

항암제 유발 말초신경병증환자와 유기산검사 마커와의 상관성 연구

박지혜¹, 성상엽^{2,3}, 이진선^{4*}, 유화승^{1*}

¹대전대학교 둔산한방병원 동서암센터, ²선인바이오, ³서울의과학연구소, ⁴충남대학교병원 외과

Correlation Analysis of Organic Acid Comprehensive Profile Markers with Chemotherapy Induced Peripheral Neuropathy in Cancer Patients

Ji Hye Park¹, Simon SangYup Sung^{2,3}, Jin Sun Lee^{4*}, Hwa Seung Yoo^{1*}

¹East West Cancer Center, Dunsan Korean Medicine Hospital of Daejeon University

²SUNIN BIO, ³Seoul Clinical Laboratories

⁴Department of surgery, Chungnam National University Hospital

Objectives: The purpose of this study is to evaluate the urinary organic acid comprehensive profile for chemotherapy induced peripheral neuropathy (CIPN).

Methods: Participants are 66 patients with CIPN who had symptom (Visual analog scale \geq 30 mm, Eastern Cooperative Oncology Group \leq 2). Participants were tested with organic acid comprehensive profile markers.

Results: Positive Correlation was observed in the neurotransmitter metabolism markers, N-methyl-D-aspartate (NMDA) modulators markers, detoxification markers, energy production markers, amino acid metabolism markers, and intestinal dysbiosis markers. Especially, all the neurotransmitter metabolism markers were showed positive rate of 44%. In addition, neuro-endo-immune was associated with energy metabolism (mitochondrial dysfunction) in CIPN of cancer patient. especially detoxification, intestinal bacterial hyperplasia, vitamin deficiency (folate, complex B group, vitamin C).

Conclusions: Significant urinary organic acid comprehensive profile results were obtained in cancer patients who induced peripheral neuropathy by chemotherapy.

Key Words : Chemotherapy induced peripheral neuropathy, Urinary organic acid, Neurotransmitter metabolism, Bio markers

서론

의료기술의 발달로 암의 조기 진단과 새로운 치료법의 개발로 암 환자들의 생존율은 높아졌으나 아직도 많은 암 환자들은 암의 치료로 인한 부작용으로 고통받고 있다¹⁾.

항암제는 암의 주된 치료 방법 중 하나이나 암세

포뿐만 아니라 정상세포에도 영향을 주어 다양한 부작용을 유발 할 수 있다. 그 중 혈액학적 독성이 가장 많이 유발되는 부작용이며 신경계 장애는 두 번째로 많은 부작용이다²⁾. 항암제 유발 말초신경병증(chemotherapy-induced peripheral neuropathy, CIPN)은 항암제 투여 후 말초신경의 손상으로 인해 발생하는 운동, 감각 그리고 자율신경의 장애를 말하며

· Received : 28 February 2017 · Revised : 20 March 2017 · Accepted : 24 March 2017

· Correspondence to : 유화승(Hwa Seung Yoo), 이진선(Jin Sun Lee)

대전광역시 서구 대덕대로 176번길 75 대전대학교 둔산한방병원

Tel : +82-42-470-9132, Fax : +82-42-470-9006, E-mail : altyhs@dju.kr

대전광역시 중구 문화로 282 충남대학교병원

Tel : +82-42-280-8503, Fax : +82-42-257-8024, E-mail : leejin123@hanmail.net

근력약화, 감각저하, 통증 등 다양한 증상이 나타난다³⁾.

