

항암화학요법 관련 말초신경병증에 적용한 비약물적 중재의 효과: 체계적 문헌고찰 및 메타분석

오복자¹ · 김유림²

¹삼육대학교 간호학과, ²삼육대학교 물리치료학과 · 재활보건과학연구소

Effectiveness of Non-Pharmacologic Interventions in Chemotherapy Induced Peripheral Neuropathy: A Systematic Review and Meta-Analysis

Oh, Pok-Ja¹ · Kim, You Lim²

¹Department of Nursing, Sahmyook University, Seoul

²Department of Physical Therapy · Laboratory of Rehabilitation & Health Science, Sahmyook University, Seoul, Korea

Purpose: This study was conducted to evaluate the effectiveness of non-pharmacologic interventions in chemotherapy-induced peripheral neuropathy (CIPN). **Methods:** PubMed, Cochrane Library CENTRAL, EMBASE, CINAHL, and several Korean databases (Until August 2017) were searched. The main search strategy combined terms for peripheral neuropathy and presence of neoplasms. The risk of bias was assessed using the Cochrane's Risk of Bias tool for randomized studies and the Risk of Bias Assessment tool for non-randomized studies. To estimate the effect size, a meta-analysis of the studies was performed using the Rev Man 5.3 program of the Cochrane Library random-effects models were used in the analyses. **Results:** Twenty-two studies with a total of 954 participants met the inclusion criteria. Of the 22 studies, 12 were used to estimate the effect size of the non-pharmacologic interventions. The non-pharmacologic interventions used in patients with CIPN were exercise, acupuncture, massage, and foot bath. The acupuncture significantly reduced CIPN symptoms and signs ($d=-0.71$) and CIPN pain ($d=-0.73$) ($p<.001$). Massage and foot bath were also effective in reducing CIPN symptoms ($d=-0.68$; 95% CI=-1.05, -0.30; $p<.001$; $I^2=19\%$). Exercises were effective in improving muscle strength and endurance($d=-0.55$) and quality of life ($d=-2.96$), but they were not significantly effective in improving CIPN. **Conclusion:** Although these results provide little evidence of the effectiveness of acupuncture, massage, and foot bath in the treatment of CIPN, they suggest that these interventions can reduce CIPN symptoms in patients with cancer. However, the findings of this study should be interpreted with caution as there is a relative lack of data in this field, and additional well-designed studies are needed. PROSPERO registration: CRD42017076278.

Key words: Chemotherapy, Adjuvant; Meta-analysis; Peripheral Nervous System Diseases

주요어: 보조적 항암화학요법, 메타분석, 말초 신경계 질환(말초신경병증)

* 이 논문은 2017년도 정부의 재원으로 한국연구재단의 지원을 받아 수행된 연구임(No. NRF-2017RIA2B1002950).

* This research was supported by the National Research Foundation of Korea (NRF) funded by the Korea government (MSIT) (No. NRF-2017RIA2B1002950).

Address reprint requests to : Kim, You Lim

Department of Physical Therapy · Laboratory of Rehabilitation & Health Science, Sahmyook University, 815 Hwarang-ro, Seoul 01795, Korea

Tel: +82-2-3399-1589 Fax: +82-2-3399-1954 E-mail: youlimy81@naver.com

Received: November 14, 2017 Revised: March 12, 2018 Accepted: March 14, 2018

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.

서론

1. 연구의 필요성

항암화학요법은 대부분의 암환자에게 치료방법으로 적용되어 생존률을 증가시켜 왔으나 여러 가지 다양한 부작용을 초래한다. 그 중 항암화학요법 관련 말초신경병증(chemotherapy induced peripheral neuropathy [CIPN])은 국외 암환자의 68.1% [1], 국내의 경우 38~70%의 빈도를 보이며[2] 치료 종료 후 수개월에서 수년간 지속되거나 심한 경우 불가역적인 휴유증을 남기는 대표적인 부작용이다 [3].

CIPN을 초래하는 신경독성 항암제는 platinum계(cisplatin, oxaliplatin, carboplatin), taxane계(taxol, paclitaxel), vinca-alkaloid계(vincristine, vinblastin), thalidomide 및 bortezomib 등으로[4], 대장암, 위암, 유방암, 혈액암 환자에게 흔히 처방되고 있어 관심이 집중된다. CIPN의 발생기전은 신경독성 항암제가 축적되면 신경축삭을 감싸는 수초의 손상으로 말초신경조직의 파괴나 신경체세포의 변성이 일어나게 된다[5]. 따라서 주요증상은 감각장애(통증, 감각이상, 작열감, 감각소실)를 비롯하여 운동신경의 장애(근력저하, 근육경련)로 기능적 장애를 초래하고, 영향을 받는 신체부위에 따라 일상생활 활동을 방해한다[1]. CIPN의 증상과 정도는 항암제 종류, 누적용량, 영양상태, 치료기간, 기저 질환(당뇨병, 알코올성 신경병증) 등 다양한 요인이 제시되고 있으며[6], 이러한 장애 증상은 수면장애나 우울과 불안 등 심리적 디스트레스(distress)를 초래하고 암환자의 삶의 질에 부정적인 영향을 준다[4]. 이와같이 CIPN은 직접적으로 암환자의 사망에 영향을 미치지 않지만, 그 유병율이 높고, 감각과 운동 및 자율신경계 등의 장애로 일상생활에 영향을 미치며 삶의 질을 저하시키므로 중요한 문제가 되고 있다[7].

현재까지 암환자의 CIPN을 예방하는 중재법이나 효과적인 치료제는 없는 실정이다[6]. 말초신경병증이 발생하면 스스로 손상을 복구하는 말초신경의 자생력을 활용하면서 원인이 되는 항암제의 투여를 중단하거나 용량을 감소시켜서 증상을 해결하고자 노력하고 있다 [8]. CIPN에 대한 비약물적 중재를 시도하고 있는데 이는 통합암 치료지침에서 제시한 침 중재, 마사지, 운동, 심리사회적중재가 포함되며[1] 그 외 건강보조식품이 제도권 내에서 혹은 개별적으로 시도되고 있다[6].

최근에 보고된 CIPN중재에 대한 체계적 문헌고찰연구에서는 건강보조식품과 대체보완요법(침 중재, 마사지, 운동), 생활양식중재 [1,6]가 CIPN에 미친 효과를 발표하였다. 이들 연구는 대부분 건강보조식품의 효과를 주로 보고하였는데, 건강보조식품에는 산화방지제인 비타민 E와 알파 리포익산(alpha-lipoic acid) 및 전통 허브추출물이 포함되었다. 비타민 E의 경우 말초신경병증의 예방효과에 대

해 일관된 결과는 없으며, 침술과 운동은 각각 4~5편의 연구를 고찰한 결과를 발표하여 아직 메타분석 연구는 없는 실정이다. 운동의 경우 말초신경병증을 동반한 당뇨병환자 대상의 체계적고찰에서 균형운동이 말초신경병증 증상을 경감시키는 효과적인 중재로 제시된 바 있으나[9], 암환자의 CIPN에 운동 중재의 효과는 아직 일관된 결과가 없다[10]. 국내의 경우 CIPN의 횡단적 조사연구와 더불어 중재방법으로 대체보완요법이 증가하고 있으나[11] 이에 대한 효과를 포함하여 종합적 분석이 없었다.

최근 근거중심실무의 중요성이 강조되고 있고 암환자의 증상관리와 삶의 질 증진을 위한 근거중심간호를 실천하기 위해서는 일차적으로 먼저 개별 중재의 효과를 파악하는 것이 중요하다. 따라서 본 연구는 암환자의 CIPN에 적용한 비약물적 중재 연구들을 종합하여 객관적인 결론을 도출하기 위하여 문헌을 체계적으로 고찰하고 메타분석을 시도하였다. 이러한 본 연구결과는 암환자의 CIPN을 관리하기 위한 효과적인 중재법을 규명하고 추후 중재프로그램의 방향을 제시하는 기초자료로 사용될 수 있을 것이다.

2. 연구 목적

본 연구의 목적은 항암화학요법 관련 말초신경병증을 경험하는 암환자에게 적용한 비약물적 중재연구의 효과를 체계적으로 검토하고 메타분석을 시행하여 효과크기를 분석하는 것이다. 구체적으로 1) 검색과정을 통해 도출된 비약물적 중재의 특성을 파악한다. 2) 비약물적 중재의 종류에 따른 효과를 분석한다.

연구 방법

1. 연구 설계

본 연구는 국내·외에서 항암화학요법 관련 말초신경병증을 경험하는 암환자에게 실시된 비약물적 중재 연구들을 통합하고 분석하기 위한 체계적 문헌고찰 및 메타분석 연구이다.

본 연구의 방법은 프로토콜에 제시되어 있으며 프로토콜은 PROSPERO에 등록되어 있다(PROSPERO registration: CRD42017076278).

2. 자료선정기준 및 배제기준

1) 선정기준

(1) 연구대상(participants)

대상자는 말초신경병증을 유발하는 platinum 계(cisplatin, oxaliplatin, carboplatin), taxane계(taxol, paclitaxel), Vinca-alkaloid계(vincristine, vinblastin) 및 proteasome inhibitors bortezomib와 thalidomide 등이 포함된 항암제로 치료받고 있거나 치료를 종료하

였으며, 말초신경병증을 경험하는 만 19세 이상의 암환자이다.

(2) 중재(intervention)

항암화학요법을 받고 있거나 치료가 종료된 암환자에게 실시된 비약물적 중재를 대상으로 하였다. 비약물적 중재는 통합암치료지침에서 제시한 침 중재, 마사지, 운동, 심리사회적중재를 의미하며 복합 중재도 포함하였다[1].

(3) 비교 대상(comparisons)

항암화학요법을 받은 암환자 중 비약물적 중재를 실시하지 않은 집단이거나 단일그룹의 경우 비약물적 중재를 적용하기 전의 상태를 비교 대상으로 하였다.

(4) 결과(outcomes)

말초신경병증을 유발하는 항암제를 투여받은 암환자에게 비약물적 중재를 시행한 후 측정된 변수의 정량적 값 혹은 결과서술을 선택기준으로 하였다.

(5) 연구유형(types of studies)

항암화학요법 관련 말초신경병증에 대하여 비약물적 중재를 적용한 모든 연구유형을 포함하였다.

2) 배제기준

성인 암환자를 대상으로 하지 않은 연구, CIPN에 약물이나 건강보조식품을 중재로 한 연구, CIPN이 아닌 말초신경병증(예, 당뇨병성, 알코올성) 암환자를 대상으로 한 연구 및 동물실험연구는 제외하였다.

3. 문헌검색 및 선정

1) 자료 검색

본 연구의 내용과 방법에 대하여 기관생명심의위원회 심의면제요청서의 승인을 받았다(IRB No. 2-1040-781-AB-N-2017079HR). 2017년 6월부터 2017년 8월까지 자료를 검색하고 수집하였다. 메타분석 문헌검색 경험이 있는 연구자 2인이 각각 독립적으로 자료를 검색하였다. 검색식은 항암화학요법을 받은 혹은 받고 있는 말초신경병증 암환자(P)와 비약물적 중재(I)를 나타내는 용어들을 병합하여 구성하였다. 먼저 의학분야 전자데이터베이스(PubMed)에서 비약물적 중재의 통제어인 의학주제표목(Medical Subject Headings [MeSH])을 확인한 후 관련 모든 MeSH어 18개를 포함하였다. 이후 초록에서 확인되는 관련 중심주제어(41개 용어)를 포함한 후 통제어와 OR로 연결하는 검색식을 구성하였다. 유럽 의학분야전자데이터

베이스(Excerpta Medica dataBASE [EMBASE])에서는 생명과학분야 용어색인(EMTREE)에서 통제어를 확인한 후 위와 동일한 방법으로 검색하였고, 코크란 임상시험등록 데이터베이스(The Cochrane Register Controlled Trials [CENTRAL])에서는 PubMed에서 확인된 MeSH어를 통해 검색하였다.

