간호대학, ³연세대학교 대학원, ⁴텍사스대학교 MD앤더슨 암센터

Properties of the Measures to Assess Oxaliplatin-induced Peripheral Neuropathy: A Literature Review

Chu, Sang Hui¹ · Lee, Yoon Ju² · Lee, Young Joo³ · Cleeland, Charles S.⁴¹College of Nursing · Mo-Im Kim Nursing Research Institute, Yonsei University, Seoul²College of Nursing, Pusan National University, Yangsan³Graduate School, Yonsei University, Seoul, Korea⁴Department of Symptom Research, The University of Texas M. D. Anderson Cancer Center, Texas, USA

Purpose: The purpose of this study is to provide a comprehensive overview of the various measures available for assessment of oxaliplatin-induced peripheral neuropathy (OXLIPN) and to evaluate the measurement properties of each assessment tool. **Methods:** A systematic review was conducted to identify existing measures for OXLIPN found in the databases of PubMed, Cochrane Library, Embase, RISS and KoreaMed. The quality of the 24 identified tools was evaluated based on their properties of measurement including content validity, internal consistency, criterion validity, construct validity, reproducibility, responsiveness, floor-ceiling effects and interpretability. **Results:** Ten (41.7%) of the 24 tools were identified as specific measures for assessing OXLIPN and the most popular type of measures were clinical grading systems by clinicians (58.3%) and only 29.2% of measures were identified as patient reported outcomes. The most frequently used tool was National Cancer Institute-Common Toxicity Criteria (NCI-CTC), but the validity of NCI-CTC has not been reported appropriately. Overall, the Neuropathic Pain Symptom Inventory (NPSI) received the best psychometric scores, and the Chemotherapy-induced Peripheral Neuropathy Assessment Tool (CIPNAT) and Functional Assessment of Cancer Therapy/Gynaecologic Oncology Group-neurotoxicity-12 (FACT/GOG-Ntx-12) followed NPSI. **Conclusion:** To select appropriate measure, evidences should be accumulated through the clinical use of tools. Therefore, practitioner and researchers are urged to report relevant statistics required for the validation of the currently used measures for assessment of OXLIPN.

Key words: Oxaliplatin; Peripheral nervous system diseases; Symptom assessment; Psychometrics**주요어:** 옥살리플라틴, 말초신경독성, 증상 사정, 측정 속성

*본 연구는 정부의 재원으로 한국연구재단의 기초연구사업지원금을 받아 수행되었음(NRF-2014R1A1A3054386).

*This research was supported by Basic Science Research Program through the National Research Foundation of Korea (NRF) funded by the Ministry of Science, ICT & Future Planning (NRF-2014R1A1A3054386).

*본 연구는 연세대학교 간호대학의 연구지원을 받아 수행되었음(6-2012-0053).

*This study was supported by the research fund of Yonsei University College of Nursing (6-2012-0053).

Address reprint requests to : Lee, Yoon JuCollege of Nursing, Pusan National University, 49 Busandaehak-ro, Mulgeum-eup, Yangsan 50612, Korea
Tel: +82-51-510-8361 Fax: +82-51-510-8308 E-mail: lyj@pusan.ac.kr

Received: May 7, 2015 Revised: May 27, 2015 Accepted: September 16, 2015

This is an Open Access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution NoDerivs License. (<http://creativecommons.org/licenses/by-nd/4.0>)
If the original work is properly cited and retained without any modification or reproduction, it can be used and re-distributed in any format and medium.

서 론

1. 연구의 필요성

옥살리플라틴(Oxaliplatin [OXL])은 진행성 및 전이성 대장암에 탁월한 효과가 있는 제3세대 유기백금합성물[1]로 주로 3종의 항암제를 복합한 'FOLFOX' (folinic acid, 5-FU, oxaliplatin)와 베바시즈맵(bevacizumab)의 병용요법 형태로 전이성 대장암에서 가장 먼저 사용되고 있다[2]. 최근에는 직장암, 췌장암과 위암에도 기대할 만한 효과[3]를 보이고 있어 점차 사용이 확대되고 있다.

OXL은 대장암 환자의 생존율을 향상시키는 결과를 가져왔으나 대표적인 용량제한 독성으로 말초감각신경병증이 발생하여[4] 용량을 감소시키거나 화학요법을 중단해야하는 상황을 초래하여 임상적 성과에 영향을 준다[2]. 옥살리플라틴 유도 말초신경독성(Oxaliplatin Induced Peripheral Neuropathy [OXLIPN])은 특징적으로 급성과 만성으로 구분할 수 있으며 환자에 따라 취약성에 큰 차이가 있어 초기 증상과 징후를 빠르게 인지하는 것이 장기적인 독성 예방을 위한 OXL 치료에 중요하다[4]. 급성 증상은 주입 직후부터 수분 내에 갑작스럽게 시작되는 말초 또는 구강주위와 인후두의 급성 냉성 무해자극 통증과 저림, 무감각, 찌르는 듯한, 타는 듯한 통증으로 주로 감각이상 징후를 나타낸다[5]. OXL 투여 환자를 대상으로 'National Cancer Institute-Common Toxicity Criteria (NCI-CTC)' 또는 '세계보건기구 기준'을 사용하여 말초신경에 대한 독성 등급을 측정할 결과, 대상자들의 65~98%에서 급성 말초신경독성이 발생하였다[6,7]. 만성 말초신경독성은 OXL 용량이 축적되면서 발생하는데 이는 시스플라틴(cisplatin) 투여에 의한 말초신경염과 유사하게 감각적, 축삭돌기성 신경병증의 형태를 보이며 화학요법 주기 사이에 지속되거나, 주기가 끝난 후에도 증상이 수년간 지속되면서 암 생존자의 일상생활과 삶의 질에 영향을 미친다[8,9].

이처럼 OXL은 다른 화학요법제와 달리 주입 직후부터 급성 신경독성이 발생하는 빈도가 높은 만큼 환자와의 접점에 있는 간호사가 조기에 OXLIPN을 발견하여 관리하는 것이 무엇보다 중요하므로 이를 위해 타당하고 신뢰로운 OXLIPN 사정도구가 필요하다. 일반적으로 화학요법에 의한 말초신경독성을 사정하는 도구로는 신경독성 등급기준, 기능사정 도구, 삶의 질 측정도구와 복합 척도가 사용되고 있는데[10] 신경독성 등급기준은 임상 의사에 의해 가장 많이 사용되는 것으로 사용하기에는 편리하지만 관찰자 간 일치도가 낮아 실제 증상의 범위와 강도를 사정하기에는 부적절하다[11]는 평을 받고 있다. 기능사정 도구는 증상의 강도, 임상에서 구체적인 통증의 양상 또는 증상의 빈도 등을 부분적으로 적용하고 있어 전반적으로 일상생활에 미치는 영향을 사정하는 데 제한점이 있다[12]. OX-

LIPN을 사정하기 위해 의사에 의한 반구조화된 임상면담, NCI-CTC, 구조화된 설문에 의한 환자의 자가보고, 신경전도와 신체사정 방법을 함께 시행하여 비교한 연구 결과, 환자의 단 10%만 의사에 의해 심한 신경독성으로 분류된 반면 면담 및 자가보고 응답에서는 환자의 60%가 신경병증 증상으로 인해 심각한 신체적 제한이 있음을 보고하였다[13]. 이와 같이 의사에 의한 임상사정도구가 환자가 자각하는 증상을 충분히 반영하지 못함에 따라 최근의 OXLIPN 관련 연구에서는 환자의 자가보고를 기반으로 하는 사정도구의 사용이 점차 증가하고 있으며 앞으로는 환자의 자가보고를 기반으로 하는 평가가 보다 안정적이고 정확한 정보를 제공할 수 있을 것으로 기대하고 있다[14-16]. 이처럼 사정 주체와 방법 및 도구에 따라 말초신경독성의 발생 정도가 다르게 측정되고 있으며, OXLIPN 사정도구로 어떤 도구가 표준화된 도구인지에 대해서 합의가 이루어지지 않은 가운데 몇몇 연구들이 화학요법 유도 신경독성 사정도구에 대한 고찰을 통해 도구의 특성, 장점과 단점 등을 기술하고는 있으나[12,17], 이들 도구의 측정 속성에 대한 체계적인 평가는 이루어지지 않았다. 따라서, 본 연구에서는 OXLIPN을 사정하기 위해 사용한 도구는 어떤 것이 있는지 파악하고 측정 속성에 대한 질 평가 지표[18]를 이용하여 이들 도구의 측정 속성에 대한 질을 체계적으로 평가함으로써 임상실무에서 간호사가 사용하기에 가장 적합한 도구 선택에 대한 근거를 마련하고자 한다.

2. 연구 목적

본 연구의 목적은 측정 속성의 질 평가 지표를 이용하여 OXLIPN 사정도구의 측정 속성(내용타당도, 내적일관성, 준거타당도, 구성타당도, 재현성(일치도와 신뢰도), 반응성, 바닥효과 및 천장효과, 해석용이성)을 체계적으로 평가하는 것으로 이를 위한 구체적 목적은 다음과 같다.

첫째, OXLIPN을 확인하기 위하여 사용한 사정도구의 특성(사용자 유형, 척도 유형 및 평가체계, 항암제 특성 반영 유무, 사정 내용)을 확인한다.

둘째, OXLIPN 사정도구의 측정 속성(내용타당도, 내적일관성, 준거타당도, 구성타당도, 재현성(일치도와 신뢰도), 반응성, 바닥효과 및 천장효과, 해석용이성)에 대한 질을 평가한다.

연구 방법

1. 연구 설계

본 연구는 OXLIPN 사정도구의 측정 속성을 체계적으로 평가하

는 방법론적 연구이다.

2. 논문 검색

본 연구의 대상은 학술지에 게재된 논문으로 검색 전자데이터베이스로 PubMed, Cochrane Library, Embase, RISS와 KoreaMed를 사용하였다. 검색 용어는 옥살리플라틴(oxaliplatin), 신경독성(neurotoxicity), 신경병증(neuropathy), 측정(measurement), 사정(assess), 척도(scale), 그리고 도구(tool)로 한글과 영문을 모두 사용하였다. 2002년 1월부터 2012년 10월까지 인간을 대상으로 한 연구 중 영어와 한국어를 사용하고 무료로 원문을 제공하는 논문으로 범위를 제한하였다. 이외에도 참고문헌 목록을 통하여 도구개발 원저에 대한 수기검색도 시행하였다. 그 결과, 데이터베이스를 통해 검색한 예비 논문은 1,504편, 수기로 검색한 논문은 5편으로 총 1,509편이 검색되었다.

3. 대상 논문 선정

검색한 논문의 서지정보를 End Note에 다운로드받아 중복논문을 제거(n=242)한 후 연구자 2인이 독립적으로 초록을 검토하여 선정 기준에 따라 대상 논문을 선정하였다. 논문 선정기준은 OXL을 포함한 화학요법을 받는 환자를 대상으로 신체사정 또는 환자의 자가 보고 형식의 척도가 적용된 신경독성 사정도구를 사용한 논문이다. 신경전도, 근전도검사 등의 생리학적 검사로 신경독성을 평가하거나

환자 면담 내용만을 텍스트로 진술한 논문은 제외하였다. 1차 검토 결과, 선정된 131편의 논문에 사용된 사정도구를 목록화하면서 도구개발 원저 여부를 확인한 결과, 9편이 도구개발 원저에 해당되었고, 15개의 도구에 대해서는 참고문헌을 통한 수기검색으로 원저를 선정하여 분석 대상에 포함하여 총 127편을 분석대상 논문으로 선정하였다(Figure 1).

4. 사정도구의 특성 및 측정 속성 자료추출

최종 분석대상 논문으로부터 Windle 등[19]의 연구를 참고하여 구조화된 양식에 따라 도구를 사용한 논문의 정보(연구제목, 저자, 출판연도), 도구명, 평가목적, 사용자 유형, 평가내용, 평가 대상자 정보, 평가영역 및 문항의 수, 척도 및 채점기준에 관한 자료를 추출하였다. 다음으로 도구의 측정 속성 평가를 위해 동일한 도구를 사용한 논문을 모아 도구별로 분류한 후 9개의 측정 속성(내용타당도, 내적일관성, 준거타당도, 구성타당도, 재현성(일치도와 신뢰도), 반응성, 바닥효과 및 천장효과, 해석용이성)에 해당하는 자료를 추출하였다[18].

5. 측정 속성 분석 방법

도구를 수정·보완하여 사용하더라도 측정 속성에 대한 검증이 되어야 한다는 원칙하에[19] 동일한 도구가 개선, 축소 또는 변형된 경우에도 별도의 도구로 처리하여 분석을 시행하였다. 총 24개의 OX-

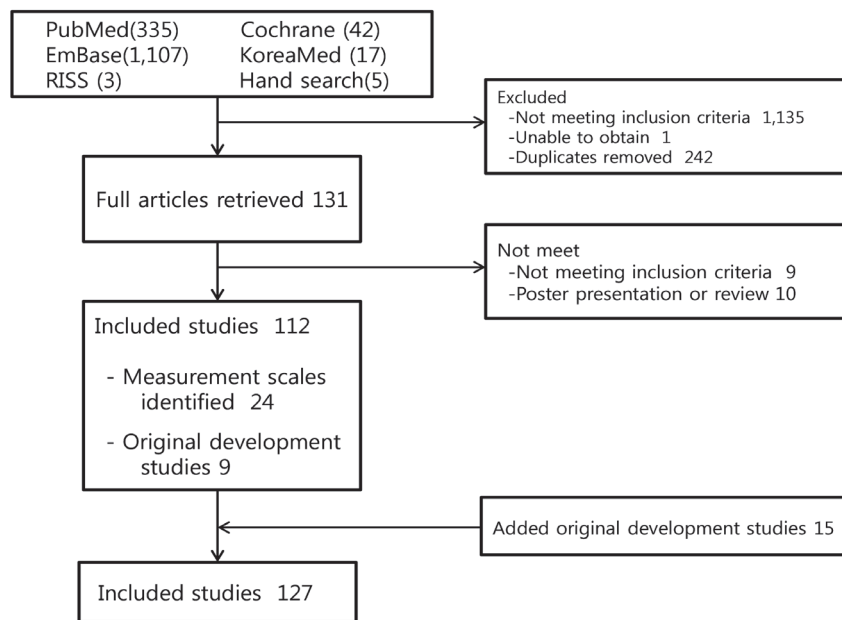


Figure 1. Flow of review process.

