



ΕΘΝΙΚΟ ΚΑΙ ΚΑΠΟΔΙΣΤΡΙΑΚΟ ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΑΘΗΝΩΝ

ΣΧΟΛΗ ΕΠΙΣΤΗΜΩΝ ΥΓΕΙΑΣ

ΙΑΤΡΙΚΗ ΣΧΟΛΗ

**ΜΠΣ «Αλγολογία Αντιμετώπιση του Πόνου-Διάγνωση και Θεραπεία-
Φαρμακευτικές, Παρεμβατικές και Άλλες Τεχνικές»**

Διπλωματική Εργασία

**«Στάθμιση και Πολιτισμική Προσαρμογή στα Ελληνικά του
Ερωτηματολογίου Patient Neurotoxicity Questionnaire
(PNQ), σε Ασθενείς με Περιφερική Νευροπάθεια μετά από
Χημειοθεραπεία».**

Θεόφιλος Σ.Τσολερίδης

Επιβλέπουσα: Καθ. Ιωάννα Σιαφάκα

ΑΘΗΝΑ

ΙΑΝΟΥΑΡΙΟΣ 2019

ΔΙΠΛΩΜΑΤΙΚΗ ΕΡΓΑΣΙΑ

«Στάθμιση και Πολιτισμική Προσαρμογή στα Ελληνικά του Ερωτηματολογίου Patient Neurotoxicity Questionnaire (PNQ), σε Ασθενείς με Περιφερική Νευροπάθεια μετά από Χημειοθεραπεία».

ΘΕΟΦΙΛΟΣ Σ. ΤΣΟΛΕΡΙΔΗΣ

A.M.: 20161261

ΕΠΙΒΛΕΠΩΝ ΜΕΛΟΣ ΔΕΠ : Ιωάννα Σιαφάκα Καθηγήτρια ΕΚΠΑ

ΕΞΕΤΑΣΤΙΚΗ ΕΠΙΤΡΟΠΗ: Ιωάννα Σιαφάκα (Καθηγήτρια ΕΚΠΑ)

Αθηνά Βαδαλούκα (Αναπληρώτρια Καθηγήτρια ΕΚΠΑ)

Παναγιώτης Ζής (Επιτ. Λέκτ. Παν. Sheffield)

Ιωάννα Σιαφάκα

Αθηνά Βαδαλούκα

Παναγιώτης Ζής

ΙΑΝΟΥΑΡΙΟΣ 2019

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Η περιφερική νευροπάθεια η οποία προκαλείται έπειτα από τη χορήγηση χημειοθεραπευτικών φαρμάκων (CIPN), χαρακτηρίζεται από έλλειψη πρόληψης και θεραπείας, όπως και δυσχέρεια διαχείρισης με αποτέλεσμα την καθυστερημένη διάγνωση της νόσου και συνέπειες στην καθημερινή ζωή των ασθενών και στη θεραπεία τους.

Η ανάπτυξη λοιπόν και η χρήση αξιόπιστων μεθόδων για τη διάγνωση και την παρακολούθηση αυτών των ασθενών είναι ευεργετική και αναγκαία για κάθε καρκινοπαθή. Μία τέτοια μέθοδος που πληρεί συγκεκριμένα κριτήρια και τελευταία χρησιμοποιείται όλο και περισσότερο στην κλινική πράξη, αποτελεί το ερωτηματολόγιο PNQ (Patient Neurotoxicity Questionnaire) για ασθενείς που λαμβάνουν ταξάνες, σισπλατίνη και καρβοπλατίνη όπως και μια παραλλαγή του για ασθενείς που λαμβάνουν οξαλιπλατίνη.

Προκειμένου ένα ερωτηματολόγιο να γίνει περισσότερο κατανοητό στους ασθενείς ούτως ώστε να αντληθούν χρήσιμες πληροφορίες τόσο για την εκτίμηση για τη διαχείριση και την αντιμετώπιση της CIPN, αλλά και για κλινικές μελέτες, είναι αναγκαία η στάθμισή του στη γλώσσα του πληθυσμού πάνω στον οποίο πρόκειται να εφαρμοστεί, δίχως όμως να χαθεί η εννοιολογία και η σημασία του πρωτότυπου.

Σε αυτή την εργασία, γίνεται στάθμιση και γλωσσική προσαρμογή του ερωτηματολογίου στα Ελληνικά χρησιμοποιώντας συγκεκριμένη μέθοδο έπειτα από την άδεια των συγγραφέων του. Με τη χρήση του PNQ καθίσταται δυνατή η κατάστρωση στρατηγικών για την αντιμετώπιση του τεράστιου αυτού αλγολογικού προβλήματος και καθίσταται δυνατή και η εφαρμογή του στις κλινικές μελέτες.

ΘΕΜΑΤΙΚΗ ΠΕΡΙΟΧΗ: Αλγολογία, Θεραπεία Πόνου

ΛΕΞΕΙΣ ΚΛΕΙΔΙΑ: Νευροπάθεια, CIPN, PNQ, στάθμιση, ερωτηματολόγιο

ABSTRACT

Peripheral neuropathy following treatment with chemotherapeutic drugs (CIPN) is characterized from lack of precaution and treatment measures, as long as handling difficulty, resulting to delayed diagnosis and consequences at the quotidian life and cancer treatment of the patients.

Development and use of reliable methods for diagnosis and follow up of such patients is mandatory for every patient with cancer. The Patient Neurotoxicity Questionnaire (PNQ) is such a method as it fulfills specific requirements, is increasingly used clinically, and concerns patients under therapy with taxanes, cisplatin, and carboplatin. A variation of the PNQ regarding patients under treatment with oxaliplatin is also available.

Validation of a questionnaire in the native language is necessary to render it understandable to the target patients. That way it is possible to extract valuable information regarding the assessment, management, and treatment of CIPN, as well as academic reasons.

The present Thesis regards the linguistic validation of the PNQ in the Greek language with the use of a specific method after the consent of the authors. That way the PNQ is ready for application for the reasons mentioned above.

SUBJECT AREA: Algology, Pain Treatment

KEYWORDS: Neuropathy, CIPN, PNQ, validation, questionnaire.

Στην οικογένειά μου και τους επιβλέποντές μου.

ΕΥΧΑΡΙΣΤΙΕΣ

Για τη διεκπεραίωση της παρούσας Μεταπτυχιακής Διατριβής, θα ήθελα να ευχαριστήσω τα μέλη της Τριμελούς Επιτροπής, κ.κ. Ιωάννα Σιαφάκα, Αθηνά Βαδαλούκα και Παναγιώτη Ζη, για την αμέριστη στήριξη, συνεργασία και πολύτιμη συμβολή τους για την ολοκλήρωσή της.

ΕΥΡΕΤΗΡΙΟ

1.Εισαγωγή.....	σελ.15
2.Παθογένεση και Παθοφυσιολογία της CIPN.....	σελ.18
2.1. Τύποι Νευρικών Ινών και Νευροπάθεια.....	σελ.18
2.2. Πιθανοί Μηχανισμοί.....	σελ.20
2.3. Φάρμακα και CIPN.....	σελ.20
2.4. Η Υπεροχή της Αισθητικής Νευροπάθειας έναντι της Κινητικής.....	σελ.24
3.Κλινικές εκδηλώσεις της CIPN.....	σελ.26
3.1. Στοιχειώδη διαγνωστικά κριτήρια.....	σελ.26
3.2. Καταστάσεις που μιμούνται κλινικά την CIPN.....	σελ.27
3.3. Κλινική εξέταση ασθενών με CIPN.....	σελ.35
3.4. Νευροφυσιολογικές Δοκιμασίες και CIPN.....	σελ.36
4.Διαγνωστική Κατάταξη της CIPN.....	σελ.37
4.1. Η CIPN ως αξονοπάθεια.....	σελ.37
4.2. Οι Επιπτώσεις της Αξονοπάθειας.....	σελ.39
4.3. CIPN και Κινητικές Επιπτώσεις.....	σελ.40
5. Το Σύννηθες αλλά Σημαντικό Κλινικό Πρόβλημα της CIPN.....	σελ.41
5.1. Η CIPN ως Υποτιμημένο Πρόβλημα.....	σελ.41
5.2.Ογκολογικοί Θεραπευτικοί Παράγοντες Που Σχετίζονται με την CIPN.....	σελ.43
6. Κλινικές Προκλήσεις στη Διάγνωση και Ποσοτικοποίηση της CIPN.....	σελ.50
6.1. Επιλογή, Τυποποίηση και Διαπίστωση της Αξιοπιστίας των Μεθόδων Εκτίμησης της CIPN.....	σελ.50
6.2. Το ερωτηματολόγιο Patient Neurotoxicity Questionnaire (PNQ).....	σελ.52
6.3. Γλωσσική στάθμιση του ερωτηματολογίου PNQ.....	σελ.57

6.4. Εφαρμογή της μεθοδολογίας στην πράξη.....σελ.59	
6.4.1. Το πρώτο στάδιο της γλωσσικής στάθμισης.....σελ.59	
6.4.2. Το δεύτερο στάδιο της γλωσσικής στάθμισης.....σελ.69	
6.4.3. Πιλοτική Εφαρμογή.....σελ.73	
7. Συζήτηση.....σελ.74	
8. Βιβλιογραφία.....σελ.76	

1. ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Ο καρκίνος όπως είναι γνωστό, αποτελεί κατά τον Παγκόσμιο Οργανισμό Υγείας, τη δεύτερη αιτία θανάτου παγκοσμίως και είναι υπεύθυνος για το θάνατο εννέα εκατομμυρίων ασθενών κάθε χρόνο. Στην προσπάθεια που γίνεται για την αντιμετώπιση αυτής της μάστιγας, έχουν αναπτυχθεί και εφαρμοστεί, προηγμένες και στοχευμένες τεχνικές ακτινοθεραπείας και χημειοθεραπείας, αυξάνοντας έτσι το προσδόκιμο της ζωής αλλά και την ποιότητα ζωής των καρκινοπαθών. Εντούτοις, τα είδη θεραπειών που προαναφέρθηκαν, επιφέρουν και αρκετές παρενέργειες. Μία από αυτές, είναι η περιφερική νευροπάθεια από χημειοθεραπευτικά φάρμακα.^[1]

Η περιφερική νευροπάθεια η οποία προκαλείται έπειτα από τη χορήγηση χημειοθεραπευτικών φαρμάκων για την καταπολέμηση του καρκίνου, αποτελεί μια λαίλαπα για τους ασθενείς καθώς δεν υπάρχει κάποια θεραπεία η οποία να μπορεί είτε να προλάβει, είτε να εξουδετερώσει αυτό το κλινικό πρόβλημα. Επίσης, η διάγνωση όπως και η διαχείριση της περιφερικής νευροπάθειας προκαλούμενης από χημειοθεραπεία (CIPN), δυσχεραίνεται περαιτέρω από την έλλειψη αξιόπιστων και τυποποιημένων μεθόδων. Αυτή η έλλειψη δεν επιφέρει μόνο την καθυστερημένη διάγνωση της νόσου, αλλά και παρεμποδίζει την παρακολούθηση των ασθενών οι οποίοι είτε είναι εκτεθειμένοι στον κίνδυνο εμφάνισης της νόσου, είτε είναι συμπτωματικοί.^[1]

Πολλοί χημειοθεραπευτικοί παράγοντες που χρησιμοποιούνται σήμερα, σχετίζονται με την ανάπτυξη σοβαρής και περιοριστικής CIPN, η οποία δύναται να επηρεάσει τη χορήγηση της προγραμματισμένης θεραπείας όπως και την ποιότητα ζωής και την καθημερινότητα των ασθενών. Ο σημαντικότερος κλινικός στόχος κατά την εκτίμηση αυτών των ασθενών είναι η διευκρίνιση του επιπέδου του περιορισμού της λειτουργικότητας στις καθημερινές δραστηριότητες. Τα ευρήματα αυτά, χρησιμοποιούνται για τη λήψη της απόφασης συνέχισης, τροποποίησης ή και παύσης της θεραπείας. Αυτή η τροποποίηση, η αναστολή και η διακοπή της θεραπείας, μπορεί να καταστείλει τα συμπτώματα της CIPN, αλλά ενδεχομένως να επηρεάσει αρνητικά την έκβαση του ασθενή, ειδικά όταν ανταποκρίνεται στην αντικαρκινική θεραπεία. Τα

φάρμακα τα οποία αναφέρονται πως προκαλούν συχνότερα CIPN περιλαμβάνουν τις Ταξάνες, παράγοντες Πλατίνας, τα Αλκαλοειδή, η Θαλιδομίδη και η Βορτεζομίμη. ^[1]

Η παθογένεση και η παθοφυσιολογία της CIPN δεν έχουν διευκρινιστεί πλήρως, παρόλα αυτά υπάρχουν ολοένα και αυξανόμενες ενδείξεις, πως κεντρικό ρόλο παίζει κάποια διαταραχή ή βλάβη στη λειτουργία της τουμπουλίνης. Η διάγνωση της CIPN μπορεί να αποδειχθεί μια τεράστια κλινική πρόκληση εξαιτίας του μεγάλου αριθμού πιθανών τοξικών αιτιολογιών και καταστάσεων οι οποίες δύνανται να μιμηθούν την κλινική εικόνα. Οι ασθενείς λοιπόν πρέπει πάντα να προσεγγίζονται με προσοχή και ιδιαίτερα αυτοί με πιθανές συνυπάρχουσες νόσους, ή με νόσο η οποία δύναται να προδιαθέσει ή να περιλαμβάνει περιφερική νευροπάθεια. Θα ήταν δόκιμο η διαγνωστική προσέγγιση αυτών των ασθενών να βασίζεται στη αποσαφήνιση της CIPN από άλλες νόσους. ^[1]

Η έναρξη της CIPN είναι σταδιακά προοδευτική, αλλά ορισμένοι ασθενείς, έχουν ταχεία έναρξη των συμπτωμάτων έπειτα από εφαρμογή χημειοθεραπείας. Οι κλινικές εκδηλώσεις της CIPN είναι υποκειμενικές και κυρίως εκδηλώνονται ως καθαρά αισθητικές διαταραχές. Συνήθως περιγράφονται ως προοδευτικές αισθητικές διαταραχές με συμμετρική κατανομή στα απώτερα άκρα και περιλαμβάνουν αιμωδία, "μυρμήγκιασμα", τσιμπήματα, αίσθηση από επαφή με "καρφίτσες", καύσο, μειωμένη ή αλλοιωμένη αισθητικότητα ή αυξημένη ευαισθησία σε άνω και κάτω άκρα. ^[1-9]

Οι διαταραχές αυτές λοιπόν, έχουν συμμετρική πρόοδο δίκην γαντιού/κάλτσας με παραισθησία, δυσαισθησία και υπαισθησία που παρουσιάζονται κυρίως πρώιμα στα κάτω άκρα ποδός και στα δάκτυλα των ποδιών και όψιμα στα άκρα χείρας και στα δάκτυλα των χεριών. Ταυτόχρονη απώλεια των τενοντικών αντανεκλαστικών (πρώτα των απώτερων και αργότερα των εγγύτερων) με αισθητικές διαταραχές, αποτελούν σημαντικό διαγνωστικό κριτήριο που σχετίζεται με μεγάλη νευροαισθητική βλάβη. Αισθητικά ευρήματα που περιλαμβάνουν μείωση ή απουσία ιδιοδεκτικότητας, αίσθησης δόνησης, αφής, θερμοκρασίας, αντίληψης σημείων, οξέος-αμβλέος αντικειμένου και πόνου, είναι χαρακτηριστικά σε συμπτωματικούς ασθενείς. ^[1]

Η σημαντικότερη πρόκληση στην εκτίμηση των ασθενών με CIPN είναι η διαπίστωση του βαθμού του περιορισμού της λειτουργικότητας του ασθενή όσον αφορά τις καθημερινές του ασχολίες καθώς αυτά είναι τα ευρήματα τα οποία καθορίζουν την τροποποίηση, αναστολή ή διακοπή της αντικαρκινικής θεραπείας. Όταν τα αισθητικά

συμπτώματα της CIPN είναι σοβαρά, ο ασθενής εκδηλώνει προβλήματα στην καθημερινή του λειτουργικότητα όπως, αδυναμία στη βάδιση, δυσκολία στο κούμπωμα των ρούχων, στην οδήγηση και στο γράψιμο.^[8]

Αυτού του είδους οι πληροφορίες μερικές φορές είναι δύσκολο να αντληθούν και ίσως χρειαστεί συζήτηση με συγγενείς οι οποίοι γνωρίζουν τις καθημερινές συνήθειες του ασθενή. Είναι σημαντικό να ληφθεί υπόψη ότι η υποκειμενική φύση των συμπτωμάτων του ασθενή και ο βαθμός της μείωσης της λειτουργικότητας του από τη CIPN είναι ανάλογα με συμπτώματα όπως η ναυτία, ο έμετος και η κατάθλιψη. Συνεπώς είναι αναγκαία μια κλινική προσέγγιση που να εφαρμόζει άνετη, αξιόπιστη και μη επεμβατική εκτίμηση της νόσου για την καθημερινή διαχείριση του ασθενή όπως και η εφαρμογή τέτοιων μεθόδων σε κλινικές μελέτες προκειμένου να προληφθεί και να περιοριστεί η CIPN.^[1]

Για αυτόν ακριβώς το λόγο αυτοί οι ασθενείς πρέπει να προσεγγίζονται με προσοχή. Γίνεται λοιπόν άμεσα αντιληπτό ότι η ανάπτυξη και η χρήση αξιόπιστων μεθόδων για τη διάγνωση και την παρακολούθηση αυτών των ασθενών είναι ευεργετική και αναγκαία για κάθε καρκινοπαθή.^[1]

2. ΠΑΘΟΓΕΝΕΣΗ ΚΑΙ ΠΑΘΟΦΥΣΙΟΛΟΓΙΑ ΤΗΣ CIPN

2.1 Τύποι Νευρικών Ινών και Νευροπάθεια

Όπως είναι γνωστό, τα περιφερικά νεύρα απαρτίζονται από αισθητικές, κινητικές και αυτόνομες νευρικές ίνες, οι οποίες έχουν διαφορετικά μήκη, διαμέτρους, χαρακτηριστικά αγωγιμότητας και εξειδικευμένες λειτουργίες. Γίνεται λοιπόν αντιληπτό ότι μια πιθανή βλάβη σε κάποια από αυτές τις ίνες οδηγεί σε διαφορετικά σημεία και συμπτώματα. Βλάβη στις αισθητικές ίνες λοιπόν δύναται να εκδηλωθεί είτε με «θετικά» συμπτώματα (καύσο, πόνο, αίσθηση πολλαπλών καρφισμών, «μυρμήγκιασμα»), είτε με «αρνητικά» (αιμωδία, απώλεια αίσθησης) ενώ βλάβη τις κινητικές ίνες περιλαμβάνει δυσκολία στις κινήσεις και στην εκτέλεση εργασιών (ακόμα και απλών πχ κούμπωμα πουκαμίσου). Τέλος, βλάβη στις αυτόνομες νευρικές ίνες καταλήγει σε συμπτώματα όπως ορθοστατική υπόταση, αδυναμία ελέγχου των σφικτήρων, ανικανότητα και εφίδρωση ή ανίδρωση.^[10]

Με βάση τη νευροφυσιολογική εκτίμηση, είναι δυνατό να διακριθούν δυο είδη νευροπάθειας: η νευροπάθεια μεγάλων νευρικών ινών και η νευροπάθεια μικρών νευρικών ινών. Πιθανή βλάβη στις μεγάλες νευρικές ίνες, έχει συσχετιστεί με:^[11,12]

α) απώλεια της αίσθησης της αφής όπως και της αίσθησης της δόνησης και πίεσης. Αυτά αφορούν κυρίως τις Α-β αισθητικές ίνες (Τύπου II)

β) μείωση ή απουσία των εν τω βάθει τενοντικών αντανεκλαστικών (Α-α αισθητικές ίνες τύπου I)

γ) κινήσεις τύπου αταξίας (Α-α αισθητικές ίνες τύπου I).

Στον αντίποδα, βλάβη στις μικρές νευρικές ίνες συσχετίζεται με:^[11,12]

α) διαφοροποίηση της απάντησης σε οξύ αντικείμενο (Α-δ αισθητικές ίνες τύπου III).

β) διαφοροποίηση της αίσθησης της θερμότητας

γ) πόνο

δ) διαταραχές της λειτουργίας του αυτόνομου.

Η φύση της νευροπάθειας τόσο των μεγάλων όσο και των μικρών νευρικών ινών, δύναται να οφείλεται είτε σε βλάβη των αξόνων (αξονοπάθεια), είτε της μυελίνης (απομυελωτική νευροπάθεια) – στις ίνες που καλύπτονται από μυελίνη- . Στη μεν αξονική νευροπάθεια, η συμπτωματολογία οφείλεται σε βλάβη πάνω στον ίδιο τον άξονα η οποία με τη σειρά της έχει ως συνέπεια μείωση της ταχύτητας της νευρικής αγωγιμότητας και έχει παρατηρηθεί ότι είναι ανάλογη του μήκους των αξόνων. Στη δε απομυελωτική νευροπάθεια, η βλάβη αφορά το κάλυμμα της μυελίνης που περιβάλλει τους άξονες και αυτό έχει ως αποτέλεσμα βλάβη στην ταχύτητα μετάδοσης των ηλεκτρικών ερεθισμάτων. Τέλος, μια άλλη βλάβη των μεγάλων νευρικών ινών, αποτελεί αυτή των κυτταρικών σωμάτων των αισθητικών νευρώνων οι οποίοι βρίσκονται στα οπίσθια κέρατα του Νωτιαίου Μυελού (Νευρωνοπάθεια).^[10-13]

2.2 Πιθανοί Μηχανισμοί

Οι υπεύθυνοι παθοφυσιολογικοί μηχανισμοί για την ανάπτυξη της CIPN δεν έχουν αποσαφηνιστεί πλήρως και πληθώρα τέτοιων πιθανών μηχανισμών αναφέρονται στη βιβλιογραφία χωρίς όμως να έχουν καταλήξει σε πλήρη κατανόηση της μηχανικής τους. [14-45] Εντούτοις, είναι προφανές ότι η CIPN κατέχει μεγάλο βαθμό ομοιότητας στο εύρος και στο σχέδιο κατανομής των κλινικών εκδηλώσεων που προκαλούνται από διαφορετικούς χημειοθεραπευτικούς παράγοντες (πχ αλκαλοειδή, παράγοντες πλατίνας, θαλιδομίδη, ταξάνες), οι οποίες περιλαμβάνουν τη συμμετρική κατανομή δίκην γαντιού με κυρίως αισθητικές διαταραχές που παρατηρούνται από τους ασθενείς. Η CIPN γενικά ξεκινάει ως μια επίπτωση έπειτα από διακοπή της αξονο-πλασμικής μεταφοράς διαμέσου μικροσωληνίσκων, απώτερη αξονική εκφύλιση και άμεση βλάβη στα αισθητικά νευρικά κυτταρικά σώματα των οπίσθιων γαγγλιακών ριζών (DRG). [4,14-19,21-25,27-36,40,43-48]

Δευτεροπαθής απομυελίνωση (διάχυτη ή εστιασμένη) από χημειοθεραπευτικά φάρμακα αποτελεί σπάνιο εύρημα και δύναται να παρατηρηθεί έπειτα από χορήγηση σιπλατίνης, και σουραμίνης. Είναι επίσης σημαντικό να αναγνωριστεί πως η CIPN συνήθως έπεται της χορήγησης χημειοθεραπευτικών φαρμάκων που δεν περνούν τον αιματο-εγκεφαλικό φραγμό (πχ αλκαλοειδή, παράγοντες πλατίνας, θαλιδομίδη, ταξάνες). [4,21,48]

Ένας από τους κύριους ανατομικούς στόχους για τους νευροτοξικούς χημειοθεραπευτικούς παράγοντες, αποτελούν τα DRG όπως και οι επαγωγικοί και προσαγωγοί άξονες οι οποίοι βρίσκονται έξω από το Κεντρικό Νευρικό Σύστημα (ΚΝΣ). [14] Σε αντίθεση με το ΚΝΣ, τα DRG και οι περιφερικοί άξονες υστερούν ενός επαρκούς νευραγγειακού φραγμού, έτσι υπάρχει εύκολη διάχυση στοιχείων μεγάλου μοριακού βάρους στο διάμεσο χώρο γύρω από τα DRG και κατά μήκος των αξόνων. Η απουσία αυτού του αγγειακού φραγμού ίσως παίζει σημαντικό ρόλο στην ανάπτυξη της CIPN, επιτρέποντας την έκθεση των DRG και των περιφερικών αξόνων στην ανεμπόδιστη κατανομή των νευροτοξικών παραγόντων από το πλάσμα. Πέρα από τις αγγειακές "παραθυρώσεις" στην αγγειακή παροχή στα DRG και στους άξονες, υπάρχουν εκτεθειμένες συμβολές μεταξύ γειτονικών ενδοθηλιακών κυττάρων στα

Θ.Τσολερίδης

επινευρικά αγγεία τα οποία περιέχουν και επιτρέπουν πρωτεΐνες και φάρμακα να περνούν άμεσα από το αίμα στον εξωκυτταρικό χώρο. Δεσμευμένες και μη δεσμευμένες από πρωτεΐνες μορφές του φαρμάκου δύνανται να εισέλθουν στο επινεύριο και να διαχυθούν κατά μήκος των νευρικών ινών σε μια διαδικασία που διευκολύνεται από θετική υδροστατική πίεση τριχοειδών. Οι ενδονευρικές δέσμες επίσης υστερούν από λεμφατικά αγγεία, έτσι παρεμποδίζεται η απομάκρυνση τοξικών ουσιών στο ενδονευρικό υγρό. Αυτοψία και πειραματικές μελέτες έχουν αναφέρει υψηλές συγκεντρώσεις πλατίνας στα DRG και ταξάνων στους περιφερικούς άξονες και παράλληλα χαμηλές συγκεντρώσεις αυτών των ουσιών στο ΚΝΣ. [14-19,27-36,46]