국내의 경우는 1) 암 OR 종양 OR 신생물 OR 말초신경병증 OR 말초신경병변 OR 항암화학요법 AND 2) 심리* OR 심리교육* OR 교육* OR 인지 OR 행동* OR 인지행동 OR 지지* OR 사회적지지* OR 상담 OR 저항운동 OR 운동 OR 스포츠 OR 균형운동 OR 걷기 OR 근력운동 OR 비약물적 OR 이완 OR 동기향상 OR 명상 OR 심리사회 OR 요가 OR 에어로빅 OR 마음챙김 등을 병합하여 실시하였다. 국내의 자료는 대한의학학술지편집인협회(KoreaMed), 한국의학논문데이터베이스(KMbase), 학술연구정보서비스(Research Information Service System [RISS]), 국회도서관(Nanet), 한국학술정보(Koreanstudies Informantion service system [KISS])에서 검색하였다. 또한 포괄적인 자료 검색을 위해 검색된 논문의 참고문헌과 검색 사이트(구글 학술검색 및 네이버 전문정보)를 통해 보완하였다. 자료는 개별 전자DB에서 자료를 제공하는 년도부터 2017년 8월까지 한국어와 영어로 출판된 자료로 제한하였다.

2) 자료선정 및 자료 추출

먼저 데이터베이스를 통해 검색된 문헌들은 문헌관리 DB (reference management database [Refworks])에서 중복자료를 제거하였다. 논문의 제목과 초록을 통해 관련논문을 1차로 확인하고, 이후 선정기준에 따라 선정된 논문의 원문을 검토하였다. 이 과정에서 연구자들은 배제되는 문헌에 대해서는 사유를 서술하였다. 최종 선정된 22편의 연구에서 일반적 특성, 중재특성 및 연구결과를 추출하였다. 자료를 선정하고 추출하는 전 과정은 2명의 연구자가 독립적으로 수행하였다. 2명의 연구자는 3편의 연구에 대해 Pilot study를 통해 일치성을 확인하였으며, 자료가 일치하지 않을 경우는 원문을 함께 검토하여 최종 결정하였다.

3) 논문의 질 평가

Non-Randomized controlled trial 연구와 단일그룹임상연구는 한국보건료연구원에서 개발한 8문항의 RoBANS (Risk of Bias Assessment tool for Non randomized Studies) 질평가 도구로 평가하였다[12]. RCT연구인 경우 The Cochrane Bias Method Group이 개발한 7문항의 RoB (The Cochrane's Risk of Bias)도구를 사용하였다. 질 평가는 메타분석 경험이 충분한 2명의 연구자들이 3편의 연구에 대해 pilot test를 실시한 후 별도로 각 문항에 대하여 비뚤림 위험 낮음(+), 불확실(?), 높음(-)으로 평가한 후 일치되지 않은 문

항은 원문을 검토한 후 재평가하였다. Pilot test는 RevMan 프로그램의 평가 틀에 판단기준의 이유를 기술하면서 평가하였다. 연구자간 평가가 다른 문항은 연구자간 논의를 통하여 합의하였다.

4. 자료 분석 방법

연구논문의 일반적 특성은 빈도, 백분율 및 평균으로 제시하였고, 비약물적 중재의 특성은 평균을 구하였다. 메타분석이 가능한 연구의 경우 중재의 효과크기는 Cochrane Library의 RevMan 5.3 프로그램으로 산출하였다. 메타분석은 분석가능한 동일한 결과변수가 있거나 결과변수에 대한 사전, 사후의 정량적 값이 있을 때 수행하였다. 메타분석은 결과변수별 3편 이상의 연구가 있을 때 수행하였으며, 중재별 하위그룹 분석에서는 2편 이상인 경우 시행하였다. 효과크기는 같은 결과변수에 대해 표준화된 평균차(Standardized Mean Difference [SMD])를 분석 방법으로 선택하였고, 개별연구들의 대상자들 간 변동과 각 연구들 간의 이질성을 고려하여 가중치를 재설정하는 임의효과모형(random effects model)으로 산출하였다[13]. 대상 연구들의 동질성 여부는 Cochrane의 카이제곱검정과 I^2 검정을 통하여 확인하였고, I^2 값은 이질성이 없을 때 0%가 되며, 30~60%는 중등도의 이질성, 75%이상인 경우는 이질성이 큰 것을 의미한다[13]. 자료입력 시 결과변수 측정을 사후에 2회 이상 실시한 경우는 평균값을 포함하였고, 표준편차는 pooled standard deviation 공식으로 산정하였다.

검색된 연구논문들의 출판비뮴림은 깔때기 도표(funnel plot)를 이용하여 검정하고, 검정결과에 대한 신뢰도는 안전계수(Fail-safe N, 이하 Nfs)로 판단하였다[14]. 이는 현재까지 출판된 연구의 결과들로 산출된 효과크기가 출판되지 않은 결과들에 의해 효과크기가 유의하지 않게 나타나지 않을지 살피기 위한 것으로, 추가되는 논문 수(Nfs)가 큰 경우에는 숨겨진 논문수가 많지 않으므로 메타분석에 의해 산출된 효과가 신뢰도를 가진 것으로 판정한다.

연구 결과

1. 자료 선정

국의 데이터베이스를 통해 총 7226편, 국내자료의 경우는 총 2257편이 검색되었는데 Refworks를 통해 중복자료가 제외되어 국외 2728편, 국내는 770편이 되었다. 이후 자료선정 및 제외기준에 따라 2명의 연구자가 제목과 초록을 중심으로 검토한 결과 국내외 3448편은 선정기준에 적합하지 않아 제외하고 50편의 연구가 1차로 선정되었다. 수기 검색을 통해 8편의 연구가 추가로 선정되어 58편의 연구를 원문 검토하였다. 그 중 36편의 연구는 제외되었는데 이는 비약물적 중재가 아닌 연구 15편, 대상자가 항암화학요법 관련 말초

신경병증이 아닌 경우 5편, 결과 변수가 CIPN로 인한 것이 아닌 연구 16편으로 나타났다. 따라서 최종적으로 22편(국외: 16편, 국내: 6편)이 선별되었고 국내연구 중 2편은 학위논문으로 회색논문이다. 총 22편의 연구는 체계적 고찰 분석 11편, 메타분석 가능 연구 11편으로 나타났다(Figure 1).

2. CIPN에 적용한 비약물적 중재 연구의 방법론적 질 평가

질평가는 3편의 연구에 대해 pilot test를 실시하고 평가하였는데 ‘결과평가자의 눈가림’ 문항에서는 연구자간 합의가 필요하였고 이후 평가 일치율은 100%이었다.

RCT 논문(5편)의 방법론적 질 평가는 무작위, 배정순서 은폐, 참가자 및 연구자의 눈가림, 결과평가자 눈가림, 불완전한 결과자료, 선택적 결과보고 및 기타 비뮴림으로 이루어졌다. 무작위는 모든 연구에서 자세히 기술되어 있었고, 배정순서 은폐, 참가자 및 연구자의 눈가림, 결과평가자 눈가림은 5편 중 1편에서 기술되어 있고, 나머지는 비뮴림이 낮은 것(+)으로 판단되었다. 탈락비뮴림과 선택적 결과 보고는 모든 연구에서 비뮴림이 낮았다. 기타 비뮴림에서는 중재에 대한 매뉴얼이 있고, 중재제공자의 전문성(훈련유무)으로 판단하였는데, 1편 연구를 제외하고 모두 비뮴림이 낮은 것으로 판단하였다. Non-RCT 및 단일그룹임상연구의 방법론적 질평가에서는 선택 비뮴림(selection bias)을 평가하는 ‘대상자 비교 가능성’은 모든 연구에서 비뮴림이 낮았으나, 2편의 연구는 ‘대상자 선정’에서 후향적으로 시행되어 비뮴림이 높은 것으로 판정하였다. 3편(17.6%)의 연구에서는 기저질환(당뇨병)을 제외하지 않거나 시간 경과에 따른 증상완화를 보정하지 않아 ‘교란변수’ 문항에서 비뮴림이 높은 것으로 판정하였다. 실행비뮴림(performance bias)에 해당되는 ‘중재측정’은 대부분의 연구(63.7%)에서 2회 이상 반복측정과 표준화된 도구사용으로 비뮴림이 낮은 것으로 판정하였다. 결과확인 비뮴림(detection bias)의 ‘결과평가’ 문항과 ‘선택적 결과’ 문항에서 대부분의 연구가 비뮴림이 없는 것으로 나타났고, 탈락비뮴림(attrition bias)의 ‘불완전 자료’ 문항은 2편의 연구에서 비뮴림이 높은 것으로 판단되었다(Ap-pendix).

3. CIPN에 적용한 비약물적 중재 연구의 특성

본 연구에 포함된 비약물적 중재 연구 22편의 특성을 분석하여 제시한 결과는 다음과 같다(Table 1, 2). 연구 수행 연도별 분포를 살펴보면 2010년까지 수행된 중재 연구는 1편(4.5%)이고, 2011년부터 2013년에는 8편(36.4%), 2014년부터 2016년까지 11편(50.0%), 2017년 8월 기준 2편(9.1%)이었다. 연구의 출처는 미국에서 발표된 연구가 10편(45.4%), 독일이 2편(9.1%) 순이었으며 국내 연구는 6편(27.3%)으로 나타났다. 연구 설계별 특성은 운동정도에 따른 비교

