

## **ΝΟΣΗΛΕΥΤΙΚΗ ΠΡΟΣΕΓΓΙΣΗ ΤΩΝ ΑΡΡΩΣΤΩΝ ΜΕ ΟΦΕΙΛΟΜΕΝΗ ΣΕ ΧΗΜΕΙΟΘΕΡΑΠΕΙΑ ΝΕΥΡΟΤΟΞΙΚΟΤΗΤΑ**

Παπαγεωργίου Δημήτριος<sup>1</sup>. Παππά Θεοδώρα<sup>2</sup>

1. Νοσηλεύτης ΠΕ, MSc Κλινικής Νοσηλευτικής, Υπ. Διδάκτωρ Παν. Αθηνών. Κλινική Ημέρας, Ευρωκλινική Αθηνών.
2. Νοσηλεύτρια ΤΕ. MSc. Γραφείο Εκπαίδευσης Ογκολογικού Νοσοκομείου Αγ. Ανάργυροι.

### **ΠΕΡΙΛΗΨΗ**

Η συχνότητα εμφάνισης νευροτοξικότητας από χημειοθεραπεία αυξάνεται διαρκώς λόγω της αύξησης του μέσου όρου επιβίωσης και της χρησιμοποίησης επιθετικότερων θεραπευτικών σχημάτων.

Σε αυτό το άρθρο γίνεται παρουσίαση, των νοσηλευτικών παρεμβάσεων διαχείρισης της συγκεκριμένης παρενέργειας. Οι νοσηλευτές παρεμβαίνουν σε τρία επίπεδα: Το πρώτο επίπεδο είναι της αξιολόγησης, που περιλαμβάνει τον έλεγχο, της αισθητικής, κινητικής, εγκεφαλικής, παρεγκεφαλιδικής λειτουργίας και του αυτόνομου νευρικού συστήματος. Το δεύτερο επίπεδο περιλαμβάνει την πρόληψη εμφάνισης και την αντιμετώπιση της νευροτοξικότητας και το τρίτο επίπεδο περιλαμβάνει την εκπαίδευση του ασθενούς.

**ΛΕΞΕΙΣ ΚΛΕΙΔΙΑ:** Νευροτοξικότητα, Χημειοθεραπεία, Νοσηλευτικές παρεμβάσεις.

### **ΥΠΕΥΘΥΝΟΣ ΑΛΛΗΛΟΓΡΑΦΙΑΣ**

*Παπαγεωργίου Δημήτριος,*

*Θεοτόκου 7 Αιγάλεω 12243.*

*E-mail: papageo75@yahoo.gr*

### **ABSTRACT**

The incidence of chemotherapy-induced peripheral neuropathy is increasing because more neurotoxic drugs have been developed and because patients are living longer and receiving multiple chemotherapy regimens. This article refers to the role nurses play in the early detection of neurotoxicity, the successful of treatment, and the patient's quality of life both during and

after treatment. Nurse intervene for peripheral neuropathy in three levels. The first level is the assessment of the patient, the second level is the prevention and the treatment of peripheral neuropathy and the third level is the patient's education.

**KEY WORDS:** Neurotoxicity, Chemotherapy, Nursing interventions

**CORRESPONDING AUTHOR**

*Papageorgiou Dimitris*

*Theotokou 7, 12243 Egaleo.*

*E-mail: papageo75@yahoo.gr*

**ΕΙΣΑΓΩΓΗ**

Η νευροτοξικότητα αποτελεί μια σοβαρή και ενοχλητική παρενέργεια αρκετών, συχνά χρησιμοποιούμενων φαρμάκων, όπως τα αλκαλοειδή της Βίνκα, η σισπλατίνη, η ντοσεταξέλη και η πακλιταξέλη<sup>1</sup>. Οι ασθενείς που λαμβάνουν αυτούς τους παράγοντες, εμφανίζουν συμπτώματα όπως μούδιασμα και μυρμήγκιασμα, τα οποία ξεκινάνε από τα άκρα των δαχτύλων των ποδιών και των χεριών και στην συνέχεια μετακινούνται κεντρικότερα και λαμβάνουν την μορφή γαντιού. Τα συμπτώματα αυτά, επηρεάζουν την ικανότητα των ασθενών να πραγματοποιούν δραστηριότητες της καθημερινής ζωής. Η αντικειμενική εξέταση, αναδεικνύει μείωση του αισθήματος της δόνησης, απώλεια των εν τω βάθει τενόντιων αντανακλαστικών με ή χωρίς πτώση ποδός (foot drop), μυική αδυναμία, μειωμένη αντίληψη της θέσεως και της θερμοκρασίας<sup>2</sup>.