현재까지 암환자에게 발생하는 말초신경병증 검사를 위한 표준화된 지침이 없는 상황이다. 가장 폭넓게 제안되는 방법은 임상적 평가 (grading systems), 객관적 평가 (objective testing), 환자 설문지 (patient questionnaire)를 고려한 다각적 접근이다⁴⁾. 임상적 평가로서 National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events (NCI-CTCAE), Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG), Total neuropathy score (TNS), World Health Organization Chemotherapy-Induced Peripheral Neuropathy Grade (WHO CIPN grade) 등이 가장 일반적으로 사용되고 있다⁵⁾⁶⁾⁷⁾⁸⁾. 하지만 이 평가 도구들은 의사가 평가하는 도구이며 증상의 척도가 넓어 매우 주관적 증상인 말초신경병증에 대하여 환자가 느끼는 증상을 보다 객관적으로 평가하기에는 부족한 면이 있다⁹⁾.

객관적 평가로는 Electromyography (EMG), Nerve conduction studies (NCS), Quantitative sensory test (QST)가 있지만^{10,11)} 침습적 검사이기에 환자들의 순응도가 낮고 또한 환자가 주관적으로 호소하는 증상과 상관성이 낮을 때가 많다. 2nd-line paclitaxel 치료를 받은 암환자 38명을 설문 조사한 결과 71%의 환자가 paresthesia와 numbness를 호소하였으나, vibration perception threshold (QST) 검사에서는 불과 48%에서 이상소견을 보였으며, 증상이 처음 발생한 후 EMG와 NCS검사서 이상소견이 발생하는 시간에도 차이가 있었다¹²⁾.

환자 설문지로는 말초신경병증과 관련된 대상자의 주관적 불편감, 기능적 어려움, 일상생활 활동 방해 정도를 다각도로 평가하는 chemotherapy-Induced Peripheral Neuropathy-20 (CIPN-20), Peripheral Neuropathy Scale (PNS), Patient Neurotoxicity Questionnaire (PNQ), Chemotherapy-Induced Peripheral Assessment Tool (CIPNAT) 등이 있다^{13,14,15)}.

이와 같이 다양한 평가방법이 있지만 항암제 유

발 말초신경병증은 환자마다 호소하는 증상이 다양하며 증상의 소실 기간도 환자마다 편차가 크기 때문에 증상의 변화과정을 객관적으로 평가할 수 있는 새로운 방법을 찾는 시도가 필요하다.

이에 저자들은 항암제 유발 말초신경병증의 진단 및 증상의 변화과정을 평가할 수 있는 편리성과 정확성이 높은 객관적인 생물학적 지표 (biological markers)가 필요한 상황에서 유기산 대사 검사가 말초신경병증 생체지표(biomarker)로서 역할 할 수 있는 지표가 있을 것이라 판단하고 항암제 유발 말초신경병증 환자를 대상으로 시행한 유기산 대사 검사 임상연구를 실시하여 의미 있는 결과를 나타내었기에 보고하는 바이다.

연구방법

1. 유기산 검사

소변 유기산 검사란 인체 내에서 대사가 일어나고 나면 그 대사후의 부산물이 소변으로 배설되게 되는데, 특정한 중간 대사산물의 양을 측정하면 실제로 대사가 원활하게 잘 일어나고 있는지 유무를 파악할 수 있다.

소변 유기산 검사로 알 수 있는 것은 지방산 대사, 탄수화물 대사, 비타민 B 복합군 및 비타민 C 지표, 에너지 생산, 메틸화 조효소 지표, 신경전달물질대사, 산화적 손상과 항산화 지표, NMDA (N-methyl-D-aspartate) 조절인자, 해독지표, 장내세균불균형(박테리아, 효모, 곰팡이), 피리미딘 대사, 골대사, 케톤체 대사, 아미노산 대사의 세부항목으로 총 70종의 검사항목으로 구성되어있으며 결과 값이 명시되며 참고범위에서 낮음, 정상, 높음으로 표시된다.