LIPN 사정도구에 대한 측정 속성 분석을 위해 도구별로 최소 1편에서부터 최대 36편의 논문으로부터 추출된 자료를 통합하여 평가하였다. 예를 들어 어떤 도구를 사용한 논문이 총 3편인데, 한 편에서는 내용타당도, 구성타당도와 내적일관성을 검증하였고, 다른 한 편에서는 재현성 중 신뢰도를 검증하였고, 또 다른 한 편에서는 구성타당도와 내적일관성을 검증한 경우 이 도구의 측정 속성은 내용타당도, 구성타당도, 내적일관성, 신뢰도를 검증한 것으로 평가하고, 동일한 측정 속성 내에서는 더 높은 배점을 받은 결과를 적용하였다. 평가자 간의 일치성을 확보하기 위하여 대상논문 중 무작위로 동일한 도구를 사용한 두 편의 논문을 선정하여 2인의 연구자가 독립적으로 측정 속성별로 질을 평가한 후 배점 수준을 조정하였고, 본 평가과정에서 의견 일치가 이루어지지 않아 논의가 필요한 부분에 대해서는 연구자 간 총 2회의 토의를 거쳐 최종결과를 결정하였다.

본 연구에서 사용한 측정 속성에 대한 질 평가는 Terwee 등[18]에 의해 개발된 건강 관련 설문도구의 측정 속성에 대한 질 평가지표를 사용하였는데, 이들 측정 속성은 임상 사정도구의 측정 속성 평가[20,21]에 사용한 속성을 모두 반영하고 있어 본 연구에서 임상 사정도구와 환자 자가보고형 사정도구 모두에 적용하는 데 적절한 것으로 판단되었다. Terwee 등[18]은 각각의 측정 속성에 대하여 0점부터 2점까지 점수 부여 기준을 제시하였다. 측정 속성의 정의와 배점 기준을 간략하게 소개하면 다음과 같다. 내용타당도는 측정문항이 측정하고자 하는 개념을 대표하는 정도로 측정의 목적, 목표 대상자, 측정하고자 하는 개념과 문항선정 과정이 명확하게 기술되어 있고 목표 대상자와 전문가가 문항선정 과정에 참여하였을 때 2점을 부여한다[18]. 내적일관성은 상호 관련이 있는 구조 내에서 동일한 구성을 측정하는 문항의 동질성을 의미하며 충분한 표본 수(표본 수의 7배 또는 표본 수 > 100)로 요인분석을 시행하고 크론바흐 알파 계수가 .70~.95일 때 2점을 부여한다[18]. 준거타당도는 황금기준(gold standard)과의 관련성 정도를 의미하며, 황금기준에 대한 설득력이 확보되어 있고, 황금기준과의 상관관계가 .70 이상일 때 2점을 부여한다[18]. 구성타당도는 측정하고자 하는 이론적 구성개념이나 특성을 반영하는 정도로 특정 가설이 설정되어 있고 최소한 결과의 75%는 이 가설을 따르는 것으로 검증되었을 때 2점을 받는다[18]. 재현성은 측정을 반복할 때 유사한 점수를 얻게 되는 정도로 측정오차와 관련된 개념으로 일치도와 신뢰도로 구별할 수 있다. 일치도는 최소주요변화(Minimal Important Change [MIC])가 최저감지변화(Smallest Detectable Change [SDC])보다 작거나 MIC가 일치도 허용치(Limits of Agreement [LOA]) 밖에 위치하거나 일치 정도에 설득력이 있는 경우 2점을 부여한다[18]. 신뢰도는 최소한 50명을 대상으로 급내상관계수(Intraclass Correlation [ICC])나 가중된 카파상관계수(weighted Cohen's Kappa coefficient) 값이 .70 이

상일 때 2점을 부여한다[18]. 반응성은 시간 경과에 따라 임상적 중요성을 감지할 수 있는 민감성 정도로 MIC, SDC, 반응율(Response Ratio [RR]), 반응자 작용특성(Receiver Operating Characteristics [ROC]) 곡선 등을 사용하여 기술하였을 때 2점을 받는다[18]. 바닥 또는 천장효과는 내용타당도에 영향을 주는데, 가장 높거나 낮을 가능성이 있는 점수를 받은 응답자가 15% 이하일 때 2점을 부여한다[18]. 마지막으로 해석용이성은 점수의 임상적 유의성을 말하는 것으로 적어도 네 개의 다른 대상자 그룹(진단명, 질환의 상태, 연령, 성별)의 평균 점수와 표준편차를 제시하는 경우 2점을 부여한다[18].

연구 결과

1. 사정도구의 특성

최종 선정된 127편의 논문에서 사용한 OXLIPN 사정도구는 24개이었다. 사용자 유형에 따라서는 의사(의사로부터 위임받은 간호사 포함)가 환자의 임상적 증상 및 징후를 기반으로 평가하는 것이 가장 많았고(n=14, 58.3%), 등급 등의 서열로 구분하는 척도 유형(n=13, 54.2%)이 많았으며, 항암제의 종류에 관계없이 사용하는 신경독성 사정도구가 14개(58.3%)로 나타났다(Table 1).

127편의 논문에서 OXLIPN 사정도구로 가장 많이 사용한 것은 NCI-CTC로 수정판을 모두 포함할 때 대상 논문의 약 61.4%(n=78)에서 사용하고 있었고, OXL에 특화하여 개발된 사정도구는 대상 논문의 31.5%(n=40)에서 사용하고 있는 것으로 나타났다. 사정 내용으로는 감각 및 운동신경의 이상 징후가 가장 많았고, 일상생활수행능력장애정도와 통증을 사정하는 도구도 있었다. 각 도구의 사정내용과 척도체계 등의 특성은 Table 2에 제시하였다.

2. 측정 속성별 질 평가

측정 속성에 대한 질 평가 결과, 24개 중 16개의 도구(66.7%)가 내용타당도와 해석용이성에 대하여 최소한의 기준만을 충족하는데

Table 1. General Characteristics of Selected Measurements (N=24)

Variables	Categories	n (%)
Mode of completion	Physician (Clinician)	14 (58.33)
	Patient self-report	7 (29.17)
	Composition	3 (12.50)
Type of scale	Grading	13 (54.17)
	Scoring	11 (45.83)
Target population	Common	14 (58.33)
	Oxaliplatin specific	10 (41.67)

Table 2. Characteristics of Measurements for Oxaliplatin Induced Peripheral Neuropathy (N= 127)

Mode of completion	Measurement	Purpose	Contents Domain (n) / Total item (n)	Grade or scoring	Number of studies
Assessment by physician or clinician	Caussanel et al. (1990)	Oxaliplatin specific neurotoxicity scale	Peripheral sensitive neuropathy 1/1	Grade 1 (paresthesias/ hypoesthesias of short duration with complete recovery before the next cycle) to 3 (permanent paresthesias/ hypoesthesias resulting in functional impairment)	5
	DEB-NTC (Shirao et al. 2006)	Oxaliplatin specific neurotoxicity scale	Peripheral sensory neuropathy 1/1	Grade 1 (transient dysesthesia and/or paresthesia lasting less than 7 days) to 3 (proprioceptor impairment inducing functional discomfort in everyday life)	5
	FGS (1978)	For Guillain-Barre syndrome	Evaluate clinical disability and the functional endpoint 1/1	Ranging from 0 (healthy) to 6 (death)	1
	Gamelin et al. (1997)	Oxaliplatin specific neurotoxicity scale	Specific neurotoxicity scale to score the duration and severity of symptoms 1/1	Grade 1 (dysesthesias or paresthesias that completely regressed before the next cycle of therapy) to 3 (dysesthesias or paresthesias causing functional impairment)	6
	Levi et al. (1992)	Oxaliplatin specific neurotoxicity scale	Peripheral paresthesias with intensity and period 1/1	Grade 1 (peripheral paresthesias of moderate intensity, lasting less than 7 days) to 4 (beginning functional impairment)	14
	NCI-CTC	Grading common chemotherapy induced neurotoxicity			
	Version 1 (1983)	A set of definitions for the classification and grading of toxicity	Neurosensory and neuromotor 2/2	Neurosensory: grade 0 (no change) to 3 (severe objective sensory loss or paresthesias that interfere with function) Neuromotor: grade 0 (no change) to 4 (paralysis)	6
	Version 2 (1998)	Revised and expanded including cranial neuropathies	Neuropathy-cranial, sensory and motor 3/3	Neuropathy-cranial: grade 0 (absent) to 4 (life-threatening, disabling) Neuropathy-sensory: grade 0 (normal) to 4 (permanent sensory loss that interferes with function) Neuropathy-motor: grade 0 (normal) to 4 (paralysis)	29
	Version 3 (NCI-CTCAE) (2003)	The cranial neuropathies of each individual nerve were separately scored	Neuropathy-cranial, sensory and motor 3/3	Neuropathy-cranial/ motor /sensory: grade 0 (asymptomatic) to grade 5 (death)	36
	Not presented ^a				7
	NCI-SC (2003)	Oxaliplatin specific neurotoxicity scale	Integrate NCI-CTC v.3 and oxaliplatin specific neurosensory toxicity 1/1	Grade 0 (no symptoms) to 4 (persistent paresthesias/ dysesthesias that were disabling or life-threatening)	2
	NDS (1980)	Evaluation of neurological signs for diabetes	Examines cranial nerves, muscle weakness, reflexes, and sensation 4/35	Scored from 0 (no deficit) to 4 (absence of function/severest deficit) Ranging from 0 being normal to 280 being most severe affected	1
	NSS (1980)	Detection and grading of the severity of neuropathy for diabetes	Autonomic symptoms, muscle weakness or evidence of sensory symptoms 3/18	Score 1 point for presence of a symptom, ranging from 0 being normal to 18 being most severely affected	4
	PNP (2007)	Evaluation of chronic sensory symptoms and a neurologic examination	Sensory symptoms, vibrational sense, strength and deep tendon reflexes 4/4	Scored from 0 (none) to 3 (paresthesia, none, diffuse generalized weakness, all reflexes absent) for each item	1
	Sanofi-synthelabo (2000)	Oxaliplatin specific neurotoxicity scale	Acute cold induced neuropathy and delayed sensory neuropathy with functional impairment 1/1	Grade 0 (none) to 3 (permanent functional impairment)	1

Table 2. Characteristics of Measurements for Oxaliplatin Induced Peripheral Neuropathy (Continued) (N = 127)

Mode of completion	Measurement	Purpose	Contents Domain (n) / Total item (n)	Grade or scoring	Number of studies
Assessment by physician or clinician	WHO scale (1979)	Standardised approaches to treatment-related toxicity	Paraesthesias / deep tendon reflexes / motor loss 2/2	Neuropathy-motor: grade 0 (normal) to 4 (paralysis) Neuropathy-sensor: grade 0 (normal) to 3 (intolerable paraesthesias)	13
Patient self-report	Argyriou et al. (2012)	Oxaliplatin specific neurotoxicity scale	The frequency of the most common hyperexcitability symptoms 1/11	Yes or no on the symptoms: the severity of acute OXA-IPN was scored based on the sum number of symptoms	1
	CIPNAT (2011)	To measure chemotherapy-induced peripheral neuropathy	Symptom experience Interference with activities 2/50	Symptom experience items (36 items): range of scores 0~279 - Presence of symptoms: yes (1) or no (0) - Severity/ distress/ frequency of symptoms: from 0 to 10 to each item Interference items (14 items): from 0 to 10 to each item, range of scores 0~140	3
	EORTC-QLQ-CIPN-20 (2005)	To detect patients' experience of symptoms and functional limitations	Sensory, motor, autonomic 3/20	From 1 (not at all) to 4 (very much)	3
	FACT/GOG-Ntx-12 (2006)	Oxaliplatin specific neurotoxicity scale: the severity and impact of various symptoms on patients' lives	Sensory, motor, auditory, and cold-induced neuropathy 4/12	Scored from 0 (not at all) to 4 (very much) to each item, ranged from 48, with higher scores indicating more toxicity	3
	NPSI (2004)	Self-questionnaire for the assessment of the different symptoms of neuropathic pain	10 descriptors of the different symptoms 2 items for assessing the duration of spontaneous ongoing and paroxysmal pain 2/12	11~point (0-10) numerical scale Total intensity score can be calculated as the sum of the scores of the 10 descriptors	1
	OANQ (Leonard et al. 2005)	Oxaliplatin specific neurotoxicity scale	Characterizes the incidence and type of neurotoxicity symptoms and how long they lasted on upper extremities, lower extremities, and face/mouth 3/29	The severity of the symptom: grade 1 (hardly any) to 5 (very much) Affect daily activities: grade 1 (hardly bothered at all) to 5 (extremely bothered)	2
	PNQ for oxaliplatin (2006)	Oxaliplatin specific neurotoxicity scale: to identify the incidence and severity of sensory and motor disturbances	Two items to identify the incidence and severity of sensory and motor disturbances 1/2	Graded from A (no neuropathy) to E (severe neuropathy) for each item Corresponding to the absence (grade ≤ C) or presence (grade ≥ D) of symptoms that interfere with activities of daily living	1
Composition	TNS (1994)	To assess subjective and objective aspects of peripheral nerve function	The presence, severity, and location of several physical findings 3/11	Scored on a 0 to 4 for each item Total scores range from 0 to 44 and higher total scores correlate with more severe neuropathy	1
	TNSc (2006)	Clinical version of TNS	Based only on the clinical evaluation of symptoms and signs 2/7	Total scores range from 0 to 28	4
	TNSr (2002)	Reduced version of TNS	Without the quantitative sensory testing 3/9	Total scores range from 0 to 36	2
Total*					152

*If two or more of the measurements is used in one study, marked dually; †Not addressed the version used;
DEB-NTC=Neurotoxicity Criteria of Debiopharm; FGS=Functional Grading Scale; NCI-CTC=National Cancer Institute-Common Toxicity Criteria; NCI-CTCAE=National Cancer Institute-Common Toxicity Criteria Adverse Effect; NCI-SC=National Cancer Institute-Sanofi Criteria; NDS=Neurological Disability Score; NSS=Neuropathy Symptom Score; PNP=Peripheral neuropathy; WHO=World Health Organization; CIPNAT=Chemotherapy-induced Peripheral Neuropathy Assessment Tool; EORTC-QLQ-CIPN-20=European Organisation of Research and Treatment of Cancer-Quality of Life-chemotherapy induced peripheral neuropathy-20; FACT/GOG-Ntx-12=Functional Assessment of Cancer Therapy/Gynaecologic Oncology Group-neurotoxicity-12; NPSI=Neuropathic Pain Symptom Inventory; OANQ=Oxaliplatin-associated Neuropathy Questionnaire; PNQ=Patient Neurotoxicity Questionnaire; TNS=Total Neuropathy Score; TNSc=Total Neuropathy Score Clinical version; TNSr=Total Neuropathy Score Reduced version.