2.3 Φάρμακα και CIPN

Η νευροτοξικότητα της σισπλατίνης και της καρβοπλατίνης έχει αναφερθεί ως το αποτέλεσμα άμεσης τοξικής βλάβης στα DRG σε πειράματα που έχουν γίνει σε ζώα.^[18-49] Οι ερευνητές έχουν δείξει ότι η καρβοπλατίνη επίσης εμπλέκεται και διαταράσσει τη λειτουργία των αξονικών μικροσωληνίσκων, της αξονικής μεταφοράς μέσω κυστιδίων και παρεμποδίζει την ανάπτυξη νευρίτων από τους νευρώνες.^[19,36,50-57]

Οι νευρώνες των DRG που εκτίθενται στη σισπλατίνη *in vitro*, ανέδειξαν πυρηνική συμπύκνωση, κυτταρική σμίκρυνση και κατακερματισμό με παράλληλη διατήρηση της πλασματικής μεμβράνης και των ενδοκυτταρικών οργανιδίων. Αυτές οι μελέτες έδειξαν ότι οι νευρώνες των DRG που εκτέθηκαν στη σισπλατίνη, συνέχισαν να μπαίνουν στον κυτταρικό κύκλο πριν από οποιαδήποτε εντοπισμένη μορφολογία ένδειξης κυτταρικού θανάτου.^[14-19]

Η σισπλατίνη έχει παρατηρηθεί ότι προκαλεί άμεση αξονική εκφύλιση καθώς εμπλέκεται στην παροχή θρεπτικών συστατικών στους απώτερους άξονες όπου η τουμπουλίνη και η μικροτουμπουλίνη είναι βασικά στοιχεία της φυσιολογικής αξονικής μεταφοράς. Σε πειράματα που έχουν πραγματοποιηθεί σε αρουραίους, η καρβοπλατίνη προκαλεί μια χαρακτηριστικά παρόμοια κατανομή ιστοπαθολογικής και νευραιοσθητικής βλάβης με τη σισπλατίνη καταλήγοντας πως μάλλον αυτά τα φάρμακα έχουν κοινό ενδοκυτταρικό στόχο.^[16,31,34,46,49]

Η νευροτοξικότητα που προκύπτει έπειτα από χορήγηση ταξάνων και αλκαλοειδών της *vinca*, αναφέρεται πως χαρακτηρίζεται από διαταραχή στη δομή και στη λειτουργία των μικροσωληνίσκων στις περιφερικές νευρικές αξονικές ίνες.^[28,29,33]

Ένα κοινό στοιχείο της νευροπαθοφυσιολογίας της CIPN από ταξάνες, τη σισπλατίνη, τη καρβοπλατίνη και τα αλκαλοειδή της *vinca*, φέρεται να αποτελεί η διαταραχή και η δυσλειτουργία των αξονοπλασμικών μικροσωληνίσκων καθώς ολοένα και περισσότερα αποτελέσματα πειραματικών μελετών καταλήγουν σε αυτό το συμπέρασμα. Η τουμπουλίνη κατέχει κεντρικό ρόλο στη φυσιολογική πρόσθια (αργή και γρήγορη) και παλίνδρομη αξονοπλασμική μετάδοση στους περιφερικούς άξονες. Ο ρόλος αυτός της τουμπουλίνης όπως και άλλων σχετιζόμενων πρωτεϊνών (πχ κινεσίνη, ακτίνη) στη αποτελεί βασικό στοιχείο στις μελέτες πάνω στη μηχανική των

χημειοθεραπευτικών αλλά και νευροπροστατευτικών παραγόντων και του ρόλου τους στην CIPN. [36-39,58]

2.4 Η υπεροχή της αισθητικής νευροπάθειας έναντι της κινητικής

Το κλινικό διαγνωστικό χαρακτηριστικό της CIPN που οδηγεί σε τροποποίηση της δόσης, αποτελεί η απώτερη συμμετρική αισθητική νευροπάθεια η οποία δύναται σε ορισμένους ασθενείς να συνοδεύεται από μια δυσανάλογη κινητική νευροπάθεια, αν και αυτό το τελευταίο αποτελεί κάτι σπάνιο.^[4-6] Η παθοφυσιολογική και η φαρμακολογική βάση αυτής της σχετικής υπεροχής των νευραιοσθητικών συμπτωμάτων έναντι της μερικής ή πλήρους απουσίας κινητικών συμπτωμάτων που παρατηρείται στην CIPN δεν έχει αποσαφηνιστεί καθώς καμία από τις σχετιζόμενες μελέτες δεν έχει καταλήξει σε κάποιο συμπέρασμα.^[1]

Οι επικρατέστερες θεωρίες που επιχειρούν να ερμηνεύσουν αυτό το φαινόμενο, είναι οι εξής:^[1]

1) Οι πιο κοινοί αντικαρκινικοί χημειοθεραπευτικοί νευροτοξικοί παράγοντες που σχετίζονται με την CIPN, αδυνατούν να περάσουν τον αιματο-εγκεφαλικό φραγμό (ΑΕΦ) τουλάχιστον σε ικανοποιητικές συγκεντρώσεις, κάτι που αποκλείει μια κεντρική νευροτοξική διαδικασία για τη παθογένεση της CIPN.

2) Τα νευρικά κυτταρικά σώματα των κατώτερων κινητικών νευρικών σωμάτων βρίσκονται στα πρόσθια φαιά κέρατα του Νωτιαίου Μυελού και αυτή η περιοχή προστατεύεται από έκθεση σε νευροτοξικά φάρμακα χάρη στον ΑΕΦ, αφήνοντας εκτεθειμένο στους παράγοντες αυτούς.

3) Τα νευρικά κυτταρικά σώματα και άξονες των νευραιοσθητικών νευρώνων για την αφή, τη θερμοκρασία, την πίεση, τη δόνηση καθώς και οι τενοντικοί υποδοχείς, βρίσκονται όλοι εκτός ΚΝΣ στα DRG και είναι συνεπώς εκτεθειμένοι στους νευροτοξικούς χημειοθεραπευτικούς παράγοντες χωρίς κάποιο φαρμακολογικό φραγμό.

4) Οι άξονες των κινητικών νευρώνων είναι περισσότερο καλυμμένες από μυελίνη (τύπου Α-α) η οποία λόγω διαφορετικής πρωτεϊνικής σύστασης παρέχει μεγαλύτερη προστασία και ανοχή στη δράση των νευροτοξικών παραγόντων σε σχέση με τους άξονες των αισθητικών ινών που καλύπτονται από μυελίνη τύπου Α-β-γ, δ, Β και C.

5) Η σχετική απουσία κινητικών συμπτωμάτων παρά μια νευροτοξική βλάβη στους περιφερικούς νευραιοσθητικούς νευρώνες και άξονες μπορεί να ερμηνευτεί εν μέρει από απουσία βλάβης στη λειτουργία του ανώτερου κινητικού νευρώνα όπως και από την

προστασία των νευρικών σωμάτων του κατώτερου κινητικού νευρώνα από τη νωτιαία φαιά ουσία.

3. ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΔΙΑΓΝΩΣΤΙΚΕΣ ΕΚΔΗΛΩΣΕΙΣ ΤΗΣ CIPN

3.1 Στοιχειώδη διαγνωστικά κριτήρια

Υπάρχουν κάποιες συγκεκριμένες κλινικές εκδηλώσεις, οι οποίες κατευθύνουν τον ιατρό προς τη διάγνωση της CIPN. Οι στοιχειώδεις διαγνωστικές εκδηλώσεις της CIPN λοιπόν περιλαμβάνουν: ^[1]

- i) Κατανομή δίκηνη γαντιού και κάλτσας
- ii) Συμμετρική κατανομή
- iii) Χρονική έναρξη έπειτα από χορήγηση νευροτοξικής χημειοθεραπείας που διακρίνεται σε:
 - α) προοδευτική έναρξη με μετέπειτα παροδική υποχώρηση ή όξυνση των συμπτωμάτων (αξονοπάθεια)
 - β) ταχεία έναρξη νευραιοθητικής συμπτωματολογίας έπειτα από χορήγηση χημειοθεραπείας.
- iv) Σημεία και συμπτώματα νευραιοθητικής δυσλειτουργίας που περιλαμβάνουν παραισθησία, δυσαισθησία, υπεραισθησία, υπαισθησία και πόνο
- v) Σχετική απουσία κινητικής λειτουργίας με ελαφρά έως μέτρια κινητική αδυναμία που δύναται να συνοδεύεται από μυοατροφία στην ίδια απώτερη κατανομή όπως τα αισθητικά ευρήματα. Ένα στοιχειώδες διαγνωστικό κριτήριο για την CIPN, αποτελεί η δυσαναλογία των αισθητικών συμπτωμάτων σε σύγκριση με τα κινητικά συμπτώματα και ευρήματα (με εξαίρεση την οξεία μορφή νευροπάθειας που προκαλεί η οξαλιπλατίνη). ^[4-6,20-23,26,40,43,47,48,59-76]

3.2 Καταστάσεις που μιμούνται κλινικά την CIPN

Η έναρξη της CIPN είναι όπως προαναφέρθηκε σε γενικές γραμμές σταδιακά προοδευτική, αλλά μερικοί ασθενείς παρουσιάζουν ταχεία έναρξη έπειτα από χορήγηση νευροτοξικής χημειοθεραπείας. Η CIPN πρέπει να διαφοροποιηθεί από τις απώτερες νευραιοσθητικές εκδηλώσεις που σχετίζονται με τη παρανεοπλαστική νευραιοσθητική νευροπάθεια ή τοξική/μεταβολική νευροπάθεια. Αυτή η διαφοροποίηση όπως προαναφέρθηκε βασίζεται στην καλή λήψη ιατρικού ιστορικού και στη σύγκριση με τα αρχικά ευρήματα όπως και στη χρονική εμφάνιση νέων νευραιοσθητικών ευρημάτων. Εννοείται ότι ευρήματα όπως ασυμμετρία, εστιακές ή εγγύτερες εκδηλώσεις και πλήρης απώλεια αισθητικότητας είναι χαρακτηριστικά άλλων νόσων (Πίνακες 1-3).^[1]

Πίνακας 1. Διαφορική Διάγνωση Νόσων που Περιλαμβάνουν Περιφερική Νευροπάθεια^[1]

I. Επίκτητες
Μεταβολικές Διαταραχές
Σακχαρώδης Διαβήτης
Δευτεροπαθής Νευροπάθεια από Νεφρική Νόσο
Υποθυρεοδισμός
Πρωτογενής Κίρρωση
Αποβιταμίνωση (Έλλειψη B1, B6, παντοθενικού οξέος, B12)
Υπερδοσολογία Πιριδοξίνης (B6)
Πρωτογενής αμυλοίδοση
Ακρομεγαλία
Νόσοι Ανοσοποιητικού
Μυασθένεια gravis
Guillain-Barré
Χρόνια φλεγμονώδης απομυελινική πολυνευροπάθεια (CIDP)
Αγγειίτιδα (οξώδης πολυαρθρίτιδα; Σύνδρομο Churg-Strauss)
Συστημική αγγειίτιδα σχετιζόμενη με νόσου συνδετικού ιστού: ρευματοειδής αρθρίτιδα, ερυθματώδης λύκος, σύνδρομο Sjögren's
Νευροπάθεια από Μονοκλωνικά αντισώματα: Σύνδρομο Waldenström, μνέλωμα
Αυχενική και οσφυοιερή νευρίτιδα
Πολυεστιακή κινητική νευροπάθεια
Λοιμώδης
Έρπης Ζωστήρας (αισθητική)
Κυτταρομεγαλιος (κινητική)
HIV
Σαρκοΐδωση
Νόσος Lyme
<i>Mycobacterium leprae</i>
<i>Camphylobacter jejuni</i>
Πολυομυελίτιδα (κινητική)
Ηπατίτιδα Β ή C (αγγειική)
Σχετιζόμενες με καρκίνο
Μυασθένεια Eaton-Lambert
Λέμφωμα
Παρανεοπλαστική αισθητική νευροπάθεια
Σύνδρομο Horner
Παρανεοπλαστική κινητική νευροπάθεια (σπάνια)
Φάρμακα ή τοξίνες (Πίνακας 1)
Χημειοθεραπευτικά φάρμακα
Άλλα φάρμακα
Αλκοόλ (αιθανόλη)
Βαρέα μέταλλα και βιομηχανικές τοξίνες
Τοξίνες και δηλητήρια από οστρακόδερμα και αρθρόποδα
Μηχανικές/ Συμπιεστικές / Φυσικές Mechanical/compressive/physical
Ριζοπάθεια
Μονονευροπάθεια
Ιονιστική ακτινοβολία
Αγνώστου αιτιολογίας
Κρυπτογενική αισθητική και αισθητικοκινητική νευροπάθεια
Σκλήρυνση κατά πλάκας
II. Κληρονομικά
Νόσος Charcot-Marie-Tooth
Σύνδρομο Riley-Day

Κληρονομική σκλήρυνση κατά πλάκας
X-linked μυϊκή ατροφία
Μυοπάθεια Gowers
Κληρονομική κινητική αισθητική νευροπάθεια
Κληρονομική νευροπάθεια με προδιάθεση για ημικρανία
Νευροπάθεια βραχιόνιου πλέγματος
Αμυλοίδοση
Οξεία πορφυρία
Άλλες σπανίες περιφερικές νευροπάθειες
Νόσος Fabry, μεταχρωματική λευκοδυστροφία, αδρενολευκοδυστροφία, Νόσος Refsum

Πίνακας 2. Συμμετρικές Νευροπαθητικές Διαταραχές με Πλήρη ή Κυρίως Αισθητική Συμπτωματολογία^[1]

Αντικαρκινική Χημειοθεραπεία
Άλλα Φάρμακα
Παρανεοπλαστική Αισθητική Νευροπάθεια
Σύνδρομο Sjögren
Ιδιοπαθής Αισθητική Νευρωνοπάθεια
Υπερ/Υπο Βιταμίνωση (Πυριδοξίνη)
Νευρωνοπάθεια σχετιζόμενη με HIV
Τοξίνες και Δηλητήρια

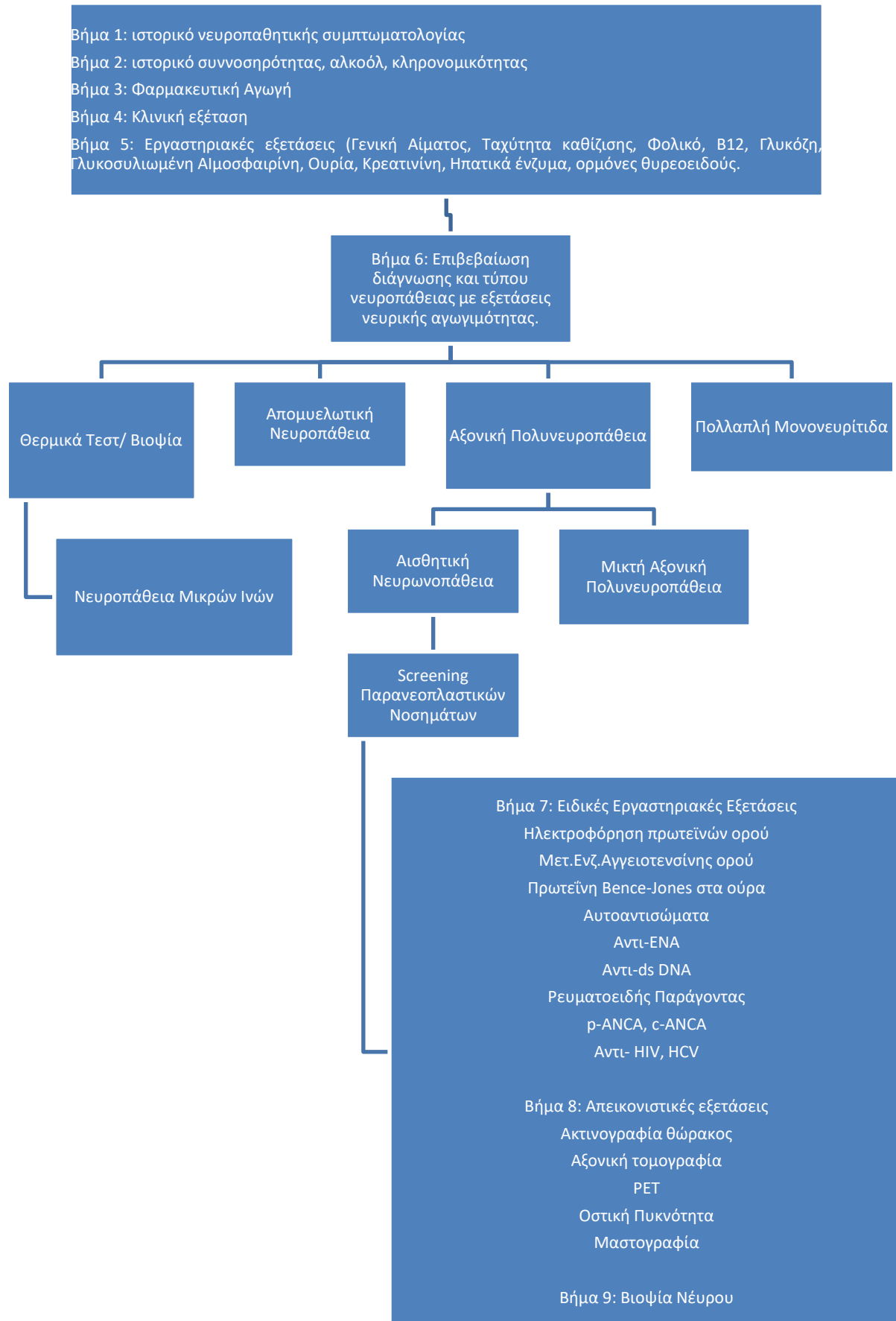
Πίνακας 3. Συμμετρικές Νευροπαθητικές Διαταραχές με Πλήρη ή Κυρίως Κινητική Συμπτωματολογία^[1]

Νόσος Κινητικού Νευρώνα	Λοιμώξεις, Τοξίνες, Δηλητήρια
Πολυεστιακή Κινητική Νευροπάθεια	Οξεία Πορφυρία*
Σύνδρομο Guillain-Barré*	Νόσος Charcot-Marie-Tooth*
Χρόνια Φλεγμονώδης Απομυελυντική Νευροπάθεια [±]	Κληρονομική Κινητική Νευροπάθεια
Μυασθένεια Eaton-Lambert	Myasthenia gravis
Αμυοτροφική Σκλήρυνση	

*Συνήθως συνοδεύεται από αισθητική συμπτωματολογία.

Πριν την έναρξη λοιπόν της νευροτοξικής χημειοθεραπείας, πρέπει να εξακριβωθεί η ύπαρξη σακχαρώδους διαβήτη, διατροφικές ανεπάρκειες (ατροφική γαστρίτιδα, υποβιταμίνωση κα), υπερβιταμίνωση, πρότερο ιστορικό νευροπάθειας, πρότερο ιστορικό χημειοθεραπείας και οικογενειακό ιστορικό νευροπάθειας. Είναι επίσης σημαντικό να διευκρινιστεί αν συνυπάρχουν άλλες νόσοι (πχ HIV, αλκοολισμός, παρανεοπλαστική νευροπάθεια) ή λήψη φαρμάκων που δύνανται να οξύνουν τη σοβαρότητα της CIPN.^[1] Για τη διευκόλυνση της διευκρίνισης της αιτιολογίας της νευροπάθειας, έχει προταθεί από τον Ζη και συνεργάτες ένας ειδικός αλγόριθμος διαγνωστικής προσέγγισης που περιλαμβάνει αιματολογικές, απεικονιστικές και ιστολογικές εξετάσεις.^[12] (Διάγραμμα 1)

Πέρα από τις δυσκολίες που αναφέρονται παραπάνω για τη διάγνωση της CIPN ανάμεσα από πληθώρα νευρολογικών νόσων, υπάρχουν αρκετά κοινά φάρμακα συμπεριλαμβανομένων της μετρονιδαζόλης, κολκικίνης, σουλφασαλαζίνης, τακρολίμους, υδραλαζίνης, φαινυτοΐνης κ.α. που έχουν αναφερθεί πως προκαλούν περιφερική νευροτοξικότητα και ίσως περιπλέξουν τη διαχείριση των ασθενών που βρίσκονται υπό θεραπεία. Υπάρχουν λοιπόν φαρμακευτικές ουσίες οι οποίες δύνανται να προκαλέσουν νευρολογικά συμπτώματα τα οποία μπορεί να είναι καθαρά αισθητικής ή κινητικής φύσεως αλλά και μικτής, όπως επίσης και φαρμακευτικές ουσίες οι οποίες προκαλούν απομυελίνωση και αξονοπάθεια (Πίνακας 4).^[1]



Διάγραμμα 1: Προτεινόμενος Αλγόριθμος Διαγνωστικής Προσέγγισης^[12]
 Θ.Τσολερίδης

Πίνακας 4.Αναφερόμενοι Παράγοντες που Προκαλούν Περιφερική Νευροπάθεια: Ταξινόμηση σύμφωνα με τα κύρια κλινικά και παθολογικά ευρήματα^[1]

Αισθητικά	Κινητικά	Μικτά	Απομυελωτικά	Απομυελωτικά&Αξονοπαθητικά
Αλμιτρίνη	β- Βουνγκαροτοξίνη	Ακρυλαμίδιο	Ιπποφαές	Αμιοδαρόνη
Ατορβαστατίνη	Μποτουλινισμός	Αλκοόλ	Χλωροκίνη	Αιθυλενογλυκόλη
Βορτεζομίμη	Γαγγλιοσίδες	Αλλοπουρινόλη	Διφθέρια	Τριπτοφάνη
Κάδμιο	Λατροτοξίνη	Αλληλχλωρίδη	FK506	Χρυσός
Χλωραμφαινικόλη	Υδράργυρος	Αρσενικό	Τακρολιμη	n-Εξάνη
Σισπλατίνη	Μισοπροστόλη	Ara-C,Ara -A,Ara-G	Εξαχλωροφαίνιο	Μεθυλ-n-Βουτυλ-Κετόνη
Διοξίνη	Τέτανος	Κάδμιο	Muzolimine	Κυανάτο του Νατρίου
Διδανοσίνη	Παράλυση από κορεό	Καπτοπρίλη	Γερχεξιλίνη	Σουραμίνη
Εθαμβουτόλη		Δισουλφίδιο του Άνθρακα	Προκαϊναμίδη	Γολουόλιο
Εθιοναμίδη		Χλωροφαινοξυ	Τελλούριο	
Ετοποσιδη		Σιγκουατοξίνη	Ζιμελδίνη	
Φλεκαινίδη		Κολχινίνη		
Γεμισταβίνη		Κυανίδιο		
Γλουτελθιμίδη		Δαψόνη		
Υδραλαζίνη		Δισουλφιράμη		
Ιφωσφαμίδη		Δοξεταλέλη		
α-ιντερφερόνη		DMAPN		

«Στάθμιση και Πολιτισμική Προσαρμογή στα Ελληνικά του Ερωτηματολογίου Patient Neurotoxicity Questionnaire (PNQ), σε Ασθενείς με Περιφερική Νευροπάθεια μετά από Χημειοθεραπεία».

Ισονιαζίδη		Εποθιλόνες		
Λαμβουδίνη		Σουλφασαζίνη		
Μόλυβδος		Τακρολίμη		
Λεφλουνομίδη		Εναλαπρίλη		
Μετρονιδαζόλη		Γομφόμορφος		
Μισονιδαζόλη		Οξείδιο του αιθυλενίου		
Υποξείδιο του Αζώτου		Εξαμεθυλαμίνη		
Οξαλιπλατίνη		Ινδομεθακίνη		
Φαιντοίνη		Λίθιο		
Προκαρβαζίνη		Μεθυλοβρωμίδιο		
Προπαφαινόνη		Νιτροφουραντοίνη		
Πυριδοξίνη		Οργανοφωσφορικά		
Σταβουδίνη		Πενικιλαμίνη		
Σουραμίνη		Δηλητηρίαση από οστρακοειδή		
Θαλιδομίδη		Ποδοφυλλίνη		
Ζαλσιπαβίνη		PCBs		
		Σαξιτονίνη		
		Τοξικό Ισπανικό Ελαιόλαδο		
		Πλαξιταλέλη		
		Τετροδοτοξίνη		

«Στάθμιση και Πολιτισμική Προσαρμογή στα Ελληνικά του Ερωτηματολογίου Patient Neurotoxicity Questionnaire (PNQ), σε Ασθενείς με Περιφερική Νευροπάθεια μετά από Χημειοθεραπεία».