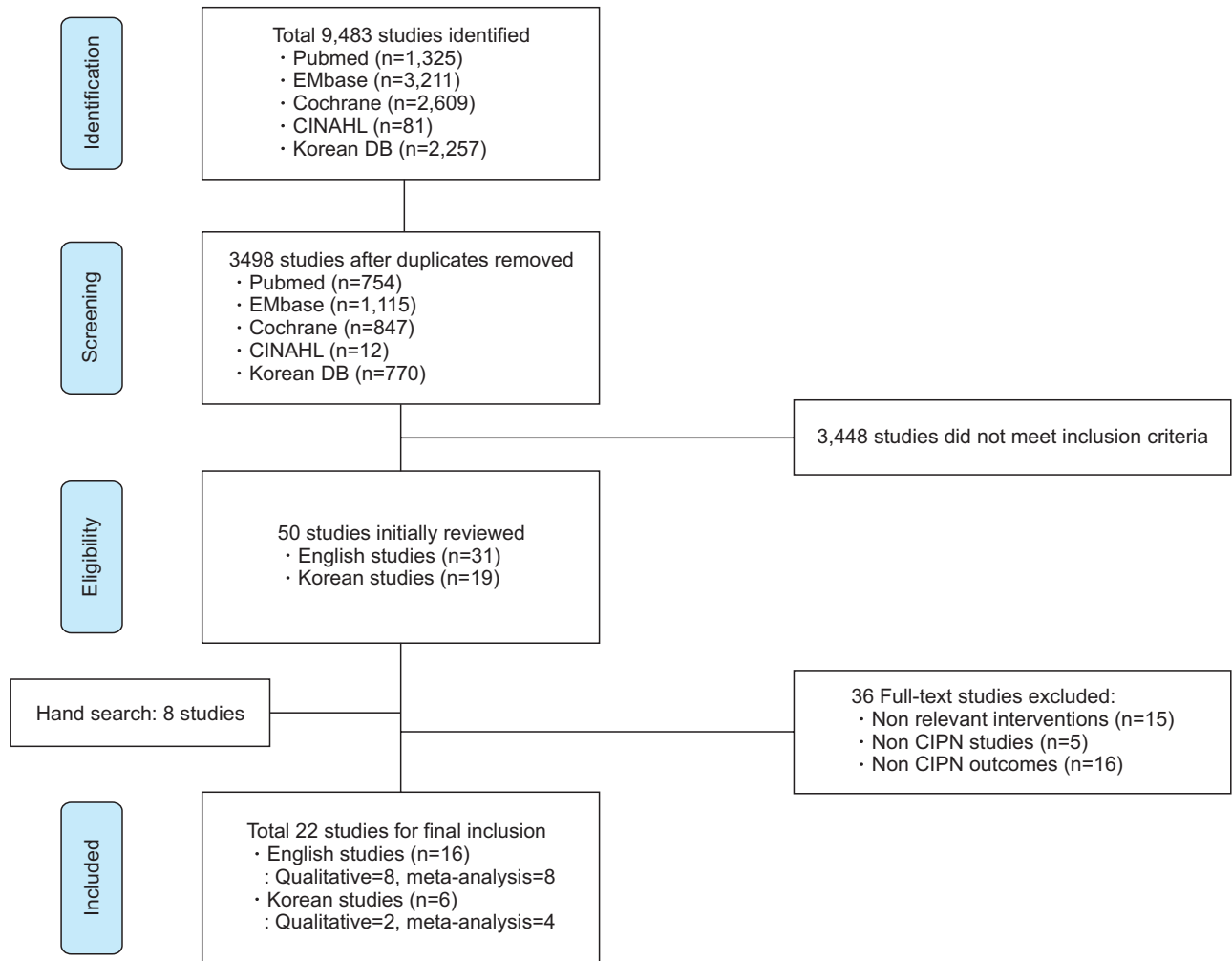


Figure 1. Flow diagram of study screening.

서술연구 1편(4.5%), 사례연구 3편(13.6%), 실험연구 18편(81.9%)이 있었으며, 실험연구에서는 단일군연구 8편(36.4%), RCT 연구 5편(22.7%)이었다. 연구 참여자수는 비교서술연구에서 506명, 실험연구에서 448명(평균 21.33명)으로 총 954명이었다. 참여대상자의 평균 연령은 55.81세였고, 여러 암환자를 대상으로 한 연구가 8편(36.3%), 대장직장암 환자를 대상으로 한 연구가 4편(18.2%)이었다. 사용된 항암제는 Taxanes, Platinum 기반 항암제, Bortezomib, Thalidomide 및 이들 항암제가 병합된 것으로 보고하였다.

CIPN에 적용한 비약물적 중재는 침 중재 11편(50.0%), 운동 7편(31.8%), 마사지 및 족욕 4편(18.2%) 순이었다. 중재는 대부분(72.7%) 병원에서 수행되었고, 중재 제공자는 의사가 5편(22.7%), 간호사, 물리치료사 및 침 중재 전문가가 각각 4편(18.2%), 운동치료사는 2편(9.1%)으로 나타났다. 침 중재의 적용 주수는 평균 8.4주 동안 주당 평균 4.3회, 1회 평균 중재시간 20.95분이었다. 운동 중재의 적용 주수는 평균 12.83주 동안 주당 평균 2.75회, 1회 평균 운동시

간 22.33분이었다. 마사지 및 족욕의 적용 주수는 평균 4.5주 동안 주당 평균 3.75회, 1회 평균 마사지 중재 22.50분으로 조사되었다. 결과변수는 22편(100.0%)에서 CIPN 증상 및 통증을 측정하였고, 다음으로 11편(50.0%)의 연구에서 삶의 질을 보고하였고, 8편(36.4%)의 연구에서 운동관련 결과변수(균형, 근력)를 보고하였다. CIPN의 증상을 측정하는 도구는 European organization for research and treatment of cancer quality-of-life questionnaire (EORTC-QLQ-C)20, Functional assessment of cancer therapy/gynecological oncology group-neurotoxicity (FACT/GOG-NTx) 및 Chemotherapy induced peripheral neuropathy assessment tool (CIPNAT)이 각각 3편의 연구에서 사용되었다. 말초신경병증의 등급(grade)을 판정하는 도구는 4편의 연구에서 미국 국립암연구소에서 개발한[15] Common terminology criteria for adverse events (CTCAE)가 가장 많이 사용되었다. 삶의 질을 측정하는 도구는 EORTC-QLQ-C)30 (5편), McGill 및 Functional assessment of

Table 1. Descriptive Summary of Included Studies

Study	Design/Sample characteristics	Intervention	Outcomes (Scale)	Results
		Exercise		
Mols et al., 2015 (Netherland)	Population-based survey of colorectal cancer survivors: chemotherapy (n=506) vs. no chemotherapy (n=1137) groups Chemotherapy: Yes Mean age (years): Chemotherapy group (66.7), no chemotherapy group (70.6)	Type: Physical Activity (walking, bicycling, gardening, housekeeping, and sports participation) Format (setting): Individual (home) Providers: Self Session: <150 min/week or ≥150 min/week (Physical activity guideline)	1) QOL (EORTC QLQ-C30) 2) Chemotherapy-induced peripheral neuropathy (EORTC QLQ-CIPN20) 3) Physical Activity Questionnaire (EPIC)	1) Physical activity was associated with less CIPN-like symptoms and a higher QOL
Schwenk et al., 2016 (USA)	RCT (pilot study) in older cancer patients undergoing chemotherapy: CIPN (n=22), experimental (n=11), and control (n=11) groups Chemotherapy: Yes Mean age (years): 70±8.7	Type: Interactive game-based balance training Format (setting): Individual (cancer center clinic) Providers: Supervisor (computer based training) Session: 45 min/session, 2 times/week for 4 weeks	1) CIPN -Severity (VPT score) - Pain (NRS) - Numbness in feet (NRS) 2) Health related QOL (SF-12) 3) Fear of falling (FES-I) 4) Balance (Feet closed-EO, EC, semi-tandem-EO)	1-3) No difference compared to baseline 4) Improved postural balance
Henke et al., 2014 (USA)	RCT in patients with stages III-IV lung cancer undergoing chemotherapy: CIPN (n=29), experimental (n=18) and control (n=11) groups Platinum-based chemotherapy Mean age: older than 18 years	Type: Strength and endurance training Format (setting): Individual (hospital) Providers: Supervision of a licensed physiotherapist Session: 1) Strength training with elastic band: 3 sessions, 2-3 times/week during 3 cycles of chemotherapy 2) Endurance training - Staircase walking: 2 min, 5 times/week during 3 cycles of chemotherapy - 6-MWT: 6 min walking, 5 times/week during 3 cycles of chemotherapy	1) ADL (Barthel Index) 2) QOL (EORTC QLQ-C30) 3) Peripheral neuropathy (EORTC QLQ -13) 4) Functional capacity (6 MWT, staircase walking) 5) Muscle strength (curl-up test)	1) Increased ADL 2) Increased QOL 3) Improved peripheral neuropathy 4) Increased functional capacity 5) Improved strength
Toftthagen et al., 2014 (USA)	Single-group clinical trial in colorectal cancer survivors undergoing chemotherapy: CIPN (n=3) Chemotherapy: Oxaliplatin Mean age (years): 69	Type: Exercise Format (setting): Group (community) Providers: Physical therapist Session: Strength training: 20 min/session, 2 times/week for 12 weeks stretching: 10~15 min/session, 2 times/week Balance training: 30 min/session, 2 times/week	1) Muscle strength (handheld isokinetic dynamometer) 2) Balance (postural instability, unipedal stance time, TUG, mCTSIB, DGI) 3) Peripheral neuropathy (CIPNAT, TNSr)	1) Improved balance 2) Improved strength 3) Reduced neuropathic symptoms

Table 1. Continued

Study	Design/Sample characteristics	Intervention	Outcomes (Scale)	Results
Wonders, 2014 (USA)	Single-group clinical trial in cancer patients undergoing chemotherapy: CIPN (n=38) Chemotherapy: Taxanes and vinorelbine Mean age (years): male (62.3±2.5), female (57.4±4.2)	Type: Supervised individualized exercise program Format (setting): Individualized (medical center) Providers: Certified cancer exercise specialist Session: 20~30 min/session, 2 times/week for 12 weeks	1) QOL (McGill) 2) CIPN symptom (LANSS) 3) Fitness evaluation - Flexibility (Lafayette Tester) - Muscular endurance/strength (curl up test) - Submaximal VO ₂ max (Bruce treadmill test)	1) Improved QOL 2) Decreased Symptom of CIPN 3) Improved in VO ₂ max, muscular endurance and flexibility
Wonders et al., 2013 (USA)	Single-group clinical trial in breast cancer patients undergoing chemotherapy (n=14). Chemotherapy: Taxanes and vinorelbine Mean age (years): 51.6±2.6	Type: Home-based exercise (resistance exercise & walking) Format (setting): Individual (home) Providers: Kinesiologist Session: walking: 10~30 min/session, 2~5 times/wk for 10 wks Resistance exercises: 3 times/week for 10 weeks.	1) Step (Pedometer) 2) QOL (McGill) 3) Pain (Leeds Assessment of Neuropathic Symptoms and Sign)	1) Less of unpleasant skin sensations, abnormally sensitive to touch and sudden bursts (p=0.05). 2) Significantly improved of QOL
Streckmann et al., 2014 (USA)	RCT in lymphoma patients undergoing chemotherapy: experimental group (n=30) and control group (n=31) Chemotherapy: Yes Mean age(years): Exp. (44), Cont. (48)	Type: Aerobic endurance and strength training, Sensorimotor training Format (setting): Individual (medical center) Providers: Certified or physiotherapist Session: 2 times/week for 36 weeks 1) Aerobic endurance training: 10~30 min walk on treadmill 2) Sensorimotor training: 20-s intervals, 1 min between exercise 3) Strength training: 1 min at maximum force with hera-Band™	Primary: QOL (EORTC QLQ-C30) Secondary: 1) Peripheral deep sensitivity (tuning fork) 2) Activity level (MET) 3) Balance control (stable force plate/foam pad) 4) Side-effects monitored: nutrition statue, anxiety and depression (HADS)	1) Improved QOL 2) Reduced symptoms of PNP-related deep sensitivity 3) Improved balance control on static and dynamic surface
Acupuncture				
Valentine-Davis, 2015 (USA)	Retrospective case series of colorectal cancer patients who underwent chemotherapy with grade I -IV CIPN (n=10) Chemotherapy: Oxaliplatin Mean age (years): 53.1	Type: Acupuncture (Acupoints: individual basis) Format (setting): Individual (hospital) Providers: Unclear Session: 20 min, 2~21 sessions	CIPN grade (CTCAE)	Improved the symptoms of CIPN
Bao et al., 2014 (USA)	Single-arm pilot study in multiple myeloma patients undergoing chemotherapy: grade II CIPN (n=27) Chemotherapy: Bortezomib Mean age (years): 63 (49-77)	Type: Acupuncture Format (setting): Individual (hospital) Providers: Experienced acupuncturist Session: 20 min, 10 sessions for 10 weeks	Signs and symptoms of neuropathy: 1) TNSc 2) FACT/GOG-NTx 3) NPS	Decreased pain and improved function (walking, hand function: buttoning buttons, trouble feeling objects)