2. 말초신경병증과 관련성이 높을 수 있는 유기산대사 마커

말초 신경병증(peripheral neuropathy)과 연관된 대사적 불균형은 영양소 결핍 (Vitamin B₁₂, vitamin

A, vitamin E, vitamin B), 과도한 음주, 독성 과부하, 염증성 합병증, 소화장애, 면역 기능 장애, 산화 스트레스, 미토콘드리아 기능저하 등이 있다. 말초신경병증과 관련된 혈액검사는 대부분 비타민 결핍, 독성 원소 및 간 기능검사, 갑상선기능검사, 염증반응 등과 관련된 것이었다¹⁶⁾.

말초신경병증과 연관된 마커들을 정리해보면 다음과 같다¹⁷⁾ (Table 1).

3. 연구 대상 및 방법

1) 연구 대상

본 연구는 2015년 12월 9일부터 2016년 5월 31일까지 대전대학교 둔산한방병원에서 임상시험 모집에 참여한 피험자 66명을 대상으로 하였다.

2) 연구 설계

(1) 임상시험심사위원회 임상연구 승인

Table 1. Organic Acid Comprehensive Profile Markers Associated with Chemotherapy Induced Peripheral Neuropathy

Cause of Neuropathy	Markers
Energy production markers	3-Hydroxy-3-methylglutarate (HMG), a-Ketoglutarate(AKG), CIS-Aconitate, Citrate, Fumerate, Isocitrate, Malate, Succinate
Vitamin B-Complex markers	a-Ketoisocaproate, a-Ketoisovalerate, a-Keto-β-methylvalerate, Methylcitric Acid, β-Hydroxyisovalerate, Xanthurenate, Ascorbate
Neurotransmitter Metabolism markers	5-Hydroxyindoleacetate (5-HIA), Homovanillate (HVA), Vanilmandelate (VMA)
Methylation cofactor markers	Formiminoglutamate(FIGLU), Methylmalonate
NMDA Modulators markers	Kynurenate, Picolinate, Quinolate
Oxidative Damage and Antioxidant markers	8-Hydroxy-2-deoxyguanosine(8-OHdG), p-Hydroxyphenyllactate (HPLA)
Detoxification Indicators markers	2-Hydroxyhippuric Acid, 2-Methylhippurate, 2-Oxoglutaric Acid, a-Hydroxybutyrate (AHB), Glucarate (glucuronic acid), Orotate, Phthalate, Pyroglutamate, 4-Cresol
Ketone Body Metabolism markers	Acetoacetic Acid, β-Hydroxybutyrate
Amino Acid Metabolism markers	2-Hydroxyisocaproic acid, 2-Hydroxyisovaleric acid, 3-Hydroxyglutaric acid, 3-Methylglutaric acid, 3-Methylglutaric acid, Homogentisic Acid, Mandelic Acid, Phenylpyruvic Acid
Intestinal dysbiosis markers	2-Hydroxyphenylacetate, 3,4-Dihydroxyphenylpropionate (DHPPA), 4-Cresol, 4-Hydroxyhippurate, 5-Hydroxy-methyl-furoate, Benzoate, Citramalic Acid, Furan-2,5-dicarboxylate, Furancarboxylglycine, Hippurate, Indoleacetate, Oxalate, Phenylacetate (PAA), Phenylpropionate (PPA), p-Hydroxybenzoate, p-Hydroxyphenylacetate, Tartarate, Tricarballylate, 4-Hydroxyphenylacetate, D-Lactate.

본 연구는 연구시작 전에 대전대학교 부속한방병원 임상시험심사위원회에 임상시험계획서 등 서류를 제출하고 임상연구 승인을 받았다(DJDSKH-15-BM-12).

(2) 피험자 모집

피험자는 병원 홈페이지, 포스터를 이용하여 모집하였다. 직접 임상연구센터에 내원하거나 진화를 통하여 내원일시를 예약한 다음 시험에 참가하도록 하였다.

(3) 피험자 동의와 적합성 평가

임상시험에 참여를 신청한 지원자에게 임상시험의 목적, 방법, 발생 가능한 위험이나 불편, 비밀보장, 보상, 중도 포기의 권리 등의 설명을 하고 자유의사에 의해 피험자 동의서에 서면 동의를 하게 한 후 시험에 참여 하도록 하였다.