Η νευροτοξικότητα επηρεάζει τον ασθενή, όχι μόνο σωματικά αλλά και λειτουργικά, ψυχοκοινωνικά και πνευματικά και ταυτόχρονα επηρεάζει και την οικογένεια<sup>3</sup>.

Οι Νοσηλευτές παίζουν έναν καθοριστικό ρόλο στην πρόληψη ανίχνευση της νευροτοξικότητας, στην αντιμετώπισή της, στην επιτυχία της θεραπευτικής αγωγής και στην βελτίωση της ποιότητας ζωής κατά την διάρκεια και μετά την ολοκλήρωση των θεραπευτικών σχημάτων. Το ποσοστό των ασθενών με καρκίνο που επιβιώνουν πάνω από πέντε χρόνια ανέρχεται περίπου στο 60 % (American Cancer Society 2001). Η αύξηση αυτή του μέσου χρόνου επιβίωσης, οδηγεί τους νοσηλευτές να μελετούν και να ερευνούν τον τρόπο διαχείρισης των παρενεργειών από την χημειοθεραπεία, ώστε να επηρεάζουν όσο το δυνατόν λιγότερο την ποιότητα ζωής των ασθενών<sup>3,4</sup>. Ελάχιστες έρευνες έχουν γίνει στην

επίπτωση της νευροτοξικότητας στον ασθενή, τόσο σωματικά (λειτουργικότητα, δραστηριότητες, εργασία), όσο και πνευματικά. Η ποιότητα ζωής περιλαμβάνει όλους αυτούς τους τομείς και επηρεάζεται άμεσα από τον βαθμό και την ένταση της συγκεκριμένης παρενέργειας. Ο Νοσηλευτής λόγω της συνεχούς παρουσίας του δίπλα στον ασθενή, αντιλαμβάνεται και αναγνωρίζει την επίπτωση αυτή και ορθό είναι να προχωρήσει στην σωστή καταγραφή και παρουσίαση του προβλήματος, έτσι ώστε να παρέμβει ουσιαστικά και θεραπευτικά.

#### **ΝΟΣΗΛΕΥΤΙΚΗ ΚΑΙ ΝΕΥΡΟΤΟΞΙΚΟΤΗΤΑ**

Οι παρεμβάσεις των νοσηλευτών έχουν ως στόχο την πρόληψη της ανάπτυξης της περιφερικής νευροπάθειας, την πρόληψη της επιδείνωσης προϋπάρχουσας νευροπάθειας, την μείωση της δυσφορίας και του πόνου, την προαγωγή της ασφάλειας του ασθενούς και την διατήρηση της ικανότητας των ασθενών να επιτελούν δραστηριότητες της καθημερινής ζωής<sup>5</sup>. Δυστυχώς καμία στρατηγική δεν προφυλάσσει επιτυχώς την εμφάνιση της νευροτοξικότητας. Εφόσον εμφανιστεί, καμία στρατηγική δεν μπορεί να την αναστρέψει, με εξαίρεση την διακοπή του θεραπευτικού σχήματος ή την ελάττωση της δόσης του φαρμάκου.

Οι νοσηλευτές παρεμβαίνουν σε τρία επίπεδα. Το πρώτο και πολύ σημαντικό

επίπεδο είναι αυτό της **αξιολόγησης του αρρώστου**, που περιλαμβάνει τον έλεγχο της αισθητικής, κινητικής, εγκεφαλικής, παρεγκεφαλιδικής λειτουργίας και του αυτόνομου νευρικού συστήματος

Η **αισθητική δυσλειτουργία** χαρακτηρίζεται από σταδιακή απώλεια της αισθητικότητας στα άκρα. Οι ασθενείς πιθανόν να βιώνουν πόνο ή αυξημένη αισθητικότητα. Ο νοσηλευτής οφείλει να εκτιμά την ικανότητα του ασθενή να νιώθει τον πόνο, να αντιλαμβάνεται την θερμοκρασία, το άγγιγμα και την δόνηση. Σε αρκετές περιπτώσεις απαιτείται και ο έλεγχος της ικανότητας για αντίληψη της θέσεως και προσανατολισμού<sup>4,6,7,8,3,1</sup>.