그쳤고, 한 가지 이상의 속성에서 2점을 받은 도구는 5개에 불과한 것으로 나타났다(Table 3).

1) 내용타당도

내용타당도는 모든 도구에서 제시하고 있었다. 그러나 3개 도구에서만 2점을 받았고, 나머지 도구에서는 대상자와 측정 목적은 비교적 명확하나 내용선택 과정에 대한 기술이 부족하여 1점을 받았다.

2) 내적일관성

내적일관성은 6개 도구에서 제시하였는데, Neuropathic Pain Symptom Inventory (NPSI)는 크론바흐 알파계수와 요인분석 결과를 모두 제시하여 2점을 받았다. Patient Neurotoxicity Questionnaire (PNQ)는 일부 하위 문항 간에 상관관계가 있는 것만 제시하

였고, 나머지 4개 도구는 하위영역별 알파계수는 제시하지 않고 전체 알파계수만 제시하여 1점을 받았다.

3) 준거타당도

준거타당도를 검증한 도구는 5개로 Functional Assessment of Cancer Therapy/Gynaecologic Oncology Group-neurotoxicity-12 (FACT/GOG-Ntx-12)는 신경전도검사와 상관관계가 있음을 제시하여 2점을 받았다. NPSI는 통증유발 관련 3개 문항의 응답과 임상 검사에 의한 통증자극과의 일치 정도를 Spearman's 순위상관계수로 제시하였고($\rho = .70, .66$ and $.73$), Total Neuropathy Score (TNS), Total Neuropathy Score reduced (TNSr)와 Total Neuropathy Score clinical (TNSc)는 NCI-CTC 2.0 version과 Ajani 등 [22]이 개발한 도구와의 상관관계를 제시하였으나, 순위상관계수가

Table 3. Summary of the Quality Assessment of the Oxaliplatin Induced Peripheral Neuropathy Measurements

Measurement	Content validity	Internal consistency	Criterion validity	Construct validity	Reproducibility		Responsive-ness	Floor/ceiling effect	Interpretability
					Agreement	Reliability			
Caussanel et al.	? (1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	? (1)
DEB-NTC	? (1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	? (1)
FGS	? (1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	? (1)
Gamelin et al.	? (1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	? (1)
Levi et al.	? (1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	? (1)
NCI-CTC version 1	? (1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	? (1)
NCI-CTC version 2	? (1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	? (1)
NCI-CTC version 3	? (1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	? (1)
NCI-SC	? (1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	? (1)
NDS	? (1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	? (1)
NSS	? (1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	? (1)
PNP	? (1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	? (1)
Sanofi-synthelabo	? (1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	? (1)
WHO scale	? (1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	? (1)
Argyriou et al.	? (1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	? (1)
CIPNAT	+ (2)	? (1)	0 (0)	+ (2)	0 (0)	? (1)	0 (0)	0 (0)	? (1)
EORTC-QLQ-CIPN-20	+ (2)	? (1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	? (1)
FACT/GOG-Ntx-12	? (1)	+ (2)	? (1)	+ (2)	0 (0)	0 (0)	? (1)	0 (0)	? (1)
NPSI	+ (2)	+ (2)	? (1)	+ (2)	0 (0)	+ (2)	? (1)	0 (0)	? (1)
OANQ	? (1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	? (1)
PNQ for oxaliplatin	? (1)	? (1)	0 (0)	? (1)	0 (0)	0 (0)	? (1)	0 (0)	? (1)
TNS	? (1)	0 (0)	0 (0)	? (1)	0 (0)	0 (0)	? (1)	0 (0)	? (1)
TNSc	? (1)	0 (0)	0 (0)	? (1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	? (1)
TNSr	? (1)	0 (0)	0 (0)	? (1)	0 (0)	? (1)	0 (0)	0 (0)	? (1)

DEB-NTC=Neurotoxicity Criteria of Debiopharm; FGS=Functional Grading Scale; NCI-CTC=National Cancer Institute-Common Toxicity Criteria; NCI-CTCAE=National Cancer Institute-Common Toxicity Criteria Adverse Effect; NCI-SC=National Cancer Institute-Sanofi Criteria; NDS=Neurological Disability Score; NSS=Neuropathy Symptom Score; PNP=Peripheral neuropathy; WHO=World Health Organization; CIPNAT=Chemotherapy-induced Peripheral Neuropathy Assessment Tool; EORTC-QLQ-CIPN-20=European Organisation of Research and Treatment of Cancer-Quality of Life-chemotherapy induced peripheral neuropathy-20; FACT/GOG-Ntx-12=Functional Assessment of Cancer Therapy/Gynaecologic Oncology Group-neurotoxicity-12; NPSI=Neuropathic Pain Symptom Inventory; OANQ=Oxaliplatin-associated Neuropathy Questionnaire; PNQ=Patient Neurotoxicity Questionnaire; TNS=Total Neuropathy Score; TNSc=Total Neuropathy Score Clinical version; TNSr=Total Neuropathy Score Reduced version.

.70 이하로 각각 1점을 받았다.

논 의

4) 구성타당도

구성타당도는 4개 도구에서 제시하였는데 FACT/GOG-Ntx-12, Chemotherapy-induced Peripheral Neuropathy Assessment Tool (CIPNAT)와 NPSI가 2점을 받았다. FACT/GOG-Ntx-12는 화학요법 경험이 없는 사람과 화학요법에 의해 말초신경독성이 있는 대상자의 점수에 유의한 차이가 있음을 제시하였고, CIPNAT는 FACT/GOG-Ntx와 유의미한 수렴타당도와 신경병증 위험이 높은 환자와 낮은 환자를 대상으로 하여 유의미한 판별타당성을 제시하였다. NPSI는 통증강도척도와외의 수렴타당도를, 불안과 우울 사정도구와의 판별타당도를 제시하였다. PNQ는 신경독성이 있는 항암제를 투여 받은 사람과 신경독성이 없는 항암제를 투여 받은 사람을 비교한 결과, 도구의 민감성과 반응성이 있다고 기술은 하였으나 정확한 방법과 결과를 제시하지 않아 1점을 받았다.

5) 재현성 일치도와 신뢰도

재현성 중 일치도에 관해서는 어떤 도구에서도 제시하지 않았고, 신뢰도는 3개 도구에서 제시하였는데 NPSI는 ICC가 매우 높게 나타나(>.90) 2점을 받았고, CIPNAT는 30명의 환자를 대상으로 재검사를 실시한 결과($r=.93$)만 제시하였고, TNSr은 측정자 간의 일치정도를 퍼센트로 제시하여 1점을 받았다.

6) 반응성

반응성은 5개 도구에서 검증되었다. PNQ는 치료주기가 지속될수록 하위영역의 점수가 유의하게 증가함을 제시함으로써 시간의 경과에 따라 임상적 변화를 반영하는 능력이 우수한 도구임을 검증하였다. NPSI도 두 번째 요법에서 총점수의 변화가 유의하게 나타나 2점으로 평가되었다. FACT/GOG-Ntx-12, TNS와 TNSc는 반응성이 높게 나타났다고 진술하고는 있으나 정확한 분석 방법과 결과가 제시되지 않아 1점으로 평가되었다.

7) 바닥 또는 천장 효과

바닥 또는 천장 효과는 모든 연구에서 기술하지 않았다.

8) 해석용이성

선정된 모든 논문에서 분포 또는 평균과 표준편차를 언급하고는 있었으나, 평가지표에서 제시한 4개의 다른 대상자 그룹(진단명, 질환의 상태, 연령, 성별)을 대상으로 충분히 검증되지 않았거나 대상자 그룹이 불분명하게 기술되어 있고, 표본의 크기($n<50$)가 크지 않아 모든 연구에서 1점으로 평가되었다.

1. 사정도구의 특성

본 연구는 총 127편의 논문을 대상으로 OXLIPN를 사정하는 데 사용한 도구의 특성을 파악하고 측정 속성을 체계적으로 평가하기 위하여 시도되었다. 총 24종의 도구가 확인되었는데, 이 중 의사가 환자의 임상적 징후와 증상을 기반으로 신경학적 사정을 수행하는 도구가 14종으로 가장 많았다. 징후는 어떤 질병의 객관적인 증거로 의사가 보고자 하는 소견이고, 증상은 환자가 호소하는 소견임을 고려할 때 이들 도구는 표면적으로는 객관적이고 주관적인 측면을 모두 포함하고 있는 것처럼 보인다. 그러나 이들 도구에서 등급 분류의 요소로 많이 사용되는 심부건반사, 감각양상 및 운동 기능 등의 검진은 환자의 협조여부에 따라 결과가 달라질 수 있기 때문에 객관성에 제한점이 있다. 또한 의사 중심의 사정도구는 증상의 강도에 대한 의사의 결과가 환자의 보고보다 항상 낮게 평가되는 경향이 있으며[14], 검사자 간에도 현저하게 다른 결과를 보고하는 것으로 나타나[15] 신중하게 사용되어야 할 것으로 사료된다. 현재 미국 국립암협회를 중심으로 암 환자를 대상으로 하는 연구에서 자가보고에 의한 평가의 중요성이 부각되고 있으므로[16] 간호사가 용이하게 사용할 수 있는 환자 자가보고형 측정도구에 대한 검증과 사용에 더욱 관심을 기울일 필요가 있다. 본 연구의 분석 대상 논문에서 OXLIPN을 사정한 사람은 거의 의사였는데, 이는 신경학적 검사를 수반하기 때문으로 볼 수도 있겠으나, 지금까지 간호사가 환자의 OXLIPN 증상과 징후 변화에 대하여 민감하게 주의를 기울이지 않은 것은 아닌지 성찰이 필요하다. 또한 직접간호 제공자로서 간호사는 투약에 대한 증상과 징후변화를 확인해야 할 책무가 있음을 생각할 때 간호사의 신체사정 능력을 향상시키기 위한 노력이 요구된다.

사정도구의 척도는 등급 유형과 점수 유형으로 나타났다. 등급은 주로 정상(무증상), 경미한 증상, 중간 정도, 현저한 증상 또는 기능 이상 등의 용어로 구분하고 있었다. NCI-CTC와 세계보건기구 기준은 감각과 운동(기능포함) 영역을 강도에 따라 등급을 구분하였고, NCI-Sanofi Criteria (NCI-SC)는 감각, 일상생활수준에 영향을 미치는 기능 또는 통증이 지속되는 기간에 따라 등급을 구분하였으며 Functional Grading Scale (FGS)는 기동성에 초점을 둔 기능수준을 등급으로 구분하였다. 이처럼 같은 등급척도라고 해도 사정 내용과 수준이 다르고, 하나의 등급에 징후와 증상이 혼합되어 있어 결과를 해석하는 데 어려움이 있다. 또한 등급 간의 간격이 커서 OXLIPN의 미세한 변화를 감별하기에는 적절하지 않다. 이러한 문제는 임상에서 화학요법에 의한 말초신경독성의 발생률을 현저하게 덜 보고하는 경향을 초래[23]하므로, 도구개발 시 척도 유형이 도구

의 측정 속성에 미치는 영향을 반드시 고려하여야 한다. 이에 비해 점수유형은 감각, 기능, 근육의 강도, 통증 등을 구분하여 증상의 유(1점), 무(0점)로 사정하거나 증상의 강도를 점수화하여 점수가 높을수록 증상이 심한 것으로 해석함으로써 좀 더 구체적이고 객관적인 사정이 가능하며 의미전달이 명확한 장점이 있다. 따라서, 임상에서 대상자 및 의료인 간의 의사소통 측면을 고려할 때 점수로 결과를 제시하는 도구가 더 실용적일 것으로 사료된다.

OXLIPN를 사정하기 위해 특별히 개발된 도구는 10종(41.7%)으로 Lévi 등[24]이 개발한 도구를 제외하고는 대부분 사용 횟수가 5회 이하이고, 이들 도구를 사용한 논문은 40편(31.5%)에 불과하여 OXLIPN 사정에 특정한 도구가 아직은 임상에서 널리 사용되고 있지 않음을 알 수 있다. 그러나 OXLIPN 사정을 목적으로 개발된 도구는 가장 널리 사용되고 있는 NCI-CTC보다 증상 진행을 더 잘 감별할 수 있음[25]을 고려할 때 간호실무에서 OXLIPN 사정에 특정한 도구를 적용하는 것이 더 적절하겠다.