동의서에 서명한 지원자를 대상으로 인구학적 조사, 과거병력 및 과거력 조사, 문진 및 항암제 유발 말초신경병증 진단을 위한 구조적 면담 도구 검사 등을 통하여 피험자 선정 및 제외기준에 따라 피험자로 적합한지 평가하였다.

(4) 연구대상자 선정기준과 제외기준

동의서에 서명한 연구대상자 중 다음의 선정기준을 만족하고, 제외기준에 해당하지 않는 피험자를 대상으로 하였다.

[선정기준]

- ① 만 19세 이상으로 암을 진단받은 환자
- ② CIPN의 VAS 점수가 총 100점 중 30점 이상인 경우(상지 또는 하지 중 높은 점수를 기준)
- ③ 삶의 질 평가수행도(ECOG) ≤ 2인 경우
- ④ 보조치료(항암제, 방사선, 표적치료 등) 종료 후 1개월 이상 경과한 경우
- ⑤ CIPN과 관련된 약물을 복용하지 않거나 또는 2주 이상 복용하여도 최근 1개월 동안 증상이 VAS를 기준으로 변화가 없는 경우

- ⑥ 시험대상자 또는 시험대상자의 대리인이 자발적으로 동의서에 서명한 경우

[제외기준]

- ① 암의 치료와 관련하여 경구용 항암제를 복용하는 경우(호르몬 차단제(타목시펜, 레트로졸 등)는 제외)
- ② 망상, 환각 등의 정신증이 있거나 과거력이 있는 경우
- ③ 당뇨병성 말초신경병증이 있거나 과거력이 있는 경우
- ④ 뇌질환으로 인한 중추성 신경병증이 있거나 과거력이 있는 경우
- ⑤ 척추질환으로 인한 신경병증이 있거나 과거력이 있는 경우
- ⑥ 문자를 읽고 이해하고 쓰는 능력이 현저하게 떨어져 자가 설문에 어려움이 있다고 판단되는 경우
- ⑦ 다른 개입치료가 있는 임상시험에 참여 중이거나 최근 3개월 이내 참여한 경험이 있는 경우
- ⑧ 기타 임상시험을 수행하기 어렵다고 판단되는 경우

(5) 임상 연구 실시

24시간 이내에 약 720 ml 이내로 수분섭취를 제한하며 소변을 받기 전날 저녁 8시 이후에는 수분을 섭취하지 않도록 교육하였다.

등록된 대상자는 첫 소변의 중간뇨 10 ml를 자가로 받아 당일 검체를 받아 냉장 보관하여 서울의과학연구소에 의뢰하였으며 일주일 뒤에 결과 값을 얻어 이를 환자에게 설명하였다.

결 과

1. 인구학적 자료

총 66명의 연구대상자들의 인구학적 정보 및 활력 징후 데이터는 다음과 같다(Table 2).