Η **κινητική** δυσλειτουργία ορίζεται ως η ελάττωση της δύναμης των μυών και των αντανεκλαστικών. Η ελάττωση αυτή, μπορεί να επηρεάσει την ικανότητα του ασθενή να βαδίζει, να στέκεται όρθιος και να διατηρεί την ισορροπία του. Η αξιολόγηση της κινητικότητας περιλαμβάνει, έλεγχο του μυϊκού τόνου, της ισχύος, της καμπτικότητας και της εκτατικότητας του μυός καθώς και του συνολικού συντονισμού<sup>4,6,7,8,3,1</sup>.

Η **παρεγκεφαλιδική** δυσλειτουργία μπορεί να επηρεάσει την στάση του σώματος, την βάδιση και την ομιλία. Οι μεταβολές είναι σταδιακές και συχνά είναι αναστρέψιμες. Ενδείξεις παρεγκεφαλιδικής δυσλειτουργίας αποτελούν ο νυσταγμός, αλλαγές του

τρόπου ομιλίας, αλλαγές στον τρόπο βάδισης, αταξία, μειωμένη κινητικότητα και το τρέμουλο<sup>4,6,7,8,3,1</sup>.

Η **εγκεφαλική** δυσλειτουργία εκδηλώνεται με αλλαγές στην νοητική κατάσταση, στο επίπεδο συνείδησης, απώλεια μνήμης, αδυναμία συγκέντρωσης και αλλαγή συμπεριφοράς. Αποπληξία (σοκ) μπορεί να εμφανιστεί, κυρίως όταν υπάρχουν εγκεφαλικές μεταστάσεις. Θα πρέπει να αξιολογείται σε κάθε ασθενή, η μεταβολή της νοητικής κατάστασης, η έλλειψη προσανατολισμού, οι συναισθηματικές αλλαγές και η αδυναμία απάντησης σε εντολές<sup>4,6,7,8,3,1</sup>.

Η δυσλειτουργία του **αυτόνομου νευρικού συστήματος** (συμπαθητικό και παρασυμπαθητικό), ορίζεται ως απώλεια των ακούσιων λειτουργιών του σώματος. Οι ασθενείς αξιολογούνται για απώλεια λειτουργικότητας της ουροδόχου κύστεως και του εντέρου. Συχνά εμφανίζονται αλλαγές στα ζωτικά σημεία του ασθενούς<sup>4,6,7,8,3,1</sup>.

Η νοσηλευτική αξιολόγηση του αρρώστου θα πρέπει να περιλαμβάνει και την εκτίμηση των επιπτώσεων από την νευροτοξικότητα, στην **ποιότητας της ζωής** του. Η νευροτοξικότητα, ως παρενέργεια των θεραπειών αντιμετώπισης του καρκίνου, περιλαμβάνει σειρά συμπτωμάτων όπως: πόνος, παραισθησίες, μουδιάσματα, μυϊκές κράμπες, δυσλειτουργικότητα, τα οποία

επιδρούν αρνητικά στην ποιότητα ζωής των αρρώστων. Η προσωπική μαρτυρία του ασθενούς (υποκειμενικά δεδομένα), πιθανόν να είναι το ίδιο σημαντική με τα αντικειμενικά νευρολογικά δεδομένα (μείωση ηλεκτρικών δυναμικών, παθολογικό ηλεκτρομυογράφημα). Πολλές φορές τα συμπτώματα αυτά μπορεί να είναι πιο σημαντικά για τον ασθενή. Ο νοσηλευτής οφείλει να αξιολογεί και να εκτιμά την ποιότητα ζωής των αρρώστων, πριν, κατά την διάρκεια και μετά την ολοκλήρωση της χημειοθεραπευτικής αγωγής<sup>9</sup>.