사정 내용을 살펴보면 먼저 말초신경(감각과 운동기능) 이상은 FGS와 NPSI를 제외한 모든 도구에서 포함하고 있었고, 일상생활수준은 NCI-CTC (version 2 이상), NCI-SC, Oxaliplatin-associated Neuropathy Questionnaire와 PNQ 4개 도구에서 포함하고 있었다. 감각계 증상이 심할 때 환자들은 일반적으로 걷기, 옷의 단추 채우기, 글씨 쓰기 등이 힘들다고 표현하고, 일상생활수준 장애 정도는 항암제의 변경 및 중단을 결정하는 데 있어 중요한 요인[24]이 되기 때문에 신경독성을 평가할 때 일상생활수준을 포함한 기능 수준 평가가 포함된 도구를 사용할 것을 권장한다. 통증은 NPSI, NCI-SC, Neuropathy Symptom Score (NSS), FACT/GOG-Ntx-12, PNQ for oxaliplatin, 그리고 European Organisation of Research and Treatment of Cancer-Quality of Life-chemotherapy induced peripheral neuropathy-20 (EORTC-QLQ-CIPN-20)의 6개 도구에 포함되어 있었다. 환자들은 감각 이상, 특히 통증 수준의 심한 감각 이상을 말로 잘 표현하지 못할 뿐만 아니라, 생명에 영향을 주는 주요 사항이 아니면 증상을 잘 보고하지 않는 경향이 있다[26]. 따라서, 종양 환자를 담당하는 간호사는 OXLIPN과 관련한 간호사정 시 신경병성 감각 이상의 속성을 명확하게 인지하고 있어야 하며, 통증을 포함한 감각이상의 특성이 구체적이고 명확하게 반영된 도구를 활용할 것을 제안한다. 화학요법에 의한 신경독성이 장기화될 경우 이러한 신체적 증상으로 야기되는 심리사회적 문제로 인해 환자의 삶의 질에 심각한 손상을 초래할 수 있다[4]. 따라서, 삶의 질 측면 또한 간호사정에 포함하는 것이 만성적인 OXLIPN의 신체적, 심리적 측면을 모두 평가할 수 있는 도구라 하겠다. EORTC-QLQ-CIPN-20는 개발 당시에는 삶의 질 측면을 반영하고자 시도하였으나 최종적으로 삶의 질 관련 이슈가 평가요소로 포함되지 못하여

[27] 현재 OXLIPN으로 인한 대상자의 삶의 질을 측정하는 도구는 없으므로 추후 이 영역의 도구개발을 제안한다.

2. 측정 속성의 질

총 24개의 도구에 대하여 9개의 측정 속성의 질을 평가한 결과, 모든 도구에서 측정 속성과 관련한 몇 가지 정보가 누락되어 있었다. NPSI가 가장 많은 측정 속성을 검증한 것으로 나타났고, NCI-CTC (모든 수정판 포함)를 포함한 총 16종의 도구는 내용타당도와 해석용이성에서만 부분적으로 검증 결과를 제시하였고 나머지 속성에 대해서는 전혀 기술되어 있지 않아 측정도구로서 타당도와 신뢰도를 충분히 검증하지 못한 채 사용되고 있는 도구들이 대부분임을 알 수 있다. 일부 논문에서는 기존 도구가 황금기준이라는 검증이 부족함에도 불구하고 새로 개발한 도구와 기존 도구의 비교만으로 준거타당도를 제시한 경우도 있었는데, 이는 측정 속성에 대한 개념과 이를 검증하는 방법에 대한 이해가 부족함을 보여주는 것이라 하겠다. 측정 속성별로 살펴보면 다음과 같다.

본 연구에서 모든 도구가 내용타당도에 관하여 기술하고는 있으나 CIPNAT, NPSI, EORTC-QLQ-CIPN-20을 제외한 나머지 도구는 설명이 부분적이거나, 타당도 점수 등의 근거를 제시하지 않았다. 특히, 문항을 구성하는 과정에서 측정대상이 되는 환자 집단을 대상으로 인터뷰 등을 통하여 도구의 문항 구성이 이루어졌음을 보고한 도구는 CIPNAT와 EORTC-QLQ-CIPN-20뿐이었다. 국내 도구개발연구에서도 38.2~74.6%에서 내용타당도를 검증하였으나 대부분 Content Validity Index (CVI)만을 분석하였고, 전문가 집단 구성원이 적어서 충분한 검증이 이루어졌는지 의문스럽다고 한 것[28]을 고려할 때 추후 OXLIPN 사정도구를 적용할 때에는 목적으로 하는 대상자 그룹과 충분한 수의 전문가를 선정하되 전문가의 구성에 대해서도 명확한 기준을 구체적으로 제시하고 이에 따라 선정할 필요가 있다. CVI 분석에서도 다양한 방법을 사용하도록 하고 내용타당도 비율, 안면타당도 및 요인분석을 통해 내용타당도의 질을 검증한 후 사용하여야겠다.

6개 도구에서 내적일관성 검증 결과로 크론바흐 알파 계수를 제시하였는데, 이는 국내 간호학 논문분석[28] 결과와 유사하다. 이는 그동안 간호학에서 많은 연구자들이 도구를 개발할 때 통계적 방법에만 초점을 두어 온 결과로 생각된다. 그러나 통계적 방법보다 더 중요한 것은 도구의 구성 설계임을 인식하고 추후 도구개발 및 검증 과정에서는 측정하고자 하는 개념이 명확한지, 도구를 구성하는 항목은 우수한지, 어떤 항목을 포함하고 또는 삭제하였는지 등의 정보를 요인분석과 함께 제시[18,29]하여야 할 것이다. 따라서, 국내에서 개발된 OXLIPN 사정도구가 없는 현 시점에서 임상에서 번안도

구를 사용하고자 할 때에는 원도구의 내적일관성 검증 결과를 확인하고 요인분석과 크론바흐 알파 계수를 통하여 신뢰성을 저해하는 항목을 측정도구에서 제외시키거나 수정함으로써 각 항목들의 내적 일관성을 높인 후 사용해야 할 것이다.

현재 OXLIPN 사정도구의 황금기준은 없기 때문에 많은 연구에서 준거타당도를 제시하지 못하였는데, 이런 경우에는 수렴타당도 또는 판별타당도 등으로 구성타당도를 제시하는 것이 적절하다. 또한 국외에서 황금기준이라 하더라도 국내 대상자를 대상으로 신뢰도와 타당도가 충분히 검증된 도구임을 확인한 후에 사용할 것을 제안[28]하고 있는 만큼 단지 많이 사용해 온 도구이기 때문에 황금기준으로 수용하기보다는 타당도와 신뢰도 등 측정 속성이 충분히 검증된 도구를 선택하고 국내 임상연구를 통해 엄격한 도구 검증을 통해 황금기준으로 발전시켜나가야 할 것이다.

구성타당도는 4개 도구에서 제시하고 있었는데, 3개 도구에서 수렴타당도 또는 판별타당도를 검증하였다. 가설검정의 목적으로는 탐색적 요인분석보다 확인적 요인분석이 더 적절한 방법이며, 이외에도 집단비교법(known groups validity)과 수렴타당도와 변별타당도를 동시에 확인할 수 있는 다특성-다방법 행렬(multitrait-multimethod matrix)을 이용할 수 있다.

본 연구에서 선정된 도구 중 어떤 도구에서도 일치도 검증은 이루어지지 않았다. 국외의 연구에서도 일치도에 대해서는 많은 연구자들이 분석 방법이나 계산 방법을 잘 알지 못하고 있는 것으로 나타났다[18] 이에 대한 개념과 분석 방법을 습득하여 중재 효과를 측정하는 도구개발 연구 시 반드시 검증되어야 할 것이다. 신뢰도 검증에서는 NPSI는 ICC를, CIPNAT는 스피어만 상관계수를, 그리고 TNSr은 측정자 간 일치 비율을 퍼센트로 제시하였다. 국내의 도구의 신뢰도 분석 방법을 살펴보면 피어슨 상관계수 또는 스피어만 상관계수를 사용하거나 일치하는 정도를 퍼센트를 사용하여 제시하고 있는 경우가 많은데[28], 이는 체계적 오차가 고려되지 않고 우연에 의한 일치도를 보정하지 못하기 때문에 적절하지 않은 방법[18]이므로 판별을 목적으로 하는 도구의 검증시에는 검사-재검사 신뢰도 또는 ICC를 검증할 것을 권장한다.

본 연구에서 4개의 도구에서 반응성이 검증되었지만, 효과크기만을 제시하거나 분석 방법과 과정이 명확하게 제시되지 않았다. 반응성은 시간 경과에 따라 임상적으로 중요한 변화를 가늠할 수 있는 것으로 장기적 타당도를 의미한다고 볼 수 있다. 구성타당도와 유사하게 측정값의 변화 간의 상관관계 또는 '알려진' 집단 사이의 차이의 변화를 예상하는 등의 가설검정을 통해 분석한다. 다양한 반응성 분석 방법이 있는데, 거야트 반응성 비(Guyatt's responsiveness ratio) 또는 ROC 곡선의 아래 부분 면적을 구하는 것을 적절한 방법으로 권장하고 있다[18]. OXL 투여에 따른 작은 변화라도 감지할

수 있기 위해서는 반응성이 높은 측정도구를 사용하는 것이 무엇보다도 중요하므로 변화정도를 민감하게 측정할 수 있는 분석 방법을 선택하고 반응성을 확인하는 노력이 필요하다.

본 연구 결과, 바닥 또는 천장효과를 분석한 도구는 전혀 없었다. 바닥 또는 천장 효과는 척도의 정확성을 희석함으로써 내용타당도에 영향을 준다[18]. 특히, 본 연구의 도구 중 등급척도를 사용하는 도구들은 대부분 정상부터 마비(또는 사망)간의 등급 격차가 크고 지표가 구체적이지 않아 대상자의 상태를 민감하게 반영할 수 없는 경우에 바닥효과 또는 천장효과가 나타날 가능성이 많다. 중재효과 측정을 목적으로 하는 도구인 경우에는 유의미한 변화를 반영할 수 있기 위해서는 바닥 또는 천장 효과가 나타나지 않도록 척도의 상한선과 하한선에 관한 포괄적 정보 수집을 통해 측정 도구에 의해 측정결과가 제한되지 않도록 조정할 필요가 있다.

마지막으로 해석용이성 검증으로 모든 도구에서 대상자의 등급 분포 또는 평균과 표준편차를 제시하고 있으나, 방법적인 측면과 대상자의 수가 분석 결과를 높이 평가할 수 있는 수준이 아니었다. 임상에서 측정값과 그 변화가 의미하는 바를 정확하게 인식하기 위해서는 해석용이성이 반드시 검증되어야 할 것이다. 최근에 개발된 측정 속성 평가체계인 COnsensus-based Standards for the Selection of Health Measurement Instruments (COSMIN)은 해석용이성을 확보하기 위해 결측값이 있었는지, 있다면 결측값을 어떻게 처리하였는지에 대해서도 기술하도록 권장[29]하고 있는 점도 고려해야 할 것이다.

본 연구에서 사용한 측정 속성 평가 결과, 각 측정 속성의 평가점수를 합산하지 않았는데 이는 각각의 측정 속성의 중요도 정도가 같지 않기 때문에 합산한 점수는 의미가 없기 때문이다. Terwee 등 [18]은 측정 속성 중 가장 중요한 것은 내용타당도이며 나머지 속성들은 판별 목적일 때는 신뢰도를, 효과 평가 목적일 경우에는 일치도를 중요하게 반영하여야 한다고 하였다. 이에 기반할 때 본 연구 결과, NPSI, CIPNAT와 FACT/GOG-Ntx-12가 현 시점에서는 권장할 만한 측정도구이다. 그러나 NPSI는 통증에 초점을 맞추고 있고 CIPNAT와 FACT/GOG-Ntx-12는 증상과 기능을 포함하고 있으며 도구별로 검증되지 않은 측정 속성이 있으므로 한 가지 도구만 사용하기에는 충분하지 않을 것으로 사료된다. 특히, 이 도구들은 모두 국외에서 개발된 도구이므로 우리나라 간호 실무에서 이들 도구를 유용하게 사용하기 위해서는 도구의 번안과 수정과정에서 내용타당도, 내적 일관성, 일치도, 반응성 등의 측정 속성을 중심으로 검증과정을 거쳐야 할 것이다. 또한 측정도구 개발 및 평가에 관한 연구보고서 작성 시 내용 및 방법을 구체적으로 기술하여 보고의 질을 향상시킴으로써 측정도구의 체계적인 검토가 근거기반 도구 선택의 중요한 수단이 될 수 있기를 기대한다.

결론

본 연구에서는 24개의 OXLIPN 사정도구를 사용한 127편의 논문을 검토하여 도구의 특성과 측정 속성을 체계적으로 평가하였다. OXLIPN의 특징을 고려하여 개발된 도구보다 일반적으로 함암제를 투여 받는 환자의 신경독성을 측정하는 도구를 더 많이 사용하고 있었고, 환자의 자가보고 보다 의료인이 평가하는 도구가 많이 사용되고 있었다. 측정 속성에 대한 질 평가 결과, 내용타당도와 해석용이성은 모든 도구에서 검증되었으나, 표본 크기나 분석 방법 측면에서 부족한 부분이 있었다. 다음으로 검증 빈도가 높은 측정 속성은 내적일관성, 준거타당도, 구성타당도의 순으로 나타났으며, 재현성 중 일치도와 바닥 또는 천장 효과에 대한 검증이 이루어진 논문은 한 편도 없었다.