Table 2. General Characteristics of Subjects

	n=66		n=66
Sex (n, %)		VAS (M±SD)	
Male	2 (3.0%)	Hand	48.86 ± 13.89
Female	64 (97.0%)	Feet	50.40 ± 16.56
Age (years/M±SD)	49.03 ± 7.85	ECOG (M±SD)	1.09 ± 0.29
Weight (kg/M±SD)	58.38 ± 8.16		
Height (cm/M±SD)	158.80 ± 5.77	Moving impediment, Visit1 (M±SD)	2.63 ± 0.67
Vital sign, Visit 1 (M±SD)		Painful impediment, Visit1 (M±SD)	2.60 ± 0.63
Systolic BP, mmHg	112.57 ± 17.39	Fixed impediment, Visit1 (M±SD)	2.73 ± 0.61
Diastolic BP, mmHg	72.50 ± 11.23	Deficiency impediment, Visit1 (M±SD)	3.26 ± 0.55
Heart(pulse) rate	77.27 ± 11.89		
Body temperature	36.66 ± 0.21		
Vital sign, Visit 2 (M±SD)			
Systolic BP, mmHg	109.58 ± 14.09	Moving impediment, Visit2 (M±SD)	2.48 ± 0.70
Diastolic BP, mmHg	72.11 ± 8.82	Painful impediment, Visit2 (M±SD)	2.52 ± 0.57
Heart(pulse) rate	75.29 ± 9.08	Fixed impediment, Visit2 (M±SD)	2.57 ± 0.55
Body temperature	36.56 ± 0.21	Deficiency impediment, Visit2 (M±SD)	3.18 ± 0.59
Smoking (n, %)			
Yes			
No	66 (100.0%)		
Alcohol (n, %)		FACT-G Total (M±SD)	46.52 ± 7.77
Yes	1 (1.5%)	PWB (M±SD)	17.48 ± 5.04
No	65 (98.5%)	SWB (M±SD)	11.35 ± 4.81
CIPN (n, %)		EWB (M±SD)	5.36 ± 4.86
Yes	66 (100.0%)	FWB (M±SD)	12.32 ± 4.79
No			
CIPN (Hand) (n, %)		CIPN-20 Total	39.03 ± 8.26
Yes	65 (98.5%)		
No	1 (1.5%)		
CIPN (Feet) (n, %)			
Yes	64 (97.0%)		
No	2 (3.0%)		
Past History (n, %)			
Yes	66 (100.0%)		
No			
Taking a medication History (n, %)			
Yes	48 (72.7%)		
No	18 (27.3%)		
Adverse Reactions (n, %)			
Yes	5 (7.6%)		
No	61 (92.4%)		
Changes in concomitant medications (n, %)			
Yes	6 (9.1%)		
No	60 (90.9%)		

CIPN: Chemotherapy Induced Peripheral Neuropathy; VAS: Visual Analog Scale; ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; FACT-G: Functional Assessment of Cancer Therapy-General

(5-HIA), Homovanillate (HVA), Vanilmandelate (VMA) 등이 있다. 신경전달물질은 신경 세포에서 분비되는 신호 물질이다. 신경전달물질의 대사에 의해서 흥분성 신경을 전달 할 수도 있고 또는 신경전달이 억제 될 수도 있다. 신경전달물질의 종류는 아미노산, 펩타이드, 모노아민이 있다. 신경전달물질 대사의 이상은 변비, 우울증, 불안, 불면, 행동장애, 공포증, 만성피로, 수면장애, 소화불량, 근육경련, 의욕저하, 식욕부진, 알레르기, 만성염증 등의 기전과 관련이 있다^{19,20}.

5-Hydroxyindoleacetate (5-HIA)는 24%를 차지하였다. 5-HIA는 장내에서 생성되는 세로토닌의 대사 산물 이다. 증가된 수치는 트립토판 또는 5 hydroxy tryptophan (5-HTP) 보조제 섭취, 세로토닌을 생성하는 enterochromafin 조직에 의한 carcinoid tumor, SSRI계열 약 섭취, 급성 맹장염증 등에 의해서 나타날 수 있다. 또한 xenobiotic 물질 (acrylamide)등은 세로토닌 수용체에 연관되어 세로토닌 재흡수 방해 역할을 할 수 있다. 증가된 수치는 장내 미생물에 의한 독소 (곰팡이, 박테리아 등) 증식 또는 우울증 과도 연관이 있다¹⁹.

Vanilmandelate는 23%를 차지하였다. Epinephrine 과 Norepinephrine의 이화작용을 나타내며 또한 간접적으로 대사 운동력과 스트레스 관리 능력을 나타낼 수도 있다. 높은 수치는 만성 스트레스 반응, 부신 코티솔과 뇌하수체 부신 피질 호르몬의 상호작용 (Synergism), 스트레스에 대한 과민 교감 반응, ephadra, caffeine, pseudoephedrin 복용, 종양에 의한 비정상적인 발생에 의해서 나타날 수 있다¹⁹.