Εκτός από τον έλεγχο και την καταγραφή των υποκειμενικών συμπτωμάτων του ασθενούς, ο νοσηλευτής οφείλει να γνωρίζει και να αξιολογεί αντικειμενικές διαγνωστικές εξετάσεις (παράμετροι).

#### **(α) Νευρική αγωγιμότητα.**

Χρησιμοποιείται προκειμένου να εκτιμηθεί ο αιτιολογικός μηχανισμός και ο βαθμός νευρικής απώλειας. Ο έλεγχος περιλαμβάνει αξιολόγηση των εν τω βάθει τενόντιων αντανεκλαστικών, της παραισθησίας και της αισθητικότητας<sup>10</sup>.

**(β) Ηλεκτρομυογράφημα.** Μπορεί να εφαρμοστεί για περαιτέρω αξιολόγηση του ειδικού παθοφυσιολογικού μηχανισμού της νευρικής βλάβης.

#### **(γ) Διαδοχικές νευρολογικές εκτιμήσεις.**

Πραγματοποιούνται προκειμένου να καταγραφούν και να παρατηρηθούν οι αλλαγές – μεταβολές στην αισθητικότητα,

στην μυική ισχύ, στα αντανακλαστικά και στην μυική ατροφία.

(δ) **Βιοψίες νεύρων.** Μπορούν να χρησιμοποιηθούν για την ανίχνευση της πυκνότητας του νευρικού ιστού καθώς και για συγκεκριμένες βλάβες που σχετίζονται με ειδικά αίτια (π.χ. HIV, Έρπης Ζωστήρ)<sup>11</sup>.

(ε) Έλεγχος των **αντισωμάτων του εγκεφαλονωτιαίου υγρού.** Μπορεί να ανιχνεύσει αντισώματα κατά των ανοσοσφαιρινών M ή G, τα οποία σχετίζονται με συγκεκριμένες πολυνευροπάθειες<sup>12</sup>.

Στο δεύτερο επίπεδο των νοσηλευτικών παρεμβάσεων περιλαμβάνεται η **πρόληψη** εμφάνισης αλλά και η αντιμετώπιση της νευροτοξικότητας. Η νευροτοξικότητα που οφείλεται στην χημειοθεραπεία, αποτελεί ένα πολύ σοβαρό κλινικό πρόβλημα, διότι αντιπροσωπεύει την δοσο-περιοριστική παρενέργεια ενός μεγάλου αριθμού χημειοθεραπευτικών φαρμάκων<sup>14</sup>. Η συχνότητα εμφάνισης ποικίλει και σχετίζεται με τις αντίστοιχες συνθήκες. Σοβαρή νευροπάθεια μπορεί να εμφανιστεί στο 3-7 % των περιπτώσεων που έλαβαν έναν μόνο παράγοντα, αλλά μπορεί να φτάσει μέχρι το 38%, όταν μιλάμε για συνδυαστικές θεραπείες<sup>13</sup>. Δεν υπάρχει δυστυχώς κατάλληλη θεραπεία η οποία να αναστέλλει την περιφερική νευροπάθεια. Υπάρχουν όμως συγκεκριμένα βήματα και ενέργειες που μπορεί να γίνουν ώστε να

προλάβουν ή να καθυστερήσουν την εμφάνισή της. Πρέπει να αναγνωρίζονται και να θεραπεύονται όλες οι προϋπάρχουσες συνθήκες (π.χ. έλλειψη B12, Διαβήτης) και να συνυπολογίζεται η συνέργεια των φαρμάκων. Όλοι οι ασθενείς θα πρέπει να ελέγχονται προσεκτικά κατά την διάρκεια της θεραπείας τους. Η εμφάνιση περιφερικής νευροπάθειας θα πρέπει να αναγνωρίζεται αμέσως και να οδηγεί είτε σε τροποποίηση του υπάρχοντος θεραπευτικού πρωτοκόλλου, είτε σε αλλαγή σχήματος. Η πρόληψη σχετίζεται άμεσα με την εκπαίδευση του ασθενούς.

Ακόμα και αν η νευροτοξικότητα δεν αποτελεί την δοσο-περιοριστική παρενέργεια, η έναρξή της, μπορεί να επηρεάζει σοβαρά την ποιότητα ζωής των ογκολογικών ασθενών και να προκαλέσει χρόνια δυσφορία. Στην κλινική πράξη, προσεγγίζεται και αντιμετωπίζεται με διαφορετικό τρόπο και συνήθως περιορίζεται στην συμπτωματική αντιμετώπιση της παραισθησίας και του πόνου.