측정 속성을 종합적으로 평가한 결과, OXL을 투여 받는 대상자에 특정하여 말초신경증상과 일상생활수준을 포함하는 기능사정도구로 환자의 관점을 포함하는 도구가 간호 실무에서 OXLIPN 사정에 유용하게 사용될 수 있음을 확인하였다. 따라서, 새로운 도구를 개발하기보다는 현재까지 사용되고 있는 도구에 대한 측정 속성 평가 결과에 기반하여 NPSI, FACT/GOG-Ntx-12, CIPNAT 등을 병용하여 도구검증 자료를 축적해 나가면서 이를 통합·수정함으로써 표준화된 도구로 발전시켜 나가는 것이 효율적인 방법이 될 수 있겠다. 또한 급성기의 신체기능적 측면에 민감한 사정도구와 만성적 징후로 인한 심리적 측면까지 포함한 사정도구 등 예방과 치료 단계에서 타당한 도구를 구분하여 개발하는 것도 고려할 만하다. 본 연구 결과를 기반으로 측정 속성이 우수한 OXLIPN 도구를 발전시킴으로써 추후 효과적인 OXLIPN 중재 연구를 촉진할 수 있을 것으로 기대한다.

CONFLICTS OF INTEREST

The authors declared no conflict of interest.

REFERENCES

1. B couarn Y, Agostini C, Trufflandier N, Boulanger V. Oxaliplatin: Available data in non-colorectal gastrointestinal malignancies. *Critical Reviews in Oncology/Hematology*. 2001;40(3):265-272. [http://dx.doi.org/10.1016/S1040-8428\(01\)00169-X](http://dx.doi.org/10.1016/S1040-8428(01)00169-X)
2. Otsu S, Hirashima Y, Nishikawa K, Sakashita H, Morinaga R, Watanabe K, et al. Neurological toxicity in metastatic colorectal cancer patients treated with modified FOLFOX6 plus bevacizumab. *Japanese Clinical Medicine*. 2014;5:19-23.

<http://dx.doi.org/10.4137/jcm.s15553>

3. Kim GP, Erlichman C. Oxaliplatin in the treatment of colorectal cancer. *Expert Opinion on Drug Metabolism & Toxicology*. 2007; 3(2):281-294. <http://dx.doi.org/10.1517/17425255.3.2.281>
4. Zedan AH, Hansen TF, Fex Svenningsen A, Vilholm OJ. Oxaliplatin-induced neuropathy in colorectal cancer: Many questions with few answers. *Clinical Colorectal Cancer*. 2014;13(2):73-80. <http://dx.doi.org/10.1016/j.clcc.2013.11.004>
5. Leonard GD, Wright MA, Quinn MG, Fioravanti S, Harold N, Schuler B, et al. Survey of oxaliplatin-associated neurotoxicity using an interview-based questionnaire in patients with metastatic colorectal cancer. *BMC Cancer*. 2005;5:116. <http://dx.doi.org/10.1186/1471-2407-5-116>
6. Kemeny N, Garay CA, Gurtler J, Hochster H, Kennedy P, Benson A, et al. Randomized multicenter phase II trial of bolus plus intravenous fluorouracil/leucovorin compared with fluorouracil/leucovorin plus oxaliplatin as third-line treatment of patients with advanced colorectal cancer. *Journal of Clinical Oncology*. 2004;22(23):4753-4761. <http://dx.doi.org/10.1200/jco.2004.03.119>
7. de Gramont A, Figuer A, Seymour M, Homerin M, Hmissi A, Cassidy J, et al. Leucovorin and fluorouracil with or without oxaliplatin as first-line treatment in advanced colorectal cancer. *Journal of Clinical Oncology*. 2000;18(16):2938-2947.
8. Hoff PM, Saad ED, Costa F, Coutinho AK, Caponero R, Prolla G, et al. Literature review and practical aspects on the management of oxaliplatin-associated toxicity. *Clinical Colorectal Cancer*. 2012; 11(2):93-100. <http://dx.doi.org/10.1016/j.clcc.2011.10.004>
9. Loprinzi CL, Qin R, Dakhil SR, Fehrenbacher L, Flynn KA, Atherton P, et al. Phase III randomized, placebo-controlled, double-blind study of intravenous calcium and magnesium to prevent oxaliplatin-induced sensory neurotoxicity (N08CB/Alliance). *Journal of Clinical Oncology*. 2014;32(10):997-1005. <http://dx.doi.org/10.1200/jco.2013.52.0536>
10. Cavaletti G, Bogliun G, Marzorati L, Zincone A, Piatti M, Colombo N, et al. Grading of chemotherapy-induced peripheral neurotoxicity using the total neuropathy scale. *Neurology*. 2003;61(9):1297-1300. <http://dx.doi.org/10.1212/01.WNL.0000092015.03923.19>
11. Postma TJ, Heimans JJ, Muller MJ, Ossenkoppele GJ, Vermorken JB, Aaronson NK. Pitfalls in grading severity of chemotherapy-induced peripheral neuropathy. *Annals of Oncology*. 1998;9(7):739-744.
12. Toftagen CS, McMillan SC, Kip KE. Development and psychometric evaluation of the chemotherapy-induced peripheral neuropathy assessment tool. *Cancer Nursing*. 2011;34(4):E10-E20. <http://dx.doi.org/10.1097/NCC.0b013e31820251de>
13. Bennett BK, Park SB, Lin CS, Friedlander ML, Kiernan MC, Goldstein D. Impact of oxaliplatin-induced neuropathy: A patient perspective. *Supportive Care in Cancer*. 2012;20(11):2959-2967. <http://dx.doi.org/10.1007/s00520-012-1428-5>
14. Shimozuma K, Ohashi Y, Takeuchi A, Aranishi T, Morita S, Kuroi

- K, et al. Feasibility and validity of the patient neurotoxicity questionnaire during taxane chemotherapy in a phase III randomized trial in patients with breast cancer: N-SAS BC 02. *Supportive Care in Cancer*. 2009;17(12):1483-1491.
<http://dx.doi.org/10.1007/s00520-009-0613-7>
15. Grothey A. Clinical management of oxaliplatin-associated neurotoxicity. *Clinical Colorectal Cancer*. 2005;5(Suppl 1):S38-S46.
<http://dx.doi.org/10.3816/CCC.2005.s.006>
16. Sloan JA, Berk L, Roscoe J, Fisch MJ, Shaw EG, Wyatt G, et al. Integrating patient-reported outcomes into cancer symptom management clinical trials supported by the national cancer institute-sponsored clinical trials networks. *Journal of Clinical Oncology*. 2007;25(32):5070-5077.
<http://dx.doi.org/10.1200/jco.2007.12.7670>
17. Cavaletti G, Marmiroli P. Chemotherapy-induced peripheral neurotoxicity. *Nature Reviews Neurology*. 2010;6(12):657-666.
<http://dx.doi.org/10.1038/nrneurol.2010.160>
18. Terwee CB, Bot SD, de Boer MR, van der Windt DA, Knol DL, Dekker J, et al. Quality criteria were proposed for measurement properties of health status questionnaires. *Journal of Clinical Epidemiology*. 2007;60(1):34-42.
<http://dx.doi.org/10.1016/j.jclinepi.2006.03.012>
19. Windle G, Bennett KM, Noyes J. A methodological review of resilience measurement scales. *Health and Quality of Life Outcomes*. 2011;9:8. <http://dx.doi.org/10.1186/1477-7525-9-8>
20. Larsen CM, Juul-Kristensen B, Lund H, Sogaard K. Measurement properties of existing clinical assessment methods evaluating scapular positioning and function. A systematic review. *Physiotherapy Theory and Practice*. 2014;30(7):453-482.
<http://dx.doi.org/10.3109/09593985.2014.899414>
21. Silva PF, Quintino LF, Franco J, Faria CD. Measurement properties and feasibility of clinical tests to assess sit-to-stand/stand-to-sit tasks in subjects with neurological disease: A systematic review. *Brazilian Journal of Physical Therapy*. 2014;18(2):99-110.
<http://dx.doi.org/10.1590/S1413-35552012005000155>
22. Ajani JA, Welch SR, Raber MN, Fields WS, Krakoff IH. Comprehensive criteria for assessing therapy-induced toxicity. *Cancer Investigation*. 1990;8(2):147-159.
23. Hausheer FH, Schilsky RL, Bain S, Berghorn EJ, Lieberman F. Diagnosis, management, and evaluation of chemotherapy-induced peripheral neuropathy. *Seminars in Oncology*. 2006;33(1):15-49.
<http://dx.doi.org/10.1053/j.seminoncol.2005.12.010>
24. Lévi F, Misset JL, Brienza S, Adam R, Metzger G, Itzakhi M, et al. A chronopharmacologic phase II clinical trial with 5-fluorouracil, folinic acid, and oxaliplatin using an ambulatory multichannel programmable pump. High antitumor effectiveness against metastatic colorectal cancer. *Cancer*. 1992;69(4):893-900.
[http://dx.doi.org/10.1002/1097-0142\(19920215\)69:4<893::AID-CNCR2820690410>3.0.CO;2-X](http://dx.doi.org/10.1002/1097-0142(19920215)69:4<893::AID-CNCR2820690410>3.0.CO;2-X)
25. Kautio AL, Haanp M, Kautiainen H, Leminen A, Kalso E, Saarto T. Oxaliplatin scale and national cancer institute-common toxicity criteria in the assessment of chemotherapy-induced peripheral neuropathy. *Anticancer Research*. 2011;31(10):3493-3496.
26. 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.
<http://dx.doi.org/10.1188/08.onf.96-102>
27. Postma TJ, Aaronson NK, Heimans JJ, Muller MJ, Hildebrandt 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):1135-1139. <http://dx.doi.org/10.1016/j.ejca.2005.02.012>
28. Lee EH, Kim CJ, Kim EJ, Chae HJ, Cho SY. Measurement properties of self-report questionnaires published in Korean nursing journals. *Journal of Korean Academy of Nursing*. 2013;43(1):50-58. <http://dx.doi.org/10.4040/jkan.2013.43.1.50>
29. Mokkink LB, Terwee CB, Patrick DL, Alonso J, Stratford PW, Knol DL, et al. COSMIN checklist manual [Internet]. Amsterdam, NL: COSMIN Group; 2012 [cited 2015 January 17]. Available from: <http://www.cosmin.nl/images/upload/files/COSMIN%20checklist%20manual%20v9.pdf>.

Appendix 1. Inclusion studies in this study

1. Almadrones L, McGuire DB, Walczak JR, Florio CM, Tian C. Psychometric evaluation of two scales assessing functional status and peripheral neuropathy associated with chemotherapy for ovarian cancer: A gynecologic oncology group study. *Oncology Nursing Forum*. 2004;31(3):615-623. <http://dx.doi.org/10.1188/04.onf.615-623>
2. Antonacopoulou AG, Argyriou AA, Scopa CD, Kottorou A, Kominea A, Peroukides S, et al. Integrin beta-3 L33P: A new insight into the pathogenesis of chronic oxaliplatin-induced peripheral neuropathy? *European Journal of Neurology*. 2010;17(7):963-968. <http://dx.doi.org/10.1111/j.1468-1331.2010.02966.x>
3. Aparicio T, Desram J, Lecomte T, Mitry E, Belloc J, Etienney I, et al. Oxaliplatin- or irinotecan-based chemotherapy for metastatic colorectal cancer in the elderly. *British Journal of Cancer*. 2003;89(8):1439-1444. <http://dx.doi.org/10.1038/sj.bjc.6601310>
4. Argyriou AA, Briani C, Cavaletti G, Bruna J, Alberti P, Velasco R, et al. Advanced age and liability to oxaliplatin-induced peripheral neuropathy: Post hoc analysis of a prospective study. *European Journal of Neurology*. 2013;20(5):788-794. <http://dx.doi.org/10.1111/ene.12061>
5. Argyriou AA, Cavaletti G, Briani C, Velasco R, Bruna J, Campagnolo M, et al. Clinical pattern and associations of oxaliplatin acute neurotoxicity: A prospective study in 170 patients with colorectal cancer. *Cancer*. 2013;119(2):438-444. <http://dx.doi.org/10.1002/cncr.27732>
6. Argyriou AA, Polychronopoulos P, Iconomou G, Koutras A, Makatsoris T, Gerolymos MK, et al. Incidence and characteristics of peripheral neuropathy during oxaliplatin-based chemotherapy for metastatic colon cancer. *Acta Oncologica*. 2007;46(8):1131-1137. <http://dx.doi.org/10.1080/02841860701355055>
7. Argyriou AA, Polychronopoulos P, Koutras A, Xiros N, Petsas T, Argyriou K, et al. Clinical and electrophysiological features of peripheral neuropathy induced by administration of cisplatin plus paclitaxel-based chemotherapy. *European Journal of Cancer Care*. 2007;16(3):231-237. <http://dx.doi.org/10.1111/j.1365-2354.2006.00718.x>
8. Argyriou AA, Velasco R, Briani C, Cavaletti G, Bruna J, Alberti P, et al. Peripheral neurotoxicity of oxaliplatin in combination with 5-fluorouracil (FOLFOX) or capecitabine (XELOX): A prospective evaluation of 150 colorectal cancer patients. *Annals of Oncology*. 2012;23(12):3116-3122. <http://dx.doi.org/10.1093/annonc/mds208>
9. Barton DL, Wos EJ, Qin R, Mattar BI, Green NB, Lanier KS, et al. A double-blind, placebo-controlled trial of a topical treatment for chemotherapy-induced peripheral neuropathy: NCCTG trial N06CA. *Supportive Care in Cancer*. 2011;19(6):833-841. <http://dx.doi.org/10.1007/s00520-010-0911-0>
10. Bennett BK, Park SB, Lin CS, Friedlander ML, Kiernan MC, Goldstein D. Impact of oxaliplatin-induced neuropathy: A patient perspective. *Supportive Care in Cancer*. 2012;20(11):2959-2967. <http://dx.doi.org/10.1007/s00520-012-1428-5>
11. Bennouna J, Perrier H, Paillot B, Priou F, Jacob JH, Hebbar M, et al. 'A phase II study of oral uracil/ftorafur (UFT) plus leucovorin combined with oxaliplatin (TEGAFOX) as first-line treatment in patients with metastatic colorectal cancer'. *British Journal of Cancer*. 2006;94(1):69-73. <http://dx.doi.org/10.1038/sj.bjc.6602913>
12. Bouhassira D, Attal N, Fermanian J, Alchaar H, Gautron M, Masquelier E, et al. Development and validation of the neuropathic pain symptom inventory. *Pain*. 2004;108(3):248-257. <http://dx.doi.org/10.1016/j.pain.2003.12.024>
13. Burakgazi AZ, Messersmith W, Vaidya D, Hauer P, Hoke A, Polydefkis M. Longitudinal assessment of oxaliplatin-induced neuropathy. *Neurology*. 2011;77(10):980-986. <http://dx.doi.org/10.1212/WNL.0b013e31822cfc59>
14. Calhoun EA, Welshman EE, Chang CH, Lurain JR, Fishman DA, Hunt TL, et al. Psychometric evaluation of the functional assessment of cancer therapy/gynecologic oncology group-neurotoxicity (Fact/GOG-Ntx) questionnaire for patients receiving systemic chemotherapy. *International Journal of Gynecological Cancer*. 2003;13(6):741-748. <http://dx.doi.org/10.1111/j.1525-1438.2003.13603.x>
15. Cals L, Rixe O, Francois E, Favre R, Merad L, Deplanque G, et al. Dose-finding study of weekly 24-h continuous infusion of 5-fluorouracil associated with alternating oxaliplatin or irinotecan in advanced colorectal cancer patients. *Annals of Oncology*. 2004;15(7):1018-1024. <http://dx.doi.org/10.1093/annonc/mdh259>
16. Caravatta L, Picardi V, Tambaro R, Padula GD, Macchia G, Deodato F, et al. Neoadjuvant accelerated concomitant boost radiotherapy and multidrug chemotherapy in locally advanced rectal cancer: A dose-escalation study. *American Journal of Clinical Oncology*. 2012;35(5):424-431. <http://dx.doi.org/10.1097/COC.0b013e31821a5844>
17. von Delius S, Eckel F, Wagenpfeil S, Mayr M, Stock K, Kullmann F, et al. Carbamazepine for prevention of oxaliplatin-related neurotoxicity in patients with advanced colorectal cancer: Final results of a randomised, controlled, multicenter phase II study. *Investigational New Drugs*. 2007;25(2):173-180. <http://dx.doi.org/10.1007/s10637-006-9010-y>
18. Carles J, Esteban E, Climent M, Font A, Gonzalez-Larriba JL, Berrocal A, et al. Gemcitabine and oxaliplatin combination: A multicenter phase II trial in unfit patients with locally advanced or metastatic urothelial cancer. *Annals of Oncology*. 2007;18(8):1359-1362. <http://dx.doi.org/10.1093/annonc/mdm160>
19. Carlomagno C, Matano E, Bianco R, Cimminiello C, Prudente A,