		Θάλλιο		
		Τριχλωροεθυλένιο		
		ΤΟCΡ		
		Πυρινουρόνη		
		Βινκριστίνη		
		Βινβλαστίνη		
		Βινoreλβίνη		
		Βινδεσίνη		

3.3 Κλινική εξέταση ασθενών με CIPN

Η κλινική εκτίμηση της CIPN, εστιάζει στη θέση και στην κατανομή των συμπτωμάτων του ασθενή, τη χρονική σχέση της έναρξης της χημειοθεραπείας και την ύπαρξη, τον χαρακτήρα και τη σοβαρότητα των αισθητικών συμπτωμάτων, έχοντας μεγάλη προσοχή στο βαθμό εμπλοκής των συμπτωμάτων αυτών με τις καθημερινές ασχολίες των ασθενών.^[1]

Εστιακή απώλεια αντανακλαστικών (με πρόοδο από τα απώτερα στα εγγύτερα σημεία) στα πάσχοντα άκρα αποτελεί ένα βοηθητικό διαγνωστικό στοιχείο για πιο προχωρημένα στάδια της CIPN. Πλήρης συμμετρική απώλεια των εν τω βάθει τενοντικών αντανακλαστικών (πχ του Αχιλλείου) μπορεί να επιβεβαιωθεί ζητώντας από τον ασθενή να εκτελέσει ισομετρικές εκούσιες μυϊκές συσπάσεις στα άνω και κάτω άκρα ετερόπλευρα από την πάσχουσα περιοχή.^[1]

Κλινική εξέταση συμπτωματικών ασθενών συνήθως χαρακτηρίζεται από διαταραχή στην αντίληψη αφής/πόνου, στη διάκριση δυο σημείων, στη διάκριση μεταξύ αιχμηρού και αμβλέος αντικειμένου, στη θερμοκρασία, στη δόνηση και στην ιδιοδεκτικότητα με κατανομή δίκην γαντιού/κάλτσας. Πολλοί ασθενείς με CIPN ίσως παρουσιάσουν μη φυσιολογική δοκιμασία Romberg και επίσης ίσως έχουν αταξία. Η δοκιμασία Romberg ίσως είναι μη φυσιολογική εξαιτίας βλάβης του λαβυρίνθου, παρεγκεφαλικής βλάβης ή ανωμαλίας στη σπονδυλική στήλη. Η αταξία είναι ένα μη ειδικό στοιχείο που ίσως παρουσιαστεί σε ασθενείς με CIPN, εντούτοις αν συνοδεύεται από νευραιοθητικά συμπτώματα δύναται να αποτελέσει σημαντικό στοιχείο μιας σοβαρής λειτουργικής βλάβης.^[1]

Διαπιστώνεται λοιπόν πως πριν την έναρξη της χημειοθεραπείας λοιπόν, ο ιατρός θα πρέπει να εκτελέσει μια πλήρη νευρολογική εξέταση στον ασθενή, να λάβει ακριβές ιστορικό και λεπτομερή φαρμακευτική αγωγή και να καταγράψει οποιαδήποτε αισθητική ή κινητική διαταραχή προκειμένου να φτάσει σε ένα ασφαλές συμπέρασμα για την ύπαρξη ή όχι CIPN.^[1]

3.4 Νευροφυσιολογικές Δοκιμασίες και CIPN

Η ιδανική εξέταση για τη διάγνωση της νευροπάθειας των μεγάλων νευρικών ινών, είναι η μελέτη της νευρικής αγωγιμότητας (NCS). Ειδικότερα, μελετάται η αισθητική αγωγιμότητα του γαστροκνημιαίου και του κερκιδικού νεύρου για τη διάγνωση ήπιας κυρίως αισθητικής, αξονικής νευροπάθειας, σε συνδυασμό με μελέτη κινητικής αγωγιμότητας (συνήθως του κνημιαίου νεύρου) για έλεγχο πιθανής κινητικής συμμετοχής. Από την άλλη, η αισθητική νευρωνοπάθεια χαρακτηρίζεται από ασύμμετρα ή απόντα αισθητικά νευρικά δυναμικά.^[77]

Όσον αφορά τη νευροπάθεια μικρών νευρικών ινών, η ιδανική εξέταση θεωρείται η βιοψία καθώς το NCS αφορά κυρίως την εκτίμηση των μεγάλων νευρικών ινών. Καθώς όμως πρόκειται για επεμβατική τεχνική, συνήθως προτιμάται η ποσοτική αισθητική μελέτη (QST). Αυτή η εξέταση απαιτεί τη συνεργασία του ασθενή, και βασίζεται στην καταγραφή του λεγόμενου «κατωφλιού» της αντίληψης και του πόνου, ως απάντηση σε τυποποιημένα φυσικά, θερμικά ή μηχανικά ερεθίσματα. Με αυτόν τον τρόπο αντλούνται πληροφορίες για πιθανό αισθητικό έλλειμμα (δυσλειτουργία μεγάλων ή μικρών νευρικών ινών), ή ύπαρξη υπεραλγησίας, αλλοδυνίας, υπεραισθησίας, με ταυτόχρονη διαπίστωση δερμικής και εν τω βάθει ευαισθησίας.^[77,78]

Μια μετα-ανάλυση 31 μελετών που άντλησε δεδομένα από 4179 ασθενείς, καθορίζει τον επιπολασμό της CIPN στο 68,1% τον πρώτο μήνα μετά από την ολοκλήρωση της χημειοθεραπείας –από διάφορους χημειοθεραπευτικούς παράγοντες-, 60% στους τρεις μήνες και 30% στους έξι μήνες και άνω. Στις μελέτες όπου χρησιμοποιήθηκαν ως εργαλεία εκτίμησης της νευροπάθειας είτε το NCS, είτε το QST, ο επιπολασμός της CIPN ήταν μεγαλύτερος: 73,3% τον πρώτο μήνα, 70,1% στους τρεις μήνες και 39,9% στους έξι μήνες και άνω.

Ειδικότερα, η νευροφυσιολογική μελέτη έδειξε ότι η νευροπαθητική συμπτωματολογία για την σισπλατίνη κυμαίνεται από το 49-100%, ενώ η καρβοπλατίνη φέρεται να είναι λιγότερο νευροτοξική, με νευροπαθητική συμπτωματολογία που κυμαίνεται από 13-42%. Τέλος, η οξαλιπλατίνη αναφέρεται πως συνδέεται με νευροπαθητική συμπτωματολογία, που κυμαίνεται στο 85-95% με ανάπτυξη χρονιότητας στο 16-21% των ασθενών.^[77]

4. ΔΙΑΓΝΩΣΤΙΚΗ ΚΑΤΑΤΑΞΗ ΤΗΣ CIPN

4.1 Η CIPN ως μια αξονοπάθεια

Όπως προαναφέρθηκε, η CIPN έχει χαρακτηριστεί κυρίως ως μια απώτερη αξονοπάθεια παρά ως μια νευρωνοπάθεια και δύναται να εκδηλωθεί και με τις δυο αυτές μορφές σε μερικούς ασθενείς. Η απώτερη αξονοπάθεια αποτελεί μια δυσλειτουργία της αξονικής μεταφοράς του περιφερικού νεύρου και καταλήγει σε εκφύλιση των τελικών περιοχών των αισθητικών αξόνων και (σε λιγότερη έκταση) των κινητικών αξόνων. Η νευρωνοπάθεια από την άλλη πλευρά, αποτελεί άμεση τοξική βλάβη των νευρικών κυτταρικών σωμάτων στα DRG. Στις νευρωνοπάθειες λοιπόν τα κύτταρα των DRG έχουν σοβαρή βλάβη ή καταστροφή και έτσι οι άξονες εκφυλίζονται. [5,14-19,35,45,47,62,65]

Όπως περιγράφηκε παραπάνω, οι κλινικές εκδηλώσεις της CIPN, χαρακτηρίζονται από ταχεία έναρξη μιας συμμετρικής απώτερης αισθητικής νευροπάθειας με κατανομή δίκην γαντιού/κάλτσας που εμφανίζεται έπειτα από χορήγηση χημειοθεραπευτικών φαρμάκων. (Πίνακας 5). Οι κλινικές αυτές εκδηλώσεις, αφορούν ταυτόχρονα τα άνω και κάτω άκρα όπως και τα κρανιακά νεύρα και συνοδεύονται από ταχεία απώλεια των εν τω βάθει τεντοντικών αντανεκλαστικών. Αυτά τα ευρήματα, συμβαίνουν μέσα σε διάστημα λίγων ωρών ή ημερών έπειτα από μια ή δυο χορηγήσεις χημειοθεραπευτικών φαρμάκων. [1,4,5,6,20,26,35,44,45,59,62,65-68,71,72]

Τα αισθητικά συμπτώματα της CIPN είναι επίμονα και δεν προοδεύουν από τη στιγμή της έναρξης τους. Τα αισθητικά συμπτώματα του ασθενή είναι συνήθως μόνιμα και αυτό μάλλον οφείλεται στην καταστροφή των νευρικών κυτταρικών σωμάτων στα DRG οδηγώντας σε εκφύλιση των περιφερικών αξόνων. Κινητική αδυναμία όπως και μυϊκή ατροφία δύναται να απαντηθεί στα πάσχοντα άκρα παρόλα αυτά όπως ειπώθηκε ήδη, στην CIPN η κινητική λειτουργία επηρεάζεται δυσανάλογα σε σχέση με την αισθητική συμπτωματολογία. Οι Ταξάνες και οι παράγοντες πλατίνας έχουν συσχετιστεί με την CIPN ειδικά με αυξανόμενες δόσεις ή με συνδυασμό τους. [1,4,5,6,20,26,35,44,45,59,62,65-68,71,72]

Πίνακας 5. Διαγνωστική Προσέγγιση στην CIPN^[1]

1. Φύση των συμπτωμάτων
^a Αισθητικά: Παραίσθησία, Δυσαισθησία, Υποαισθησία, Καύσος, Πόνος
Κινητικά: Αδυναμία, Ατροφία, χωλότητα, περιορισμός δραστηριότητας
^a Μικτά
Από το Αυτόνομο: εφίδρωση, ανίδρωση, ορθοστατική υπόταση
2. Κατανομή Συμπτωμάτων
^a Συμμετρική
Ασύμμετρη, εστιακή, δερματομερική
^a Απώτερη: δίκην γαντιού/κάλτσας
Εγγύς
Μικτή
3. Παρουσία ή ^a απουσία συμμετοχής ανώτερου κινητικού νευρώνα
Απουσία Αισθητικής διαταραχής
^a Παρουσία Αισθητικής Διαταραχής
4. Χρονική έναρξη και διάρκεια συμπτωμάτων
Οξεία (ώρες-ημέρες)
Επίμονη
Παρατεταμένη
Χρονική συσχέτιση με πρότερα γεγονότα, πρόσφατη λήψη φαρμακευτικής αγωγής, τοξίνων, δηλητηρίου, λοίμωξης
5. Φαρμακευτική Αγωγή
Ογκολογικά και μη ογκολογικά φάρμακα
Χημειοθεραπευτικά φάρμακα
Έναρξη/ Λήξη / Διάρκεια Θεραπείας και συσχέτιση με τα συμπτώματα
6. Ενδείξεις Επίκτητης ή Κληρονομικής νευροπάθειας
Διαβήτης, νεφρική νόσος, υποθυρεοειδισμός
Ιστορικό νευροπάθειας, Αλκοόλ
HIV
Αμυλοείδωση, σαρκοείδωση, αγγειίτιδα
Οικογενειακό ιστορικό νευροπάθειας
Σκελετικές δυσμορφίες
7. Εμπλοκή συμπτωμάτων στις καθημερινές ασχολίες
^a Ακρωτηριασμός, χρήση χεριών, ντύσιμο, φαγητό, οδήγηση, ύπνος, σκάλες, άλλο
^a Επηρεάζουν αυτά τα συμπτώματα τις καθημερινές σας ασχολίες;
^a Εάν Ναι παρακαλώ περιγράψτε το βαθμό:
«Μερικές φορές», « Τις περισσότερες φορές», «Πάντα»
Διευκρινήστε τις δραστηριότητες που ο ασθενής δεν δύναται να εκτελέσει χωρίς δυσκολία, ή πλήρης αδυναμία
8. Νευρολογική εξέταση (απώτερη συμμετρία «κάλτσας/γαντιού») ειδική για CIPN
^a Νευραιοσθητική απάντηση στην: αφή, καρφί, αιχμηρό/αμβλύ αντικείμενο, δόνηση/ιδιοδεκτικότητα
Νευροκινητική: Δείγματα ατροφίας, δύναμη εκτετατών//καμπτήρων μυών, σφίξιμο, βάδισμα
^a Απουσία/μείωση αντανακλαστικών: συμμετρική στα απώτερα άκρα; Κινήσεις ενδυνάμωσης

*Συμπτώματα και/ή σημεία παρόντα στην CIPN και άλλα ευρήματα που δύναται να είναι παρόντα ή μαρτυρούν ύπαρξη άλλης αιτιολογίας

4.2 Οι επιπτώσεις της αξονοπάθειας

Η απώτερη αξονοπάθεια αποτελεί όπως αναφέρθηκε τη συχνότερη κλινική έκφραση της CIPN και ξεκινάει έπειτα από χορήγηση συνήθως πολλών κύκλων χημειοθεραπείας. Χαρακτηρίζεται από απώτερη συμμετρική αισθητική νευροπάθεια που εκφράζεται ως παραισθησία, δυσαισθησία, καύσο, πόνο ή αιμωδία που κυρίως αφορά τα κάτω άκρα και έπειτα τα άνω δίκην γαντιού/κάλτσας.^[1]

Τα νευραιοσθητικά συμπτώματα δύνανται να προχωρήσουν και να συνοδευτούν από προοδευτική συμμετρική απώλεια των εν τω βάθει τενοντικών αντανακλαστικών. Τα αισθητικά συμπτώματα και οι επιπτώσεις τους, δύνανται να αυξομειώνονται μεταξύ των κύκλων, αλλά συνήθως αυξάνονται με κάθε νέα θεραπεία έως ότου γίνουν επίμονες παρά την πάροδο του χρόνου και τη διακοπή της θεραπείας.^[4,6,20-24,40,43-45,47,48]

Η αυξομείωση των νευραιοσθητικών συμπτωμάτων συνήθως οφείλεται στη μερική ή προσωρινή ανάρρωση της λειτουργίας των μικροσωληνίσκων και/ή την αναγέννηση των τελικών αξόνων. Ευρήματα κινητικής αδυναμίας και ατροφίας στα προσβεβλημένα άκρα και συνήθως είναι ελαφρά προς μέτρια. Συμπτώματα απώτερης αδυναμίας αναφέρονται σπανιότερα από τους ασθενείς καθώς δεν φέρονται να επηρεάζουν την καθημερινή δραστηριότητα όπως τα αισθητικά. Απώτερη συμμετρική αδυναμία δύναται να εντοπιστεί σε ασθενείς με αξονοπάθεια εξαιτίας της και δύναται να συνοδεύεται από δείγματα μυοατροφίας.^[4,6,20-24,40,43-45,47,48,60-63,66,68,73,77]

4.3 CIPN και κινητικές επιπτώσεις

Τα σημαντικά κλινικά στοιχεία της σχετικής κινητικής αδυναμίας που παρατηρούνται στην απώτερη αξονοπάθεια εξαιτίας της CIPN όπως αναφέρεται παραπάνω, είναι ήπιες προς μέτριας φύσης και περιλαμβάνουν:^[1]

1) κινητικά ευρήματα που δεν έχουν γίνει αντιληπτά ή δεν έχουν αναφερθεί από τον ασθενή, αλλά δύνανται να παρατηρηθούν κατά την κλινική εξέταση.

2) απώτερη αδυναμία ή μειωμένη μυϊκή μάζα, η οποία είναι συνήθως μικρή προς μέτρια και δεν επηρεάζει τη λειτουργικότητα του ασθενή.

3) αισθητικές διαταραχές και επακόλουθη επίπτωση στη λειτουργικότητα του ασθενή οι οποίες είναι πολύ περισσότερο ενοχλητικές στον ασθενή από τα κινητικά κλινικά ευρήματα.

4) είναι σύνηθες για τους ασθενείς να ανησυχούν ολοένα και περισσότερο με την επιδείνωση ή την επιμονή της συμπτωματολογίας τους. Το αυξανόμενο μοτίβο και η σοβαρότητα της νευραιοσθητικής και νευροκινητικής συμπτωματολογίας και η πιθανή εμπλοκή τους με τη λειτουργικότητα του ασθενή στην καθημερινή ζωή, δύνανται να προκαλέσουν δυσχέρεια στη συνέχιση της θεραπείας όπως και ακόμη και τη διακοπή της.^[78-81]

5. ΤΟ ΣΥΝΗΘΕΣ ΑΛΛΑ ΚΑΙ ΣΗΜΑΝΤΙΚΟ ΚΛΙΝΙΚΟ ΠΡΟΒΛΗΜΑ ΤΗΣ CIPN.

5.1 Η CIPN ως υποτιμημένο πρόβλημα

Πολλοί από τους χημειοθεραπευτικούς παράγοντες, έχουν συσχετιστεί με την CIPN, συμπεριλαμβανομένων των ταξάνων (δοσεταξέλη και όλα τα παράγωγα της πακλιταξέλης), τους προάγοντες πλατίνας, (σιπλατίνη, καρβοπλατίνη και οξαλιπλατίνη) και τα αλκαλοειδή της νίνκα (βινκριστίνη και σπανιότερα βινβλαστίνη, βινδεσίνη, και βινορελβίνη). Πρόσφατα, η θαλιδομίδη και η βορτεζομίδη σχετίστηκαν επίσης με την ανάπτυξη CIPN.^[74,79,79,86-89]

Η συχνότητα και ο επιπολασμός της CIPN σε ασθενείς που υποβάλλονται σε χημειοθεραπεία όπως και η αναλογία των ασθενών με επίμονη ή υφνούμενη CIPN μετά τη θεραπεία δεν είναι γνωστά παρόλο που η CIPN αναφέρεται σε αρκετές μελέτες. Επίσης, η αναλογία των ασθενών που υπόκεινται σε καθυστέρηση ή τροποποίηση της θεραπείας τους εξαιτίας της CIPN, σπάνια αναφέρεται σε κλινικές μελέτες και υπάρχει έλλειψη στοιχείων όσον αφορά την έναρξη, τη διάρκεια και τη λύση ή επιμονή της CIPN στη βιβλιογραφία. Πιο πρόσφατες μελέτες πάνω στη συμπτωματολογία της CIPN που συγκρίνουν αναφορικές μεθόδους με βάση τον ασθενή με εκτιμήσεις βασισμένες στους ιατρούς, αποδεικνύουν ότι οι ιατροί υπο-αναφέρουν τη σοβαρότητα και τη συχνότητα της CIPN σε σχέση με τους ασθενείς.^[93-99]

Τα ευρήματα αυτά λοιπόν αναδεικνύουν την CIPN ως ένα υποαναφερόμενο και υποτιμημένο ιατρικό πρόβλημα, ίσως εξαιτίας διαφόρων παραγόντων οι οποίοι περιλαμβάνουν: ^[1,4,22,23,48,66,76,77,91-93]

α) αξιόπιστες και τυποποιημένες διαγνωστικές μεθόδους

β) μεθόδους οι οποίες επιτρέπουν ποσοτικά αξιόπιστες ιατρικές αποφάσεις και αναφορές

γ) εγκεκριμένες ασφαλείς και επαρκείς θεραπείες για την πρόληψη αλλά και την αντιμετώπιση της CIPN.

Οι περισσότερες από τις πρώιμες κλινικές μελέτες για φάρμακα όπως τα σισπλατίνη, καρβοπλατίνη, οξαλιπλατίνη, πακλιταξέλη, εποθιλώνες και δοσεταξέλη, αναφέρουν ουσιαστικά μικρότερη συχνότητα ασθενών με σοβαρή CIPN, σε αντίθεση με όψιμες μελέτες οι οποίες αφορούν μεγαλύτερους πληθυσμούς. Αυτή η προφανής διαφορά στη συχνότητα της CIPN σε διαφορετικές φάσεις της ανάπτυξης των φαρμάκων, μπορεί να αποδοθεί στην τότε έλλειψη επαρκώς ευαίσθητων διαγνωστικών μεθόδων για αναφορά και εκτίμηση της CIPN. Επίσης η σύγκριση της συχνότητας και έκβασης της CIPN αποδεικνύεται δύσκολη μεταξύ μελετών όπου έχουν χρησιμοποιηθεί διαφορετικές μέθοδοι εκτίμησης.^[1]

Η σημασία της CIPN αυξήθηκε όσο αυξήθηκε και η χρήση νεότερων χημειοθεραπευτικών φαρμάκων αλλά και συμπληρωματικών θεραπειών οι οποίες προσπαθούν να προλάβουν και να αντιμετωπίσουν τοξικότητα άλλων οργάνων (πχ ουδετεροπενία), όπως επίσης και τη συχνότητα των θεραπευτικών κύκλων και το συνδυασμό διαφορετικών φαρμάκων. Η συχνότητα όπως και η σοβαρότητα της CIPN εξαρτάται από τη δοσολογία, το πρόγραμμα χορήγησης και τη διάρκεια των χημειοθεραπευτικών παραγόντων που χορηγούνται στους ασθενείς, όπως και άλλες προϋπάρχουσες καταστάσεις οι οποίες δύνανται να επιφέρουν προδιάθεση στους ασθενείς για να παρουσιάσουν μια πιο σοβαρή μορφή CIPN. Η χρήση πολυμορφικής χημειοθεραπείας η οποία περιλαμβάνει τη χρήση παραγόντων όπως οι ταξάνες και την πλατίνη, είχε ως αποτέλεσμα την αύξηση της επιβίωσης των ασθενών, αλλά και την αύξηση της συχνότητας εμφάνισης της CIPN. Επιπρόσθετα, η εβδομαδιαία χρήση ταξάνων σε ασθενείς με μεταστατικό καρκίνο του μαστού, απέφερε καλύτερα αποτελέσματα σε σχέση με την αντίστοιχη χορήγηση κάθε τρεις εβδομάδες.¹⁰⁰

Εντούτοις τα καλύτερα αυτά αποτελέσματα, συνοδεύτηκαν από αντίστοιχη αύξηση επιπολασμού και συχνότητας της CIPN, γεγονός που υπογραμμίζει τη σημασία της ύπαρξης μιας διαγνωστικής μεθόδου για διαχείριση, αναφορά αλλά και για αντιμετώπιση της κατάστασης.^[75,76,92,102-116]

5.2 Ογκολογικοί Θεραπευτικοί Παράγοντες που σχετίζονται με την CIPN

1) Παράγοντες Πλατίνας (σισπλατίνη, καρβοπλατίνη, οξαλιπλατίνη)

Όλοι οι χημειοθεραπευτικοί παράγοντες που περιέχουν πλατίνα, σχετίζονται με την ανάπτυξη CIPN, η οποία είναι δοσοεξαρτώμενη, αθροιστική και κυρίως αισθητική στη φύση της. ^[1]

α) Σισπλατίνη

Η σισπλατίνη, αποτελεί ένα χημειοθεραπευτικό φάρμακο που χρησιμοποιείται πολύ συχνά καθώς έχει μεγάλο εύρος δράσης εναντίων διαφόρων ειδών καρκίνου. Παρόλα αυτά, συνδέεται και με σημαντική τοξικότητα η οποία δύναται να επηρεάσει την κλινική του χρησιμότητα καθώς θέτει τον ασθενή υπό θεραπεία σε κίνδυνο. Η συχνότητα της CIPN από σισπλατίνη, κυμαίνεται από 49% έως και το 100% και εξαρτάται από τη δόση, το σχήμα και τον πιθανό του συνδυασμό με άλλα φάρμακα. ^[7,24,45,59,65,72,86,117]

Η δόση η οποία θεωρείται το κατώφλι για την ανάπτυξη νευροπάθειας, αποτελούν τα 300 mg/m² και χαρακτηρίζεται από συμμετρική παραισθησία και αιμωδία δίκη γαντιού/κάλτσας η οποία δύναται να συνοδεύεται από μειωμένα ή και απόντα αντανακλαστικά στα πάσχοντα άκρα. ^[41,61] Σπανιότερα συναντάται και κινητική αδυναμία όπως και συμπτώματα από το Αυτόνομο Νευρικό Σύστημα, όπως το σημείο του Lhermitte, επιληπτικοί σπασμοί, μυελοπάθεια της οπίσθιας κολώνας, πόνος στην κάτω γνάθο και νευροπάθεια του αυτόνομου. ^[7,45,118]

Η νευροπάθεια, παρατηρείται συνήθως έπειτα από αρκετούς κύκλους θεραπείας, αν και ορισμένοι ασθενείς παρουσιάζουν ταχεία έναρξη των συμπτωμάτων ακόμη και με τη χορήγηση μιας υψηλής δόσης (πχ 100 mg/m² και άνω). ^[8] Άλλο χαρακτηριστικό της νευροπάθειας από σισπλατίνη, είναι η εμφάνιση της συμπτωματολογίας ακόμα και αρκετές εβδομάδες μετά από την τελευταία χορήγηση του. Η κλινική εικόνα ίσως αποδειχθεί μη αναστρέψιμη και δύναται να είναι συχνότερη και σοβαρότερη όταν το φάρμακο είναι σε συνδυασμό με άλλα. ^[1]

Β) Καρβοπλατίνη

Η καρβοπλατίνη, θεωρείται λιγότερο νευροτοξικό από τη σισπλατίνη, παρόλα αυτά έχει συσχετιστεί με ανάπτυξη CIPN, η οποία είναι κλινικά απαράμιλλη με την αντίστοιχη νευροπάθεια από σισπλατίνη με μια συχνότητα που κυμαίνεται μεταξύ 13% και 42%.^[49,74,76,92]

Γ) Οξαλιπλατίνη

Η Οξαλιπλατίνη, δομικά διαφέρει από σισπλατίνη και καρβοπλατίνη και έχει αποδειχτεί αποτελεσματικό στη θεραπεία ασθενών με προχωρημένο καρκίνο παχέος εντέρου. Η πιο κοινή και περιοριστική τοξικότητα οξαλιπλατίνη, είναι η επίμονη αισθητική περιφερική νευροπάθεια σε οποιαδήποτε δόση και σχήμα θεραπείας.^[119] Η ανάπτυξη της νευροπάθειας έχει διαχωριστεί σε δυο κλινικές μορφές:^[1]

i) την οξεία, συνήθως προσωρινή και κυρίως αισθητική βλάβη στο 85% με 95% των ασθενών. Αυτή η μορφή χαρακτηρίζεται από επιδείνωση έπειτα από έκθεση στο κρύο και έχει ταχεία έναρξη από ώρες σε ημέρες έπειτα από τη χορήγηση του φαρμάκου. Δύναται να υποχωρήσει μεταξύ των κύκλων θεραπείας, αλλά συνήθως επανεμφανίζεται με την επανέναρξη της θεραπείας.

ii) Την εμμένουσα αισθητική CIPN η οποία αναπτύσσεται σταδιακά και σχετίζεται με την αθροιστική δόση της οξαλιπλατίνης και χαρακτηρίζεται από παραισθησία, δυσαισθησία και υπαισθησία η οποία επηρεάζει την καθημερινή ζωή στο 16% με 21% των ασθενών.