Έχουν γίνει αρκετές μελέτες στις οποίες χρησιμοποιούνται διάφορες φαρμακευτικές ουσίες είτε προφυλακτικά, είτε θεραπευτικά για την αντιμετώπισή της. Τέτοιες ουσίες είναι η **αμιφοστίνη**<sup>15,16,17,18,19,20</sup>, οι **εγχύσεις ασβεστίου και μαγνησίου**<sup>21,22</sup>, η **γλουταθειόνη**<sup>23,24,25,26</sup>, η **γλουταμίνη**<sup>27,28,29</sup>, η **αδενοκορτικοτρόπος ορμόνη**

**ΑCTH<sub>4-9</sub> (Org2766)<sup>30,31,32,33,34</sup> και η  
ακετυλ-λ-καρνιτίνη (ALC)**

<sup>35,36,37,38,39,40,41,42,43,44,45</sup>. Έχουν δοκιμαστεί και μη φαρμακολογικές παρεμβάσεις όπως η άσκηση, η υδροθεραπεία, το μασάζ, ο βελονισμός, τα συμπληρώματα διατροφής, η ομοιοπαθητική και οι θεραπείες αποκατάστασης στο σπίτι, χωρίς όμως στατιστικά αποδεδειγμένα αποτελέσματα<sup>46,47,48,49,50,51,52</sup>.

Στο τρίτο επίπεδο των νοσηλευτικών παρεμβάσεων βρίσκεται η εκπαίδευση των ασθενών. Οι ασθενείς θα πρέπει να μάθουν να αναγνωρίζουν τα πρώιμα σημεία εμφάνισης, τον τρόπο κλινικής τους αντιμετώπισης και να αντιλαμβάνονται τα συμπτώματα που δηλώνουν επιδείνωση. Είναι σημαντικό ο ασθενής να μην συγχέει την εκδήλωση της νευροτοξικότητας με την υποτροπή του καρκίνου, γεγονός που προκαλεί αύξηση του άγχους και της ανησυχίας του ασθενούς<sup>4,6,7,8,3,1</sup>. Μαζί με τους ασθενείς θα πρέπει να εκπαιδεύονται και οι συγγενείς, διότι πολλές φορές θα χρειαστεί να λάβουν μέτρα είτε πρόληψης, είτε αντιμετώπισης της νευροτοξικότητας. Για παράδειγμα θα χρειαστεί να πάρουν μέτρα για την αποφυγή ατυχημάτων στο σπίτι, για την αποφυγή εγκαυμάτων ή την τροποποίηση διαφόρων χώρων του σπιτιού, προκειμένου να διευκολύνουν λειτουργικά τον ασθενή<sup>4</sup>. Τα τελευταία χρόνια υπάρχει μια στροφή όλων των Νοσηλευτικών

οργανισμών (Oncology Nursing Society ONS, EONS), προς την πρόληψη, αναγνώριση και αντιμετώπιση της νευροτοξικότητας, αλλά και στην εκπαίδευση των ασθενών. Έχει αρχίσει η έκδοση ειδικών εντύπων, με οδηγίες-κατευθύνσεις προς όλους τους ογκολογικούς ασθενείς που πρόκειται να λάβουν νευροτοξικούς χημειοθεραπευτικούς παράγοντες, καθώς και τους ασθενείς που έχουν προδιάθεση να εμφανίσουν περιφερική νευροπάθεια (Διαβήτης, HIV, κ.α).