Homovanillate는 20%를 차지하였다. 이는 도파민의 대사산물이다. 높은 수치는 L-DOPA, dopamine, phenylalanine, tyrosine의 섭취 또는 Clostridia 의 대사산물로, 필수 아미노산의 결핍, copper의 결핍, 코케인 또는 amphetamine, quercetin, banana 등의 섭취에 의해서 나타날 수 있다¹⁹.

NMDA 조절인자와 관련된 지표로는 Kynurenate, Picolinate, Quinolate가 있다. 신경전달물질을 받아들이는 수용기 중 NMDA 수용기와 관련하여 발

생 할 수 있는 대사 이상은 만성적인 염증, 신경독성, 영양소 결핍, 단백질 소화 불량, 과다 불포화지방산 섭취, 면역촉진, 중추 신경계 퇴행, 미생물 감염, 자가면역질환, 염증성 장질환, 환경물질 노출, 뇌 손상, 아미노산 대사의 이상 등의 기전과 관련이 있다.

Quinolate는 17%를 차지하였다. 이는 세균성 감염에 의한 만성염증, 중추신경계 퇴행, 만성적인 면역 반응 자극 등에 의해서 나타날 수 있다¹⁹.

본 연구팀은 유기산 검사를 통해 유기산 검사와 관련성이 높은 지표들을 설정하고 66명의 CIPN을 동반한 암환자를 대상으로 유기산 검사를 시행하였다. 그 결과 유기산 검사를 통해 장내 박테리아에 의한 phenylalanine 대사산물인 Hippurate와 신경전달물질 대사 지표인 5-Hydroxyindoleacetate (5-HIA), Homovanillate (HVA), Vanilmandelate (VMA) 등에서 높은 양성률을 보여 항암제 유발 말초신경병증과의 연관성을 보여주고 있음을 확인하여 항암제 유발 말초신경병증환자의 중요한 생체지표(biomarker)를 진단하는 방법으로 소변 유기산 검사의 활용가능성을 보여주었다.

유기산 대사 검사는 기존의 침습적인 검사방법보다 소변이라는 비 침습적인 방법으로 편리함이 있으며 혈액검사보다 더욱 다양한 지표들을 볼 수 있기에 전인적인 통합적 대사 이상에 대한 분석이 가능하며 다양한 해석이 가능하다는 이점이 있다.

다만 본 연구가 대조군을 가진 연구가 아닌 바이오마커 발견을 위한 탐색적 연구이므로 추후 항암제 유발 말초신경병증과 다른 질환으로 기인한 말초신경병증, 말초신경병증이 없는 일반 암환자의 유기산 검사결과 차이를 비교해보는 연구설계를 통하여 좀더 세밀한 검사 결과의 해석이 필요할 것으로 보이며, 또 암종별, 성별 및 항암제별 검사 결과의 차이에 대하여 검토해보는 작업이 필요할 것이다. 더불어 유기산 검사 결과 값과 기존에 다양하게 개발되어 있는 환자 주관적 평가지, 의사 임상적 평가지 등의 결과 값 비교를 통한 타당도 검증이 필요할 것으로 판단된다.