Νευρολογικά συμπτώματα και σημεία είναι κλινικά εμφανή στο 97% των ασθενών που έλαβαν θεραπεία με οξαλιπλατίνη.^[119,120,138] Η οξεία μορφή παρουσιάζεται ως παραισθησία, δυσαισθησία και υπαισθησία στα χέρια, πόδια, περιστοματικά και στο λαιμό. Φαρυγγολαρυγγική δυσαισθησία, αναφέρεται από ένα μικρό ποσοστό ασθενών και χαρακτηρίζεται από υποκειμενικά συμπτώματα ή δυσφαγία, δύσπνοια, τριγμό δίχως λαρυγγόσπασμο, βρογχόσπασμο ή συριγμό και δύναται να επιδεινωθεί έπειτα από έκθεση στο κρύο, από κατανάλωση κρύων υγρών ή επαφή με κρύα αντικείμενα. Η αθροιστική εμμένουσα νευροτοξικότητα από οξαλιπλατίνη, συνήθως εμφανίζεται 14

Θ.Τσολερίδης

ημέρες έπειτα από τη λήψη του φαρμάκου και παραμένει μεταξύ των κύκλων με επιδείνωση της συμπτωματολογίας.^[118,120,122,127-129]

Η οξεία μορφή CIPN από οξαλιπλατίνη, εικάζεται πως σχετίζεται με χήλωση του ασβεστίου από οξαλικό το οποίο απελευθερώνεται από την οξαλιπλατίνη με επακόλουθες επιπτώσεις στα κανάλια Νατρίου στη νευρική μεμβράνη και συνάψεις.^[34,127] Η εμμένουσα μορφή από την άλλη πλευρά, σχετίζεται με τη σταδιακή άθροιση πλατίνης στα γάγγλια των οπίσθιων κεράτων. Υπάρχει η υπόθεση ότι η εμμένουσα μορφή CIPN δύναται να αποφθεχθεί εάν η οξεία μορφή αντιμετωπιστεί ικανοποιητικά.^[1]

Δυσαισθησία που οφείλεται σε κρύο αέρα, αντικείμενα και υγρά, απαντάται στο 68% των ασθενών ενώ μόνο 1-2% αυτών παρουσίασαν φαρυγγολαρυγγική δυσαισθησία. Παισθησία χωρίς πόνο παρουσιάζεται στο 65% των ασθενών ενώ παραισθησία με πόνο απαντάται στο 11%. Περίπου 13-28% των ασθενών που έλαβαν oxaliplatin με δόσεις από 85 ως 130 mg/m² ανέφεραν σοβαρή νευραιοθητική βλάβη με λειτουργική έκπτωση, ενώ 10-15% ανέφεραν μέτριου βαθμού νευροπάθεια έπειτα από άθροιση δόσεων από 780-850 mg/m².^[118,120,122,129,138]

2) Ταξάνες

Οι ταξάνες, είναι ευρέως χρησιμοποιούμενες και έχουν αποδεδειγμένη δράση εναντίον διαφόρων ειδών κακοήθειας. Μπορούν να χρησιμοποιηθούν είτε ως μονοθεραπεία, είτε σε συνδυασμό με άλλους χημειοθεραπευτικούς παράγοντες.^[1]

A) Πακλιταξέλη

Η πακλιταξέλη χρησιμοποιείται σε ασθενείς με μεταστατικό καρκίνο ωαρίων, έπειτα από αποτυχία της θεραπείας πρώτης γραμμής, σε ασθενείς με μεταστατικό καρκίνο του μαστού ή σε ασθενείς με AIDS με σάρκωμα Kaposi. Οι τυποποιημένες δόσεις και σχήματα για τη πακλιταξέλη σε αυτούς τους ασθενείς είναι 135-175 mg/m² που χορηγούνται εφάπαξ εντός 3 ωρών κάθε 3 εβδομάδες. Εντούτοις προσφάτως η χορήγηση paclitaxel σε εβδομαδιαία βάση φαίνεται να κερδίζει έδαφος. Η ουδετεροπενία θεωρούνταν το κλασικό σημείο για τροποποίηση της δόσης της θεραπείας σε συνδυασμό με αντιδράσεις υπερευαισθησίας. Αμφότερες παρενέργειες

Θ.Τσολερίδης

δύνανται να αποφευχθούν ή να αντιμετωπιστούν με τη χορήγηση άλλων επικουρικών φαρμάκων. [7,8,140]

Η νευροπάθεια εξαιτίας της πακλιταξέλης, εκδηλώνεται πρώτιστα με περιφερική αισθητική νευροπάθεια χωρίς έκδηλη έκπτωση της κινητικής λειτουργίας και δύναται να επηρεάσει τα σχήματα θεραπείας. [5,6,26,63,70,71,141] Η νευροπάθεια από πακλιταξέλη είναι δοσοεξαρτώμενη, αθροιστική και επίσης εξαρτάται από το σχήμα, έχοντας μια συχνότητα που κυμαίνεται από 59-78%. [20,102,101]

B) Δοσεταξέλη

Η δοσεταξέλη, ένα ημισυνθετικό ανάλογο της πακλιταξέλης, φέρεται να έχει ένα διαφορετικό προφίλ τοξικότητας. Μερικές μελέτες δείχνουν ότι η δοσεταξέλη σχετίζεται με ελάχιστη ή ελαφρά νευροτοξικότητα αν και ορισμένοι ασθενείς παρουσιάζουν σοβαρότερη νευροπάθεια με αθροιστικές δόσεις άνω των 400 mg/m². [21,40,43,59,64] Ο Hilkens και συνεργάτες, αναφέρει σοβαρή νευροπάθεια στο 27% των ασθενών που τους χορηγήθηκε δόση άνω των 600 mg/m². [41] Η νευροπάθεια που προκαλεί η δοσεταξέλη, είναι κλινικά όμοια με αυτή της πακλιταξέλης και εκδηλώνεται ως συμμετρική προοδευτική αισθητική νευροπάθεια που συνοδεύεται από παραισθησία, πόνο, αιμωδία, απώλεια δεξιοτήτων, ασταθές βάδισμα, απώλεια αισθητικότητας, κινητική αδυναμία και απώλεια των εν τω βάθει τενοντικών αντανακλαστικών. [21,40,59] Η αίσθηση της δόνησης και η ελαφρά αφή είναι τα είδη αισθητικότητας που προσβάλλονται περισσότερο. Υψηλότερη συχνότητα νευροπάθειας έχει παρατηρηθεί σε σχήματα που υπερβαίνουν τα 36 mg/m²/εβδομάδα. [7,21,40,59] Αναφέρεται ότι η συνολική συχνότητα της νευροπάθειας κυμαίνεται από 20-58% και χαρακτηρίζεται ως αναστρέψιμη στο 95% των ασθενών. [1]

3) Αλκαλοειδή της Vinca (βινκριστίνη, βινβλαστίνη, βινoreλβίνη, βινδεσίνη)

A) Η βινκριστίνη προκαλεί αισθητική CIPN, αλλά αναφέρονται επίσης νευροπάθεια του αυτόνομου και απομυελίνωση. Η ανάπτυξη σοβαρής κινητικής νευροτοξικότητας που συνοδεύεται από νευραιοσθητική βλάβη εξαιτίας της βινκριστίνης είναι σπάνια, ίσως διότι η αγωγή διακόπτεται προτού εμφανιστεί η κινητική αδυναμία. Η δοσολογία όπως και η άθροισή της αποτελούν τους σημαντικότερους παράγοντες κινδύνου για την ανάπτυξη νευροπάθειας από βινκριστίνη. Συνήθως η νευροπάθεια αναπτύσσεται 2 με 3 εβδομάδες έπειτα από την έναρξη της χορήγησης ενώ η ανάρρωση αναφέρεται 1 με 3

Θ.Τσολερίδης

μήνες μετά από τη διακοπή της θεραπείας με τα συμπτώματα όμως να επιμένουν ή να επιδεινώνονται έπειτα από επανέναρξη της χορήγησης. Τα πιο συχνά συμπτώματα που αναφέρονται από τους ασθενείς περιλαμβάνουν συμμετρική παραισθησία, πόνο, μυϊκές κράμπες, αιμωδία και «μυρμήγκιασμα» σε χέρια και πόδια, απώλεια των εν τω βάθει τενοντικών αντανακλαστικών, ορθοστατική υπόταση, ουρογεννητική δυσλειτουργία και απώτερη υπεραισθησία. Αισθητικά συμπτώματα αναφέρονται πρακτικά από όλους τους ασθενείς υπό θεραπεία με βινκριστίνη, αν και η αισθητική απώλεια είναι συνήθως πρώιμο σημείο της νόσου.^[21]

Απώλεια των εκτατικών αντανακλαστικών της ποδοκνημικής είναι πρώιμο και καθολικό σημείο της νόσου και επιδεινώνεται όπως προαναφέρθηκε με συνέχιση της θεραπείας. Αδυναμία σε μορφή συμμετρικής απώτερης αξονοπάθειας αποτελεί το πιο κοινό κλινικό σημείο. Όταν η αξονοπάθεια είναι ελαφρά, οι ασθενείς χάνουν την ικανότητα της βάδισης στις πτέρνες και υπάρχει απώλεια δύναμης στους εκτετατήρες του καρπού. Σε πιο προχωρημένες μορφές, οι ασθενείς παρουσιάζουν πτώση άκρου ποδός και χαρακτηριστικό βάδισμα. Η αθροιστική δόση που θεωρείται «κατώφλι» για την εμφάνιση νευροτοξικότητας είναι τα 6 με 8 mg με αύξηση της σοβαρότητας στα 15 με 30 mg.^[157]

Σε ασθενείς με προϋπάρχουσα κληρονομική νευροπάθεια (κυρίως CMT) η νευροτοξικότητα εμφανίζεται και σε δόσεις μικρότερες των 30 mg και δύναται να μιμείται την παράλυση που απαντάται στη νόσο του Guillain-Barré. Η τοξικότητα αυτή, θεωρείται ότι οφείλεται στη σύνδεση του φαρμάκου με την τουμπουλίνη, με επακόλουθη διακοπή του πολυμερισμού των μικροσωληνίσκων, έχοντας ως συνέπεια τη διακοπή της μίτωσης στη μετάφαση. Αυτό το γεγονός, προκαλεί πρωτεύων εκφυλισμό των αξόνων. Πέρα από τη βινκριστίνη, υπάρχουν άλλα τρία αλκαλοειδή της vinca που χρησιμοποιούνται κλινικά: η βινβλαστίνη, η βινδεσίνη και η βινορελβίνη. Αν και σε όλα έχει παρατηρηθεί εμφάνιση της CIPN η συχνότητα φέρεται να είναι χαμηλότερη από αυτή της βινκριστίνης.^[23,158]

4) Θαλιδομίδη

Η Θαλιδομίδη, αποτελεί έναν ανοσοτροποποιητικό παράγοντα που χορηγείται στους ασθενείς με πολλαπλό μυέλωμα. Οι μηχανισμοί δράσης της Θαλιδομίδης δεν είναι ακόμα γνωστοί εντελώς, αλλά θεωρείται ότι παίζει κεντρικό ρόλο στην καταστολή της παραγωγής καρκινικών νεκρωτικών παραγόντων άλφα, όπως και στην προς τα κάτω ρύθμιση συγκεκριμένων επιφανειακών κυτταρικών μορίων που εμπλέκονται στη μετανάστευση των λευκοκυττάρων. Η CIPN που προκαλείται από τη Θαλιδομίδη, αποτελεί μια κοινή και δυνητικά σοβαρή παρενέργεια της θεραπείας που ίσως καταστεί μόνιμη. Η Θαλιδομίδη προκαλεί απώτερη αξονική εκφύλιση δίχως απομυελίνωση. Η συχνότητα της νευροπάθειας αυτής, είναι περίπου 30% και συχνά χαρακτηρίζεται ως αιτία τροποποίησης της δοσολογίας. Συνήθως εμφανίζεται έπειτα από χορήγηση μερικών μηνών και δεν φέρεται να παρουσιάζει φαινόμενα άθροισης όπως άλλα χημειοθεραπευτικά φάρμακα. Η συμπτωματολογία δύναται επίσης να εμφανιστεί ακόμη και μετά την παύση χορήγησης της Θαλιδομίδης και συνήθως υφύεται σταδιακά.^[1]

Τα κλινικά σημεία και συμπτώματα της νευροπάθειας από Θαλιδομίδη, περιλαμβάνουν αιμωδία και «μυρμήγκιασμα» που ίσως συνοδεύονται από πόνο και εκδηλώνονται συμμετρικά σε άνω και κάτω άκρα. Αν εμφανιστεί η συμπτωματολογία, η θεραπεία με Θαλιδομίδη θα πρέπει να διακοπεί και να ξαναρχίσει έπειτα από πλήρη ύφεση των συμπτωμάτων.^[81]

5) Βορτεζομίδη

Η βορτεζομίδη, αποτελεί έναν παράγοντα που χορηγείται ενδοφλεβίως στη θεραπεία του πολλαπλού μυελώματος. Ο αναφερόμενος μηχανισμός δράσης περιγράφει την αναστρέψιμη αναστολή της δράσης του πρωτεασώματος 26S υπεύθυνο για την καταβολή ορισμένων πρωτεϊνών. Η αναστολή αυτή επηρεάζει πολλές από τις αλυσίδες σιγνάλων στα κύτταρα προκαλώντας κυτταροτοξικότητα. Η τοξικότητα είναι κυρίως αισθητική αν και έχει περιγραφεί και κινητικό σκέλος. Ασθενείς οι οποίοι ήδη υποφέρουν από CIPN ίσως παρουσιάσουν επιδείνωση της νόσου έπειτα από χορήγηση βορτεζομίδης. Τα συνηθέστερα συμπτώματα τα οποία αναφέρονται, είναι αίσθημα καύσου, υπεραίσθησία, υπαισθησία, παραισθησία και νευροπαθητικό πόνο. Μείωση της δοσολογίας αναφέρεται ότι προκαλεί βελτίωση ακόμη και λύση της νευροπάθειας στους περισσότερους ασθενείς.^[90]

6) Προκαρβαζίνη, Κυταραβίνη, Ετοποσίδη και α-Ιντερφερόνη

Η προκαρβαζίνη σχετίζεται με ανάπτυξη CIPN στο 10-20% των ασθενών που το λαμβάνουν με νευραιοσθητική συμπτωματολογία παρόμοια με άλλων χημειοθεραπευτικών φαρμάκων

Η κυταραβίνη δύναται να προκαλέσει CIPN ειδικά σε υψηλές δόσεις και σε συνδυασμό με άλλους χημειοθεραπευτικούς παράγοντες και χαρακτηρίζεται από συμμετρική αισθητική αλλά και κινητική βλάβη οι οποίες ίσως αποβούν μόνιμες. Η περιφερική νευροπάθεια από κυταραβίνη περιγράφεται σε άνω και κάτω άκρα ως μυϊκή αδυναμία, δυσκολία στη βάδιση, παραισθησία, αιμωδία, υποαλγησία, υπαισθησία και μυαλγία. Ο μηχανισμός πρόκλησης CIPN από κυταραβίνη δεν είναι γνωστός.^[161,162]

Η ετοποσίδη σπάνια προκαλεί περιφερική νευροπάθεια (1-2%) όπως και η α-ιντερφερόνη.^[161,162]

6. ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΠΡΟΚΛΗΣΕΙΣ ΣΤΗ ΔΙΑΓΝΩΣΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΟΠΟΙΗΣΗ ΤΗΣ CIPN.

6.1 Επιλογή, Τυποποίηση και Διαπίστωση της Αξιοπιστίας των Μεθόδων Εκτίμησης της CIPN

Η φύση της συμπτωματολογίας της CIPN, είναι κατά κύριο λόγο υποκειμενική. Για αυτό η διάγνωση αλλά και η ποσοτικοποίηση του κλινικού αυτού προβλήματος ίσως αποδειχθεί πρόκληση για διάφορους λόγους. Με βάση τις υπάρχουσες πληροφορίες για CIPN, κάποιος ίσως σκεφτεί ότι θα ήταν εύκολο για τον ιατρό να αναγνωρίσει αλλά και να διαγνώσει ευκολότερα τις σοβαρότερες μορφές της παρά τις ήπιες. Εντούτοις, αρκετές μελέτες όπως δείχνει η βιβλιογραφία αποδεικνύουν το αντίθετο καθώς αναφέρονται αρκετές διαφωνίες μεταξύ ιατρών και ασθενών με την αύξηση της σοβαρότητας.^[96,98,99,165]

Η διάγνωση και η σταδιοποίηση της CIPN δεν είναι πάντα ξεκάθαρη, παρά την ύπαρξη διαφόρων εργαλείων για αυτό το σκοπό. Μέχρι πρότινος, δεν υπήρχε κάποια οικουμενικά αποδεκτή και τυποποιημένη μέθοδος για την εκτίμηση αυτής της νόσου, ενώ οι περισσότερες κλίμακες που υπήρχαν διακατέχονταν από πολλούς περιορισμούς. Αυτό το γεγονός δεν αποτελεί έκπληξη καθώς δεν υπάρχει κάποια καθολικά αποδεκτή θεραπεία ή παρέμβαση για την αντιμετώπιση ή πρόληψη της CIPN.^[1]

Η χρήση διαγνωστικών μεθόδων για την εκτίμηση της CIPN, πρέπει να είναι πρακτική και άνετη για ασθενείς και θεράποντες και δεν πρέπει να απαιτεί πολύ χρόνο, ούτε κάποια επεμβατική τεχνική.

Μια τέτοια μέθοδος πρέπει να πληροί ορισμένα κριτήρια προκειμένου να είναι εύχρηστη και αξιόπιστη:^[1]

- 1) Ευαισθησία: την ικανότητα να εντοπίζει την παρουσία ή απουσία όπως και να μπορεί να ξεχωρίζει κλινικά σημαντική CIPN
- 2) Ευελιξία: την ικανότητα δηλαδή να χρησιμοποιείται δίχως δισταγμό ή άρνηση των ασθενών σε μεγάλο ποσοστό (≥80%).

- 3) Ακρίβεια: την ικανότητα να εντοπίζει την CIPN με αξιοπιστία ανάμεσα σε άλλες νευρολογικές νόσους σε συγκεκριμένους πληθυσμούς.
- 4) Αξιοπιστία: την ικανότητα της μεθόδου να δίνει τα ίδια αποτελέσματα όταν αυτή εφαρμοστεί στον ίδιο ασθενή σε διαφορετικούς χρόνους.
- 5) Ανταπόκριση: την ικανότητα να εντοπίζεται αύξηση ή μείωση των συμπτωμάτων του ασθενή σε συνάρτηση με τη δοσολογία, τον αριθμό των κύκλων θεραπείας, τη διάρκεια της θεραπείας και μετά τη διακοπή ή αναστολή της θεραπείας.
- 6) Να μπορεί να αποδεικνύει συσχέτιση της σοβαρότητας της CIPN με αθροιστική νευροτοξική έκθεση και να συσχετίζει κλίμακες σοβαρότητας της με ιατρικές πράξεις όπως την τροποποίηση, την καθυστέρηση ή τη διακοπή της θεραπείας.
- 7) Να μπορεί να αναγνωρίζει την παρουσία ή απουσία συμπτωμάτων πιθανής λειτουργικής βλάβης που να περιορίζει την καθημερινή ζωή του ασθενή, όπως και να διευκρινίζει τον τύπο των δραστηριοτήτων και το βαθμό περιορισμού.
- 8) Να μπορεί να αποτελεί το βάθρο των ιατρικών αποφάσεων που αφορούν την τροποποίηση, αναστολή ή διακοπή της θεραπείας με βάση το επίπεδο της συμπτωματικής λειτουργικής βλάβης.

6.2 Το ερωτηματολόγιο Patient Neurotoxicity Questionnaire (PNQ)

Μία τέτοια μέθοδος που βασίζεται στα παραπάνω κριτήρια και τελευταία χρησιμοποιείται όλο και περισσότερο στην κλινική πράξη, αποτελεί το ερωτηματολόγιο PNQ (Patient Neurotoxicity Questionnaire) για ασθενείς που λαμβάνουν ταξάνες, σισπλατίνη και καρβοπλατίνη όπως και μια παραλλαγή του που χρησιμοποιείται για ασθενείς που λαμβάνουν οξαλιπλατίνη (Εικόνες 1,2). Το ερωτηματολόγιο PNQ, αποτελεί ένα εργαλείο εκτίμησης που έχει ως κέντρο τον ασθενή και δημιουργήθηκε από τους Frederick Hausheer και Elmer Berghorn της BioNumerik Pharmaceuticals, Inc.^[1]

Patient Neurotoxicity Questionnaire (PNQ)[®] <i>Taxanes, Cisplatin and Carboplatin</i>				
Item 1.				
☐ A	☐ B	☐ C	☐ D*	☐ E*
I have no numbness, pain or tingling in my hands or feet.	I have mild tingling, pain or numbness in my hands or feet. This does not interfere with my activities of daily living.	I have moderate tingling, pain or numbness in my hands or feet. This does not interfere with my activities of daily living.	I have moderate to severe tingling, pain or numbness in my hands or feet. This interferes with my activities of daily living.	I have severe tingling, pain or numbness in my hands or feet. It completely prevents me from doing most activities of daily living.
Item 2.				
☐ A	☐ B	☐ C	☐ D*	☐ E*
I have no weakness in my arms or legs	I have a mild weakness in my arms or legs. This does not interfere with my activities of daily living.	I have moderate weakness in my arms or legs. This does not interfere with my activities of daily living.	I have moderate to severe weakness in my arms or legs. This interferes with my activities of daily living.	I have severe weakness in my arms or legs. It completely prevents me from doing most activities of daily living.
* Please indicate by placing an X in the box or writing in the space provided which activity or activities have been interfered with as a result of therapy.				
My ability to:				
☐ Button clothes	☐ Open doors	☐ Fasten buckles	☐ Write	☐ Sew
☐ Use a knife	☐ Put in or remove contact lenses	☐ Sleep	☐ Walk	☐ Work
☐ Use a fork	☐ Dial or use telephone	☐ Climb stairs	☐ Put on jewelry	☐ Tie shoes
☐ Use a spoon	☐ Operate a remote control	☐ Type on a keyboard	☐ Knit	☐ Drive
☐ Other eating utensils, etc		☐ Perform activities of importance to me, specify: 		

Εικόνα 1. Ερωτηματολόγιο Patient Neurotoxicity Questionnaire για ασθενείς που λαμβάνουν Ταξάνες, Σισπλατίνη και Καρβοπλατίνη.^[1]

Patient Neurotoxicity Questionnaire (PNQ)® <i>Oxaliplatin</i>																																		
Item 1.																																		
☐ A	☐ B	☐ C	☐ D*	☐ E*																														
I have no numbness, pain, burning, tingling or change in my sense of touch in my hands/fingers, or feet/toes or mouth area	I have mild numbness, burning, pain, tingling or change in my sense of touch in my hands/fingers, or feet/toes or mouth area. This does not interfere with my activities of daily living.	I have moderate burning, numbness, pain, tingling or change in my sense of touch in my hands/fingers, or feet/toes or mouth area. This does not interfere with my activities of daily living.	I have moderate to severe burning, numbness, pain, tingling or change in my sense of touch in my hands/fingers, or feet/toes or mouth area. This interferes with my activities of daily living.	I have severe numbness, pain, tingling or change in my sense of touch in my hands/fingers, or feet/toes or mouth area. It completely prevents me from doing most activities of daily living.																														
Item 2.																																		
☐ A	☐ B	☐ C	☐ D*	☐ E*																														
I have no difficulty in swallowing, breathing, drinking or chewing food, or muscle spasms in my mouth/jaws, hands/fingers or feet/toes.	I have a mild difficulty in swallowing, breathing, drinking or chewing food, or muscle spasms in my mouth/jaws, hands/fingers or feet/toes. This does not interfere with my activities of daily living.	I have moderate difficulty in swallowing, breathing, drinking or chewing food, or muscle spasms in my mouth/jaws, hands/fingers or feet/toes. This does not interfere of my activities of daily living.	I have moderate to severe difficulty in swallowing, breathing drinking or chewing food, or muscle spasms in my mouth/jaws, hands/fingers or feet/toes. This interferes with my activities of daily living.	I have severe difficulty in swallowing, breathing, drinking or chewing food, or muscle spasms in my mouth/jaws, hands/fingers or feet/toes. It completely prevents me from doing most activities of daily living.																														
* Please indicate by placing an X in the box or writing in the space provided which activity or activities have been interfered with as a result of therapy. My ability to: <table style="width: 100%; border: none;"> <tr> <td>☐ Button clothes</td> <td>☐ Zippers</td> <td>☐ Fasten buckles</td> <td>☐ Write</td> <td>☐ Sew</td> </tr> <tr> <td>☐ Use a knife</td> <td>☐ Put in or remove contact lenses</td> <td>☐ Sleep</td> <td>☐ Walk</td> <td>☐ Work</td> </tr> <tr> <td>☐ Use a fork</td> <td>☐ Dial or use telephone</td> <td>☐ Climb stairs</td> <td>☐ Put on jewelry</td> <td>☐ Tie shoes</td> </tr> <tr> <td>☐ Use a spoon</td> <td>☐ Operate a remote control</td> <td>☐ Type on a keyboard</td> <td>☐ Knit</td> <td>☐ Drive</td> </tr> <tr> <td>☐ Swallowing</td> <td>☐ Use other eating utensils</td> <td>☐ Eating/chewing</td> <td>☐ Drinking liquids</td> <td>☐ Shortness of breath</td> </tr> <tr> <td>☐ Open doors</td> <td>☐ Other eating utensils, etc</td> <td colspan="3">☐ Work or perform activities of importance to me, specify: _____</td> </tr> </table>					☐ Button clothes	☐ Zippers	☐ Fasten buckles	☐ Write	☐ Sew	☐ Use a knife	☐ Put in or remove contact lenses	☐ Sleep	☐ Walk	☐ Work	☐ Use a fork	☐ Dial or use telephone	☐ Climb stairs	☐ Put on jewelry	☐ Tie shoes	☐ Use a spoon	☐ Operate a remote control	☐ Type on a keyboard	☐ Knit	☐ Drive	☐ Swallowing	☐ Use other eating utensils	☐ Eating/chewing	☐ Drinking liquids	☐ Shortness of breath	☐ Open doors	☐ Other eating utensils, etc	☐ Work or perform activities of importance to me, specify: _____		
☐ Button clothes	☐ Zippers	☐ Fasten buckles	☐ Write	☐ Sew																														
☐ Use a knife	☐ Put in or remove contact lenses	☐ Sleep	☐ Walk	☐ Work																														
☐ Use a fork	☐ Dial or use telephone	☐ Climb stairs	☐ Put on jewelry	☐ Tie shoes																														
☐ Use a spoon	☐ Operate a remote control	☐ Type on a keyboard	☐ Knit	☐ Drive																														
☐ Swallowing	☐ Use other eating utensils	☐ Eating/chewing	☐ Drinking liquids	☐ Shortness of breath																														
☐ Open doors	☐ Other eating utensils, etc	☐ Work or perform activities of importance to me, specify: _____																																