- Pagliarulo C, et al. Adjuvant FOLFOX-4 in patients with radically resected gastric cancer: Tolerability and prognostic factors. *Experimental and Therapeutic Medicine*. 2010;1(4):611-617. <http://dx.doi.org/10.3892/etm.00000096>
20. Cascinu S, Catalano V, Cordella L, Labianca R, Giordani P, Baldelli AM, et al. Neuroprotective effect of reduced glutathione on oxaliplatin-based chemotherapy in advanced colorectal cancer: A randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Journal of Clinical Oncology*. 2002;20(16):3478-3483. <http://dx.doi.org/10.1200/JCO.2002.07.061>
 21. Cathomas R, Kberle D, Ruhstaller T, Mayer G, R ss A, Mey U, et al. Heated (37 degrees C) oxaliplatin infusion in combination with capecitabine for metastatic colorectal carcinoma: Can it reduce neuropathy? *Supportive Care in Cancer*. 2010;18(10):1263-1270. <http://dx.doi.org/10.1007/s00520-009-0740-1>
 22. Caussanel JP, L vi F, Brienza S, Misset JL, Itzhaki M, Adam R, et al. Phase I trial of 5-day continuous venous infusion of oxaliplatin at circadian rhythm-modulated rate compared with constant rate. *Journal of the National Cancer Institute*. 1990;82(12):1046-1050. <http://dx.doi.org/10.1093/jnci/82.12.1046>
 23. Cavaletti G, Bogliun G, Marzorati L, Zincone A, Piatti M, Colombo N, et al. Grading of chemotherapy-induced peripheral neurotoxicity using the total neuropathy scale. *Neurology*. 2003;61(9):1297-1300. <http://dx.doi.org/10.1212/01.WNL.0000092015.03923.19>
 24. Cavaletti G, Jann S, Pace A, Plasmati R, Siciliano G, Briani C, et al. Multi-center assessment of the total neuropathy score for chemotherapy-induced peripheral neurotoxicity. *Journal of the Peripheral Nervous System*. 2006;11(2):135-141. <http://dx.doi.org/10.1111/j.1085-9489.2006.00078.x>
 25. Cavanna L, Artioli F, Codignola C, Lazzaro A, Rizzi A, Gamboni A, et al. Oxaliplatin in combination with 5-fluorouracil (5-FU) and leucovorin (LV) in patients with metastatic gastric cancer (MGC). *American Journal of Clinical Oncology*. 2006;29(4):371-375. <http://dx.doi.org/10.1097/01.coc.0000221358.57089.f2>
 26. Chaudhry V, Cornblath DR, Polydefkis M, Ferguson A, Borrello I. Characteristics of bortezomib- and thalidomide-induced peripheral neuropathy. *Journal of the Peripheral Nervous System*. 2008;13(4):275-282. <http://dx.doi.org/10.1111/j.1529-8027.2008.00193.x>
 27. Chay WY, Tan SH, Lo YL, Ong SY, Ng HC, Gao F, et al. Use of calcium and magnesium infusions in prevention of oxaliplatin induced sensory neuropathy. *Asia-Pacific Journal of Clinical Oncology*. 2010;6(4):270-277. <http://dx.doi.org/10.1111/j.1743-7563.2010.01344.x>
 28. Chen HX, Mooney M, Boron M, Vena D, Mosby K, Grochow L, et al. Phase II multicenter trial of bevacizumab plus fluorouracil and leucovorin in patients with advanced refractory colorectal cancer: An NCI treatment referral center trial TRC-0301. *Journal of Clinical Oncology*. 2006;24(21):3354-3360. <http://dx.doi.org/10.1200/jco.2005.05.1573>
 29. Chen JS, Chao Y, Yang TS, Chou WC, Chen LT, Lee KD, et al. A phase II trial of biweekly oxaliplatin with simplified schedule of 48-h infusion of high-dose 5-fluorouracil and leucovorin for advanced biliary tract carcinoma. *Cancer Chemotherapy and Pharmacology*. 2009;65(1):151-157. <http://dx.doi.org/10.1007/s00280-009-1018-5>
 30. Chen JS, Chen YY, Huang JS, Yeh KY, Chen PT, Shen WC, et al. A multiple-center phase II study of weekly docetaxel and oxaliplatin as first-line treatment in patients with advanced gastric cancer. *Gastric Cancer*. 2012;15(1):49-55. <http://dx.doi.org/10.1007/s10120-011-0060-2>
 31. Chiara S, Nobile MT, Gozza A, Taveggia P, Heouaine A, Pastrone I, et al. Phase II study of weekly oxaliplatin and high-dose infusional 5-fluorouracil plus leucovorin in pretreated patients with metastatic colorectal cancer. *Anticancer Research*. 2004;24(1):355-360.
 32. Comella P, Casaretti R, Crucitta E, De Vita F, Palmeri S, Avallone A, et al. Oxaliplatin plus raltitrexed and leucovorin-modulated 5-fluorouracil i.v. bolus: A salvage regimen for colorectal cancer patients. *British Journal of Cancer*. 2002;86(12):1871-1875. <http://dx.doi.org/10.1038/sj.bjc.6600414>
 33. Conroy T, Paillot B, Francois E, Bugat R, Jacob JH, Stein U, et al. Irinotecan plus oxaliplatin and leucovorin-modulated fluorouracil in advanced pancreatic cancer—a groupe tumeurs digestives of the federation nationale des centres de lutte contre le cancer study. *Journal of Clinical Oncology*. 2005;23(6):1228-1236. <http://dx.doi.org/10.1200/jco.2005.06.050>
 34. Cornblath DR, Chaudhry V, Carter K, Lee D, Seysedadr M, Miernicki M, et al. Total neuropathy score: Validation and reliability study. *Neurology*. 1999;53(8):1660-1664.
 35. De Vita F, Orditura M, Matano E, Bianco R, Carlomagno C, Infusino S, et al. A phase II study of biweekly oxaliplatin plus infusional 5-fluorouracil and folinic acid (FOLFOX-4) as first-line treatment of advanced gastric cancer patients. *British Journal of Cancer*. 2005;92(9):1644-1649. <http://dx.doi.org/10.1038/sj.bjc.6602573>
 36. Dieras V, Bougnoux P, Petit T, Chollet P, Beuzebec P, Borel C, et al. Multicentre phase II study of oxaliplatin as a single-agent in cisplatin/carboplatin +/- taxane-pretreated ovarian cancer patients. *Annals of Oncology*. 2002;13(2):258-266. <http://dx.doi.org/10.1093/annonc/mdf018>
 37. Durand JP, Deplanque G, Montheil V, Gornet JM, Scotte F, Mir O, et al. Efficacy of venlafaxine for the prevention and relief of oxaliplatin-induced acute neurotoxicity: Results of EFOF, a randomized, double-blind, placebo-controlled phase III trial. *Annals of Oncology*. 2012;23(1):200-205. <http://dx.doi.org/10.1093/annonc/mdr045>
 38. Dyck PJ, Bushek W, Spring EM, Karnes JL, Litchy WJ, O'Brien PC, et al. Vibratory and cooling detection thresholds compared

- with other tests in diagnosing and staging diabetic neuropathy. *Diabetes Care*. 1987;10(4):432-440.
<http://dx.doi.org/10.2337/diacare.10.4.432>
39. Dyck PJ, Karnes JL, O'Brien PC, Litchy WJ, Low PA, Melton LJ, 3rd. The Rochester diabetic neuropathy study: Reassessment of tests and criteria for diagnosis and staged severity. *Neurology*. 1992;42(6):1164-1170.
<http://dx.doi.org/10.1212/WNL.42.6.1164>
 40. Dyck PJ, Sherman WR, Hallcher LM, Service FJ, O'Brien PC, Grina LA, et al. Human diabetic endoneurial sorbitol, fructose, and myo-inositol related to sural nerve morphometry. *Annals of Neurology*. 1980;8(6):590-596.
<http://dx.doi.org/10.1002/ana.410080608>
 41. Extra JM, Marty M, Brienza S, Misset JL. Pharmacokinetics and safety profile of oxaliplatin. *Seminars in Oncology*. 1998;25 (2 Suppl 5):13-22.
 42. Farker K, Merkel U, Wedding U, Hippus M, Hoffmann K, Hoffmann A. Chronomodulated chemotherapy with oxaliplatin, 5-FU and sodium folinate in metastatic gastrointestinal cancer patients: Original analysis of non-hematological toxicity and patient characteristics in a pilot investigation. *International Journal of Clinical Pharmacology and Therapeutics*. 2006;44(1):31-37.
 43. Gamelin E, Gamelin L, Bossi L, Quasthoff S. Clinical aspects and molecular basis of oxaliplatin neurotoxicity: Current management and development of preventive measures. *Seminars in Oncology*. 2002;29(5 Suppl 15):21-33.
<http://dx.doi.org/10.1053/sonc.2002.35525>
 44. Gerard JP, Chapet O, Nemoz C, Romestaing P, Mornex F, Coquard R, et al. Preoperative concurrent chemoradiotherapy in locally advanced rectal cancer with high-dose radiation and oxaliplatin-containing regimen: The Lyon R0-04 phase II trial. *Journal of Clinical Oncology*. 2003;21(6):1119-1124.
<http://dx.doi.org/10.1200/JCO.2003.10.045>
 45. Goldberg RM, Sargent DJ, Morton RF, Fuchs CS, Ramanathan RK, Williamson SK, et al. A randomized controlled trial of fluorouracil plus leucovorin, irinotecan, and oxaliplatin combinations in patients with previously untreated metastatic colorectal cancer. *Journal of Clinical Oncology*. 2004;22(1):23-30.
<http://dx.doi.org/10.1200/jco.2004.09.046>
 46. Grothey A, Nikcevic DA, Sloan JA, Kugler JW, Silberstein PT, Dentchev T, et al. Intravenous calcium and magnesium for oxaliplatin-induced sensory neurotoxicity in adjuvant colon cancer: NCCTG N04C7. *Journal of Clinical Oncology*. 2011;29(4):421-427.
<http://dx.doi.org/10.1200/jco.2010.31.5911>
 47. Gruenberger B, Schueller J, Heubrandtner U, Wrba F, Tamandl D, Kaczirek K, et al. Cetuximab, gemcitabine, and oxaliplatin in patients with unresectable advanced or metastatic biliary tract cancer: A phase 2 study. *The Lancet Oncology*. 2010;11(12):1142-1148.
[http://dx.doi.org/10.1016/s1470-2045\(10\)70247-3](http://dx.doi.org/10.1016/s1470-2045(10)70247-3)
 48. Harder J, Riecken B, Kummer O, Lohrmann C, Otto F, Usadel H, et al. Outpatient chemotherapy with gemcitabine and oxaliplatin in patients with biliary tract cancer. *British Journal of Cancer*. 2006;95(7):848-852.
<http://dx.doi.org/10.1038/sj.bjc.6603334>
 49. Hsieh RK, Chao TY, Chen WS, Yang TS, Chen LT, Chen PM, et al. Oxaliplatin added to simplified bimonthly low-dose leucovorin and 5-FU for pretreated advanced colorectal cancer is effective and not affected by different previous 5-FU regimens. *Cancer Investigation*. 2004;22(2):171-179.
<http://dx.doi.org/10.1081/CNV-120030204>
 50. Hsuen Lim E, Seng Cheong Lim R, Seng Wu T, Loong Kong H. Oxaliplatin/fluorouracil/leucovorin in advanced colorectal carcinoma: An Asian experience. *The Annals of Pharmacotherapy*. 2003;37(12):1909-1912.
<http://dx.doi.org/10.1345/aph.1D153>
 51. Huang HQ, Brady MF, Cella D, Fleming G. Validation and reduction of FACT/GOG-Ntx subscale for platinum/paclitaxel-induced neurologic symptoms: A gynecologic oncology group study. *International Journal of Gynecological Cancer*. 2007;17(2):387-393.
<http://dx.doi.org/10.1111/j.1525-1438.2007.00794.x>
 52. Hughes RA, Newsom-Davis JM, Perkin GD, Pierce JM. Controlled trial prednisolone in acute polyneuropathy. *The Lancet*. 1978;2(8093):750-753.
 53. Inoue N, Ishida H, Sano M, Kishino T, Okada N, Kumamoto K, et al. Discrepancy between the NCI-CTCAE and DEB-NTC scales in the evaluation of oxaliplatin-related neurotoxicity in patients with metastatic colorectal cancer. *International Journal of Clinical Oncology*. 2012;17(4):341-347.
<http://dx.doi.org/10.1007/s10147-011-0298-z>
 54. Jordan K, Kellner O, Kegel T, Schmoll HJ, Grothey A. Phase II trial of capecitabine/irinotecan and capecitabine/oxaliplatin in advanced gastrointestinal cancers. *Clinical Colorectal Cancer*. 2004;4(1):46-50.
<http://dx.doi.org/10.3816/CCC.2004.n.009>
 55. Kanai M, Yoshioka A, Tanaka S, Nagayama S, Matsumoto S, Nishimura T, et al. Associations between glutathione S-transferase pi Ile105Val and glyoxylate aminotransferase Pro11Leu and Ile340Met polymorphisms and early-onset oxaliplatin-induced neuropathy. *Cancer Epidemiology*. 2010;34(2):189-193.
<http://dx.doi.org/10.1016/j.canep.2010.02.008>
 56. Kanbayashi Y, Hosokawa T, Okamoto K, Konishi H, Otsuji E, Yoshikawa T, et al. Statistical identification of predictors for peripheral neuropathy associated with administration of bortezomib, taxanes, oxaliplatin or vincristine using ordered logistic regression analysis. *Anti-Cancer Drugs*. 2010;21(9):877-881.
<http://dx.doi.org/10.1097/CAD.0b013e32833db89d>
 57. Karlsson JO, Adolfsson K, Thelin B, Jynge P, Andersson RG, Falkmer UG. First clinical experience with the magnetic resonance imaging contrast agent and superoxide dismutase mimetic mangafodipir as an adjunct in cancer chemotherapy—a translational study. *Translational Oncology*. 2012;5(1):32-38.
 58. Kato K, Inaba Y, Tsuji Y, Esaki T, Yoshioka A, Mizunuma N, et al. A multicenter phase-II study of 5-FU, leucovorin and oxali-