Table 1. Continued

Study	Design/Sample characteristics	Intervention	Outcomes (Scale)	Results
Garcia et al., 2014 (USA)	Single-arm pilot study in multiple myeloma patients undergoing chemotherapy: CIPN (n=19) Chemotherapy: Bortezomib and thalidomide Mean age (years): 64	Type: Electroacupuncture Format (setting): Individual (hospital) Providers: Two licensed acupuncturists with over 30 years' experience Session: 20 min, 2~3 treatments/week, 20 sessions for 9 weeks	1) Peripheral neuropathy (FACT/GOG-Ntx) 2) QOL (FACT-G survey) 3) Pain (Brief Pain Inventory-Short Form) 4) Function tests (coin test, button test, walking and postural stability/fall risk)	1) Reductions in pain 2) Improvements in FACT/GOG/Ntx scores 3) Improvements in function tests
Han et al., 2014 (Korea)	Single-group clinical trial in patients with myeloma or lymphoma undergoing chemotherapy: grade II CIPN (n=5) Chemotherapy: Bortezomib and thalidomide Mean age (years): 67.8±7.29	Type: Acupuncture Format (setting): Individual (hospital) Providers: Doctor of oriental medicine Session: 15 min, 3 times/week during 3 weeks	1) CIPN grade (CTCAE) and pain (VAS) 2) QOL (FACT/GOG-Ntx) 3) CIPN (FACT/GOG-Ntx)	1) Reductions in CIPN pain 2) Improvements in QOL
Lee et al., 2014 (Korea)	Case report of a patient with colorectal cancer who underwent chemotherapy: CIPN (n=1) Chemotherapy: Oxaliplatin Mean age (years): 47	Type: Acupuncture Format (setting): Individual (hospital) Providers: Doctor of Oriental medicine Session: 20 min, one time/week, 15 sessions	1) CIPN grade (CTCAE) 2) CIPN (EORTC QLQ-CIPN20) 2) QOL (EORTC QLQ-C30)	1) Reductions in CIPN grade and pain 2) Improvements in QOL
Park et al., 2015 (Korea)	Case report of a patient with breast cancer who underwent chemotherapy: CIPN (n=1) Chemotherapy: Docetaxel Age(years): 56	Type: Electroacupuncture Format (setting): Individual (hospital) Providers: Doctor of Oriental medicine Session: 20 min, 2 times/day during 2 weeks	1) CIPN grade (patient neurotoxicity questionnaire) 2) Pain (VAS)	1) Reductions in CIPN pain 2) Improvements in CIPN grade
Ogawa et al., 2013 (Japan)	Single-arm pilot study in patients with colorectal and breast cancer undergoing chemotherapy (n=4) and who had undergone chemotherapy (n=2) with grade I-II CIPN Chemotherapy: Taxanes and oxaliplatin Mean age (years): 64.3	Type: Acupuncture (contact needle therapy: Traditional Japanese methods of acupuncture) Format (setting): Individual (hospital) Providers: Senior acupuncturist Session: 30~60 sec/session, 4~6 treatments for 3 months	1) CIPN symptoms (CTCAE), FACT/GOG-Ntx	1) Improved the symptoms of CIPN
Rostock et al., 2013 (Germany)	Four-arm RCT in cancer patients with CIPN undergoing: experimental group (n=42) and control group (n=17) Chemotherapy: Taxanes and platinum derivatives Mean age (years): Exp. (EA: 49.9±9.6, Con. (52.0±8.1)	Type: Electroacupuncture (EA) or Hydroelectric bath (HB) or vitamin B1 and B6 (vitamin B) vs. placebo Format (setting): Individual (hospital) Providers: Two trained physicians Session: 15 min, 8±1 sessions for 3 weeks	1) CIPN complaints (Detailed questionnaires) 2) Neuropathic symptoms (NRS, Neuropathy score, Electroneurographical test) 3) QOL (EORTC QLQ-C30)	1) No improvement in the symptoms of CIPN 2) No improvement in QOL

Table 1. Continued

Study	Design/Sample characteristics	Intervention	Outcomes (Scale)	Results
Donald et al., 2011 (UK)	Retrospective service evaluation of cancer patients who underwent chemotherapy: CIPN (n=18) Chemotherapy: Bortezomib, thalidomide, taxanes and platinum derivatives Mean age (years): 51.83±12.97	Type: Acupuncture Format (setting): Individual (outpatient clinic) Providers: Qualified nurses Session: 30~45 min/session, 6 treatments for 6weeks	1) CIPN symptom (evaluation form) 2) Additional acupuncture benefits	1) Improvement in PN symptoms 2) Reduction in analgesic use and improved sleeping patterns.
Schroeder et al., 2011 (Germany)	NRCT (pilot study) in cancer patients with CIPN undergoing chemotherapy: experimental group (n=6) and control group (n=5) Chemotherapy: Taxanes and platinum derivatives Mean age (years):Exp. (64), Con. (65)	Type: Acupuncture (traditional Chinese medicine) Format (setting): Individual (hospital) Providers: Senior physician who had received >1000 h of acupuncture training Session: 20 min/session, 10 treatments for 3months	1) Nerve conduction velocity (nerve conduction study)	1) Improved the symptoms of PN
Wong & Sagar, 2006 (Canada)	Case series of gynecological cancer patients who underwent with grade II - III CIPN (n=5) Chemotherapy: Carboplatin (total, 3500 mg) and paclitaxel (total, 1860 mg) Age: 60~71 years	Type: Acupuncture Format (setting): Individual (hospital) Providers: Certified therapist in medical acupuncture Session: First: 30~45 min/session, once a week for 12 weeks	1) Pain 2) Physical assessment (sensation, gait, and balance)	1) Improvements in sensation, gait, and balance 2) Decreased analgesic dosage and symptoms (pain, numbness and tingling)
Massage / Foot bath				
Noh 2017 (Korea)	RCT in patients with gynecologic cancer undergoing chemotherapy: experimental group (n=32) and control group (n=31) Chemotherapy: Taxane and platinum Mean age (years): Exp. (56.34±9.04), Con. (55.36±9.96)	Type: Self-foot reflexology Format (setting): Individual (hospital and home) Providers: Nurse (certified foot reflexology) Session: 20 min/session, 3 times/ week for 6 weeks	1) CIPN symptoms and interference (CIPNAT) 2) Peripheral skin temperature 3) Anxiety and depression (HADS)	1) Decreased CIPN symptoms and interference 2) Increased peripheral skin temperature 3) Reduced anxiety and depression
Lee et al., 2012 (Korea)	NRCT in patients with various cancer types undergoing chemotherapy: experimental group (n=14) and control group (n=17) Chemotherapy: Oxaliplatin Mean age (years): Exp. (59.9±8.12), Con. (57.7±8.88)	Type: Foot reflexology Format (setting): Individual (hospital and home) Providers: Nurse (certified foot reflexology) Session: 20 min/session, 5 times/ week for 4 weeks	1) CIPN (EORTC QLQ-CIPN20) 2) Pain (VAS) 3) Symptom distress (Distress Thermometer) 4) Anxiety and depression (HADS)	1) Less peripheral neuropathy and symptom distress 2) No difference in anxiety and depression

Table 1. Continued

Study	Design/Sample characteristics	Intervention	Outcomes (Scale)	Results
Cunningham et al., 2011 (USA)	Case report of esophageal patient at stage III who underwent chemotherapy with grade II CIPN (n=1) Chemotherapy: Docetaxel and cisplatin Age: 45 years	Type: Manual therapy (therapeutic massage) Format (setting): Individual (massage therapy room) Providers: Two licensed massage therapist Session: 25 min/session, 3 times /week for 6 weeks	1) MD Anderson Symptom Inventory 2) Micromuscular blood flow (Infrared thermometry)	1) CIPN symptoms reduced to grade I 2) Increased temperature in each extremity
Kim, 2017 (Korea)	NRCT of patients with various cancer types who underwent chemotherapy with experimental (n=11) and control (n=13) groups Chemotherapy: Yes Mean age (years): Exp. (44.55±10.25), Con. (49.77±8.14)	Type: Foot bath therapy Format (setting): Individual (hospital) Providers: Nurse Session: 25 min/session, 4 times /week for 2 weeks, 11 sessions	1) CIPN symptom and pain 2) CIPN interference	1) CIPN symptom and pain partially supported 2) CIPN interference partially supported

6MWT=The 6-minute walk test; ADL=Activities of daily living; CIPN=Chemotherapy induced peripheral neuropathy; CIPNAT=Chemotherapy induced peripheral neuropathy assessment tool; Cont.=Control group; CTCAE=Common terminology criteria for adverse events; DGI=Dynamic gait index; EC=Eyes closed; EO=Eyes opened; EORTC-QLQ=EORTC-QLQ=European organization for research and treatment of cancer quality-of-life questionnaire; EPIC=European prospective investigation into cancer; Exp.=Experimental group; FACT/GOG-NTx=Functional assessment of cancer therapy/gynecological oncology group-neurotoxicity; FACT-G=Functional assessment of cancer therapy-general; FES-I=Falls efficacy scale international; HADS=Hospital anxiety and depression scale; LANSS=Leeds assessment of neuropathic symptoms and sign; mCTSIB=modified Clinical test for sensory interaction in balance; MET=Metabolic equivalent; Min=Minute, NPS=Neuropathy pain scale; NRCT=Non-Randomized controlled trial; NRS=Neuropathic symptoms on numerical rating scale; PN=Peripheral neuropathy; PNP=Peripheral neuropathy; QOL=Quality of life; RCT=Randomized clinical trial; SF-12=Short-Form Health Survey-12; TNSc=Clinical total neuropathy score; TNSr=Total neuropathy score reduced; TUG=Timed up and go; VAS=Visual analog scale; VO₂max=Maximal oxygen consumption; VPT=Vibration perception threshold.

cancer therapy-general (FACT-G)가 각각 2편순이었다. 운동과 관련하여 신체활동을 측정하는 도구는 European prospective investigation into cancer (EPIC), Metabolic equivalent (MET), Pedometer, Coin test와 button test가 각각 1편이었다. 균형을 측정하는 도구는 Feet closed-Eye Open (EO), Eye Close (EC)/semi-tandem-EO (1편), Postural instability/unipedal stance time/Timed up and go (TUG)/Modified Clinical test for sensory interaction in balance (mCTSIB)/Dynamic gait index (DGI) (1편), Stable force plate/foam pad (1편), Fall risk (1편)였으며, 근력과 저항을 측정하는 도구는 Curl up test (2편), The 6-minute walk Test (6MWT) (2편), Staircase walking (1편), Pedometer (1편)였다.

4. CIPN에 적용한 비약물적 중재의 효과

본 연구에 포함된 총 22편 중 메타분석이 가능한 연구는 12편이었으며, 중재 방법에 따라 침 중재, 운동, 마사지 및 족욕으로 나누어 효과를 분석하였다.

1) 침 중재

CIPN의 중재요법으로 침 중재를 활용한 연구는 11편으로 나타났다. 이들 연구는 CIPN으로 진단받은 암환자를 대상으로 단일군 실험 연구 7편, 사례연구 2편, 비동등성대조군실험연구 1편, RCT 연구 1편으로 메타분석이 가능한 연구는 4편이었다. 대상자수는 총 162명 (평균 14.73명)으로 5명 이하가 4편, 6~10명이 2편, 11~20명 3편, 21~30명 1편, 60명이 1편이었다. 침 중재 연구는 미국과 국내에서 각각 3편, 독일 2편 및 일본, 캐나다, 영국에서 각각 1편씩 수행되었다.