Εικόνα 2. Ερωτηματολόγιο Patient Neurotoxicity Questionnaire για ασθενείς που λαμβάνουν οξαλιπλατίνη.^[1]

Το γεγονός που έδωσε την ώθηση για τη δημιουργία του PNQ ήταν η αδυναμία άλλων ερωτηματολογίων όπως του NCI-CTC να εκτιμήσουν και να ποσοτικοποιήσουν με αξιοπιστία την CIPN και συγκεκριμένα να ξεχωρίσουν την παρουσία ή απουσία κλινικώς σημαντικά συμπτώματα. Επιπλέον, όταν υπάρχει συμπτωματολογία της CIPN, είναι σημαντικό να μπορεί κανείς να διακρίνει εάν αυτή εμπλέκεται στην καθημερινή ζωή και ασχολίες του ασθενή. Το PNQ απαρτίζεται από συγκεκριμένες ερωτήσεις, σχεδιασμένες για να αντλήσουν συγκεκριμένες πληροφορίες απευθείας από τον ασθενή όσον αφορά τη συχνότητα αλλά και τη σοβαρότητα της CIPN, χρησιμοποιώντας ένα συγκεκριμένο όριο μεταξύ της «μη επίπτωσης» και της «επίπτωσης στην καθημερινή ζωή». Ένας άλλος λόγος για τη δημιουργία του, αποτέλεσαν οι πολλές δημοσιευμένες αναφορές ότι τα υποκειμενικά συμπτώματα όπως η αιμωδία, ο πόνος, η παραισθησία και η αδυναμία, είναι υποαναφερόμενα από τους θεράποντες, ενώ ένα μεγάλο ποσοστό από τους θεράποντες (25-50%) αναφέρουν χαμηλότερα ποσοστά σοβαρότητας της προαναφερόμενης συμπτωματολογίας.^[94-99,186,187]

Αμφότερες οι παραλλαγές του ερωτηματολογίου PNQ, χωρίζονται σε τρία μέρη. Στο πρώτο μέρος του ερωτηματολογίου για ασθενείς οι οποίοι λαμβάνουν ταξάνες, σισπλατίνη και καρβοπλατίνη, εξετάζεται ο βαθμός επίπτωσης των παραπάνω φαρμάκων στα άκρα χειρός και ποδός ενώ στο ερωτηματολόγιο για ασθενείς που λαμβάνουν οξαιπλατίνη, εξετάζεται ο βαθμός επίπτωσης στα άκρα χειρός και ποδός και στην περιστοματική περιοχή. Η διαπίστωση της επίπτωσης αυτής βασίζεται σε 5 ερωτήσεις που εστιάζουν στη βασική συμπτωματολογία της CIPN. Ο βαθμός επίπτωσης διαβαθμίζεται ως εξής (Εικόνες 1,2):

- 1) Καθόλου
- 2) Ήπια
- 3) Μέτρια
- 4) Μέτρια προς σοβαρή
- 5) Σοβαρή

Επειδή όπως προαναφέρθηκε η συμπτωματολογία της CIPN υποκειμενική και προς διευκόλυνση του ασθενούς, υπάρχουν οι εξής επεξηγήσεις: στη δεύτερη και Τρίτη κατηγορία, η ασθένεια δεν θεωρείται ότι επηρεάζει τις καθημερινές δραστηριότητες

παρά την ύπαρξή της. Η τέταρτη κατηγορία συμπληρώνεται από ασθενείς οι οποίοι θεωρούν ότι έχει επηρεαστεί η καθημερινή τους δραστηριότητα, ενώ στην τελευταία κατηγορία ανήκουν οι ασθενείς οι οποίοι δεν μπορούν να εκτελέσουν τις περισσότερες από τις καθημερινές τους δραστηριότητες. (Εικόνες 1,2)

Στο δεύτερο μέρος επαναλαμβάνονται οι ίδιες ερωτήσεις με τις ίδιες διαβαθμίσεις και επεξηγήσεις. Στο ερωτηματολόγιο για ασθενείς οι οποίοι λαμβάνουν ταξάνες, σισπλατίνη και καρβοπλατίνη, εξετάζεται ο βαθμός επίπτωσης των παραπάνω φαρμάκων στα άνω και κάτω άκρα, ενώ στο ερωτηματολόγιο για ασθενείς που λαμβάνουν Οξαλιπλατίνη, εξετάζεται ο βαθμός επίπτωσης σε βασικές λειτουργίες του ασθενή (κατάποση, αναπνοή, κατανάλωση υγρών) όπως και πιθανός μυϊκός σπασμός στα άκρα χειρός ή ποδός ή περιστοματικά (Εικόνες 1,2).

Τέλος, στο τρίτο μέρος, ο ασθενής καλείται να σημειώσει (εάν έχει απαντήσει θετικά στα πρώτα δύο μέρη), συγκεκριμένα ποιες καθημερινές ασχολίες έχουν επηρεαστεί. Ο ασθενής λοιπόν καλείται να διαλέξει ανάμεσα από προτεινόμενες δραστηριότητες αλλιώς δύναται να συμπληρώσει ολογράφως άλλη δραστηριότητα η οποία δεν αναφέρεται ανάμεσα στις προτεινόμενες. (Εικόνες 1,2)

6.3 Γλωσσική στάθμιση του ερωτηματολογίου PNQ

Σύμφωνα με όσα έχουν αναλυθεί παραπάνω, διαπιστώνεται η αναγκαιότητα και η σημασία ενός εργαλείου εκτίμησης όπως είναι το PNQ. Γίνεται όμως άμεσα αντιληπτό, ότι προκειμένου ένα ερωτηματολόγιο να γίνει περισσότερο κατανοητό στους ασθενείς ούτως ώστε να αντληθούν χρήσιμες πληροφορίες τόσο για την εκτίμηση για τη διαχείριση και την αντιμετώπιση της CIPN, αλλά και για κλινικές μελέτες, είναι αναγκαία η μετάφρασή του στη γλώσσα του πληθυσμού πάνω στον οποίο πρόκειται να εφαρμοστεί, δίχως όμως να χαθεί η εννοιολογία και η σημασία του πρωτότυπου.

Για να εξασφαλιστεί λοιπόν αυτή η ακέραια μορφή του ερωτηματολογίου στη μετάφραση της γλώσσας στόχου (στην προκειμένη περίπτωση στην Ελληνική) είναι αναγκαία η εφαρμογή μιας συγκεκριμένης μεθοδολογίας. Για αυτό το λόγο -έπειτα από τη συναίνεση του συγγραφέα του πρωτότυπου ερωτηματολογίου-, η μεθοδολογία που χρησιμοποιήθηκε για τη γλωσσική στάθμιση του ερωτηματολογίου PNQ βασίστηκε στη μεθοδολογία σύμφωνα με την οποία σταθμίστηκε το ερωτηματολόγιο DN4 για την εκτίμηση του νευροπαθητικού πόνου^[189-191]

Το πρώτο στάδιο, περιλαμβάνει τη μετάφραση του ερωτηματολογίου στη γλώσσα-στόχο από δύο επαγγελματίες μεταφραστές οι οποίοι εκτελούν ξεχωριστά τη μετάφραση του πρωτότυπου κειμένου από τα Αγγλικά στα Ελληνικά. Ακολούθως, τα δύο μεταφρασμένα κείμενα συγκρίνονται, προκειμένου να διαπιστωθεί εάν είναι πανομοιότυπα, εάν υπάρχουν διαφορές και εάν υπάρχουν να εξακριβωθεί η φύση τους (διαφορά στην αντίληψη, στην κατανόηση, ή απλή γλωσσική συνωνυμία) και να αντιμετωπιστεί, καταλήγοντας σε κοινό κείμενο ή σε ένα κείμενο που να περιλαμβάνει και τις δυο μεταφραστικές εκδοχές.^[191]

Το δεύτερο στάδιο, περιλαμβάνει την ανάστροφη μετάφραση του ερωτηματολογίου από τη γλώσσα-στόχο (Ελληνικά) προς τη γλώσσα προέλευσης (Αγγλικά), από έναν τρίτο επαγγελματία μεταφραστή. Το αποτέλεσμα συγκρίνεται με το πρωτότυπο ερωτηματολόγιο προκειμένου να διαπιστωθεί και πάλι εάν είναι πανομοιότυπα ή εάν

υπάρχουν διαφορές και τη φύση τους. Εάν υπάρχουν πράγματι ουσιαστικές διαφορές, πρέπει να γίνει επανεξέταση και τροποποίηση του τελικού μεταφρασμένου κειμένου του πρώτου σταδίου.^[191]

Τέλος, το ερωτηματολόγιο δίνεται σε έναν κλινικό ιατρό για επιστημονική διαβούλευση και δοκιμάζεται πιλοτικά σε έναν μικρό αριθμό ασθενών μικρού ή μετρίου επιπέδου εκπαίδευσης που πάσχουν από τη νόσο, ούτως ώστε να εκτιμηθεί η σαφήνεια, ο βαθμός καταλληλότητας των λέξεων όπως και ο βαθμός αποδοχής και κατανόησης του ερωτηματολογίου.^[191]

6.4 Εφαρμογή της μεθοδολογίας στην πράξη

6.4.1 Το πρώτο στάδιο της γλωσσικής στάθμισης

Όπως προαναφέρθηκε, το πρώτο στάδιο της γλωσσικής στάθμισης του ερωτηματολογίου, βασίστηκε στη μετάφρασή του από δύο ξεχωριστούς μεταφραστές, με επακόλουθη σύγκριση των δύο μεταφράσεων. Δόθηκαν για μετάφραση και οι δύο μορφές του ερωτηματολογίου δηλαδή τόσο αυτό που αφορά τους ασθενείς που λαμβάνουν ταξάνες, σισπλατίνη και καρβοπλατίνη, όσο και αυτό που αφορά τους ασθενείς που λαμβάνουν οξαλιπλατίνη.

Όσον αφορά το πρώτο ερωτηματολόγιο (ταξάνες, σισπλατίνη και καρβοπλατίνη), στη σύγκριση που ακολούθησε τη μετάφραση, παρατηρήθηκαν διαφορές στο πρώτο αντικείμενο. Συγκεκριμένα, παρατηρείται ότι ο ένας μεταφραστής αποδίδει τον όρο “numbness” ως «αιμωδία», ενώ ο άλλος το αποδίδει ως «μούδιασμα». Επίσης, ο πρώτος μεταφραστής αποδίδει στη μετάφραση τον όρο “tingling” ως «μυρμήγκιασμα» και τους όρους “hands” και “feet” ως «άκρα χειρός» και «άκρα ποδός» ενώ ο δεύτερος αποδίδει τους ίδιους όρους ως «μυρμηκίαση», «χέρια και πόδια». Τέλος ο πρώτος μεταφραστής αποδίδει το κείμενο διατηρώντας το νόημα («επηρεάζει τις καθημερινές δραστηριότητες») ενώ ο δεύτερος το αποδίδει αυτολεξεί («παρεμποδίζει τις καθημερινές δραστηριότητες»). (Εικόνες 3,4)

Στο δεύτερο αντικείμενο, και πάλι ο πρώτος μεταφραστής απέδωσε τους όρους “hands” και “feet” ως «άκρα χειρός» και «άκρα ποδός» ενώ ο δεύτερος αποδίδει τους ίδιους όρους ως «χέρια και πόδια» και παρατηρείται η ίδια διαφορά στην απόδοση του κειμένου όπως στο πρώτο αντικείμενο (νοηματικά και αυτολεξεί αντίστοιχα). Τέλος, στις οδηγίες που προηγούνται του τελευταίου μέρους του ερωτηματολογίου ο πρώτος μεταφραστής προτίμησε να αποδώσει το κείμενο χρησιμοποιώντας ενεργητική φωνή ενώ ο δεύτερος με τη χρήση απαρεμφάτων. Αμφότεροι ήταν νοηματικώς ορθοί.

Στο τελευταίο μέρος του ερωτηματολογίου το οποίο καλεί τον ασθενή να αναφέρει συγκεκριμένα τις καθημερινές του ασχολίες που έχουν επηρεαστεί από τη νόσο παρατηρήθηκαν σημαντικές διαφορές. Ειδικότερα, αμφότεροι μεταφραστές απέδωσαν νοηματικώς ορθά το περιεχόμενο με τη διαφορά ότι ενώ ο πρώτος προτίμησε να χρησιμοποιήσει μονολεκτικούς όρους, ο δεύτερος χρησιμοποίησε περιφραστικούς. (Εικόνες 3,4)

ΕΡΩΤΗΜΑΤΟΛΟΓΙΟ ΝΕΥΡΟΤΟΞΙΚΟΤΗΤΑΣ ΑΣΘΕΝΩΝ (PNQ) [®]				
<i>Taxanes, Cisplatin and Carboplatin</i>				
Αντικείμενο 1.				
☐ A	☐ B	☐ Γ	☐ Δ*	☐ Ε*
Δεν έχω αιμωδία, πόνο ή "μυρμήγκιασμα" στα άκρα χειρών ή ποδός.	Έχω ήπια αιμωδία, πόνο ή "μυρμήγκιασμα" στα άκρα χειρών ή ποδός. Αυτό δεν επηρεάζει τις καθημερινές μου δραστηριότητες.	Έχω μέτρια αιμωδία, πόνο ή "μυρμήγκιασμα" στα άκρα χειρών ή ποδός. Αυτό δεν επηρεάζει τις καθημερινές μου δραστηριότητες.	Έχω μέτρια προς σοβαρή αιμωδία, πόνο ή "μυρμήγκιασμα" στα άκρα χειρών ή ποδός. Αυτό επηρεάζει τις καθημερινές μου δραστηριότητες.	Έχω σοβαρή αιμωδία, πόνο ή "μυρμήγκιασμα" στα άκρα χειρών ή ποδός. Αυτό με εμποδίζει να κάνω τις περισσότερες από τις καθημερινές μου δραστηριότητες.
Αντικείμενο 2.				
☐ A	☐ B	☐ Γ	☐ Δ*	☐ Ε*
Δεν έχω αδυναμία στα άνω ή κάτω άκρα.	Έχω ήπια αδυναμία στα άνω ή κάτω άκρα. Αυτό δεν επηρεάζει τις καθημερινές μου δραστηριότητες.	Έχω μέτρια αδυναμία στα άνω ή κάτω άκρα. Αυτό δεν επηρεάζει τις καθημερινές μου δραστηριότητες.	Έχω μέτρια προς σοβαρή αδυναμία στα άνω ή κάτω άκρα. Αυτό επηρεάζει τις καθημερινές μου δραστηριότητες.	Έχω σοβαρή αδυναμία στα άνω ή κάτω άκρα. Αυτό με εμποδίζει να κάνω τις περισσότερες από τις καθημερινές μου δραστηριότητες.
* Παρακαλώ σημειώστε με ένα Χ ή γράψτε στο κενό παρακάτω, ποιά δραστηριότητα ή δραστηριότητες έχουν επηρεαστεί από τη θεραπεία				
Την ικανότητά μου να χρησιμοποιώ:				
☐ Κουμπιά	☐ Πόρτα	☐ Αγκράφες	☐ Να γράψω	☐ Να ράψω
☐ Μαχαίρι	☐ Φακούς επαφής	☐ Να κοιμηθώ	☐ Να περπατήσω	☐ Να δουλέψω
☐ Πιρούνι	☐ Τηλέφωνο	☐ Σκάλες	☐ Κοσμήματα	☐ Κορδόνια
☐ Κουτάλι	☐ Τηλεκοντρόλ	☐ Πληκτρολόγιο	☐ Να πλέξω	☐ Να οδηγήσω
☐ Άλλα μαγειρικά σκεύη				
☐ Να κάνω δραστηριότητες σημαντικές για μένα, διευκρινίστε:				

Εικόνα 3. Απόδοση του PNQ-Ταξάνες, Σισπλατίνη, Καρβοπλατίνη από τον πρώτο μεταφραστή.

**Ερωτηματολόγιο για τη Νευροτοξικότητα των Ασθενών (PNQ) ©
Ταξάνες Σισπλατίνη και Καρβοπλατίνη**

Στοιχείο 1.

☐ A	☐ B	☐ Γ	☐ Δ*	☐ Ε*
Δεν έχω μούδιασμα, πόνο ή μυρμηκίαση στα χέρια ή στα πόδια μου.	Έχω ήπια μυρμηκίαση, πόνο ή μούδιασμα στα χέρια ή στα πόδια μου. Αυτό δεν παρεμποδίζει τις καθημερινές μου δραστηριότητες.	Έχω μέτρια μυρμηκίαση, πόνο ή μούδιασμα στα χέρια ή στα πόδια μου. Αυτό δεν παρεμποδίζει τις καθημερινές μου δραστηριότητες.	Έχω μέτρια προς σοβαρή μυρμηκίαση, πόνο ή μούδιασμα στα χέρια ή στα πόδια μου. Αυτό παρεμποδίζει τις καθημερινές μου δραστηριότητες.	Έχω σοβαρή μυρμηκίαση, πόνο ή μούδιασμα στα χέρια ή στα πόδια μου. Με εμποδίζει εντελώς να κάνω τις περισσότερες καθημερινές μου δραστηριότητες.

Στοιχείο 2

☐ A	☐ B	☐ Γ	☐ Δ*	☐ Ε*
Δεν έχω αδυναμία στα χέρια ή τα πόδια μου	Έχω ήπια αδυναμία στα χέρια ή τα πόδια μου. Αυτό δεν παρεμποδίζει τις καθημερινές μου δραστηριότητες.	Έχω μέτρια αδυναμία στα χέρια ή τα πόδια μου. Αυτό δεν παρεμποδίζει τις καθημερινές μου δραστηριότητες.	Έχω μέτρια προς σοβαρή αδυναμία στα χέρια ή τα πόδια μου. Αυτό παρεμποδίζει τις καθημερινές μου δραστηριότητες.	Έχω σοβαρή αδυναμία στα χέρια ή τα πόδια μου. Με εμποδίζει εντελώς να κάνω τις περισσότερες καθημερινές μου δραστηριότητες.

* Παρακαλώ να αναφέρετε τοποθετώντας ένα Χ στο κουτί ή γράφοντας στο κενό που παρέχεται, ποια δραστηριότητα ή δραστηριότητες παρεμποδίστηκαν ως αποτέλεσμα της θεραπείας.

Η ικανότητά μου να:

☐ Κουμπώνω ρούχα	☐ Ανοίγω πόρτες	☐ Δένω ζώνες	☐ Γράφω	☐ Ράβω
☐ Χρησιμοποιώ μαχαίρι	☐ Τοποθετώ ή αφαιρώ φακούς επαφής	☐ Κοιμάμαι	☐ Περπατάω	☐ Εργάζομαι
☐ Χρησιμοποιώ πιρούνι	☐ Καλώ ή χρησιμοποιώ τηλέφωνο	☐ Ανεβαίνω σκάλα	☐ Βάζω κοσμήματα	☐ Δένω παπούτσια
☐ Χρησιμοποιώ κουτάλι	☐ Χειρίζομαι τηλεχειριστήριο	☐ Πληκτρολογώ σε πληκτρολόγιο	☐ Πλέκω	☐ Οδηγώ
☐ Άλλα σκεύη φαγητού κ.λπ.				

Εικόνα 4. Απόδοση του PNQ-Ταξάνες, Σισπλατίνη, Καρβοπλατίνη από τον δεύτερο μεταφραστή.

Στη συζήτηση που ακολούθησε τη σύγκριση των δύο μεταφράσεων, αποφασίστηκε ότι ναι μεν ο όρος «αιμωδία» είναι πιο δόκιμος επιστημονικά, αλλά καθότι το ερωτηματολόγιο απευθύνεται σε ασθενείς ανεξαρτήτου επιπέδου μόρφωσης, ο όρος «μούδιασμα» θα ήταν περισσότερο κατανοητός από τους ασθενείς. Το ίδιο αποφασίστηκε και με τον όρο «μυρμήγκιασμα» αντί «μυρμηκίασης». Επίσης, καθότι ο όρο «Άκρα χειρός και ποδός» θεωρήθηκε εξεζητημένος ενώ ο όρος «χέρια και πόδια» είναι πολύ γενικός, στο πρώτο μέρος προστέθηκε η διευκρίνιση «χέρια, δάκτυλα χεριών» και «πόδια, δάχτυλα ποδιών» ενώ στο δεύτερο μέρος προτιμήθηκε ο όρος «άνω και κάτω άκρα». (Εικόνα 5)

Τέλος, για το τελευταίο μέρος του ερωτηματολογίου, προτιμήθηκε η απόδοση του δεύτερου μεταφραστή, με μικρές τροποποιήσεις καθώς κρίθηκε κοντινότερη στο περιεχόμενο του πρωτότυπου ερωτηματολογίου αλλά και ευκολότερη για κατανόηση από τους ασθενείς. Ειδικότερα, ο όρος «Άλλα σκεύη φαγητού κλπ» και ο όρος «Ανεβαίνω σκάλα», αντικαταστάθηκαν από τους όρους «Χρησιμοποιώ άλλα μαγειρικά σκεύη» και «Ανεβαίνω σκάλες» ως συντακτικά ορθότερες. (Εικόνα 5)

Ερωτηματολόγιο για τη Νευροτοξικότητα των Ασθενών (PNQ) ©
Ταξάνες Σισπλατίνη και Καρβοπλατίνη

Στοιχείο 1.

☐ A	☐ B	☐ Γ	☐ Δ*	☐ Ε*
Δεν έχω μούδιασμα, πόνο ή μυρμήγκιασμα στα χέρια μου/τα δάχτυλα των χεριών ή στα πόδια/δάχτυλα των ποδιών	Έχω ήπιο μούδιασμα, πόνο ή μυρμήγκιασμα στα χέρια μου/τα δάχτυλα των χεριών ή στα πόδια/δάχτυλα των ποδιών. Αυτό δεν παρεμποδίζει τις καθημερινές μου δραστηριότητες.	Έχω μέτριο μούδιασμα, πόνο ή μυρμήγκιασμα στα χέρια μου/τα δάχτυλα των χεριών ή στα πόδια/δάχτυλα των ποδιών. Αυτό δεν παρεμποδίζει τις καθημερινές μου δραστηριότητες.	Έχω μέτριο προς σοβαρό μούδιασμα, πόνο ή μυρμήγκιασμα στα χέρια μου/τα δάχτυλα των χεριών ή στα πόδια/δάχτυλα των ποδιών. Αυτό παρεμποδίζει τις καθημερινές μου δραστηριότητες.	Έχω σοβαρό μούδιασμα, πόνο ή μυρμήγκιασμα στα χέρια μου/τα δάχτυλα των χεριών ή στα πόδια/δάχτυλα των ποδιών. Αυτό με εμποδίζει εντελώς να κάνω τις περισσότερες καθημερινές μου δραστηριότητες.

Στοιχείο 2

☐ A	☐ B	☐ Γ	☐ Δ*	☐ Ε*
Δεν έχω αδυναμία στα άνω ή κάτω άκρα	Έχω ήπια αδυναμία στα άνω ή κάτω άκρα. Αυτό δεν παρεμποδίζει τις καθημερινές μου δραστηριότητες.	Έχω μέτρια αδυναμία στα άνω ή κάτω άκρα. Αυτό δεν παρεμποδίζει τις καθημερινές μου δραστηριότητες.	Έχω μέτρια προς σοβαρή αδυναμία στα άνω ή κάτω άκρα. Αυτό παρεμποδίζει τις καθημερινές μου δραστηριότητες.	Έχω σοβαρή αδυναμία στα άνω ή κάτω άκρα. Αυτό με εμποδίζει εντελώς να κάνω τις περισσότερες καθημερινές μου δραστηριότητες.

* Παρακαλώ να αναφέρετε τοποθετώντας ένα Χ στο κουτί ή γράφοντας στο κενό που παρέχεται, ποια δραστηριότητα ή δραστηριότητες παρεμποδίστηκαν ως αποτέλεσμα της θεραπείας.

Η ικανότητά μου να:

☐ Κουμπώνω ρούχα	☐ Ανοίγω πόρτες	☐ Δένω ζώνες	☐ Γράφω	☐ Ράβω
☐ Χρησιμοποιώ μαχαίρι	☐ Τοποθετώ ή αφαιρώ φακούς επαφής	☐ Κοιμάμαι	☐ Περπατάω	☐ Εργάζομαι
☐ Χρησιμοποιώ πιρούνι	☐ Καλώ ή χρησιμοποιώ τηλέφωνο	☐ Ανεβαίνω σκάλες	☐ Βάζω κοσμήματα	☐ Δένω παπούτσια
☐ Χρησιμοποιώ κουτάλι	☐ Χειρίζομαι τηλεχειριστήριο	☐ Πληκτρολογώ σε πληκτρολόγιο	☐ Πλέκω	☐ Οδηγώ
☐ Χρησιμοποιώ άλλα μαγειρικά σκεύη	☐ Εκτελώ σημαντικές δραστηριότητες για μένα, Προσδιορίστε: _____			

Εικόνα 5.Τελική απόδοση του PNQ-Ταξάνες, Σισπλατίνη, Καρβοπλατίνη.