- platin (FOLFOX6) in patients with pretreated metastatic colorectal cancer. *Japanese Journal of Clinical Oncology*. 2011;41(1):63–68. <http://dx.doi.org/10.1093/jjco/hyq158>
59. Kautio AL, Haanp M, Kautiainen H, Leminen A, Kalso E, Saarto T. Oxaliplatin scale and national cancer institute–common toxicity criteria in the assessment of chemotherapy–induced peripheral neuropathy. *Anticancer Research*. 2011;31(10):3493–3496.
 60. Kidwell KM, Yothers G, Ganz PA, Land SR, Ko CY, Cecchini RS, et al. Long–term neurotoxicity effects of oxaliplatin added to fluorouracil and leucovorin as adjuvant therapy for colon cancer: Results from national surgical adjuvant breast and bowel project trials C–07 and LTS–01. *Cancer*. 2012;118(22):5614–5622. <http://dx.doi.org/10.1002/cncr.27593>
 61. Kopec JA, Land SR, Cecchini RS, Ganz PA, Cella D, Costantino JP, et al. Validation of a self–reported neurotoxicity scale in patients with operable colon cancer receiving oxaliplatin. *The Journal of Supportive Oncology*. 2006;4(8):W1–W8.
 62. Krishnan AV, Goldstein D, Friedlander M, Kiernan MC. Oxaliplatin and axonal Na⁺ channel function in vivo. *Clinical Cancer Research*. 2006;12(15):4481–4484. <http://dx.doi.org/10.1158/1078-0432.ccr-06-0694>
 63. Krishnan AV, Goldstein D, Friedlander M, Kiernan MC. Oxaliplatin–induced neurotoxicity and the development of neuropathy. *Muscle and Nerve*. 2005;32(1):51–60. <http://dx.doi.org/10.1002/mus.20340>
 64. Kuo DY, Blank SV, Christos PJ, Kim M, Caputo TA, Pothuri B, et al. Paclitaxel plus oxaliplatin for recurrent or metastatic cervical cancer: A New York cancer consortium study. *Gynecologic Oncology*. 2010;116(3):442–446. <http://dx.doi.org/10.1016/j.ygyno.2009.10.082>
 65. Kuroi K, Shimoizuma K, Ohashi Y, Hisamatsu K, Masuda N, Takeuchi A, et al. Prospective assessment of chemotherapy–induced peripheral neuropathy due to weekly paclitaxel in patients with advanced or metastatic breast cancer (CSP–HOR 02 study). *Supportive Care in Cancer*. 2009;17(8):1071–1080. <http://dx.doi.org/10.1007/s00520-008-0550-x>
 66. Kuroi K, Shimoizuma K, Ohashi Y, Takeuchi A, Aranishi T, Morita S, et al. A questionnaire survey of physicians' perspectives regarding the assessment of chemotherapy–induced peripheral neuropathy in patients with breast cancer. *Japanese Journal of Clinical Oncology*. 2008;38(11):748–754. <http://dx.doi.org/10.1093/jjco/hyn100>
 67. Kweekel DM, Gelderblom H, Antonini NF, Van der Straaten T, Nortier JW, Punt CJ, et al. Glutathione–S–transferase pi (GSTP1) codon 105 polymorphism is not associated with oxaliplatin efficacy or toxicity in advanced colorectal cancer patients. *European Journal of Cancer*. 2009;45(4):572–578. <http://dx.doi.org/10.1016/j.ejca.2008.10.015>
 68. Land SR, Kopec JA, Cecchini RS, Ganz PA, Wieand HS, Colan–gelo LH, et al. Neurotoxicity from oxaliplatin combined with weekly bolus fluorouracil and leucovorin as surgical adjuvant chemotherapy for stage II and III colon cancer: NSABP C–07. *Journal of Clinical Oncology*. 2007;25(16):2205–2211. <http://dx.doi.org/10.1200/jco.2006.08.6652>
 69. Lecomte T, Landi B, Beaune P, Laurent–Puig P, Loriot MA. Glutathione S–transferase P1 polymorphism (Ile105Val) predicts cumulative neuropathy in patients receiving oxaliplatin–based chemotherapy. *Clinical Cancer Research*. 2006;12(10):3050–3056. <http://dx.doi.org/10.1158/1078-0432.ccr-05-2076>
 70. Lee KH, Kim MK, Kim YH, Ryoo BY, Lim HY, Song HS, et al. Gemcitabine and oxaliplatin combination as first–line treatment for advanced pancreatic cancer: A multicenter phase II study. *Cancer Chemotherapy and Pharmacology*. 2009;64(2):317–325. <http://dx.doi.org/10.1007/s00280-008-0873-9>
 71. Leonard GD, Wright MA, Quinn MG, Fioravanti S, Harold N, Schuler B, et al. Survey of oxaliplatin–associated neurotoxicity using an interview–based questionnaire in patients with metastatic colorectal cancer. *BMC Cancer*. 2005;5:116. <http://dx.doi.org/10.1186/1471-2407-5-116>
 72. Li vi F, Missel JL, Brienza S, Adam R, Metzger G, Itzakhi M, et al. A chronopharmacologic phase II clinical trial with 5–fluorouracil, folinic acid, and oxaliplatin using an ambulatory multichannel programmable pump. High antitumor effectiveness against metastatic colorectal cancer. *Cancer*. 1992;69(4):893–900.
 73. Lin PC, Lee MY, Wang WS, Yen CC, Chao TC, Hsiao LT, et al. N–acetylcysteine has neuroprotective effects against oxaliplatin–based adjuvant chemotherapy in colon cancer patients: Preliminary data. *Supportive Care in Cancer*. 2006;14(5):484–487. <http://dx.doi.org/10.1007/s00520-006-0018-9>
 74. Louvet C, Labianca R, Hammel P, Lledo G, Zampino MG, Andr T, et al. Gemcitabine in combination with oxaliplatin compared with gemcitabine alone in locally advanced or metastatic pancreatic cancer: Results of a GERCOR and GISCAD phase III trial. *Journal of Clinical Oncology*. 2005;23(15):3509–3516. <http://dx.doi.org/10.1200/jco.2005.06.023>
 75. Luo HY, Xu RH, Zhang L, Li YH, Shi YX, Lin TY, et al. A pilot study of oxaliplatin, fluorouracil and folinic acid (FOLFOX–6) as first–line chemotherapy in advanced or recurrent gastric cancer. *Chemotherapy*. 2008;54(3):228–235. <http://dx.doi.org/10.1159/000140467>
 76. Manzione L, Romano R, Germano D. Chemotherapy with gemcitabine and oxaliplatin in patients with advanced biliary tract cancer: A single–institution experience. *Oncology*. 2007;73(5–6):311–315. <http://dx.doi.org/10.1159/000134239>
 77. National Cancer Institute. NCI (National Cancer Institute) common toxicity criteria version 1 [Internet]. Bethesda, MD: Author; 1983 [cited 2012 December 16]. Available from: https://www.ucdmc.ucdavis.edu/clinicaltrials/StudyTools/Documents/NCI_Toxicity_Table.pdf.
 78. National Cancer Institute. Common toxicity criteria, version 2.0