대장암이 포함된 다양한 암환자를 대상으로 한 연구가 4편, 다발성골수종 3편, 대장암 2편, 유방암 1편, 부인암 1편이었다. 대상자의 연령은 평균 47.0세~67.8세로 현재 항암화학요법을 받고 있는 경우 2편, 9편은 항암화학요법 종료 후 침 중재를 시행하였다. 침 중재는 1회에 1분, 15분, 20분 및 30~45분 동안 적용하였으며, 치료 횟수는 4~6회가 2편, 7~9회가 2편, 10~12회가 3편, 13~15회가 2편, 20회가 1편, 개별적으로 2~21회가 1편이었다. 중재제공자는 침 중재 시술 자격증이 있는 간호사가 1편, 의사 5편, 침 중재 전문가 4편, 분명하게 제시되지 않은 경우가 1편이었다.

Table 2. Descriptive Summary of Included Studies

(N=22)

Characteristics		Categories	n (%) or Mean	
General	Year	<2010	1 (4.5)	
		2011~2013	8 (36.4)	
		2014~2016	11 (50.0)	
		>2017	2 (9.1)	
	Country	USA	10 (45.4)	
		Germany	2 (9.1)	
		Korea	6 (27.3)	
		Other countries (UK, Canada, Japan)	4 (18.2)	
	Study design	RCT	5 (22.7)	
		Non-RCT	3 (13.7)	
Single-group clinical trial		8 (36.4)		
Case report		5 (22.7)		
Cross-sectional study		1 (4.5)		
Participants	Sample size: cross-sectional	506	1(4.5)	
	Sample size: clinical trial (Range=1 ~ 61, mean=21.33, total= 448)	<10	8 (36.4)	
		11~20	4 (18.2)	
		>21	9 (40.9)	
	Age (year) (Mean=55.81)	<50	4 (18.2)	
		51~60	8 (36.4)	
		>61	9 (40.9)	
		Unclear	1 (4.5)	
	Cancer type	Colorectal cancer	4 (18.2)	
		Breast cancer	2 (9.1)	
		Mixed cancers	8 (36.4)	
		Multiple myeloma	3 (13.6)	
		Other cancer (lung, gynecological)	5 (22.7)	
	Chemotherapy agents	Taxanes	6 (24.0)	
		Platinum-based	6 (24.0)	
		Bortezomib/Thalidomide	3 (12.0)	
		Combination	6 (24.0)	
		Unclear	4 (16.0)	
	Intervention	Type	Exercise	7 (31.8)
			Acupuncture	11 (50.0)
Massage			4 (18.2)	
Setting		Home/Community	2 (9.1)	
		Hospital/Clinic	16 (72.7)	
		Home+hospital	4 (18.2)	
Providers		Physician	5 (22.7)	
		Nurse	4 (18.2)	
		Physical therapist	4 (18.2)	
		Kinesiologist	2 (9.1)	
		Acupuncturist	4 (18.2)	
		Self/Unclear	3 (13.6)	
		Duration (mean)	Exercise	22.33 min/session, 2.75 times/week for 12.83 weeks
Acupuncture				20.95 min/session, 4.3 times/week for 8.4 weeks
Massage				22.50 min/session, 3.75 times/week for 4.5 weeks

Table 2. Continued

Characteristics		Categories	n (%) or Mean
Outcome & Measurement*	Chemotherapy-induced peripheral neuropathy (symptom, pain, grade)	• Symptom:	
		EORTC QLQ-CIPN20	3 (20.0)
		NRS	2 (13.3)
		EORTC QLQ-13	1 (6.6)
		CIPNAT	3 (20.0)
		TNSr/TNSc	2 (13.3)
		FACT/GOG-NTx	3 (20.0)
		MD Anderson Symptom Inventory	1 (6.6)
		• Pain:	
		LANSS	2 (22.2)
	NPS/VAS/Brief Pain Inventory	7 (77.8)	
	• Grade:		
	CTCAE	4 (57.1)	
	Quality of life	EORTC-QLQ-C30	5 (50.0)
		FACT-G	2 (20.0)
		SF-12	1 (10.0)
		McGill	2 (20.0)
	Physical activity	EPIC (Questionnaire)	1 (25.0)
		MET	1 (25.0)
		Pedometer	1 (25.0)
Coin test, button test		1 (25.0)	
Balance	Feet closed-EO, EC/Semi-tandem-EO	1 (25.0)	
	Postural instability/Unipedal stance time/ TUG/ mCTSIB/DGI	1 (25.0)	
	Stable force plate/foam pad	1 (25.0)	
	Fall risk	1 (25.0)	
Muscle strength & endurance	Curl up test	2 (33.3)	
	6MWT	2 (33.3)	
	Staircase walking	1 (16.7)	
	Pedometer	1 (16.7)	

6MWT=The 6-minute walk Test; CIPNAT=Chemotherapy induced peripheral neuropathy assessment tool; CTCAE=Common terminology criteria for adverse events; DGI=Dynamic gait index; EC=eye close; EO=eye open; EORTC-QLQ=European organization for research and treatment of cancer quality-of-life questionnaire; EPIC=European prospective investigation into cancer; FACT/GOG-NTx=Functional assessment of cancer therapy/ gynecological oncology group-neurotoxicity; FACT-G=Functional assessment of cancer therapy-general; LANSS=Leeds assessment of neuropathic symptoms and sign; mCTSIB=Modified Clinical test for sensory interaction in balancem; MET=Metabolic equivalent; Min=minute, NPS=Neuropathy pain scale; NRS=Neuropathic symptoms on numerical rating scale; PN= peripheral neuropathy; PNP=peripheral neuropathy; QOL=Quality of life; RCT=Randomized clinical trial; SF-12=Short-Form Health Survey-12; TNSc=Clinical total neuropathy score; TNSr=Total neuropathy score reduced; TUG=Timed up and go; VO₂max=maximal oxygen consumption; VAS=Visual analog scale.

*Multiple responses.

침 중재의 결과변수는 CIPN 증상과 통증 및 삶의 질이었다. 침 중재가 CIPN 증상과 통증에 미친 효과는 총 11편 연구 중 10편 (90.9%)에서 증상이 완화되었음을 보고하였고, 1편은 대조군과 차이가 없었다고 하였다. 11편 중에서 메타분석이 가능한 연구는 4편이었으며, 메타분석에 포함되지 않은 7편의 연구 중 2편은 암환자치료의 통합서비스의 한 부분으로 병원에서 침 중재를 시행한 후 후향적으로 평가하였다. 7편의 연구 모두에서 침 중재는 CIPN의 증상완화에 도움이 되는 것으로 보고하였고, 5편의 연구에서는 CIPN의 통

증이나 진통제의 사용이 감소되었다고 하였다. 또한 유사실험연구에서는 10회의 침 중재 후 신경전도속도가 대조군에 비해 유의하게 증진되었음을 보고하였다.

메타분석이 가능한 4편의 연구에서 침 중재는 CIPN 증상($d=-0.71, p<.001; I^2>6.0%$)과 통증($d=-0.73, p<.001; I^2=0%$) 감소에 각각 유의한 효과가 있었다. 침 중재가 삶의 질에 미친 효과는 총 3편의 연구에서 보고하였으나 유의한 효과가 없었다($p=.850$) (Figure 2).

2) 운동

CIPN의 증재요법으로 운동을 적용한 연구는 7편으로, CIPN으로 진단받은 암환자를 대상으로 단일군 실험연구 3편, RCT연구 3편, 운동정도에 따른 비교 서술연구 1편으로 나타났다. 대상자 규모는 총 673명으로 1~10명 이하가 1편, 11~20명 1편, 21~30명 2편, 31~40명 1편, 60명 이상 1편, 506명의 비교조사연구 1편이었다. 대상자의 연령은 평균 60.14세였으며, 항암화학요법을 받으면서 동시에 운동중재를 시행한 경우는 5편이었고, 항암화학요법을 종료한 후 운동중재를 시행한 연구는 2편이었다. 다양한 암 환자를 대상으로 한 연구가 2편, 대장암 2편, 폐암 1편, 유방암 1편, 림프종 1편이었다. 운동중재의 횟수는 1주일에 2번 시행한 연구가 4편, 2~5번이 1편, 5번이 1편이었으며, 대상자의 운동 횟수를 단면 조사한 연구가 1편이었다. 1회 운동중재 시간은 10~30분이 4편, 2분~6분 정도가 1편, 45초가 1편으로 나타났고, Mols 등[4]의 연구에서는 운동 시간을 일주일에 150분 이하와 150분 이상으로 나누어 차이를 살펴보았다. 중재 제공자는 물리치료사 3편, 운동치료사 2편, 컴퓨터 프로그램을 기반으로 한 연구가 1편으로 나타났고, Mols 등[4]의 연구는 대상자가 직접 운동한 방법과 효과를 조사한 단면 연구이므로 중재 제공자가 없었다.

운동중재는 신체적 활동(Physical activity), 균형, 근력과 근지구력, 일상생활능력(Activities of daily living [ADL])과 관련되었다. 신체적 활동 중재는 구체적으로 걷기, 자전거 타기, 정원 가꾸기, 집안 일 하기, 스포츠 활동, 개인적으로 하는 운동이나 야외활동이었다. 균형 관련 운동중재는 컴퓨터 화면을 보면서 하는 운동, 말초신경병증을 호소하는 환자를 위해 고안된 균형 운동, 자세 안정성을 유도하는 운동으로 보고되었다. 근력과 근지구력 관련 운동중재는 팔꿈치를 굽히고 펴기(Biceps curl/Triceps extension), 브릿지 운동(Bridge exercise), 복부근육 운동, 2분 동안 계단 오르고 내리기, 하지의 가동범위 운동과 발목의 저항운동, 근 지구력 증진 운동을 시행하였다.

운동중재의 결과변수는 CIPN 증상, 균형, 근력 및 근지구력, 삶의 질이었다. 운동중재를 수행한 7편의 논문은 CIPN의 증상에 대해 보고하였고, 메타분석에 포함되지 않은 5편 중 4편의 연구에서 운동은 CIPN의 증상 완화에 효과가 있었다고 보고하였다. 그러나 메타분석이 가능한 2편의 연구에서 운동은 CIPN의 증상 완화에 효과는 없는 것으로 나타났다($p=.880$). CIPN 환자의 균형능력에 관한 3편의 연구에서 운동중재의 효과는 메타분석결과 없는 것으로 나타났다($p=.320$). 근력 및 근지구력에 관한 운동중재는 효과크기 -0.55 (95% CI: $-0.93, -0.17$)로 효과가 있는 것으로 나타났다($p=.005$) (Figure 2). 메타분석을 수행한 3편의 연구에서 운동은 삶의 질에 효과크기 -2.96 (95% CI: $-5.38, -0.54$)로 유의한 효과가 있었으나 ($p=.020$) 이질성이 큰 것으로 나타났다(Figure 2).

3) 마사지 및 족욕

CIPN의 증재요법으로 마사지를 활용한 연구는 3편, 족욕은 1편이었고, RCT 연구 1편, 비동등성 대조군실험연구 2편, 사례연구 1편으로 나타났다. 대상자수는 총 119명으로, 항암화학요법과 함께 중재한 연구가 1편, 항암화학요법 종료 후 중재를 시행한 경우가 3편이었다. 중재 제공자가 간호사인 경우가 3 편, 마사지 치료사인 경우가 1편이었다.