**ΜΕΛΛΟΝΤΙΚΕΣ ΚΑΤΕΥΘΥΝΣΕΙΣ**

Η νευροτοξικότητα ως παρενέργεια συγκεκριμένων χημειοθεραπευτικών φαρμάκων, αποτελεί ένα σημαντικό συντελεστή επιβάρυνσης, της ζωής του ασθενούς με καρκίνο. Ο νοσηλευτής, όπως και ο κάθε επαγγελματίας υγείας, στην καθημερινή κλινική του παρουσία, καλείται να διαχειριστεί και να αντιμετωπίσει τέτοιου είδους προβλήματα. Οι παρεμβάσεις του θα πρέπει να έχουν ως στόχο κατά πρώτον την πρόληψη και κατά δεύτερον την ανίχνευση και την αντιμετώπιση της νευροτοξικότητας. Όμως όλοι αυτοί οι στόχοι, συνδέονται άμεσα με την εκπαίδευση του ασθενούς και της οικογένειας. Η σωστή εκπαίδευση επιτυγχάνεται μόνο μέσα από την συστηματική μελέτη της βιβλιογραφίας και των ερευνητικών δεδομένων και βεβαίως την πλήρη και ουσιαστική αξιολόγηση του

αρρώστου και των αναγκών του. Η καταγραφή του προσωπικού βιώματος του αρρώστου σε συνδυασμό με την επιστημονική και σωστή ενημέρωση του, μπορούν να οδηγήσουν στην ουσιαστική μείωση της δυσφορίας του και στην βελτίωση της ποιότητας ζωής του. Η προσέγγιση των αρρώστων με περιφερική νευροπάθεια, οφειλόμενη σε χημειοθεραπεία, αποτελεί μια πολύ σημαντική πρόκληση για τους νοσηλευτές του μέλλοντος.

#### **ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ**

1. Lois A.Almadrones, Ramadev Arcot. Patient Guide to Peripheral Neuropathy. ONF Vol 26, No 8,1999; 1359-1361
2. Wilkes G.M. Neurological disturbances. In S. Groenwald, M. Frogge, M. Goodman & Yarbrow (Eds). Cancer Symptom management (pp 324-325). Boston 1996; Jones and Barlett
3. Edith Nielsen, Jeannine Brant. Chemotherapy – Induced Neurotoxicity. AJN 2002, Suppl; 16-19
4. Wickham R. Chemotherapy-induced peripheral neuropathy: a review and implications for oncology nursing practice. Clin J Oncol Nurs 2007; 11(3): 361-76
5. Lois Almadrones, Terri Armstrong, Mark Gilbert, Rowena Schwartz. Chemotherapy – induced neurotoxicity. Phillips Group Oncology Communications Co. Philadelphia 2002: 1-20
6. Armstrong Terri, RN, MS, NP, CS, Lois Almadrones, RN, MS, CFNP, MPA and Mark R. Gilbert, MD. Chemotherapy – induced peripheral neuropathy. Oncology Nursing Forum 2005; 32: 305-311
7. Susan E. Sartorius-Mergenthaler. Neuropathies. In: Brenda K. Shelton. Manual of Cancer Nursing. Lippincott Williams & Wilkins. 2<sup>nd</sup> ed. 2004: 384-392
8. Marrs J., Newton, S. Updating your peripheral neuropathy “know-how”. Clinical Journal of Oncology Nursing 2003; 7(3): 299-305
9. Postma TJ, Aaronson NK, Heimans JJ, Muller MJ, Hildebrand JG, et al. The development of an EORTC quality of life questionnaire to assess chemotherapy-induced peripheral neuropathy: Thw QLQ-CIPN20. Eur J Cancer 2005; 41(8): 1135-1139
10. Krarup C. An update on electrophysiological studies in neuropathy. Current Opinion in Neurology 2003; 16(5): 603-12
11. Luciano, C.A., Pardo, C.A., & McArthur, J.C. Recent developments in the HIV neuropathies. Current opinion in Neurology 2003; 16 (3): 403-9