Στο ερωτηματολόγιο που αφορά τους ασθενείς που λαμβάνουν Οξαλιπλατίνη κι εδώ παρατηρήθηκαν διαφορές στη μετάφραση. Συγκεκριμένα, στη μετάφραση του πρώτου μέρους, ο μεταφραστής απέδωσε τον όρο “numbness” και “tingling” ως «αιμωδία» και «μυρμήγκιασμα» ενώ ο δεύτερος απέδωσε τους όρους αυτούς ως «μούδιασμα» και «μυρμηκίαση».. Επίσης ο πρώτος μεταφραστής αποδίδει τους όρους “hands” και “feet” ως «άκρα χειρός» και «άκρα ποδός» ενώ ο δεύτερος τους αποδίδει ως «χέρια» και «πόδια». Όπως και στο ερωτηματολόγιο για Ταξάνες-Σισπλατίνη-Καρβοπλατίνη, ο πρώτος μεταφραστής αποδίδει το κείμενο διατηρώντας το νόημα («επηρεάζει τις καθημερινές δραστηριότητες») ενώ ο δεύτερος το αποδίδει αυτολεξεί («παρεμποδίζει τις καθημερινές δραστηριότητες»). (Εικόνες 6,7).

Στο δεύτερο μέρος, ο πρώτος μεταφραστής απέδωσε και πάλι τους όρους “hands” και “feet” ως «άκρα χειρός» και «άκρα ποδός» ενώ αντίστοιχα, ο δεύτερος μεταφραστής απέδωσε τους παραπάνω όρους ως «χέρια» και «πόδια». Παρατηρείται επίσης η ίδια διαφορά στην απόδοση του κειμένου όπως στο πρώτο αντικείμενο (νοηματικά και αυτολεξεί αντίστοιχα). Στις οδηγίες που προηγούνται του τελευταίου μέρους του ερωτηματολογίου ο πρώτος μεταφραστής προτίμησε να αποδώσει το κείμενο χρησιμοποιώντας ενεργητική φωνή ενώ ο δεύτερος με τη χρήση απαρεμφάτων. Κι εδώ, αμφότεροι ήταν νοηματικώς ορθοί. (Εικόνες 6,7).

Τέλος, σημαντικές διαφορές παρατηρήθηκαν και πάλι στο τελευταίο μέρος του ερωτηματολογίου το οποίο καλεί τον ασθενή να αναφέρει συγκεκριμένα τις καθημερινές του ασχολίες που έχουν επηρεαστεί από τη νόσο. Και πάλι, αμφότεροι μεταφραστές απέδωσαν νοηματικά ορθώς το περιεχόμενο με τον πρώτο να προτιμά μονολεκτικούς όρους και τον δεύτερο περιφραστικούς. (Εικόνες 6,7)

ΕΡΩΤΗΜΑΤΟΛΟΓΙΟ ΝΕΥΡΟΤΟΞΙΚΟΤΗΤΑΣ ΑΣΘΕΝΩΝ (PNQ) ©				
<i>Oxaliplatin</i>				
Αντικείμενο 1.				
☐ A	☐ B	☐ Γ	☐ Δ*	☐ Ε*
Δεν έχω αιμωδία, καύσο, πόνο, "μυρμήγκιασμα" ή αλλαγή στην αίσθηση της αφής στα άκρα χειρός/δάχτυλα ή άκρα ποδός/δάχτυλα ή στην περιοχή του στόματος.	Εχω ήπια αιμωδία, καύσο, πόνο, "μυρμήγκιασμα" ή αλλαγή στην αίσθηση της αφής στα άκρα χειρός/δάχτυλα ή άκρα ποδός/δάχτυλα ή στην περιοχή του στόματος. Αυτό δεν επηρεάζει τις καθημερινές μου δραστηριότητες.	Εχω μέτρια αιμωδία, καύσο, πόνο, "μυρμήγκιασμα" ή αλλαγή στην αίσθηση της αφής στα άκρα χειρός/δάχτυλα ή άκρα ποδός/δάχτυλα ή στην περιοχή του στόματος. Αυτό δεν επηρεάζει τις καθημερινές μου δραστηριότητες.	Εχω μέτρια προς σοβαρή αιμωδία, καύσο, πόνο, "μυρμήγκιασμα" ή αλλαγή στην αίσθηση της αφής στα άκρα χειρός/δάχτυλα ή άκρα ποδός/δάχτυλα ή στην περιοχή του στόματος. Αυτό επηρεάζει τις καθημερινές μου δραστηριότητες.	Εχω σοβαρή αιμωδία, καύσο, πόνο, "μυρμήγκιασμα" ή αλλαγή στην αίσθηση της αφής στα άκρα χειρός/δάχτυλα ή άκρα ποδός/δάχτυλα ή στην περιοχή του στόματος. Αυτό με εμποδίζει σχεδόν εντελώς να εκτελώ τις περισσότερες καθημερινές μου δραστηριότητες.
Αντικείμενο 2.				
☐ A	☐ B	☐ Γ	☐ Δ*	☐ Ε*
Δεν έχω δυσκολία στην κατάποση, αναπνοή, πόση ή μάσηση ή μυϊκό σπασμό στο στόμα/κάτω γνάθο, άκρα χειρός/δάχτυλα ή άκρα ποδός/δάχτυλα.	Εχω ήπια δυσκολία στην κατάποση, αναπνοή, πόση ή μάσηση ή μυϊκό σπασμό στο στόμα/κάτω γνάθο, άκρα χειρός/δάχτυλα ή άκρα ποδός/δάχτυλα. Αυτό δεν επηρεάζει τις καθημερινές μου δραστηριότητες.	Εχω μέτρια δυσκολία στην κατάποση, αναπνοή, πόση ή μάσηση ή μυϊκό σπασμό στο στόμα/κάτω γνάθο, άκρα χειρός/δάχτυλα ή άκρα ποδός/δάχτυλα. Αυτό δεν επηρεάζει τις καθημερινές μου δραστηριότητες.	Εχω μέτρια προς σοβαρή δυσκολία στην κατάποση, αναπνοή, πόση ή μάσηση ή μυϊκό σπασμό στο στόμα/κάτω γνάθο, άκρα χειρός/δάχτυλα ή άκρα ποδός/δάχτυλα. Αυτό επηρεάζει τις καθημερινές μου δραστηριότητες.	Εχω σοβαρή δυσκολία στην κατάποση, αναπνοή, πόση ή μάσηση ή μυϊκό σπασμό στο στόμα/κάτω γνάθο, άκρα χειρός/δάχτυλα ή άκρα ποδός/δάχτυλα. Αυτό με εμποδίζει σχεδόν εντελώς να εκτελώ τις περισσότερες καθημερινές μου δραστηριότητες.
* Παρακαλώ Σημειώστε με ένα Χ ή γράψτε στο κενό παρακάτω, ποιά ή ποιές δραστηριότητές σας έχουν επηρεαστεί από τη θεραπεία.				
Την ικανότητα μου να χρησιμοποιώ:				
☐ Κουμπιά	☐ Φερμουάρ	☐ Αγκράφες	☐ Γράψιμο	☐ Ράψιμο
☐ Μαχαίρι	☐ Φακούς επαφής	☐ Να κοιμηθώ	☐ Περπάτημα	☐ Εργασία
☐ Πιρούνι	☐ Τηλέφωνο	☐ Σκάλες	☐ Κοσμήματα	☐ Κορδόνια
☐ Κουτάλι	☐ Τηλεκοντρόλ	☐ Πληκτρολόγιο	☐ Πλέξιμο	☐ Οδήγηση
☐ Να καταπιω	☐ Μαγειρικά σκεύη	☐ Να φάω/μασήσω	☐ Να πιώ	☐ Αναπνοή
☐ Να ανοίξω την πόρτα	☐ Άλλα σκεύη	☐ Να δουλέψω ή να κάνω άλλη αγαπημένη μου δραστηριότητα. Διευκρινίστε:		

Εικόνα 6. Απόδοση του PNQ-Οξαλιπλατίνη από τον πρώτο μεταφραστή.

**Ερωτηματολόγιο για τη Νευροτοξικότητα των Ασθενών (PNQ) ©
Οξαιλιπλατίνη**

Στοιχείο 1.

A	B	Γ	Δ*	Ε*
Δεν έχω μούδιασμα, πόνο, αίσθημα καύσου, μυρμηκίαση ή αλλαγή στην αίσθηση της αφής στα χέρια μου/τα δάχτυλα ή τα πόδια/τα δάχτυλα των ποδιών ή την περιοχή του στόματος.	Έχω ήπιο μούδιασμα, αίσθημα καύσου, πόνο, μυρμηκίαση ή αλλαγή στην αίσθηση της αφής στα χέρια μου/τα πόδια/τα δάχτυλα των ποδιών ή την περιοχή του στόματος. Αυτό δεν παρεμποδίζει τις καθημερινές μου δραστηριότητες.	Έχω μέτριο αίσθημα καύσου, μούδιασμα, πόνο, μυρμηκίαση ή αλλαγή στην αίσθηση της αφής στα χέρια μου/τα πόδια/τα δάχτυλα των ποδιών ή την περιοχή του στόματος. Αυτό δεν παρεμποδίζει τις καθημερινές μου δραστηριότητες.	Έχω μέτριο προς σοβαρό αίσθημα καύσου, μούδιασμα, πόνο, μυρμηκίαση ή αλλαγή στην αίσθηση της αφής στα χέρια μου/τα πόδια/τα δάχτυλα των ποδιών ή την περιοχή του στόματος. Αυτό παρεμποδίζει τις καθημερινές μου δραστηριότητες.	Έχω σοβαρό μούδιασμα, πόνο, μυρμηκίαση ή αλλαγή στην αίσθηση της αφής στα χέρια μου/τα πόδια/τα δάχτυλα των ποδιών ή την περιοχή του στόματος. Με εμποδίζει εντελώς να κάνω τις περισσότερες καθημερινές μου δραστηριότητες.

Στοιχείο 2

A	B	Γ	Δ*	Ε*
Δεν έχω καμία δυσκολία στην κατάποση, στην αναπνοή, στην πόση ή στη μάσηση τροφών ή μυϊκούς σπασμούς στο στόμα/τις γνάθους, τα χέρια/τα δάχτυλα ή τα πόδια/τα δάχτυλα των ποδιών.	Έχω ήπια δυσκολία στην κατάποση, στην αναπνοή, στην πόση ή στη μάσηση τροφών ή μυϊκούς σπασμούς στο στόμα/τις γνάθους, τα χέρια/τα δάχτυλα ή τα πόδια/τα δάχτυλα των ποδιών. Αυτό δεν παρεμποδίζει τις καθημερινές μου δραστηριότητες.	Έχω μέτρια δυσκολία στην κατάποση, στην αναπνοή, στην πόση ή στη μάσηση τροφών ή μυϊκούς σπασμούς στο στόμα/τις γνάθους, τα χέρια/τα δάχτυλα ή τα πόδια/τα δάχτυλα των ποδιών. Αυτό δεν παρεμποδίζει τις καθημερινές μου δραστηριότητες.	Έχω μέτρια προς σοβαρή δυσκολία στην κατάποση, στην αναπνοή, στην πόση ή στη μάσηση τροφών ή μυϊκούς σπασμούς στο στόμα/τις γνάθους, τα χέρια/τα δάχτυλα ή τα πόδια/τα δάχτυλα των ποδιών. Αυτό παρεμποδίζει τις καθημερινές μου δραστηριότητες.	Έχω σοβαρή δυσκολία στην κατάποση, στην αναπνοή, στην πόση ή στη μάσηση τροφών ή μυϊκούς σπασμούς στο στόμα/τις γνάθους, τα χέρια/τα δάχτυλα ή τα πόδια/τα δάχτυλα των ποδιών. Με εμποδίζει εντελώς να κάνω τις περισσότερες καθημερινές μου δραστηριότητες.

* Παρακαλώ να αναφέρετε τοποθετώντας ένα Χ στο κουτί ή γράφοντας στο κενό που παρέχεται, ποια δραστηριότητα ή δραστηριότητες παρεμποδίστηκαν ως αποτέλεσμα της θεραπείας.

Η ικανότητά μου να:

☐ Κουμπώνω ρούχα	☐ Κλένω φερμουάρ	☐ Δένω ζώνες	☐ Γραφω	☐ Ράβω
☐ Χρησιμοποιώ μαχαίρι	☐ Τοποθετώ ή αφαιρώ φακούς επαφής	☐ Καιμάμαι	☐ Περπατάω	☐ Εργάζομαι
☐ Χρησιμοποιώ πιρούνι	☐ Καλώ ή χρησιμοποιώ τηλέφωνο	☐ Ανεβαίνω σκάλα	☐ Βάζω κοσμήματα	☐ Δένω παπούτσια
☐ Χρησιμοποιώ κουτάλι	☐ Χειρίζομαι τηλεχειριστήριο	☐ Πληκτρολογώ σε πληκτρολόγιο	☐ Πλέκω	☐ Οδηγώ
☐ Καταπίνω	☐ Χρησιμοποιώ άλλα σκεύη φαγητού κ.λπ.	☐ Τρώω/μασάω	☐ Πίνω υγρά	☐ Δυσκολία στην αναπνοή
☐ Ανοίγω πόρτες		☐ Εργάζομαι ή εκτελώ σημαντικές δραστηριότητες για μένα, ειδικότερα:		

Εικόνα 7. Απόδοση του PNQ-Οξαιλιπλατίνη από τον δεύτερο μεταφραστή.

Στη συζήτηση που ακολούθησε τη σύγκριση των δύο μεταφράσεων, αποφασίστηκε και πάλι ότι ναι μεν ο όρος «αιμωδία» είναι πιο δόκιμος επιστημονικά, αλλά καθώς το ερωτηματολόγιο απευθύνεται σε ασθενείς ανεξαρτήτου επιπέδου μόρφωσης, ο όρος «μούδιασμα» θα ήταν περισσότερο κατανοητός από τους ασθενείς. Το ίδιο αποφασίστηκε και με τον όρο «μυρμήγκιασμα» αντί «μυρμηκίασης» όπως και με τον όρο «κάψιμο» αντί «καύσου». Σε αυτό το ερωτηματολόγιο οι όροι «άκρα χειρός» και «άκρα ποδός» κρίθηκαν ως πλεονασμός αντί για «χέρια και πόδια». Προτιμήθηκε επίσης να αντικατασταθεί ο όρος «πόση» από τον όρο «κατανάλωση υγρών» ως καλύτερα κατανοητός από το ευρύ κοινό. (Εικόνα 8)

Τέλος, για το τελευταίο μέρος του ερωτηματολογίου, προτιμήθηκε η απόδοση του δεύτερου μεταφραστή με εφαρμοσμένες κάποιες μετατροπές καθώς κρίθηκε κοντινότερη στο περιεχόμενο του πρωτότυπου ερωτηματολογίου αλλά και ευκολότερη για κατανόηση από τους ασθενείς. Συγκεκριμένα, ο όρος «Άλλα σκεύη φαγητού κλπ» εξαλείφθηκε καθώς αν και ήταν πιστή μετάφραση του πρωτότυπου θεωρήθηκε πλεονασμός της ήδη υπάρχουσας φράσης «Χρησιμοποιώ άλλα σκεύη φαγητού». Επίσης ο όρος «Κλείνω φερμουάρ» αντικαταστάθηκε από τον όρο «Ανοιγοκλείνω φερμουάρ» ως περισσότερο διευκρινιστικός. Τέλος, ο όρος «Δυσκολία στην αναπνοή», αντικαταστάθηκε από τον όρο «Αναπνέω» ως συντακτικά ορθότερος. (Εικόνα 8)

Ερωτηματολόγιο για τη Νευροτοξικότητα των Ασθενών (PNQ) © Οξαλιπλατίνη				
Στοιχείο 1.				
☐ A Δεν έχω μούδιασμα, πόνο, κάψιμο, μυρμήγκιασμα ή αλλαγή στην αίσθηση της αφής στα χέρια μου/τα δάχτυλα των χεριών ή τα πόδια/δάχτυλα των ποδιών ή την περιοχή του στόματος.	☐ B Έχω ήπιο μούδιασμα, πόνο, κάψιμο, μυρμήγκιασμα ή αλλαγή στην αίσθηση της αφής στα χέρια μου/τα δάχτυλα των χεριών ή τα πόδια/δάχτυλα των ποδιών ή την περιοχή του στόματος. Αυτό δεν παρεμποδίζει τις καθημερινές μου δραστηριότητες.	☐ Γ Έχω μέτριο μούδιασμα, πόνο, κάψιμο, μυρμήγκιασμα ή αλλαγή στην αίσθηση της αφής στα χέρια μου/τα δάχτυλα των χεριών ή τα πόδια/δάχτυλα των ποδιών ή την περιοχή του στόματος. Αυτό δεν παρεμποδίζει τις καθημερινές μου δραστηριότητες.	☐ Δ* Έχω μέτριο προς σοβαρό μούδιασμα, πόνο, κάψιμο, μυρμήγκιασμα ή αλλαγή στην αίσθηση της αφής στα χέρια μου/τα δάχτυλα των χεριών ή τα πόδια/δάχτυλα των ποδιών ή την περιοχή του στόματος. Αυτό παρεμποδίζει τις καθημερινές μου δραστηριότητες.	☐ Ε* Έχω σοβαρό μούδιασμα, πόνο, κάψιμο, μυρμήγκιασμα ή αλλαγή στην αίσθηση της αφής στα χέρια μου/τα δάχτυλα των χεριών ή τα πόδια/δάχτυλα των ποδιών ή την περιοχή του στόματος. Αυτό με εμποδίζει εντελώς να κάνω τις περισσότερες καθημερινές μου δραστηριότητες.
Στοιχείο 2				
☐ A Δεν έχω καμία δυσκολία στην κατάποση, στην αναπνοή, στην κατανάλωση υγρών ή στη μάσηση τροφών ή στη μάσηση τροφών ή μού/τα δάχτυλα των ποδιών.	☐ B Έχω ήπια δυσκολία στην κατάποση, στην αναπνοή, στην κατανάλωση υγρών ή στη μάσηση τροφών ή μού/τα δάχτυλα των ποδιών. Αυτό δεν παρεμποδίζει τις καθημερινές μου δραστηριότητες.	☐ Γ Έχω μέτρια δυσκολία στην κατάποση, στην αναπνοή, στην κατανάλωση υγρών ή στη μάσηση τροφών ή μού/τα δάχτυλα των ποδιών. Αυτό δεν παρεμποδίζει τις καθημερινές μου δραστηριότητες.	☐ Δ* Έχω μέτρια προς σοβαρή δυσκολία στην κατάποση, στην αναπνοή, στην κατανάλωση υγρών ή στη μάσηση τροφών ή μού/τα δάχτυλα των ποδιών. Αυτό παρεμποδίζει τις καθημερινές μου δραστηριότητες.	☐ Ε* Έχω σοβαρή δυσκολία στην κατάποση, στην αναπνοή, στην κατανάλωση υγρών ή στη μάσηση τροφών ή μού/τα δάχτυλα των ποδιών. Αυτό με εμποδίζει εντελώς να κάνω τις περισσότερες καθημερινές μου δραστηριότητες.
* Παρακαλώ να αναφέρετε τοποθετώντας ένα Χ στο κουτί ή γράφοντας στο κενό που παρέχεται, ποια δραστηριότητα ή δραστηριότητες παρεμποδίστηκαν ως αποτέλεσμα της θεραπείας.				
Η ικανότητά μου να:				
☐ Κουμπιών ρούχα	☐ Ανοίγω κλειώνω φερμουάρ	☐ Δένω ζώνες	☐ Γράφω	☐ Ράβω
☐ Χρησιμοποιώ μαχαίρι	☐ Τοποθετώ ή αφαιρώ φακούς επαφής	☐ Κοιμάμαι	☐ Περπατάω	☐ Εργάζομαι
☐ Χρησιμοποιώ πιρούνι	☐ Καλώ ή χρησιμοποιώ τηλέφωνο	☐ Ανεβαίνω σκάλες	☐ Βάζω κοσμήματα	☐ Δένω παπούτσια
☐ Χρησιμοποιώ κουτάλι	☐ Χειρίζομαι τηλεχειριστήριο	☐ Πληκτρολογώ σε πληκτρολόγιο	☐ Πλέκω	☐ Οδηγώ
☐ Χρησιμοποιώ άλλα μαγειρικά σκεύη		☐ Τρώω/μασάω	☐ Πίνω υγρά	☐ Αναπνέω
☐ Καταπιύ		☐ Εργάζομαι ή εκτελώ σημαντικές δραστηριότητες για μένα, Προσδιορίστε _____		
☐ Ανοίγω πόρτες				

Εικόνα 8. Τελική απόδοση του PNQ-Οξαλιπλατίνη.

6.4.2 Το δεύτερο στάδιο της γλωσσικής στάθμισης

Το δεύτερο στάδιο που ακολούθησε –όπως προαναφέρθηκε- αφορούσε την ανάθεση της τελικής μορφής των μεταφράσεων των ερωτηματολογίων σε έναν τρίτο μεταφραστή, προκειμένου να γίνει ανάστροφη μετάφραση του περιεχομένου από τη γλώσσα-στόχο (Ελληνικά) προς τη γλώσσα προέλευσης (Αγγλικά) και ακολούθως να συγκριθεί με το πρωτότυπο κείμενο προς εντοπισμό ουσιαστικών διαφορών.

Όπως φάνηκε μετά από τη σύγκριση του ανάστροφα μεταφρασμένου ερωτηματολογίου που αφορά του ασθενείς που λαμβάνουν ταξάνες, σισπλατίνη και καρβοπλατίνη με το πρωτότυπο, δεν προέκυψαν διαφορές στο πρώτο και στο δεύτερο αντικείμενο. Στις οδηγίες που ακολουθούν το δεύτερο αντικείμενο, παρουσιάστηκε γλωσσική διαφορά (“compromised” στη μετάφραση αντί για “interfered” στο πρωτότυπο), η οποία ήταν συνωνυμικού χαρακτήρα και δεν επηρέαζε το νόημα της πρότασης (Εικόνα 9).

Όσον αφορά το τρίτο μέρος του ερωτηματολογίου κι εκεί εμφανίστηκαν διαφορές ανάμεσα στα δύο κείμενα. Συγκεκριμένα, στις παρεχόμενες επιλογές που καλείται να σημειώσει ο ασθενής στην ανάστροφη μετάφραση το κείμενο αποδόθηκε ως “Button my clothes” αντί για “Button clothes”, “Open the door” αντί για “Open doors”, “Put on/remove” αντί για “Put in or remove”, “Use the remote control” αντί για “Operate the remote control”, “Use the stairs” αντί για “climb stairs”, “Use the keyboard” αντί για “Type on a keyboard”, “Put on jewls” αντί για “Put on jewellery” και “important activities” αντί “activities of importance”. Οι διαφορές αυτές, κρίθηκαν γλωσσικά και νοηματικά αμελητέες καθώς δεν αλλάζει καθόλου το νόημα του πρωτότυπου κειμένου. (Εικόνα 9)

Patient Neurotoxicity Questionnaire (PNQ)® <i>Taxanes, Cisplatin and Carboplatin</i>																													
Item 1.																													
☐ A	☐ B	☐ C	☐ D*	☐ E*																									
I have no tingling, pain or numbness in my hands or feet.	I have mild tingling, pain or numbness in my hands or feet. This does not interfere with my activities of daily living.	I have moderate pain or numbness in my hands or feet. This does not interfere with my activities of daily living.	I have moderate to severe tingling, pain or numbness in my hands or feet. This inteferes with my activities of daily living.	I have severe tingling, pain or numbness in my hands or feet. This prevents me from doing most of my activities of daily living.																									
Item 2.																													
☐ A	☐ B	☐ C	☐ D*	☐ E*																									
I have no weakness in my arms or legs.	I have a mild weakness in my arms or legs. This does not interfere with my activities of daily living.	I have moderate weakness in my arms or legs. This does not interfere with my activities of daily living.	I have moderate to severe weakness in my arms or legs. This interferes with my activities of daily living.	I have severe weakness in my arms or legs. This prevents me from doing most of my activities of daily living.																									
* Please indicate by placing an X or writing at the space provided below, which activity or activites have been compromised by the treatment. My ability to: <table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <tbody> <tr> <td>☐ Button my clothes</td> <td>☐ Open the door</td> <td>☐ Fasten buckles</td> <td>☐ Write</td> <td>☐ Sew</td> </tr> <tr> <td>☐ Use a knife</td> <td>☐ Put on/Remove contact lenses</td> <td>☐ Sleep</td> <td>☐ Walk</td> <td>☐ Work</td> </tr> <tr> <td>☐ Use a fork</td> <td>☐ Use the telephone</td> <td>☐ Use the stairs</td> <td>☐ Put on jewls</td> <td>☐ Tie shoes</td> </tr> <tr> <td>☐ Use a spoon</td> <td>☐ Use the remote control</td> <td>☐ Use the keyboard</td> <td>☐ Knit</td> <td>☐ Drive</td> </tr> <tr> <td>☐ Use other eating utensils</td> <td colspan="4">☐ Do other activities important for me. Specify: _____</td> </tr> </tbody> </table>					☐ Button my clothes	☐ Open the door	☐ Fasten buckles	☐ Write	☐ Sew	☐ Use a knife	☐ Put on/Remove contact lenses	☐ Sleep	☐ Walk	☐ Work	☐ Use a fork	☐ Use the telephone	☐ Use the stairs	☐ Put on jewls	☐ Tie shoes	☐ Use a spoon	☐ Use the remote control	☐ Use the keyboard	☐ Knit	☐ Drive	☐ Use other eating utensils	☐ Do other activities important for me. Specify: _____			
☐ Button my clothes	☐ Open the door	☐ Fasten buckles	☐ Write	☐ Sew																									
☐ Use a knife	☐ Put on/Remove contact lenses	☐ Sleep	☐ Walk	☐ Work																									
☐ Use a fork	☐ Use the telephone	☐ Use the stairs	☐ Put on jewls	☐ Tie shoes																									
☐ Use a spoon	☐ Use the remote control	☐ Use the keyboard	☐ Knit	☐ Drive																									
☐ Use other eating utensils	☐ Do other activities important for me. Specify: _____																												

Εικόνα 1. Ανάστροφη μετάφραση του PNQ-Ταξάνες, Σισπλατίνη, Καρβοπλατίνη.