마사지 및 족욕 중재의 효과는 CIPN 증상과 통증으로 보고하였는데 메타분석이 가능한 3편의 연구에서 마사지 및 족욕 중재는 효과크기 -0.68 (95% CI: $-1.05, -0.30$)로 CIPN 증상완화에 효과가 있었으며, 동질한 것으로 나타났다($p=.001$; $I^2>19.0\%$) (Figure 2).

5. 비뿔림 검정 및 산출된 효과크기에 대한 신뢰도 검정

비뿔림 검정을 위하여 깔때기 그림(funnel plot)을 통해 육안적으로 대칭정도를 확인한 결과 통계적으로 유의하지 않은 영역에도 연구가 골고루 분포되어 비교적 출판편향은 없는 것으로 나타났다 (Figure 3). 비대칭 정도의 통계적 유의성은 메타분석에 포함된 연구가 10편이 되지 않아 Egger's regression test를 실시하지 않았다. 한편 메타분석 결과를 시각하기 위해 필요한 논문의 수인 Nfs는 결과 변수인 CIPN의 증상 및 통증에 19.8편이 요구되었다.

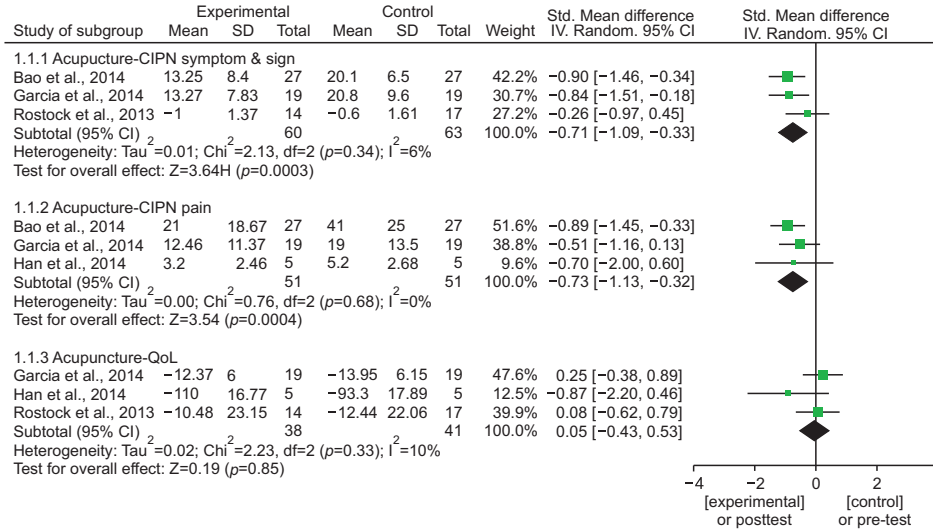
논 의

본 연구는 현재까지 CIPN에 대한 효과적인 약물치료제가 없는 상태에서 비약물적 중재를 확인하고 그 효과를 파악하고자 체계적 고찰을 시도하였다. 본 연구결과 CIPN에 적용한 비약물적 중재 연구는 22편으로 확인되었으나 RCT가 5편으로 매우 적었고 대부분 단일군 전후 실험 연구로 2011년 이후에 증가하였는데, CIPN의 증상 관리에 대한 관심이 증가하고 있음을 보여주고 있으나 비약물 중재의 효과성 평가에 무작위대조 실험연구의 필요성을 제시하고 있다.

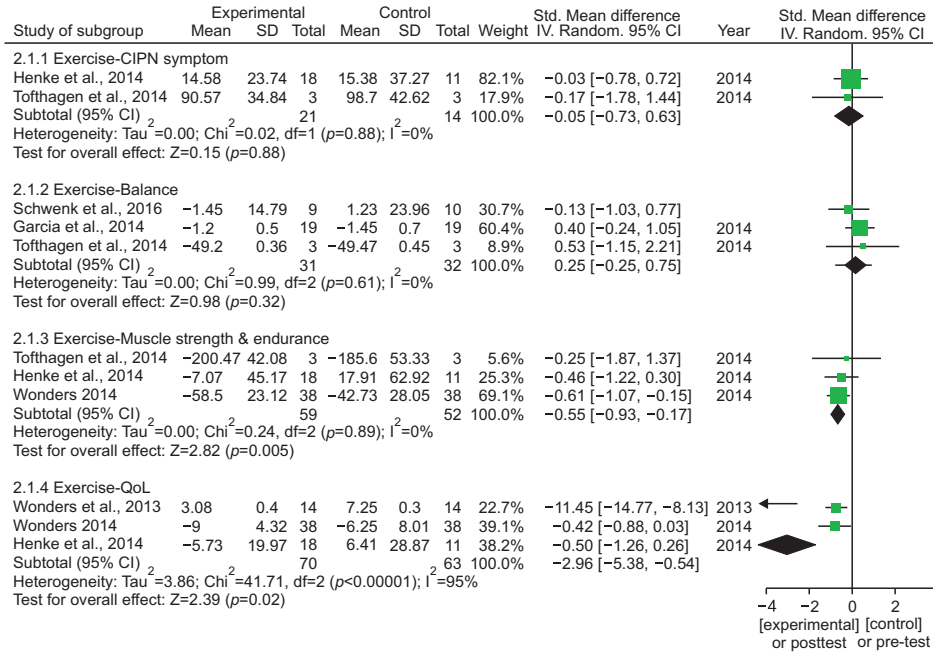
본 연구의 결과 연구대상자는 대장암 환자가 많았는데, 이는 말초신경병증을 유발하는 Taxanes계열 혹은 Platinum 기반의 항암화학요법을 대장암 환자에게 많이 시행하기 때문으로 추정된다[1,6].

본 연구의 결과 비약물적 중재는 침 중재가 11편으로 가장 많았고, 다음은 운동과 마사지였는데, 이는 최근 발표된 체계적 고찰 연구[1,6]에서 침 중재 및 운동이 4~5편이었다고 적게 보고한 것과 달랐다. 그러나 신체적 활동과 마사지요법은 암환자들이 CIPN에 대한 자기관리전략으로 흔히 활용하고 있다고 한 연구[6]와 유사하였다 [16].

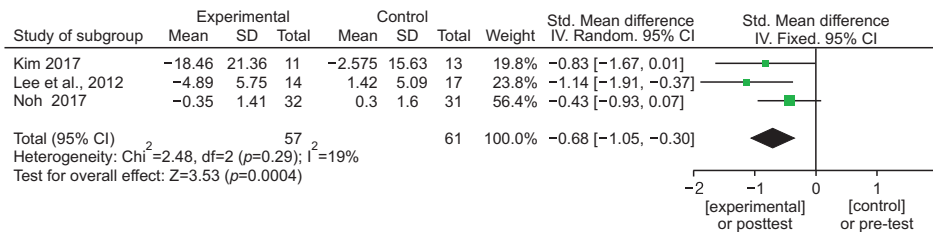
본 연구결과 메타분석이 가능한 9편의 연구에서 비약물적 중재는 CIPN의 증상완화에 중간크기의 효과가 있는 것으로 나타났다.



2A The effect of acupuncture intervention on CIPN and QoL



2B The effect of exercise intervention on CIPN, balance, muscle strength & endurance and QoL

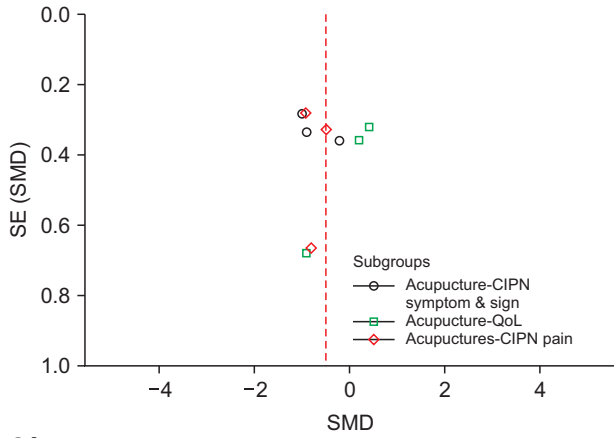


2C The effect of massage and foot bath on CIPN

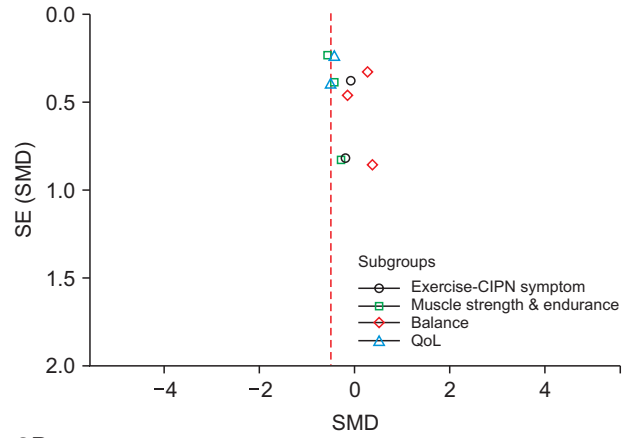
Figure 2. Forest plots of the effect of non-pharmacologic intervention.

이는 본 연구 결과를 기각하기 위해 필요한 논문의 수인 Nfs가 19.8편으로 충분하지는 않지만 비교적 신뢰할 만하다고 보이며, 2편의 회색논문을 제외한 상태에서도 유의하였다. 현재까지 이에 대한 메

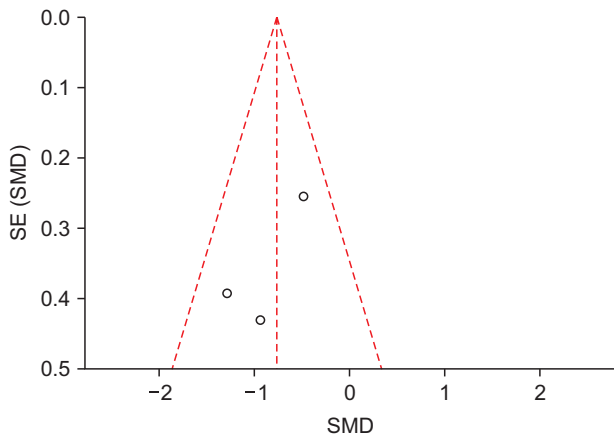
타분석 선행결과가 없고 개별 연구에 대한 체계적 고찰결과만이 보고되었다[1,6]. 본 연구에서 비약물적 중재는 항암화학요법을 받고 있거나 종료한 암환자를 대상으로 수행되었다. 중재시점별로 비약물



3A Acupuncture



3B Exercise



3C Massage and foot bath

Figure 3. Funnel plots of standard error by standardized mean difference.