12. Kornberg, A.J. , & Pestronk, A. Antibody-associated polyneuropathy syndromes: Principles and treatment. *Seminrs in Neurology* 2003; 23(2): 181-90
13. Gavaletti G and Zanna C. Current status and future prospects for the treatment of chemotherapy-induced peripheral neuropathy. *European Journal of Cancer*. 2002; 38: 1932-1837
14. Quasthoff, S. & Hartung, H.P. Chemotherapy-induced peripheral neuropathy. *Journal of neurology* 2002; 249:9-17
15. Santini V. Amifostine: chemotherapeutic and radiotherapeutic protective effects. *Expert Opin Pharmacotherapy* 2001; 2:479-489
16. Capizzi RL. The preclinical basis for broad-spectrum selective cytoprotection of normal tissues from cytotoxic therapies by amifostine. *Semin Oncology* 1999; 26: 3-21
17. Kemp G, Rose P, Lurain J, et al. Amifostine pre-treatment for protection against cyclophosphamide-induced and cisplatin-induced toxicities: results of a randomized control trial in patients with advanced ovarian cancer. *J Clin Oncol* 1996; 14:2101-2112
18. Hilpert F. Neuroprotection with amofostine in 1st-line treatment of advanced ovarian cancer with carboplatine/taxane-based chemotherapy-a double-blind, placebo-controlled, randomized phase II-study of the AGO Ovarian Cancer Study Group. *Support Care Cancer* 2005; 13: 797-805
19. De Vos F. A randomized phase II study of paclitaxel (P) with carboplatin (C) ± amifostine (A) as first line treatment in advanced ovarian carcinoma. *Proc Amer Soc Clin Oncol* 2003; 22: 448
20. Marina N et al. Amifostine does not protect against the ototoxicity of high-dose cisplatin combined with etoposide and bleomycin in pediatric germ-cell tumors: a Children's Oncology Group Study. *Cancer* 2005; 4: 841-7
21. Allyson J. Ocean, Linda T. Vahdat. Chemotherapy - induced peripheral neuropathy: pathogenesis and emerging therapies. *Support Care Cancer* 2004; 12:619-625
22. Raymond E, Faivre S, Woynarowski JM, Chaney SG. Oxaliplatin: mechanism of action and antineoplastic activity. *Semin Oncol* 1998; 25: 4-12
23. Parnis FX, Coleman RE, Harper PG et al. A randomized double-blind placebo controlled clinical trial assessing the tolerability and efficacy of glutathione as an adjuvant to escalating doses of cisplatin in the treatment of advanced ovarian cancer. *Eur J Cancer* 1995; 31A:1721



24. Colombo N, Bini S, Miceli D, et al. Weekly cisplatin ± glutathione in relapsed ovarian carcinoma. *Int J Gynecol Cancer* 1995; 5:81-86
25. Cascinu S, Catalano V, Cordella L et al. Neuroprotective effect of reduced glutathione on oxaliplatin-based chemotherapy in advanced colorectal cancer: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *J Clin Oncol* 2002; 20: 3478-3483
26. Cascinu S, Cordella L, Del Ferro et al. Neuroprotective effect of reduced glutathione on cisplatin-based chemotherapy in advanced gastric cancer: a randomized double-blind placebo-controlled trial. *J Clin Oncol* 1995; 13:26-32
27. Klimberg VS, McClellan JL, Claude H, Organ Jr, Honorary Lectureship. Glutamine, cancer and its therapy. *Am J Surg* 1996; 172:418-424
28. Savarese D, Boucher J, Corey B. Glutamine treatment of paclitaxel-induced myalgias and arthralgias. *J Clin Oncol* 1998; 16: 3918-3919
29. Vahdat L, Papadopoulos K, Lange D et al. Reduction of paclitaxel-induced peripheral neuropathy with glutamine. *Clin Cancer Res* 2001; 7: 1192-1197
30. Hamers FP, Pette V, Neijt JP, Gispen WH. The ACTH-(4-9) analog, ORG 2766 prevents taxol-induced neuropathy in rats. *Eur J Pharmacol* 1993; 233:177-178
31. van der Hoop GR, Hamers FP, Neijt JP, et al. Protection against cisplatin induced neurotoxicity by ORG 2766: histological and electrophysiological evidence. *J Neurol Sci* 1994; 126: 109-115
32. Roberts JA, Jenison EL, Kim K, et al. A randomized, multicenter, double-blind, placebo-controlled, dose-finding study of ORG 2766 in the prevention or delay of cisplatin-induced neuropathies in women with ovarian cancer. *Gynecol Oncol* 1997; 67:172-177
33. Hovestadt A, van der Burg ME, Verbiest HB et al. The course of neuropathy after cessation of cisplatin treatment, combined with Org 2766 or placebo. *J Neurol* 1992; 239: 143-146
34. van Gerven JM, Hovestadt A, Moll JW et al. The effects of an ACTH (4-9) analogue on development of cisplatin neuropathy in testicular cancer: a randomized trial. *J Neurol* 1994; 241: 432-435
35. Furlong JH. Acetyl-L-carnitine: metabolism and applications in clinical practice. *Altern Med Rev* 1996; 1:85-93
36. Cavaletti G, Pezzoni G, Pisano C, et al. Cisplatin-induced peripheral neurotoxicity in rats reduces the circulating levels of nerve growth factor. *Neuroscience Lett* 2002; 2: 103-106