Στο πρώτο μέρος του ερωτηματολογίου για ασθενείς που λαμβάνουν Οξαλιπλατίνη, δεν παρατηρήθηκαν διαφορές ανάμεσα στο ανάστροφα μεταφρασμένο και στο πρωτότυπο κείμενο. Το ίδιο ισχύει και για το δεύτερο μέρος αυτού του ερωτηματολογίου όπου τόσο το ανάστροφα μεταφρασμένο, όσο και το πρωτότυπο κείμενο, ήταν πανομοιότυπα.

Στις οδηγίες που προηγούνται του τρίτου μέρους, παρουσιάστηκε η ίδια γλωσσική διαφορά που υπήρχε αντίστοιχα και στο πρώτο ερωτηματολόγιο (“compromised” στη μετάφραση αντί για “interfered” στο πρωτότυπο), η οποία όπως προαναφέρθηκε ήταν συνωνυμικού χαρακτήρα και δεν επηρέαζε το νόημα της πρότασης (Εικόνα 10).

Τέλος, στο τρίτο μέρος του ερωτηματολογίου εμφανίστηκαν κι εδώ διαφορές ανάμεσα στα δύο κείμενα. Στις παρεχόμενες επιλογές που καλείται να σημειώσει ο ασθενής στην ανάστροφη μετάφραση το κείμενο αποδόθηκε ως εξής:

“Button my clothes” αντί για “Button clothes”, “Swallow” αντί για “Swallowing”, “Use zippers” αντί για “Zippers”, “Use the telephone” αντί για “Dial the telephone”, “Use the remote control” αντί για “Operate a remote”, “Use the stairs” αντί για “Climb the stairs”, “Use the keyboard” αντί για “Type on a keyboard” και “Put on jewels” αντί “Put on jewellery”, “Drink” αντί για “Drinking liquids”, “Tie sholaces” αντί για “Tie shoes”, “Breath” αντί για “Shortness of breath” και “important activities” αντί “activities of importance”. (Εικόνα 10)

Οι διαφορές αυτές και πάλι κρίθηκαν γλωσσικά και νοηματικά αμελητέες καθώς δεν αλλάζει καθόλου το νόημα του πρωτότυπου κειμένου κι έτσι αποφασίστηκε να εφαρμοστεί πιλοτικά σε 5 ασθενείς για κάθε ερωτηματολόγιο προκειμένου να εξακριβωθεί στην πράξη η σαφήνεια και η απλότητα του.

Patient Neurotoxicity Questionnaire (PNQ)® <i>Oxaliplatin</i>				
Item 1.				
☐ A	☐ B	☐ C	☐ D*	☐ E*
I have no numbness, burning, pain, tingling or change in my sense of touch in my hands/fingers, or feet/toes or mouth area.	I have mild numbness, burning, pain, tingling or change in my sense of touch in my hands/fingers, or feet/toes or mouth area. This does not interfere with my activities of daily living.	I have moderate numbness, burning, pain, tingling or change in my sense of touch in my hands/fingers, or feet/toes or mouth area. This does not interfere with my activities of daily living.	I have moderate to severe numbness, burning, pain, tingling or change in my sense of touch in my hands/fingers, or feet/toes or mouth area. This interferes with my activities of daily living.	I have severe numbness, burning, pain, tingling or change in my sense of touch in my hands/fingers, or feet/toes or mouth area. This prevents me from doing most of my activities of daily living.
Item 2.				
☐ A	☐ B	☐ C	☐ D*	☐ E*
I have no difficulty in swallowing, breathing, drinking or chewing food, or muscle spasms in my mouth/jaws, hands/fingers or feet/toes.	I have mild difficulty in swallowing, breathing, drinking or chewing food, or muscle spasms in my mouth/jaws, hands/fingers or feet/toes. This does not interfere with my activities of daily living.	I have moderate difficulty in swallowing, breathing, drinking or chewing food, or muscle spasms in my mouth/jaws, hands/fingers or feet/toes. This does not interfere with my activities of daily living.	I have moderate to severe difficulty in swallowing, breathing, drinking or chewing food, or muscle spasms in my mouth/jaws, hands/fingers or feet/toes. This interferes with my activities of daily living.	I have severe difficulty in swallowing, breathing, drinking or chewing food, or muscle spasms in my mouth/jaws, hands/fingers or feet/toes. This prevents me from doing most of my activities of daily living.
* Please indicate by placing an X or writing in the space provided below, which activity or activities have been compromised by the treatment.				
My ability to:				
☐ Button my clothes	☐ Use zippers	☐ Fasten buckles	☐ Write	☐ Sew
☐ Use a knife	☐ Put in/remove contact lenses	☐ Sleep	☐ Walk	☐ Work
☐ Use a fork	☐ Use the telephone	☐ Use the stairs	☐ Put on Jewels	☐ Tie shoelaces
☐ Use a spoon	☐ Use the remote control	☐ Use keyboards	☐ Knit	☐ Drive
☐ Swallow	☐ Use eating utensils	☐ Eat/Chew	☐ Drink	☐ Breath
☐ Open the door	☐ Use other utensils	☐ Work or do other favourite activities. Specify: _____		

Εικόνα 10. Ανάστροφη μετάφραση του PNQ-Οξαλιπλάτινη.

6.4.3 Πιλοτική εφαρμογή

Επιλέχθηκαν έξι ασθενείς για την πιλοτική εφαρμογή των ερωτηματολογίων. Πέντε από αυτούς λάμβαναν οξαλιπλατίνη και τους δόθηκε το αντίστοιχο ερωτηματολόγιο, ενώ οι υπόλοιποι κατατάχθηκαν στην κατηγορία ταξάνες, σισπλατίνη, καρβοπλατίνη. (Πίνακας 6)

Πίνακας 6. Πιλοτική εφαρμογή των ερωτηματολογίων.

Ερωτηματολόγιο	Αριθμός Ασθενών	Μ.Ο. Ηλικίας	Φύλο (Άντρες/Γυναίκες)	Μ.Ο. Χρόνου Συμπλήρωσης
Τ.Σ.Κ.	5	68,4	3/2	2,4 λεπτά
Οξαλιπλατίνη	5	69,6	2/3	2,3 λεπτά

Οι ασθενείς επιλέχθηκαν τυχαία, ανεξαρτήτως επιπέδου μόρφωσης, φύλου και ηλικίας και χρονομετρήθηκαν κατά τη συμπλήρωση των ερωτηματολογίων. Μετά το πέρας της συμπλήρωσης τους, ρωτήθηκε η γνώμη των ασθενών για τα ερωτηματολόγια και ομόφωνα απάντησαν πως πρόκειται για απλά και πλήρως κατανοητά ερωτηματολόγια, χωρίς δυσκολία στη συμπλήρωσή τους και καθόλου χρονοβόρα. Έχοντας υπόψη τα ενθαρρυντικά αποτελέσματα της πιλοτικής εφαρμογής, η γλωσσική στάθμιση κρίθηκε επιτυχής και έτοιμη προς εφαρμογή για κλινική μελέτη.

7. ΣΥΖΗΤΗΣΗ

Όπως αποδεικνύεται, η CIPN αποτελεί μια μάστιγα για τους ασθενείς καθώς όχι μόνο δεν υπάρχει κάποια συγκεκριμένη θεραπεία η οποία να μπορεί είτε να την προλάβει, είτε να την εξουδετερώσει, αλλά επίσης τόσο η διάγνωση όσο και η διαχείριση της δυσχεραίνεται περαιτέρω από την έλλειψη αξιόπιστων και τυποποιημένων μεθόδων.^[1]

Η CIPN πρόκειται για μια νόσο με υποκειμενική συμπτωματολογία, για αυτό και η διάγνωση όπως και η σταδιοποίηση της δεν είναι πάντα ξεκάθαρη, παρά την ύπαρξη διαφόρων εργαλείων για αυτό το σκοπό. Η χρήση λοιπόν διαγνωστικών μεθόδων για την εκτίμηση της, πρέπει να είναι πρακτική και άνετη τόσο για ασθενείς όσο και για θεράποντες και δεν πρέπει να απαιτεί πολύ χρόνο, ούτε κάποια επεμβατική τεχνική, όπως και πρέπει να πληροί ορισμένα κριτήρια όπως προαναφέρθηκε.

Μία τέτοια μέθοδος που βασίζεται στα παραπάνω κριτήρια και τελευταία χρησιμοποιείται όλο και περισσότερο στην κλινική πράξη, αποτελεί το ερωτηματολόγιο PNQ. Προκειμένου όμως να μπορέσει να εφαρμοστεί ένα ξένο διαγνωστικό εργαλείο στην ελληνική κλινική πράξη, είναι απαραίτητη η γλωσσική του στάθμιση ούτως ώστε να γίνεται πλήρως κατανοητό από τον πληθυσμό-στόχο.

Όταν όμως μεταφράζεται ένα τέτοιο διαγνωστικό εργαλείο από τη μητρική του γλώσσα σε μια ξένη, ελλοχεύει πάντα ο κίνδυνος να χαθεί το μήνυμα το οποίο μεταφέρει στον πληθυσμό στον οποίο στοχεύει. Για να διασφαλιστεί λοιπόν η αυθεντικότητα, ο χαρακτήρας και η διαγνωστική όπως και κλινική αξία του ερωτηματολογίου λοιπόν, πρέπει η μετάφραση και η απόδοση του στη γλώσσα στόχο να γίνει μεθοδικά με συγκεκριμένα βήματα.

Ευτυχώς, το ερωτηματολόγιο PNQ αποτελεί όπως προαναφέρθηκε –και αποδείχθηκε- ένα απλό ερωτηματολόγιο του οποίου οι απαντήσεις ήταν δυνατό να μεταφραστούν κατά λέξη. Έτσι ήταν εύκολο για την ελληνική έκδοση να μείνει κοντά στην πρωτότυπη, δίχως την ύπαρξη διττών νοημάτων, διπλών αρνητικών απαντήσεων ή διαφορές ανάμεσα στην κουλτούρα των πληθυσμών στο οποίο αναφέρονται.

Έχοντας εξασφαλίσει με τη γλωσσική στάθμιση του PNQ στα ελληνικά ένα δυνατό διαγνωστικό εργαλείο στη φαρέτρα του κλινικού ιατρού, καθίσταται δυνατή η

κατάστρωση στρατηγικών για την αντιμετώπιση του τεράστιου αυτού αλγολογικού προβλήματος που θα επιφέρει την ανακούφιση πλήθους ασθενών και θα κάνει ευκολότερο το σχεδιασμό της ογκολογικής θεραπείας τους. Τέλος, καθίσταται δυνατή και η εφαρμογή του PNQ στις κλινικές μελέτες, καθώς βρίσκεται σε εξέλιξη και η κλινική του στάθμιση από τους συγγραφείς.

8. ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

- 1) F.H.Hausheer, R.L.Schilsky, S.Bain, *et al.* *Diagnosis, management, and evaluation of chemotherapy induced peripheral neuropathy*. Semin.Oncol.2006 Feb;33(1):15-49.
- 2) *Docetaxel American Hospital Formulary Service (AHFS)*, American Society of Health-System Pharmacists (ASHP),Bethesda, MD (2002), p. 966.
- 3) *Cisplatin American Hospital Formulary Service (AHFS)*, American Society of Health-System Pharmacists (ASHP),Bethesda, MD (2002), p. 927.
- 4) P.H. Hilken, M.J. van den Bent, *Chemotherapy-induced peripheral neuropathy* J Peripher Nerv Syst, 2 (1997), pp. 350-361.
- 5) E.K. Rowinsky, V. Chaudhry, D.R. Cornblath, *et al.* *Neurotoxicity of Taxol* JNCI Monogr, 15 (1993), pp. 107-115.
- 6) R.B. Lipton, S.C. Apfel, J.P. Dutcher, *et al.* *Taxol produces a predominantly sensory neuropathy* Neurology, 39 (1989), pp. 368-373
- 7) R.B. Weiss *Miscellaneous toxicities* V.T. DeVita Jr, S. Hellman, S.A. Rosenberg (Eds.) ((ed 7)), Cancer: Principles and Practice of Oncology, vol 2,Lippincott, Philadelphia, PA (2005), pp. 2603-2607
- 8) *Paclitaxel American Hospital Formulary Service (AHFS)*, American Society of Health-System Pharmacists (ASHP),Bethesda, MD (2002), p. 1096
- 9) *Oxaliplatin American Hospital Formulary Service (AHFS)*, American Society of Health-System Pharmacists (ASHP),Bethesda, MD (2002), p. 1093
- 10) U.K.Misra, J.Kalita, P.P.Nair. *Diagnostic Aproach To Peripheral Neuropathy* Ann Indian Acad Neurol 2008 Apr-Jun; 11(2): 89-97
- 11) J.P.Lefacheur, A.Creange. *Neurophysiological testing correlates with clinical examination accordint to fiber type involvement and severity in sensory neuropathy* J Neurol Neurosurg Psychiatry 2004;75:417-422
- 12) P.Zis, P.G.Sarigiannis, D.G.Rao, C.Hewamadumma, M.Hadjivassiliou. *Chronic idiopathic axonal polyneuropathy: a systematic review* J Neurol (2016) 263: 1903-1910
- 13) P.Zis, A.Paladini, A.Piroli, P.C.McHugh, G.Varrassi, M.Hadjivassiliou. *Pain as a First Manifestation of Paraneoplastic Neuropathies: A Systematic Review and Meta-Analysis* Pain Ther (2017) 6:143-151
- 14) M.J. McKeage, T. Hsu, D. Screnci, *et al.* *Nucleolar damage correlates with neurotoxicity induced by different platinum drugs* Br J Cancer, 85 (2001), pp. 1219-1225
- 15) S.W. Thompson, L.E. Davis, M. Kornfeld, *et al.* *Cisplatin neuropathy. Clinical, electrophysiologic, morphologic, and toxicologic studies* Cancer, 54 (1984), pp. 1269-1275
- 16) R.W. Gregg, J.M. Molepo, V.J. Monpetit, *et al.* *Cisplatin neurotoxicity: the relationship between dosage, time, and platinum concentration in neurologic tissues, and morphologic evidence of toxicity* J Clin Oncol, 10 (1992), pp. 795-803

- 17) D. Screnci, H.M. Er, T.W. Hambley, et al. *Stereoselective peripheral sensory neurotoxicity of diaminocyclohexane platinum enantiomers related to ormaplatin and oxaliplatin* Br J Cancer, 76 (1997), pp. 502-510
- 18) E. Verdu, J.J. Vilches, F.J. Rodriguez, et al. *Physiological and immunohistochemical characterization of cisplatin-induced neuropathy in mice* Muscle Nerve, 22 (1999), pp. 329-340
- 19) J.S. Gill, A.J. Windebank *Cisplatin-induced apoptosis in rat root ganglion neurons is associated with attempted entry into the cell cycle* J Clin Invest, 101 (1998), pp. 2842-2850
- 20) H. Openshaw, K. Beamon, T.W. Synold, et al. *Neurophysiological study of peripheral neuropathy after high-dose paclitaxel* Clin Cancer Res, 10 (2004), pp. 461-467
- 21) P.Z. New, C.E. Jackson, D. Rinaldi, et al. *Peripheral neuropathy secondary to docetaxel (Taxotere)* Neurology, 46 (1996), pp. 108-111
- 22) S. Quasthoff, H.P. Hartung *Chemotherapy-induced peripheral neuropathy* J Neurol, 249 (2002), pp. 9-17
- 23) A.C. Peltier, J.W. Russell *Recent advances in drug-induced neuropathies* Curr Opin Neurol, 15 (2002), pp. 633-638
- 24) E.M. Hol, P.R. Bär *Cisplatin neuropathy* Neurology, 45 (1995), p. 596
- 25) L.J. Müller *Morphological and electrophysiological study of the effects of cisplatin and ORG 2766 on rat spinal ganglion neurons* Cancer Res, 50 (1990), pp. 2437-2442
- 26) Z. Sahenk, R. Barohn, P. New, et al. *Taxol neuropathy* Arch Neurol, 51 (1994), pp. 726-729
- 27) I. Barajon, M. Bersani, M. Quartu, et al. *Neuropeptides and morphological changes in cisplatin-induced dorsal root ganglion neuronopathy* Exp Neurol, 138 (1996), pp. 93-104
- 28) G. Cavaletti, E. Cavalletti, N. Oggioni, et al. *Distribution of paclitaxel within the nervous system of the rat after repeated intravenous administration* Neurotoxicology, 21 (2000), pp. 389-393
- 29) G. Cavaletti, G. Tredici, M. Braga, et al. *Experimental peripheral neuropathy induced in adult rats by repeated intraperitoneal administration of taxol* Exp Neurol, 133 (1995), pp. 64-72
- 30) G. Cavaletti, G. Tredici, P. Marmiroli, et al. *Morphometric study of the sensory neuron and peripheral nerve changes induced by chronic cisplatin (DDP) administration in rats* Acta Neuropathol (Berl), 84 (1992), pp. 364-371
- 31) J. Holmes, J. Stanko, M. Varchenko, et al. *Comparative neurotoxicity of oxaliplatin, cisplatin, and ormaplatin in a Wistar rat model* Toxicol Sci, 46 (1998), pp. 342-351
- 32) R.J. Kociba, S.D. Sleight *Acute toxicologic and pathologic effects of cis-diamminedichloroplatinum (NSC-119875) in the male rat* Cancer Chemother Rep, 55 (1971), pp. 1-8
- 33) E.B. Masurovsky, E.R. Peterson, S.M. Crain, et al. *Morphological alterations in dorsal root ganglion neurons and supporting cells of organotypic mouse spinal cord-ganglion cultures exposed to taxol* Neuroscience, 10 (1983), pp. 491-509
- 34) D. Screnci, M.J. McKeage, P. Galettis, et al. *Relationships between hydrophobicity, reactivity, accumulation and peripheral nerve toxicity of a series of platinum drugs* Br J Cancer, 82 (2000), pp. 966-972
- 35) A. Krarup-Hansen, K. Fugleholm, S. Helweg-Larsen, et al. *Examination of distal involvement in cisplatin-induced neuropathy in man. An electrophysiological and histological study with particular reference to touch receptor function* Brain, 116 (1993), pp. 1017-1041

- 36) A.A. Tulub, V.E. Stefanov *Cisplatin stops tubulin assembly into microtubules. A new insight into the mechanism of antitumor activity of platinum complexes* Int J Biol Macromol, 28 (2001), pp. 191-198
- 37) P.J. Hollenbeck *Kinesin delivers: Identifying receptors for motor proteins* J Cell Biol, 152 (2001), pp. F25-F28
- 38) S. Heins, Y.H. Song, H. Wille, et al. *Effect of MAP2, MAP2c, and tau on kinesin-dependent microtubule motility* J Cell Sci Suppl, 14 (1991), pp. 121-124
- 39) K.K. Pfister *Cytoplasmic dynein and microtubule transport in the axon: The action connection* Mol Neurobiol, 20 (1999), pp. 81-91
- 40) R. Fazio, A. Quattrini, A. Bolognesi, et al. *Docetaxel neuropathy: A distal axonopathy* Acta Neuropathol (Berl), 98 (1999), pp. 651-653
- 41) Y. Xu, J.T. Sladky, M.J. Brown *Dose-dependent expression of neuronopathy after experimental pyridoxine intoxication* Neurology, 39 (1989), pp. 1077-1083
- 42) E.R. Peterson, S.M. Crain *Nerve growth factor attenuates neurotoxic effects of Taxol on spinal cord-ganglion explants from fetal mice* Science, 217 (1982), pp. 377-379
- 43) P.H. Hilken, J. Verweij, C.J. Vecht, et al. *Clinical characteristics of severe peripheral neuropathy induced by docetaxel (Taxotere)* Ann Oncol, 8 (1997), pp. 187-190
- 44) Z. Argov, F.L. Mastaglia *Drug-induced peripheral neuropathies* Br Med J, 1 (1979), pp. 663-666
- 45) R.J. Cersosimo *Cisplatin neurotoxicity* Cancer Treat Rev, 16 (1989), pp. 195-211
- 46) D. Screnci, M.J. McKeage *Platinum neurotoxicity: Clinical profiles, experimental models and neuroprotective approaches* J Inorg Biochem, 77 (1999), pp. 105-110
- 47) V. Chaudhry, E.K. Rowinsky, S.E. Sartorius, et al. *Peripheral neuropathy from taxol and cisplatin combination chemotherapy: clinical and electrophysiological studies* Ann Neurol, 35 (1994), pp. 304-311
- 48) M. Corbo, C. Balmaceda *Peripheral neuropathy in cancer patients* Cancer Invest, 19 (2001), pp. 369-382
- 49) G. Cavaletti, D. Fabbrica, C. Minoia, et al. *Carboplatin toxic effects on the peripheral nervous system of the rat* Ann Oncol, 9 (1998), pp. 443-447
- 50) J.W. Russell, A.J. Windebank, M.A. McNiven, et al. *Effect of cisplatin and ACTH4-9 on neural transport in cisplatin induced neurotoxicity* Brain Res, 676 (1995), pp. 258-267
- 51) V. Mandys, M. Viale, J. Vrana, et al. *Neurotoxic effect of cisplatin and the cisplatin-procaine complex DPR studied in organotypic cultures of chick embryonic dorsal root ganglia* Anticancer Drugs, 9 (1998), pp. 659-663
- 52) A.A. Geldof *Nerve-growth-factor-dependent neurite outgrowth assay; a research model for chemotherapy-induced neuropathy* J Cancer Res Clin Oncol, 121 (1995), pp. 657-660
- 53) K. Jirsova, V. Mandys *Differences in the inhibition of neuritic outgrowth in organotypic cultures of rat foetal dorsal root ganglia treated with cisplatin and carboplatin: A comparative study* Folia Histochem Cytobiol, 35 (1997), pp. 215-219
- 54) P.N. Konings, W.K. Makink, A.M. van Delft, et al. *Reversal by NGF of cytostatic drug-induced reduction of neurite outgrowth in rat dorsal root ganglia in vitro* Brain Res, 640 (1994), pp. 195-204
- 55) P.N. Konings, R.L. Philipsen, J.H. van den Broek, et al. *Morphometric analysis of cisplatin-induced neurite outgrowth in N1E-115 neuroblastoma cells* Neurosci Lett, 178 (1994), pp. 115-118

- 56) V. Peyrot, C. Briand, A. Crevat, *et al.* Action of hydrolyzed cisplatin and some analogs on microtubule protein polymerization in vitro *Cancer Treat Rep*, 67 (1983), pp. 641-646
- 57) V. Peyrot, C. Briand, R. Momburg, *et al.* In vitro mechanism study of microtubule assembly inhibition by cis-dichlorodiammine-platinum(II) *Biochem Pharmacol*, 35 (1986), pp. 371-375
- 58) L.S. Goldstein, Z. Yang *Microtubule-based transport systems in neurons: The roles of kinesins and dyneins Annu Rev Neurosci*, 23 (2000), pp. 39-71
- 59) R.M. Tankanow *Docetaxel: A taxoid for the treatment of metastatic breast cancer Am J Health Syst Pharm*, 55 (1998), pp. 1777-1791
- 60) T. Berger, R. Malayeri, A. Doppelbauer, *et al.* Neurological monitoring of neurotoxicity induced by paclitaxel/cisplatin chemotherapy *Eur J Cancer*, 33 (1997), pp. 1393-1399
- 61) A. du Bois, M. Schlaich, H.J. Luck, *et al.* Evaluation of neurotoxicity induced by paclitaxel second-line chemotherapy *Support Care Cancer*, 7 (1999), pp. 354-361
- 62) V. Chaudhry, M. Chaudhry, T.O. Crawford, *et al.* Toxic neuropathy in patients with pre-existing neuropathy *Neurology*, 60 (2003), pp. 337-340
- 63) E.K. Rowinsky, L.A. Cazenave, R.C. Donehower *Taxol: A novel investigational antimicrotubule agent J Natl Cancer Inst*, 82 (1990), pp. 1247-1259
- 64) N. Katsumata *Docetaxel: An alternative taxane in ovarian cancer Br J Cancer*, 89 (suppl 3) (2003), pp. S9-S15
- 65) J.E. Mollman, D.J. Glover, W.M. Hogan, *et al.* Cisplatin neuropathy. Risk factors, prognosis, and protection by WR-2721 *Cancer*, 61 (1988), pp. 2192-2195
- 66) P. Anastasia, J.W. Hay *Chemotherapy-induced neuropathy: Results of an oncology nurse survey Proc Am Soc Clin Oncol*, 21 (2002), p. 200b (abstr 2618)
- 67) G. Cavaletti, G. Bogliun, V. Crespi, *et al.* Neurotoxicity and ototoxicity of cisplatin plus paclitaxel in comparison to cisplatin plus cyclophosphamide in patients with epithelial ovarian cancer *J Clin Oncol*, 15 (1997), pp. 199-206
- 68) G. Cavaletti, G. Bogliun, L. Marzorati, *et al.* Peripheral neurotoxicity of Taxol in patients previously treated with cisplatin *Cancer*, 75 (1995), pp. 1141-1150
- 69) P.A. Forsyth, C. Balmaceda, K. Peterson, *et al.* Prospective study of paclitaxel-induced peripheral neuropathy with quantitative sensory testing *J Neurooncol*, 35 (1997), pp. 47-53
- 70) J.M. van Gerven, J.W. Moll, M.J. van den Bent, *et al.* Paclitaxel (Taxol) induces cumulative mild neurotoxicity *Eur J Cancer*, 30A (1994), pp. 1074-1077
- 71) E.K. Rowinsky, E.A. Eisenhauer, V. Chaudhry, *et al.* Clinical toxicities encountered with paclitaxel (Taxol) *Semin Oncol*, 20 (suppl 3) (1993), pp. 1-15
- 72) Y. Ostchega, M. Donohoe, N. Fox *High dose cisplatin-related peripheral neuropathy Cancer Nurs*, 11 (1988), pp. 23-32
- 73) H.H. Schaumburg, P.S. Spencer *Toxic neuropathies Neurology*, 29 (1979), pp. 429-431
- 74) *Paraplatin*, Bristol-Meyers Squibb Company, Princeton, NJ (2004)
- 75) A. du Bois, H.J. Luck, W. Meier, *et al.* Carboplatin/paclitaxel versus cisplatin/paclitaxel as first-line chemotherapy in advanced ovarian cancer: An interim analysis of a randomized phase III trial of the Arbeitsgemeinschaft Gynakologische Onkologie Ovarian Cancer Study Group *Semin Oncol*, 24 (suppl 15) (1997), pp. S15-44-S15-52
- 76) R.F. Ozols, B.N. Bundy, B.E. Greer, *et al.* Phase III trial of carboplatin and paclitaxel compared with cisplatin and paclitaxel in patients with optimally resected stage III ovarian cancer: a Gynecologic Oncology Group study *J Clin Oncol*, 21 (2003), pp. 3194-3200