적 증세의 효과가 차이가 있을 것으로 생각되나 현재까지 결과변수 별 해당논문이 부족하므로 연구가 축적되면 분석하는 것이 필요하다. 본 연구의 결과, 침 증재와 마사지는 CIPN의 증상완화에 효과가 있었으나 운동증재의 경우는 효과가 없었다. 메타분석에 포함된 운동증재 연구가 2편으로 적었고, 메타분석에 포함되지 않은 5편의 연구에서는 증상완화에 효과가 있다고 하여 추후 연구가 필요하다고 생각한다. 말초신경병증을 동반한 당뇨병환자 대상의 연구를 체계적으로 고찰한 결과 균형운동이 말초신경병증 증상을 경감시키는 효과적인 증재로 제시되었으나[9], 암환자의 CIPN에 운동증재의 효과는 아직 일관된 결과가 없는 실정이다[10]. 본 연구에서 운동증재는 평균 12.83주 동안 1주당 2.75회, 1회당 22.33분 시행하였는데, 이는 말초신경병증을 동반한 당뇨병 환자의 운동증재에 대한 연구를 체계적으로 고찰한 결과 최소 6주, 일주일에 2회 이상 실시한 것과 유사하였다[9]. 항암화학요법으로 인한 신경손상은 탈 수초화, 축삭의 변성과 소실, 미토콘드리아와 혈관의 이상으로 인하여 발생하고 이로 인해 사지 부위의 감각장애 및 운동기능 장애가 초래된다[17]. 운동은 미토콘드리아에서 에너지생성을 촉진하고 말초신경으로 혈류공

급을 돕기 때문에 축삭과 수초의 회복을 유도하며, 성장인자를 증가시키는 작용을 하는 것으로 알려져 있는데[4,9], 말초신경병증이 있는 당뇨병 환자에게 저항운동, 유산소운동, 스트레칭 운동을 적용한 선행연구에서는 증상완화 효과가 있다고 하여[18-20] 이를 지지하고 있다. 그러나 본 연구에서 실시한 운동증재는 CIPN의 주관적 증상완화에 효과가 없었으나 근력과 근지구력 및 삶의 질 향상에는 효과가 있었다. 이는 암환자를 대상으로 저항운동을 적용한 후 삶의 질을 분석한 체계적 고찰 연구의 결과[21]와 같은 맥락이다. 대부분 말초신경병증의 발병은 상지보다는 하지에 빈발하고, 하지의 경미한 허약감이 나타난다[22,23]. 본 연구에 포함된 운동증재는 주로 개인적으로 할 수 있는 걷기, 자전거타기, 정원 가꾸기 등의 신체적 활동[4], 저항운동, 근력운동이 포함된 개인 운동, 그리고 전문가가 증재한 근력운동, 균형운동 등 대상자가 쉽게 접할 수 있는 것이었다. 이러한 운동증재는 항암화학요법을 받는 중이나 치료가 종료된 대상자의 체력과 항암치료 일정을 고려하여 시행하였다.

본 연구에서 침 증재는 CIPN의 증상완화에 중간크기의 효과가 있었는데, 침 증재는 말초신경자극을 통해 중추신경계의 통증억제경로

(pain inhibitory pathway)를 활성화시켜 진통효과를 유발하는 것으로 제시되었다[24]. 또한 침 중재는 말초의 혈류량을 증가시켜서 신경 속 혈관(vasa nervorum)의 혈류량이 증가되고 이는 축삭과 수초를 회복시켜 말초신경회복에 도움을 준 것으로 설명될 수 있다[25,26]. 침 중재는 1997년 미국 국립보건원(National Institutes of Health)의 컨퍼런스에서 보완대체요법으로 선언된 이후 임상에서 많은 연구가 이루어지고 있으며, 현재 서구에서 보다 많이 시행되고 있다[1]. 본 연구의 결과 침 중재는 암환자를 위한 통합서비스의 한 부분으로 시행하는 병원이 있었으며, 침 중재를 자격증을 취득한 간호사가 시행하였다. 본 연구의 메타분석에 포함되지 않은 7편의 연구에서도 침 중재는 말초신경병증에 효과가 있는 것으로 보고하였으나 본 연구에서 메타분석에 포함된 침 중재는 4편, 대상자는 133명으로 적었으므로 추후 반복연구를 통하여 효과를 평가하는 것이 필요하다고 생각한다. 한편 침 중재는 CIPN이 있는 대상자의 삶의 질 향상에는 효과가 없었다. 삶의 질을 평가한 연구가 3편으로 적었으므로 추후 수행되는 연구에 대하여 반복적인 메타분석을 실시하는 것이 필요하다고 생각한다. 본 연구에서 침 중재를 시도한 연구 11편 중 CIPN의 증상완화에 효과가 없었던 유일한 연구는 RCT연구로서, 전자침 군(17명), 위약 군(17명), 비타민 B복용 군(15명), 수중전자목욕(hydroelectric bath)군 14명을 대상으로 침 중재를 8회 실시한 결과 각각의 중재군과 위약군은 차이가 없었다고 하였다. 이러한 결과는 모든 군의 대상자가 CIPN 증상을 심하게 호소하는 환자들로 구성되어 있었고, 결과를 비교할 만한 정상군을 설정하지 않은 것과 관련된다고 보고하였다.

본 연구에서 마사지 및 족욕은 4편의 연구에서 CIPN의 증상 완화에 효과적인 것으로 나타났다. 이는 순환을 증가시켜 젖산, 염증 물질을 포함하는 자극물질의 축적을 완화시켜 통증을 감소시키고 [27], 자율신경의 활동을 정상화시킴으로써 CIPN의 증상 완화에 효과가 있는 것으로 생각된다. 또한 관문조절 이론에 따라 쓰다듬는 접촉 행위가 척수에서 통증억제시스템을 작동시키는 것으로 촉각 등을 전달하는 신경섬유가 흥분하면 문지기인 Substantia gelatinosa 세포를 흥분시켜 관문을 닫게 만들고, 이로 인해 통증이 뇌로 전달되지 않는 것으로 설명된다[27,28]. 본 연구에 포함된 2편의 연구에서 중재부위의 온도가 상승되었다고 보고하였는데, 열 발생은 통증의 역치를 높여 전도를 느끼게 하거나 차단하고 신경섬유의 단백질을 선택적으로 흡수하여 통증을 조절하고, 이차적으로 엔돌핀의 작용으로 혈류를 증가시켜 허혈성 통증을 감소시킨다[29]. 본 연구에서 마사지는 증상이 있는 신체 발에 적용하였다. 중재는 자격을 취득한 간호사(3편)나 치료사(1편)가 수행하였고, 이후 대상자 스스로 발반사 마사지를 수행하도록 한 연구도 있었다. 본 연구에서 마사지 및 족욕이 CIPN의 증상완화에 효과가 있었으나 3편의 연구에서 총

대상자가 119명에 불과하였으므로 추후 반복연구가 필요하다고 생각한다.

본 연구의 제한점은 영어와 한국어로 출간된 논문만을 포함하였으며, 체계적이고 포괄적으로 자료를 검색하였음에도 불구하고 메타분석 결과의 내적 타당도를 높이기 위한 RCT 연구가 적어서 중재의 효과크기가 과대평가되는 경향이 있었다. 그러나 본 연구에서 비약물적 중재의 종류는 다양하였으나 CIPN의 측정도구가 유사하였고 연구들 간의 동질성이 확보되어 효과크기의 신뢰성이 있다고 생각한다. 본 연구의 의의는 CIPN에 대한 효과적인 약물치료가 없는 상태에서 비약물적 중재의 종류와 효과를 파악하고 앞으로의 연구 방향을 제시한 것이다.

결론

국내외적으로 항암화학요법 관련 말초신경병증에 대한 효과적인 약물치료가 없는 상태에서 본 연구는 2017년 8월까지 발표된 국내외 22편의 비약물적 중재연구(총 954명)를 대상으로 효과를 분석하고 근거기반 실무의 활성화와 중재방법을 제시하고자 하였다. 본 연구 결과 CIPN에 적용한 비약물적 중재는 침 중재, 운동 및 마사지로 나타났다. 침 중재와 마사지는 메타분석에서 CIPN의 증상완화에 유의한 중간크기의 효과가 있는 것으로 나타났다. 운동중재는 CIPN 증상을 완화시키는 효과가 없었으나 근력과 삶의 질을 향상시키는 것으로 나타났다. 그러나 본 연구에서 메타분석에 포함된 연구는 11편으로 대상자 크기가 크지 않았고, 대부분이 non-RCT 연구로서 효과크기의 의미를 신중하게 해석할 필요가 있다. 추후 연구에서는 다기관에서 충분한 수의 대상자를 확보하고, RCT연구 설계를 적용하여 CIPN의 비약물적 중재의 효과를 검증할 것을 제언한다.

CONFLICTS OF INTEREST

The authors declared no conflict of interest.

REFERENCES

1. Brami C, Bao T, Deng G. Natural products and complementary therapies for chemotherapy-induced peripheral neuropathy: A systematic review. *Critical Reviews in Oncology/Hematology*. 2016;98:325-334. <https://doi.org/10.1016/j.critrevonc.2015.11.014>
2. Kim SY. The effect of foot bath therapy on symptom intensity, distress, and interference with usual activities due to chemotherapy-induced peripheral neuropathy in patients with metastatic and recurrent cancer [master's thesis]. Daejeon: Daejeon