- [Internet]. Bethesda, MD: Author; 1999 [cited 2012 December 16]. Available from: http://ctep.cancer.gov/protocolDevelopment/electronic_applications/docs/ctcmanual_v4_10-4-99.pdf.
79. Neri B, Pantaleo P, Giommoni E, Grifoni R, Paoletti C, Rotella V, et al. Oxaliplatin, 5-fluorouracil/leucovorin and epirubicin as first-line treatment in advanced gastric carcinoma: A phase II study. *British Journal of Cancer*. 2007;96(7):1043-1046. <http://dx.doi.org/10.1038/sj.bjc.6603644>
 80. Nishioka M, Shimada M, Kurita N, Iwata T, Morimoto S, Yoshikawa K, et al. The Kampo medicine, Goshajinkigan, prevents neuropathy in patients treated by FOLFOX regimen. *International Journal of Clinical Oncology*. 2011;16(4):322-327. <http://dx.doi.org/10.1007/s10147-010-0183-1>
 81. Oken MM, Creech RH, Tormey DC, Horton J, Davis TE, McFadden ET, et al. Toxicity and response criteria of the eastern cooperative oncology group. *American Journal of Clinical Oncology*. 1982;5(6):649-655.
 82. Oki Y, McLaughlin P, Pro B, Hagemester FB, Bleyer A, Loyer E, et al. Phase II study of oxaliplatin in patients with recurrent or refractory non-Hodgkin lymphoma. *Cancer*. 2005;104(4):781-787. <http://dx.doi.org/10.1002/cncr.21219>
 83. Oldenburg J, Foss SD, Dahl AA. Scale for chemotherapy-induced long-term neurotoxicity (SCIN): Psychometrics, validation, and findings in a large sample of testicular cancer survivors. *Quality of Life Research*. 2006;15(5):791-800. <http://dx.doi.org/10.1007/s11136-005-5370-6>
 84. Park SB, Goldstein D, Lin CS, Krishnan AV, Friedlander ML, Kiernan MC. Acute abnormalities of sensory nerve function associated with oxaliplatin-induced neurotoxicity. *Journal of Clinical Oncology*. 2009;27(8):1243-1249. <http://dx.doi.org/10.1200/jco.2008.19.3425>
 85. Park SB, Lin CS, Krishnan AV, Goldstein D, Friedlander ML, Kiernan MC. Long-term neuropathy after oxaliplatin treatment: Challenging the dictum of reversibility. *The Oncologist*. 2011;16(5):708-716. <http://dx.doi.org/10.1634/theoncologist.2010-0248>
 86. Park SB, Lin CS, Krishnan AV, Goldstein D, Friedlander ML, Kiernan MC. Oxaliplatin-induced lhermitte's phenomenon as a manifestation of severe generalized neurotoxicity. *Oncology*. 2009;77(6):342-348. <http://dx.doi.org/10.1159/000265940>
 87. Park SB, Lin CS, Krishnan AV, Goldstein D, Friedlander ML, Kiernan MC. Oxaliplatin-induced neurotoxicity: Changes in axonal excitability precede development of neuropathy. *Brain*. 2009;132(Pt 10):2712-2723. <http://dx.doi.org/10.1093/brain/awp219>
 88. Pectasides D, Pectasides M, Farmakis D, Aravantinos G, Nikolaou M, Koumpou M, et al. Gemcitabine and oxaliplatin (GEMOX) in patients with cisplatin-refractory germ cell tumors: A phase II study. *Annals of Oncology*. 2004;15(3):493-497. <http://dx.doi.org/10.1093/annonc/mdh103>
 89. Chaudhry V, Rowinsky EK, Sartorius SE, Donehower RC, Cornblath DR. Peripheral neuropathy from taxol and cisplatin combination chemotherapy: Clinical and electrophysiological studies. *Annals of Neurology*. 1994;35(3):304-311. <http://dx.doi.org/10.1002/ana.410350310>
 90. Poplin E, Feng Y, Berlin J, Rothenberg ML, Hochster H, Mitchell E, et al. Phase III, randomized study of gemcitabine and oxaliplatin versus gemcitabine (fixed-dose rate infusion) compared with gemcitabine (30-minute infusion) in patients with pancreatic carcinoma E6201: A trial of the eastern cooperative oncology group. *Journal of Clinical Oncology*. 2009;27(23):3778-3785. <http://dx.doi.org/10.1200/jco.2008.20.9007>
 91. Porta C, Zimatore M, Imarisio I, Natalizi A, Sartore-Bianchi A, Danova M, et al. Gemcitabine and oxaliplatin in the treatment of patients with immunotherapy-resistant advanced renal cell carcinoma: Final results of a single-institution Phase II study. *Cancer*. 2004;100(10):2132-2138. <http://dx.doi.org/10.1002/cncr.20226>
 92. 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):1135-1139. <http://dx.doi.org/10.1016/j.ejca.2005.02.012>
 93. Postma TJ, Heimans JJ, Muller MJ, Ossenkoppele GJ, Ver-morken JB, Aaronson NK. Pitfalls in grading severity of chemotherapy-induced peripheral neuropathy. *Annals of Oncology*. 1998;9(7):739-744.
 94. Ramanathan RK, Rothenberg ML, de Gramont A, Tournigand C, Goldberg RM, Gupta S, 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. *Annals of Oncology*. 2010;21(4):754-758. <http://dx.doi.org/10.1093/annonc/mdp509>
 95. Recchia F, Candeloro G, Guerriero G, Piazze J, Desideri G, Necozione S, et al. Liposomal pegylated doxorubicin and oxaliplatin as salvage chemotherapy in patients with metastatic gastric cancer treated earlier. *Anti-Cancer Drugs*. 2010;21(5):559-564. <http://dx.doi.org/10.1097/CAD.0b013e328338b6a5>
 96. Salah-Eldin MA, Wahba HA, Halim AA. Biweekly pegylated liposomal doxorubicin/oxaliplatin for ovarian cancer resistant to taxane-platinum treatment: A phase II study. *Indian Journal of Cancer*. 2012;49(1):169-175. <http://dx.doi.org/10.4103/0019-509x.98944>
 97. Sch ffski P, Thate B, Beutel G, Bolte O, Otto D, Hofmann M, et al. Phase I and pharmacokinetic study of TZT-1027, a novel synthetic dolastatin 10 derivative, administered as a 1-hour intravenous infusion every 3 weeks in patients with advanced refractory cancer. *Annals of Oncology*. 2004;15(4):671-679. <http://dx.doi.org/10.1093/annonc/mdh141>
 98. Schutte W, Blankenburg T, Lauerwald K, Schreiber J, Bork I,

- Wollscgkaeger B, et al. A multicenter phase II study of gemcitabine and oxaliplatin for malignant pleural mesothelioma. *Clinical Lung Cancer*. 2003;4(5):294-297.
<http://dx.doi.org/10.3816/CLC.2003.n.009>
99. Seitz JF, Bennouna J, Paillot B, Gamelin E, Francois E, Conroy T, et al. Multicenter non-randomized phase II study of raltitrexed (Tomudex) and oxaliplatin in non-pretreated metastatic colorectal cancer patients. *Annals of Oncology*. 2002;13(7):1072-1079.
<http://dx.doi.org/10.1093/annonc/mdf183>
 100. Shao YY, Hu FC, Liang JT, Chiu WT, Cheng AL, Yang CH. Characteristics and risk factors of oxaliplatin-related hypersensitivity reactions. *Journal of the Formosan Medical Association*. 2010;109(5):362-368.
[http://dx.doi.org/10.1016/s0929-6646\(10\)60064-2](http://dx.doi.org/10.1016/s0929-6646(10)60064-2)
 101. Shibata Y, Ariyama H, Baba E, Takii Y, Esaki T, Mitsugi K, et al. Oxaliplatin-induced allergic reaction in patients with colorectal cancer in Japan. *International Journal of Clinical Oncology*. 2009;14(5):397-401.
<http://dx.doi.org/10.1007/s10147-009-0883-6>
 102. Shimizu T, Satoh T, Tamura K, Ozaki T, Okamoto I, Fukuoka M, et al. Oxaliplatin/fluorouracil/leucovorin (FOLFOX4 and modified FOLFOX6) in patients with refractory or advanced colorectal cancer: Post-approval Japanese population experience. *International Journal of Clinical Oncology*. 2007;12(3):218-223.
<http://dx.doi.org/10.1007/s10147-007-0658-x>
 103. Shimozuma K, Ohashi Y, Takeuchi A, Aranishi T, Morita S, Kuroi K, et al. Feasibility and validity of the patient neurotoxicity questionnaire during taxane chemotherapy in a phase III randomized trial in patients with breast cancer: N-SAS BC 02. *Supportive Care in Cancer*. 2009;17(12):1483-1491.
<http://dx.doi.org/10.1007/s00520-009-0613-7>
 104. Shirao K, Matsumura Y, Yamada Y, Muro K, Gotoh M, Boku N, et al. Phase I study of single-dose oxaliplatin in Japanese patients with malignant tumors. *Japanese Journal of Clinical Oncology*. 2006;36(5):295-300. <http://dx.doi.org/10.1093/jco/hy1016>
 105. Shord SS, Bernard SA, Lindley C, Blodgett A, Mehta V, Churchel MA, et al. Oxaliplatin biotransformation and pharmacokinetics: A pilot study to determine the possible relationship to neurotoxicity. *Anticancer Research*. 2002;22(4):2301-2309.
 106. Spigel DR, Greco FA, Meluch AA, Lane CM, Farley C, Gray JR, et al. Phase I/II trial of preoperative oxaliplatin, docetaxel, and capecitabine with concurrent radiation therapy in localized carcinoma of the esophagus or gastroesophageal junction. *Journal of Clinical Oncology*. 2010;28(13):2213-2219.
<http://dx.doi.org/10.1200/jco.2009.24.8773>
 107. Stathopoulos GP, Boulikas T, Kourvetaris A, Stathopoulos J. Liposomal oxaliplatin in the treatment of advanced cancer: A phase I study. *Anticancer Research*. 2006;26(2B):1489-1493.
 108. Taieb J, Bonyhay L, Golli L, Ducreux M, Boleslawski E, Tigaud JM, et al. Gemcitabine plus oxaliplatin for patients with advanced hepatocellular carcinoma using two different schedules. *Cancer*. 2003;98(12):2664-2670. <http://dx.doi.org/10.1002/cncr.11869>
 109. Taieb S, Trillet-Lenoir V, Rambaud L, Descos L, Freyer G, Lhermitte sign and urinary retention: Atypical presentation of oxaliplatin neurotoxicity in four patients. *Cancer*. 2002;94(9):2434-2440. <http://dx.doi.org/10.1002/cncr.10500>
 110. Takimoto CH, Remick SC, Sharma S, Mani S, Ramanathan RK, Doroshow J, et al. Dose-escalating and pharmacological study of oxaliplatin in adult cancer patients with impaired renal function: A national cancer institute organ dysfunction working group study. *Journal of Clinical Oncology*. 2003;21(14):2664-2672. <http://dx.doi.org/10.1200/jco.2003.11.015>
 111. Tofthagen C, McAllister RD, McMillan SC. Peripheral neuropathy in patients with colorectal cancer receiving oxaliplatin. *Clinical Journal of Oncology Nursing*. 2011;15(2):182-188.
<http://dx.doi.org/10.1188/11.cjon.182-188>
 112. Tofthagen C, Overcash J, Kip K. Falls in persons with chemotherapy-induced peripheral neuropathy. *Supportive Care in Cancer*. 2012;20(3):583-589.
<http://dx.doi.org/10.1007/s00520-011-1127-7>
 113. Tofthagen CS, McMillan SC, Kip KE. Development and psychometric evaluation of the chemotherapy-induced peripheral neuropathy assessment tool. *Cancer Nursing*. 2011;34(4):E10-E20.
<http://dx.doi.org/10.1097/NCC.0b013e31820251de>
 114. Tournigand C, Cervantes A, Figuer A, Lledo G, Flesch M, Buyse M, et al. OPTIMOX1: A randomized study of FOLFOX4 or FOLFOX7 with oxaliplatin in a stop-and-go fashion in advanced colorectal cancer—a GERCOR study. *Journal of Clinical Oncology*. 2006;24(3):394-400.
<http://dx.doi.org/10.1200/jco.2005.03.0106>
 115. Trotti A, Colevas AD, Setser A, Rusch V, Jaques D, Budach V, et al. CTCAE v3.0: Development of a comprehensive grading system for the adverse effects of cancer treatment. *Seminars in Radiation Oncology*. 2003;13(3):176-181.
[http://dx.doi.org/10.1016/s1053-4296\(03\)00031-6](http://dx.doi.org/10.1016/s1053-4296(03)00031-6)
 116. Tsavaris N, Kosmas C, Skopelitis H, Gouveris P, Kopterides P, Loukeris D, et al. Second-line treatment with oxaliplatin, leucovorin and 5-fluorouracil in gemcitabine-pretreated advanced pancreatic cancer: A phase II study. *Investigational New Drugs*. 2005;23(4):369-375.
<http://dx.doi.org/10.1007/s10637-005-1446-y>
 117. Verderame F, Russo A, Di Leo R, Badalamenti G, Santangelo D, Cicero G, et al. Gemcitabine and oxaliplatin combination chemotherapy in advanced biliary tract cancers. *Annals of Oncology*. 2006;17(Suppl 7):vii68-vii72.
<http://dx.doi.org/10.1093/annonc/mdl955>
 118. Viens P, Petit T, Yovine A, Bougnoux P, Deplanque G, Cottu PH, et al. A phase II study of a paclitaxel and oxaliplatin combination in platinum-sensitive recurrent advanced ovarian cancer patients. *Annals of Oncology*. 2006;17(3):429-436.

- <http://dx.doi.org/10.1093/annonc/mdj097>
119. Winegarden JD, Mauer AM, Otterson GA, Rudin CM, Villalona-Calero MA, Lanzotti VJ, et al. A phase II study of oxaliplatin and paclitaxel in patients with advanced non-small-cell lung cancer. *Annals of Oncology*. 2004;15(6):915-920.
<http://dx.doi.org/10.1093/annonc/mdh215>
120. World Health Organization. WHO handbook for reporting results of cancer treatment [Internet]. Geneva, CH: Author; 1979 [cited 2012 December 18]. Available from: http://whqlibdoc.who.int/offset/WHO_OFFSET_48.pdf.
121. Wu Z, Ouyang J, He Z, Zhang S. Infusion of calcium and magnesium for oxaliplatin-induced sensory neurotoxicity in colorectal cancer: A systematic review and meta-analysis. *European Journal of Cancer*. 2012;48(12):1791-1798.
<http://dx.doi.org/10.1016/j.ejca.2012.03.018>
122. Xiong HQ, Varadhachary GR, Blais JC, Hess KR, Abbruzzese JL, Wolff RA. Phase 2 trial of oxaliplatin plus capecitabine (XELOX) as second-line therapy for patients with advanced pancreatic cancer. *Cancer*. 2008;113(8):2046-2052.
<http://dx.doi.org/10.1002/cncr.23810>
123. Yang TS, Chen JS, Tang R, Chiang JM, Hsieh PS, Yeh CY, et al. Biweekly bolus 5-fluorouracil and leucovorin plus oxaliplatin in pretreated patients with advanced colorectal cancer: A dose-finding study. *Anti-Cancer Drugs*. 2003;14(2):145-151.
<http://dx.doi.org/10.1097/01.cad.0000054525.51553.33>
124. Yang YH, Lin JK, Chen WS, Lin TC, Yang SH, Jiang JK, et al. Duloxetine improves oxaliplatin-induced neuropathy in patients with colorectal cancer: An open-label pilot study. *Supportive Care in Cancer*. 2012;20(7):1491-1497.
<http://dx.doi.org/10.1007/s00520-011-1237-2>
125. Ychou M, Conroy T, Seitz JF, Gourgou S, Hua A, Mery-Mignard D, et al. An open phase I study assessing the feasibility of the triple combination: Oxaliplatin plus irinotecan plus leucovorin/5-fluorouracil every 2 weeks in patients with advanced solid tumors. *Annals of Oncology*. 2003;14(3):481-489.
<http://dx.doi.org/10.1093/annonc/mdg119>
126. Zampino MG, Magni E, Massacesi C, Zaniboni A, Martignetti A, Zorzino L, et al. First clinical experience of orally active epidermal growth factor receptor inhibitor combined with simplified FOLFOX6 as first-line treatment for metastatic colorectal cancer. *Cancer*. 2007;110(4):752-758.
<http://dx.doi.org/10.1002/cncr.22851>
127. Zelek L, Cottu P, Tubiana-Hulin M, Vannetzel JM, Chollet P, Misset JL, et al. Phase II study of oxaliplatin and fluorouracil in taxane- and anthracycline-pretreated breast cancer patients. *Journal of Clinical Oncology*. 2002;20(10):2551-2558.
<http://dx.doi.org/10.1200/JCO.2002.06.164>