감사의 글

본 연구는 2015년도 보건산업진흥원 사업 (HI15C0007) 지원으로 이루어졌음

참고문헌

1. Choie MH, Jeong IS, Jeong TY, Kim KS, Yoo HS. Effects of reflexology foot massage to improve quality of life and reduce anxiety for hospitalized cancer patients undergoing chemotherapy or radioisotope therapy. *J Korean Trad Oncol.* 2009;14:61-74.
2. Windebank AJ, Grisold W. Chemotherapy-induced neuropathy. *J Peripher Nerv Syst.* 2008;13(1):27-46.
3. Wolf S, Barton D, Kottschade L, Grothey A, Loprinzi C. Chemotherapy-induced peripheral neuropathy: prevention and treatment strategies. *European journal of cancer.* 2008;44(11):1507-15.
4. Housheer FH, Schilsky RL, Bain S, Berghorn EJ, Lieberman F. Diagnosis, management, and evaluation of chemotherapy-induced peripheral neuropathy. *Emin Oncol.* 2006;33: 15-49.
5. Ajani JA, Welch SR, Raber MN, Fields WS, Krakoff IH. Comprehensive criteria for assessing therapy-induced toxicity. *Cancer Invest.* 1990; 8:147-59.
6. Miller AB, Hoogstraten B, Staquet M, Winkler A. Reporting results of cancer treatment. *Cancer.* 1981;47:207-14.
7. Oken MM, Creech RH, Tormey DC, Horton J, Davis TE, McFadden ET, et al. Toxicity and response criteria of the Eastern Cooperative Oncology Group. *Am J Clin Oncol.* 1982;5:649-55.
8. 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. *J Peripher Nerv Syst.* 2006;11:135-41.
9. Kwak MK, Kim EJ, Lee ER, Kwon IG, Hwang MS. Characteristics and Quality of Life in Patients with Chemotherapy-Induced Peripheral Neuropathy. *Journal of Korean oncology nursing.* 2010;10(2):231-9.
10. Berger T, Malayeri R, Doppelbauer A, Krajnik G, Huber H, Auff E, et al. Neurological monitoring of neurotoxicity induced by paclitaxel/cisplatin chemotherapy. *Eur J Cancer.* 1997;33(9):1393-9.
11. Forsyth PA, Balmaceda C, Peterson K, Seidman AD, Brasher P, DeAngelis LM, et al. Prospective study of paclitaxel-induced peripheral neuropathy with quantitative sensory testing. *J Neurooncol.* 1997;35(1):47-53.
12. Du Bois A, Schlaich M, Luck HJ, Mollenkopf A, Wechsel U, Rauchholz M, et al. Evaluation of neurotoxicity induced by paclitaxel second-line chemotherapy. *Support Care Cancer.* 1999;7(5):354-61.
13. Kim JH, Choi KS, Kim TW, Hong YS. Quality of life in colorectal cancer patients with chemotherapy-induced peripheral neuropathy. *Asian Oncology Nursing.* 2011;11(3):254-62.
14. Kim HY, Kang JH, Youn HJ, So HS, Song CE, Chae SY, et al. Reliability and validity of the Korean version of the European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire to assess chemotherapy-induced peripheral neuropathy. *J Korean Acad Nurs.* 2014;44(6):735-42.
15. Tofthagen CS, McMillan SC, Kip KE. Development and psychometric evaluation of the chemotherapy-induced peripheral neuropathy

- assessment tool. *Cancer Nurs.* 2011;34(4): E10-20.
16. Usha KM, Jayantee K, Pradeep PN. Diagnostic approach to peripheral neuropathy. *Ann Indian Acad Neurol.* 2008;11(2):89-97.
 17. Available at: URL: http://www.questdiagnostics.com/testcenter/testguide.action?dc=WP_LabDiagnosis_PeripheralNeurop#ImmuneMediatedPeripheralNeuropathies.
 18. Thomas N. Seyfried, Roberto E. Flores, Angela M. Poff, Dominic P. D'Agostino. Cancer as a Metabolic Disease. *Carcinogenesis.* 2014;35(3): 515-27.
 19. Lord RS, Bralley JA. Laboratory evaluations for integrative and functional medicine. Duluth. GA:Metametrix Institute. 2008.
 20. Orgacka h, Zbytniewski Z. Excretion of vanillic acid and homovanillic acid and tissue distribution of catecholamines and their metabolites in mice with various levels of pigmentation. *Endocrinol Pol.* 1991;42(3): 471-9.