- University; 2017. p. 1-63.
3. Argyriou AA, Assimakopoulos K, Iconomou G, Giannakopoulou F, Kalofonos HP. Either called “chemobrain” or “chemofog,” the long-term chemotherapy-induced cognitive decline in cancer survivors is real. *Journal of Pain and Symptom Management*. 2011;41(1):126-139.
https://doi.org/10.1016/j.jpainsymman.2010.04.021
 4. Mols F, Beijers AJ, Vreugdenhil G, Verhulst A, Schep G, Husson O. Chemotherapy-induced peripheral neuropathy, physical activity and health-related quality of life among colorectal cancer survivors from the PROFILES registry. *Journal of Cancer Survivorship*. 2015;9(3):512-522.
https://doi.org/10.1007/s11764-015-0427-1
 5. Trivedi MS, Hershman DL, Crew KD. Management of chemotherapy-induced peripheral neuropathy. *American Journal of Hematology/Oncology*. 2015;11:6.
 6. Derksen TME, Bours MJL, Mols F, Weijenberg MP. Life-style-related factors in the self-management of chemotherapy-induced peripheral neuropathy in colorectal cancer: A systematic review. *Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine*. 2017;2017:7916031.
https://doi.org/10.1155/2017/7916031
 7. Gutiérrez-Gutiérrez G, Sereno M, Miralles A, Casado-Sáenz E, Gutiérrez-Rivas E. Chemotherapy-induced peripheral neuropathy: Clinical features, diagnosis, prevention and treatment strategies. *Clinical and Translational Oncology*. 2010;12(2):81-91. https://doi.org/10.1007/S12094-010-0474-z
 8. Hershman DL, Lacchetti C, Dworkin RH, Lavoie Smith EM, Bleeker J, Cavaletti G, et al. Prevention and management of chemotherapy-induced peripheral neuropathy in survivors of adult cancers: American Society of Clinical Oncology clinical practice guideline. *Journal of Clinical Oncology*. 2014;32(18):1941-1967. https://doi.org/10.1200/JCO.2013.54.0914
 9. Streckmann F, Zopf EM, Lehmann HC, May K, Rizza J, Zimmer P, et al. Exercise intervention studies in patients with peripheral neuropathy: A systematic review. *Sports Medicine* 2014;44(9):1289-1304.
https://doi.org/10.1007/s40279-014-0207-5
 10. Henke CC, Cabri J, Fricke L, Pankow W, Kandilakis G, Feyer PC, et al. Strength and endurance training in the treatment of lung cancer patients in stages IIIA/IIIB/IV. *Support Care in Cancer*. 2014;22(1):95-101.
https://doi.org/10.1007/s00520-013-1925-1
 11. Park JH, Lee JS, Cho CK, Yoo HS. Electroacupuncture for the treatment of the chemotherapy-induced peripheral neuropathy in breast cancer patient: A case report. *Journal of Korean Traditional Oncology*. 2015;20(1):1-9.
https://doi.org/10.15432/JKTO.2015.20.1.001
 12. Kim SY, Park JE, Lee YJ, Seo HJ, Sheen SS, Hahn S, et al. Testing a tool for assessing the risk of bias for nonrandomized studies showed moderate reliability and promising validity. *Journal of Clinical Epidemiology*. 2013;66(4):408-414.
https://doi.org/10.1016/j.jclinepi.2012.09.016
 13. Higgins JPT, Green S. *Cochrane handbook for systematic reviews of intervention*. London: The Cochrane Collaboration; 2008. p. 266-278.
 14. Oh SS. *Meta-analysis: theory and practice*. Seoul: Konkuk University Press; 2002. p. 185-189.
 15. Kim IY. Review article: management of peripheral neuropathy for cancer patients. *Korean Journal of Clinical Oncology*. 2011;7(1):11-22. https://doi.org/10.14216/kjco.11002
 16. Speck RM, DeMichele A, Farrar JT, Hennessy S, Mao JJ, Stineman MG, et al. Scope of symptoms and self-management strategies for chemotherapy-induced peripheral neuropathy in breast cancer patients. *Supportive Care in Cancer*. 2012;20(10):2433-2439.
https://doi.org/10.1007/s00520-011-1365-8
 17. Toftthagen C, Visovsky C, Beckstead J, Loy I, Eckelman E. Results of a strength and balance training pilot study for colorectal cancer survivors with peripheral neuropathy caused by oxaliplatin. *Rehabilitation Oncology*. 2014;32(4):38-44.
 18. Balducci S, Iacobellis G, Parisi L, Di Biase N, Calandriello E, Leonetti F, et al. Exercise training can modify the natural history of diabetic peripheral neuropathy. *Journal of Diabetes and its Complications*. 2006;20(4):216-223.
https://doi.org/10.1016/j.jdiacomp.2005.07.005
 19. Lindeman E, Leffers P, Spaans F, Drukker J, Reulen J, Kerckhoffs M, et al. Strength training in patients with myotonic dystrophy and hereditary motor and sensory neuropathy: A randomized clinical trial. *Archives of Physical Medicine and Rehabilitation*. 1995;76(7):612-620.
https://doi.org/10.1016/S0003-9993(95)80629-6
 20. Richardson JK, Sandman D, Vela S. A focused exercise regimen improves clinical measures of balance in patients with peripheral neuropathy. *Archives of Physical Medicine and Rehabilitation*. 2001;82(2):205-209.
https://doi.org/10.1053/apmr.2001.19742
 21. Cramp F, James A, Lambert J. The effects of resistance training on quality of life in cancer: A systematic literature review and meta-analysis. *Supportive Care Cancer*. 2010;18(11):1367-1376. https://doi.org/10.1007/s00520-010-0904-z
 22. Stubblefield MD, Burstein HJ, Burton AW, Custodio CM, Deng GE, Ho M, et al. NCCN task force report: Management of neuropathy in cancer. *Journal of the National Comprehensive Cancer Network*. 2009;7 Suppl 5:S1-S26.
https://doi.org/10.6004/jnccn.2009.0078
 23. Kwak MJ, Kim EJ, Lee ER, Kwon IK, Hwang MS. Characteristics and quality of life in patients with chemotherapy-induced peripheral neuropathy. *Journal of Korean Oncology Nursing*. 2010;10(2):231-239.

- <https://doi.org/10.5388/jkon.2010.10.2.231>
24. Ogawa K, Ogawa M, Nishijima K, Tsuda M, Nishimura G. Efficacy of contact needle therapy for chemotherapy-induced peripheral neuropathy. *Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine*. 2013;2013:928129. <https://doi.org/10.1155/2013/928129>
25. Litscher G, Wang L, Huber E, Nilsson G. Changed skin blood perfusion in the fingertip following acupuncture needle introduction as evaluated by laser Doppler perfusion imaging. *Lasers in Medical Science*. 2002;17(1):19-25. <https://doi.org/10.1007/s10103-002-8262-9>
26. Ma S, Cornford ME, Vahabnezhad I, Wei S, Li X. Responses of nitric oxide synthase expression in the gracile nucleus to sciatic nerve injury in young and aged rats. *Brain Research*. 2000;855(1):124-131. [https://doi.org/10.1016/S0006-8993\(99\)02379-3](https://doi.org/10.1016/S0006-8993(99)02379-3)
27. McRee LD, Noble S, Pasvogel A. Using massage and music therapy to improve postoperative outcomes. *AORN Journal*. 2003;78(3):433-442, 445-447. [https://doi.org/10.1016/S0001-2092\(06\)60754-0](https://doi.org/10.1016/S0001-2092(06)60754-0)
28. Melzack R. Gate control theory: On the evolution of pain concepts. *Pain Forum*. 1996;5(2):128-138. [https://doi.org/10.1016/S1082-3174\(96\)80050-X](https://doi.org/10.1016/S1082-3174(96)80050-X)
29. Falconer J, Hayes KW, Chang RW. Therapeutic ultrasound in the treatment of musculoskeletal conditions. *Arthritis Care and Research*. 1990;3(2):85-91. <https://doi.org/10.1002/art.1790030206>

Appendix. List of studies included in Meta-Analysis

1. Bao T, Goloubeva O, Pelsler C, Porter N, Primrose J, Hester L, et al. A pilot study of acupuncture in treating bortezomib-induced peripheral neuropathy in patients with multiple myeloma. *Integrative Cancer Therapies*. 2014;13(5):396-404. <https://doi.org/10.1177/1534735414534729>
2. Cunningham JE, Kelechi T, Sterba K, Barthelemy N, Fal-kowski P, Chin SH. Case report of a patient with chemotherapy-induced peripheral neuropathy treated with manual therapy (massage). *Supportive Care in Cancer*. 2011;19:1473-1476. <https://doi.org/10.1007/s00520-011-1231-8>
3. Donald GK, Tobin I, Stringer J. Evaluation of acupuncture in the management of chemotherapy-induced peripheral neuropathy. *Acupuncture in Medicine*. 2011;29(3):230-233. <https://doi.org/10.1136/acupmed.2011.010025>
4. Garcia MK, Cohen L, Guo Y, Zhou Y, You B, Chiang J, et al. Electroacupuncture for thalidomide/bortezomib-induced peripheral neuropathy in multiple myeloma: A feasibility study. *Journal of Hematology & Oncology*. 2014;7:41. <https://doi.org/10.1186/1756-8722-7-41>
5. Han CW, Hwang EH, Kim HJ, Shin HJ. Acupuncture for chemotherapy-induced peripheral neuropathy: A pilot study. *Korean Journal Oriental Physiology & Pathology*. 2014;28(4):460-463.
6. Henke CC, Cabri J, Fricke L, Pankow W, Kandilakis G, Feyer PC et al. Strength and endurance training in the treatment of lung cancer patients in stages IIIA/IIIB/IV. *Support Care Cancer*. 2014;22(1):95-101. <https://doi.org/10.1007/s00520-013-1925-1>
7. Kim SY. The effect of foot bath therapy on symptom intensity, distress, and interference with usual activities due to chemotherapy-induced peripheral neuropathy in patients with meta-static and recurrent cancer [master's thesis]. Daejeon:Daejeon University;2017.p.1-63.
8. Lee JH, Park HL, Lee HY, Cho MK, Hong MN, Han CW, et al. Case report of chemotherapy induced peripheral neuropathy treated with korean medicine. *Korean Journal Oriental Physiology & Pathology*. 2014;28(5):565-570.
9. Lee SY, Ham YH, Ok ON, Kim EJ, Kwon IG, Hwang MS et al. The effects of foot reflexology on peripheral neuropathy, symptom distress, anxiety and depression in cancer patients treated with oxaliplatin. *Asian Oncology Nursing*. 2012;12(4):305-313. <http://dx.doi.org/10.5388/aon.2012.12.4.305>
10. Mols F, Beijers AJM, Vreugdenhil G, Verhulst A, Schep G, Husson O. Chemotherapy-induced peripheral neuropathy, physical activity and health-related quality of life among colorectal cancer survivors from the profiles registry. *Journal of Cancer Survivorship*. 2015;9(3):512-522. <https://doi.org/10.1007/s11764-015-0427-1>
11. Noh GO. The effects of aroma self-foot reflexology on peripheral neuropathy, peripheral skin temperature, anxiety, and depression of gynecologic cancer patients undergoing chemotherapy [dissertation]. Seoul:Chung-Ang University;2017.p.1-105.
12. Ogawa K, Ogawa M, Nishijima K, Tsuda M, Nishimura G. Efficacy of contact needle therapy for chemotherapy-induced peripheral neuropathy. *Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine*. 2013;2013:1-5 <http://dx.doi.org/10.1155/2013/928129>
13. Park JH, Lee JS, Cho CK, Yoo HS. Electroacupuncture for the treatment of the chemotherapy-induced peripheral neuropathy in breast cancer patient: A case report. *Journal of Korean Traditional Oncology*. 2015;20(1):1-9.
14. Rostock M, Jaroslowski K, Guethlin C, Ludtke R, Schroder S, Bartsch HH. Chemotherapy-induced peripheral neuropathy in cancer patients: A four-arm randomized trial on the effectiveness of electroacupuncture. *Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine*. 2013;2013:1-9. <http://dx.doi.org/10.1155/2013/349653>
15. Schroeder S, Meyer-Hamme G, Epplee S. Acupuncture for chemotherapy-induced peripheral neuropathy (CIPN): A pilot study using neurography. *Acupuncture in Medicine*. 2011;30(1):1-5 <https://doi.org/10.1136/acupmed-2011-010034>
16. Schwenk M, Grewal GS, Holloway D, Muchna A, Garland L, Najafi B. Interactive sensor-based balance training in older cancer patients with chemotherapy-induced peripheral neuropathy: A randomized controlled trial. *Gerontology*. 2016;62:553-563. <https://doi.org/10.1159/000442253>
17. Streckmann F, Kneis S, Leifert JA, Baumann FT, Kleber M, Ihorst G, et al. Exercise program improves therapy-related side-effects and quality of life in lymphoma patients undergoing therapy. *Annals of Oncology*. 2014;25(2):493-499. <https://doi.org/10.1093/annonc/mdt568>
18. Tofthagen C, Visovsky C, Beckstead J, Loy I, Eckelman E. Results of a strength and balance training pilot study for colorectal cancer survivors with peripheral neuropathy caused by oxaliplatin. *Rehabilitation Oncology*. 2014;32(4):38-44.
19. Valentine-Davis B, Altshuler LH. Acupuncture for oxaliplatin chemotherapy-induced peripheral neuropathy in colon cancer: A retrospective case series. *Medical Acupuncture*. 2015;27(3):216-223. <https://doi.org/10.1089/acu.2015.1103>
20. Wonders KY, Whisler G, Loy H, Holt B, Bohachek K, Wise R. Ten weeks of home-based exercise attenuates symptoms of chemotherapy-induced peripheral neuropathy in breast cancer patients. *Health Psychology Research*. 2013;1(3):E28.

- <https://doi.org/10.4081/hpr.2013.e28>
21. Wonders KY. The effect of supervised exercise training on symptoms of chemotherapy- induced peripheral neuropathy. *International Journal of Physical Medicine & Rehabilitation*. 2014;2:210-214. <https://doi.org/10.4172/2329-9096.1000210>
22. Wong R, Sagar S. Acupuncture treatment for chemotherapy-induced peripheral neuropathy- a case series. *Acupuncture in Medicine*. 2006;24(2):87-91. <https://doi.org/10.1136/aim.24.2.87>