37. Tredici G, Braga M, Nicolini G, et al. Effect of recombinant human nerve growth factor on cisplatin neurotoxicity in rats. *Exp Neurol* 1999; 159 (2): 5756-5767
38. Apfel SC. Taxoids. In: Spencer PS, Schaumberg HH, editors. *Experimental and clinical neurotoxicology*. 2nd ed. New York: Oxford University Press; 200. pp.1135-1140
39. Pisano C, Pratesi G et al. Paclitaxel and cisplatin-induced neurotoxicity: a protective role of acetyl-L-carnitine. *Clin Cancer Res* 2003; 15; 9(15): 5756-67
40. Onofrij M, Fulgente T, Melchionda D, et al. L-Acetylcarnitine as a new therapeutic approach for peripheral neuropathies with pain. *Int J Clin Pharm Res* 1995; 15(1): 9-15
41. Giulia Bianchi, Giordano Vitali, Augusto Caraceni, Sabrina Ravaglia, Giuseppe Capri, Sante Cundari, Claudio Zanna, Luca Gianni. Symptomatic and neurophysiological responses of paclitaxel- or cisplatin-induced neuropathy to oral acetyl-L-carnitine. *European Journal of Cancer* 2005; 41: 1746-1750
42. Chirardi O, Vertechy M, Vesci L, Canta A, Nicolini G, Calbiatti S, Ciogli C, Quattrini G, Pisano C, Cundari S, Rigamonti LM. Chemotherapy-induced allodynia: neuroprotective effect of acetyl-L-carnitine. *In vivo* 2005;19(3): 631-7
43. Osio M, Muscia F, Zampini L, Nascimbene C, Mailand E, Cagnol A, Mariani C. Acetyl-L-carnitine in the treatment of painful antiretroviral toxic neuropathy in human immunodeficiency virus patients: an open label study. *J Peripher Nerv Syst* 2006; 11(1):72-6
44. Sarah J.L. Flatters, Wen-Hua Xiao, Gary J. Bennett. Acetyl-L-carnitine prevents and reduces paclitaxel-induced painful peripheral neuropathy. *Neuroscience Letters* 2006; 397: 219-223
45. Flatters SJ, Xiao WH, Bennett GJ. Acetyl-L-carnitine prevents and reduces paclitaxel-induced painful peripheral neuropathy. *Neurosci Lett* 2006; 24;397(3): 219-23
46. Barrie R. Cassileth, Gary Deng. Complementary and alternative therapies for cancer. *The Oncologist* 2004; 9: 80-89
47. Geytenbeek J. Evidence for effective hydrotherapy. *Physiotherapy* 2002; 88: 514-529
48. Tamas Bender, Zeki Karagulle, et al. Hydrotherapy, balneotherapy and spa treatment in pain management. *Rheumatology International* 2004; 2: 1-10

49. Cersosimo, R.J. Cisplatin neurotoxicity. Cancer treatment Reviews 1989; (16):195-211
50. Halat KM, Dennehy CE. Botanicals and dietary supplements in diabetic peripheral neuropathy. J Am Board Fam Pract 2003; 16: 47-57
51. Tawata M, Kurihara A, Nitta K, Iwase E, Gan N, Onaya T. The effects of goshajinkigan, a herbal medicine, on subjective symptoms and vibratory threshold in patients with diabetic neuropathy. Diabetes Res Clin Pract. 1994; 26: 121-8
52. Murphy DR. Diagnosis and manipulative treatment in diabetic polyneuropathy and its relation to intertarsal joint dysfunction. J Manip Physiol Ther 1994; 17: 29-37
53. Armstrong T, Rust D, Kohtz JR. Neurologic, Pulmonary, and cutaneous toxicities of high-dose chemotherapy. Oncol Nurs Forum. 1997; 24 (suppl): 23-33.