- 77) V.Brozou, A.Vadalouka, P.Zis. *Pain in Platin-Induced Neuropathies: A Systematic Review and Meta-Analysis*. Pain Ther (2018) 7:105-119
- 78) M.Mucke, H.Cuhls, L.Radbruch, R.Baron, C.Maier, T.Tolle et al. *Quantitative sensory testing (QST)*. English Version. Schmerz 2016 Jan 29.
- 79) D.R. Cornblath, V. Chaudhry, K. Carter, et al. *Total neuropathy score: Validation and reliability study* Neurology, 53 (1999), pp. 1660-1664
- 80) D. Screnci, M.J. McKeage *Platinum neurotoxicity: Clinical profiles, experimental models and neuroprotective approaches* J Inorg Biochem, 77 (1999), pp. 105-110
- 81) P.M. Petersen, S.W. Hansen *The course of long-term toxicity in patients treated with cisplatin-based chemotherapy for non-seminomatous germ-cell cancer* Ann Oncol, 10 (1999), pp. 1475-1483
- 82) *Eloxatin*, Sanofi-Synthelabo Inc, New York, NY (2002)
- 83) *Thalomid [revised package insert]*, Calgene Corp, Warren, NJ (1998)
- 84) F. Hausheer, H. Kochat, A. Zhao, et al. *BNP7787: A novel neuroprotective agent in taxane and platinum regimens does not interfere with chemotherapeutic effects* Proc Am Assoc Cancer Res, 42 (2001), p. 370 (abstr 1990)
- 85) F. Hausheer, H. Kochat, D. Reddy, et al. *BNP7787: A Novel chemoprotecting agent for platinum and taxane toxicity* Proc Am Assoc Cancer Res, 41 (2000), pp. 769-770 (abstr 4890)
- 86) *Platinol-AQ*, Bristol-Meyers Squibb Co, Princeton, NJ (1999)
- 87) *Taxol*, Bristol-Meyers Squibb Co, Princeton, NJ (2003)
- 88) *Taxotere*, Aventis Pharmaceuticals, Inc, Bridgewater, NY (2005)
- 89) *Vincristine sulfate injection [package insert]*, GensiaSicor Pharmaceuticals, Irvine, CA (1999)
- 90) *Velcade*, Millennium Pharmaceuticals, Inc, Cambridge, MA (2005)
- 91) C. Wasserheit, A. Frazzin, R. Oratz, et al. *Phase II trial of paclitaxel and cisplatin in women with advanced breast cancer: Active regimen with limiting neurotoxicity* J Clin Oncol, 14 (1996), pp. 1993-1999
- 92) R. Rosell, U. Gatzemeier, D.C. Betticher, et al. *Phase III randomised trial comparing paclitaxel/carboplatin with paclitaxel/cisplatin in patients with advanced non-small-cell lung cancer: A cooperative multinational trial* Ann Oncol, 13 (2002), pp. 1539-1549
- 93) E. Connelly, M. Markman, A. Kennedy, et al. *Paclitaxel delivered as a 3-hr infusion with cisplatin in patients with gynecologic cancers: Unexpected incidence of neurotoxicity* Gynecol Oncol, 62 (1996), pp. 166-168
- 94) F.L. Wul, C. Brites, S. Quevedo, et al. *Difference in the evaluation of symptoms between patients and their doctors in an oncologic hospital* Proc Am Soc Clin Oncol, 21 (2002), p. 264b (abstr 2874)
- 95) P. Hopwood, R.J. Stephens, D. Machin *Approaches to the analysis of quality of life data: experiences gained from a Medical Research Council Lung Cancer Working Party Palliative Chemotherapy Trial* Qual Life Res, 3 (1994), pp. 339-352
- 96) M.L. Slevin, H. Plant, D. Lynch, et al. *Who should measure quality of life, the doctor or the patient?* Br J Cancer, 57 (1988), pp. 109-112
- 97) C.G. Varricchio, E. Bass, P. Novotny, et al. *Common toxicity criteria versus symptom specific measures: How congruent are the data?* Proc Am Soc Clin Oncol, 21 (2002), p. 270b (abstr 2897)

- 98) C. Savage, J. Pater, D. Tu, et al. *He said/she said: How well do common toxicity criteria and quality of life agree on patient symptoms?* Proc Am Soc Clin Oncol (2002)(abstr 1540)
- 99) R.J. Stephens, P. Hopwood, D.J. Girling, et al. *Randomized trials with quality of life end points: Are doctors' ratings of patients' physical symptoms interchangeable with patients' self-ratings?* Qual Life Res, 6 (1997), pp. 225-236
- 100) K. Shimozuma, Y. Ohashi, A. Takeuchi, et al. *Validation of the patient neurotoxicity questionnaire (PNQ) during taxane chemotherapy in a phase III randomized trial of breast cancer: N-SAS BC 02* San Antonio Breast Cancer Symposium (2004) San Antonio, TX, December (abstr 6037)
- 101) A.D. Seidman, D. Berry, C. Cirrincione, et al. *CALGB 9840: Phase III study of weekly paclitaxel via 1-hour (h) infusion versus standard 3h infusion every third week in the treatment of metastatic breast cancer, with trastuzumab for HER2 positive MBC and randomized for T in HER2 normal MBC* Proc Am Soc Clin Oncol, 22 (2004), p. 6s (abstr 512)
- 102) Sikov, W. Akerley, R. Strenger, et al. *Weekly high-dose paclitaxel demonstrates significant activity in advanced breast cancer* Proc Am Soc Clin Oncol, 17 (1998), p. 112a(abstr 432)
- 103) A.D. Seidman, C.A. Hudis, J. Albanel, et al. *Dose-dense therapy with weekly 1-hour paclitaxel infusions in the treatment of metastatic breast cancer* J Clin Oncol, 16 (1998), pp. 3353-3361
- 104) E.A. Perez, C.L. Voegel, D.H. Irwin, et al. *Multicenter phase II trial of weekly paclitaxel in women with metastatic breast cancer* J Clin Oncol, 19 (2001), pp. 4216-4223
- 105) G. Fountzilas, D. Tsavdaridis, A. Kalogera-Fountzila, et al. *Weekly paclitaxel as first-line chemotherapy and trastuzumab in patients with advanced breast cancer; a Hellenic Cooperative Oncology Group phase II study* Ann Oncol, 12 (2001), pp. 1545-1551
- 106) H.J. Burstein, J. Manola, J. Younger, et al. *Docetaxel administered on a weekly basis for metastatic breast cancer* J Clin Oncol, 18 (2000), pp. 1212-1219
- 107) W. Akerley, J.E. Herndon, M.J. Egorin, et al. *CALGB 9731: Phase II trial of weekly paclitaxel for advanced non-small cell lung cancer (NSCLC)* Proc Am Soc Clin Oncol, 18 (1999), p. 462a (abstr 1783)
- 108) W. Akerley, J.E. Herndon, M.J. Egorin, et al. *Weekly, high-dose paclitaxel in advanced lung cancer carcinoma: A phase II study with pharmacokinetics by the Cancer and Leukemia Group B (CALGB)* Cancer, 97 (2003), pp. 2480-2486
- 109) W. Akerley, M. Glantz, H. Choy, et al. *Phase I trial of weekly paclitaxel in advanced lung cancer* J Clin Oncol, 16 (1998), pp. 153-158
- 110) W. Akerley III *Paclitaxel in advanced non-small cell lung cancer: An alternative high-dose weekly schedule* Chest, 117 (suppl 1) (2000), pp. 152S-155S
- 111) P. Fidas, J.G. Supko, R. Martins, et al. *A phase II study of weekly paclitaxel in elderly patients with advanced non-small cell lung cancer* Clin Cancer Res, 7 (2001), pp. 3942-3949
- 112) U. Klaassen, H. Wilke, D. Strumberg, et al. *Phase I study with a weekly 1 h infusion of paclitaxel in heavily pretreated patients with metastatic breast and ovarian cancer* Eur J Cancer, 32A (1996), pp. 547-549
- 113) M. Fornier, A.D. Seidman, F.J. Esteva, et al. *Weekly (W) herceptin (H) + 1 hour taxol (T): phase II study in HER2 overexpressing (H2+) and non-overexpressing (H2-) metastatic breast cancer (MBC)* Proc Am Soc Clin Oncol (1999) (abstr 482)

- 114) A.D. Seidman, M.N. Fornier, F.J. Esteva, et al. *Weekly trastuzumab and paclitaxel therapy for metastatic breast cancer with analysis of efficacy by HER2 immunophenotype and gene amplification* J Clin Oncol, 19 (2001), pp. 2587-2595
- 115) S. Breier, C. Lebedinsky, L. Pelayes, et al. *Phase I/II weekly paclitaxel (P) 80 mg/m² in pretreated patients (pts) with breast (BC) and ovarian cancer* Proc Am Soc Clin Oncol, 16 (1997), p. 163a (abstr 568)
- 116) L. Chang, L. Hui, R. Boros, et al. *Phase I study of weekly one-hour paclitaxel treatment in advanced malignant diseases* Proc Am Soc Clin Oncol, 16 (1997), p. 232a (abstr 817)
- 117) *Cisplatin Physician's Desk Reference*, Thompson PDR, Montvale, NJ (2003), p. 859
- 118) Y. Becouarn, M. Ychou, M. Ducreux, et al. *Phase II trial of oxaliplatin as first-line chemotherapy in metastatic colorectal cancer patients. Digestive Group of French Federation of Cancer Centers* J Clin Oncol, 16 (1998), pp. 2739-2744
- 119) A. Grothey. *Oxaliplatin-safety profile: Neurotoxicity* Semin Oncol, 30 (suppl 15) (2003), pp. 5-13
- 120) V. Gilles-Amar, M.L. Garcia, A. Seville, et al. *Evolution of severe sensory neuropathy with oxaliplatin combined to the bimonthly 48h leucovorin (LV) and 5-fluorouracil (5FU) regimens (FOLFOX) in metastatic colorectal cancer* Proc Am Soc Clin Oncol, 18 (1999) (abstr 944)
- 121) F. Maindrault-Goebel, C. Louvet, T. Andre, et al. *Oxaliplatin added to the simplified bimonthly leucovorin and 5-Fluorouracil regimen as second-line therapy for metastatic colorectal cancer (FOLFOX6)* Eur J Cancer, 35 (1999), pp. 1338-1342
- 122) J. Cassidy, J.L. Misset *Oxaliplatin-related side effects: Characteristics and management* Semin Oncol, 29 (suppl 15) (2002), pp. 11-20
- 123) J.P. Armand, V. Boige, E. Raymond, et al. *Oxaliplatin in colorectal cancer: An overview* Semin Oncol, 27 (suppl 10) (2000), pp. 96-104
- 124) E. Cvitkovic, M. Bekradda *Oxaliplatin: A new therapeutic option in colorectal cancer* Semin Oncol, 26 (1999), pp. 647-662
- 125) A. de Gramont, M. Figuer, M. Seymour, et al. *Leucovorin and fluorouracil with or without oxaliplatin as first-line treatment in advanced colorectal cancer* J Clin Oncol, 18 (2000), pp. 2938-2947
- 126) A. Falcone, G. Masi, G. Allegrini, et al. *Biweekly chemotherapy with oxaliplatin, irinotecan, infusional fluorouracil, and leucovorin: A pilot study in patients with metastatic colorectal cancer* J Clin Oncol, 20 (2002), pp. 4006-4014
- 127) E. Gamelin, L. Gamelin, L. Bossi, et al. *Clinical aspects and molecular basis of oxaliplatin neurotoxicity: Current management and development of preventive measures* Semin Oncol, 29 (suppl 15) (2002), pp. 21-33
- 128) S. Giacchetti, B. Perpoint, R. Zidani *Phase III multicenter randomized trial of oxaliplatin added to chronomodulated fluorouracil-leucovorin as first-line treatment of metastatic colorectal cancer* J Clin Oncol, 18 (2000), pp. 136-147
- 129) V. Gilles-Amar, M.L. Garcia, A. Seville *Evolution of severe sensory neuropathy with oxaliplatin combined to the bimonthly 48h leucovorin and 5-fluorouracil regimens with metastatic colorectal cancer* Proc Am Soc Clin Oncol, 18 (1999), p. 246a (abstr 944)
- 130) F. Maindrault-Goebel, A. de Gramont, C. Louvet, et al. *High-dose intensity oxaliplatin added to the simplified bimonthly leucovorin and 5-fluorouracil regimen as second-line therapy for metastatic colorectal cancer (FOLFOX 7)* Eur J Cancer, 37 (2001), pp. 1000-1005

- 131) F. Maindrault-Goebel, A. de Gramont, C. Louvet, *et al.* *Bi-monthly oxaliplatin with leucovorin and 5-fluorouracil in pretreated metastatic colorectal cancer (FOLFOX6)* Proc Am Soc Clin Oncol, 17 (1998), p. 273a (abstr 1049)
- 132) F. Maindrault-Goebel, A. de Gramont, C. Louvet, *et al.*, *Oncology Multidisciplinary Research Group (GERCOR) Evaluation of oxaliplatin dose intensity in bimonthly leucovorin and 48-hour 5-fluorouracil continuous infusion regimens (FOLFOX) in pretreated metastatic colorectal cancer* Ann Oncol, 11 (2000), pp. 1477-1483
- 133) M. Jin, Q. Chen, F.Q. Cheng, *et al.* *Oxaliplatin (OXA) in combination with LV5FU2 in Chinese patients with advanced gastric cancer (AGC)* Proc Am Soc Clin Oncol, 21 (2002), p. 140a (abstr 558)
- 134) A. Ravaioli, M. Marangolo, E. Pasquini, *et al.* *Bolus fluorouracil and leucovorin with oxaliplatin as first-line treatment in metastatic colorectal cancer* J Clin Oncol, 20 (2002), pp. 2545-2550
- 135) H.J. Schmoll *The role of oxaliplatin in the treatment of advanced metastatic colorectal cancer: Prospects and future directions* Semin Oncol, 29 (suppl 15) (2002), pp. 34-39
- 136) C. Topham, R. Adam *Oncosurgery: a new reality in metastatic colorectal carcinoma* Semin Oncol, 29 (suppl 15) (2002), pp. 3-10
- 137) *Oxaliplatin Physician's Desk Reference*, Thompson PDR, Montvale, NJ (2003), p. 2999
- 138) A. Grothey, H.J. Schmoll *New chemotherapy approaches in colorectal cancer* Curr Opin Oncol, 13 (2001), pp. 275-286
- 139) C. Louvet, T. Andre, J.M. Tigaud, *et al.* *Phase II study of oxaliplatin, fluorouracil, and folinic acid in locally advanced or metastatic gastric cancer patients* J Clin Oncol, 20 (2002), pp. 4543-4548
- 140) *Paclitaxel Drug Package Insert*, Bristol-Myers Squibb, Princeton, NJ (2003) March
- 141) E.K. Rowinsky, R.C. Donehower *Paclitaxel (Taxol)* N Engl J Med, 332 (1995), pp. 1004-1014
- 142) W. Sikov, W. Akerley, R. Strenger, *et al.* *Weekly high-dose paclitaxel demonstrates significant activity in advanced breast cancer* Proc Am Soc Clin Oncol, 17 (1998), p. 112 (abstr 432)
- 143) S. Mielke, K. Mross, T.A. Gerds, *et al.* *Comparative neurotoxicity of weekly non-break paclitaxel infusions over 1 versus 3 h* Anticancer Drugs, 14 (2003), pp. 785-792
- 144) G. Cavaletti, G. Bogliun, L. Marzorati, *et al.* *Grading of chemotherapy-induced peripheral neurotoxicity using the Total Neuropathy Scale* Neurology, 61 (2003), pp. 1297-1300
- 145) *Abraxane*, American Pharmaceutical Partners, Inc, Schaumburg, IL (2005)
- 146) K.M. Skubitz, C.F. Verschraegen, A. Daud, *et al.* *A phase I study of paclitaxel poliglumex (PPX) in combination with cisplatin (CIS) for patients (pts) with advanced cancer* J Clin Oncol, 23 (suppl 1) (2005), p. 157s (abstr 2089)
- 147) A.J. ten Tije, J. Verweij, W.J. Loos, *et al.* *Pharmacological effects of formulation vehicles: Implications for cancer chemotherapy* Clin Pharmacokinet, 42 (2003), pp. 665-685
- 148) A. Henningsson, M.O. Karlsson, L. Vigano, *et al.* *Mechanism-based pharmacokinetic model for paclitaxel* J Clin Oncol, 19 (2001), pp. 4065-4073
- 149) A. Henningsson, A. Sparreboom, M. Sandstrom, *et al.* *Population pharmacokinetic modelling of unbound and total plasma concentrations of paclitaxel in cancer patients* Eur J Cancer, 39 (2003), pp. 1105-1114

- 150) A. Sparreboom, L. van Zuylen, E. Brouwer, *et al.* *Cremophor EL-mediated alteration of paclitaxel distribution in human blood: Clinical pharmacokinetic implications* Cancer Res, 59 (1999), pp. 1454-1457
- 151) A. Sparreboom, W.J. Loos, J. Verweij, *et al.* *Quantitation of Cremophor EL in human plasma samples using a colorimetric dye-binding microassay* Anal Biochem, 255 (1998), pp. 171-175
- 152) J.S. MacNeil *ABI 007* Drugs Res Dev, 5 (2004), pp. 155-159
- 153) P.A. Vasey *Survival and longer-term toxicity results of the SCOTROC study: Docetaxel-carboplatin (DC) vs. paclitaxel-carboplatin (PC) in epithelial ovarian cancer (EOC)* Proc Am Soc Clin Oncol, 21 (2002), p. 202a (abstr 804)
- 154) J.P. Guastalla 3rd, V. Dieras *The taxanes: Toxicity and quality of life considerations in advanced ovarian cancer* Br J Cancer, 89 (suppl 3) (2003), pp. S16-S22
- 155) P.A. Vasey *Role of docetaxel in the treatment of newly diagnosed advanced ovarian cancer* J Clin Oncol, 21 (suppl) (2003), pp. 136-144
- 156) J.H. Schiller, D. Harrington, C.P. Belani, *et al.* *Comparison of four chemotherapy regimens for advanced non-small-cell lung cancer* N Engl J Med, 346 (2002), pp. 92-98
- 157) A.D. Trobaugh-Lotrario, A.A. Smith, L.F. Odom *Vincristine neurotoxicity in the presence of hereditary neuropathy* Med Pediatr Oncol, 40 (2003), pp. 39-43
- 158) *Vinorelbine Tartrate* Package Insert, Gensia Sicor Pharmaceuticals, Inc, Irvine, CA (2002)
- 159) P. Tosi, E. Zamagni, C. Cellini, *et al.* *Neurological toxicity of long-term (> 1 yr) thalidomide therapy in patients with multiple myeloma* Eur J Haematol, 74 (2005), pp. 212-216
- 160) M. Offidani, L. Corvatti, M. Marconi, *et al.* *Common and rare side-effects of low-dose thalidomide in multiple myeloma: focus on the dose-minimizing peripheral neuropathy* Eur J Haematol, 72 (2004), pp. 403-409
- 161) *Cytarabine* American Hospital Formulary Service (AHFS), American Society of Health-System Pharmacists (ASHP), Bethesda, MD (2002), p. 965
- 162) W.L. Osborne, T.L. Holyoake, I.G. McQuaker, *et al.* *Fatal peripheral neuropathy following FLA chemotherapy* Clin Lab Haematol, 26 (2004), pp. 295-296
- 163) *Etoposide* American Hospital Formulary Service (AHFS), American Society of Health-System Pharmacists (ASHP), Bethesda, MD (2002), p. 1001
- 164) *Roferon* Drug Package Insert, Hoffman-LaRoche, Nutley, NJ (2003) September
- 165) T.J. Postma, J.J. Heimans, M.J. Muller, *et al.* *Pitfalls in grading severity of chemotherapy-induced peripheral neuropathy* Ann Oncol, 9 (1998), pp. 739-744
- 166) *Guidance for the Industry Providing Evidence of Effectiveness for Human Drug and Biology Products*, FDA, US Department of Health and Human Services, Washington, DC (1998)
- 167) *Guidance for the Industry E9 Statistical Principles for Clinical Trials*, FDA, US Department of Health and Human Services, Washington, DC (1998)
- 168) *United States Code of Federal Regulations*, Title 21, Part 314
- 169) N.K. Leidy, D.A. Revicki, B. Geneste *Recommendations for evaluating the validity of quality of life claims for labeling and promotion* Value Health, 2 (1999), pp. 113-127
- 170) O. Chassany, P. Sagnier, P. Marquis, *et al.* *Patient-reported outcomes: The example of health related quality of life a European guidance document for the improved integration of health*

- related quality of life assessment in the drug regulatory process* Drug Inf J, 36 (2002), pp. 209-238
- 171) K.N. Lohr, N.K. Aaronson, J. Alonso, *et al.* *Evaluating quality-of-life and health status instruments: Development of scientific review criteria* Clin Ther, 18 (1996), pp. 979-992
 - 172) B.S. Galer, M.P. Jensen *Development and preliminary validation of a pain measure specific to neuropathic pain: The neuropathic pain scale* Neurology, 48 (1997), pp. 332-338
 - 173) E. Au, C.L. Loprinzi, M. Dhodapkar, *et al.* *Regular use of a verbal pain scale improves the understanding of oncology inpatient pain intensity* J Clin Oncol, 12 (1994), pp. 2751-2755
 - 174) A.L. Dellon *The vibrometer* Plast Reconstr Surg, 71 (1983), pp. 427-431
 - 175) M.E. Shy, E.M. Frohman, Y.T. So, *et al.* *Quantitative sensory testing: Report of the Therapeutics and Technology Assessment Subcommittee of the American Academy of Neurology* Neurology, 60 (2003), pp. 898-904
 - 176) A. Elderson, R. Gerritsen van der Hoop, W. Haanstra, *et al.* *Vibration perception and thermoperception as quantitative measurements in the monitoring of cisplatin induced neurotoxicity* J Neurol Sci, 93 (1989), pp. 167-174
 - 177) N. Kamon *Quantitative measurement of vibratory perception threshold using a new vibrometer TM-31A* J Occup Med, 36 (1994), pp. 989-996
 - 178) F. Oshita, N. Saijo, T. Shinkai, *et al.* *Correlation between total dose of cisplatin and vibratory perception threshold in chemotherapy induced neuropathy of cancer patients* Cancer J, 5 (1992), pp. 165-169 \
 - 179) K. Mayerhofer, B. Bodner-Adler, K. Bodner, *et al.* *Paclitaxel/carboplatin as first-line chemotherapy in advanced ovarian cancer: Efficacy and adverse effects with special consideration of peripheral neurotoxicity* Anticancer Res, 20 (2000), pp. 4047-4050
 - 180) S.C. Apfel, J.A. Kessler, B.T. Adornato, *et al.*, NGF Study Group *Recombinant human nerve growth factor in the treatment of diabetic polyneuropathy* Neurology, 51 (1998), pp. 695-702
 - 181) R.W. Van Deursen, M.M. Sanchez, J.A. Derr, *et al.* *Vibration perception threshold testing in patients with diabetic neuropathy: Ceiling effects and reliability* Diabet Med, 18 (2001), pp. 469-475
 - 182) S. Tunis, J. Shuren, M.J. Fernandez *Medicare coverage Policy ~NCDs, electrodiagnostic sensory nerve conduction threshold (2002)* Administrative File CAG-00106N
 - 183) E. Calhoun, D. Fishman, P. Roland, *et al.* *Validity and selective sensitivity of the FACT/GOG-Ntx* Proc Am Soc Clin Oncol, 19 (2000), p. 446a (abstr 1751)
 - 184) E.A. Calhoun, E.E. Welshman, C.H. Chang, *et al.* *Psychometric evaluation of the functional assessment of cancer therapy/gynecologic oncology group-neurotoxicity (Fact/GOG-Ntx) questionnaire for patients receiving systemic chemotherapy* Int J Gynecol Cancer, 13 (2003), pp. 741-748
 - 185) D. Cella, A. Peterman, S. Hudgens, *et al.* *Measuring the side effects of taxane therapy in oncology: The Functional Assessment of Cancer Therapy-Taxane (FACT-taxane)* Cancer, 98 (2003), pp. 822-831
 - 186) A.M. Epstein, J.A. Hall, J. Tognetti, *et al.* *Using proxies to evaluate quality of life. Can they provide valid information about patients' health status and satisfaction with medical care?* Med Care, 27 (suppl) (1989), pp. S91-S98

- 187) S.A. Grossman, V.R. Sheidler, K. Swedeen, *et al.* *Correlation of patient and caregiver ratings of cancer pain* J Pain Symptom Manage, 6 (1991), pp. 53-57
- 188) E.A. Calhoun, D.A. Fishman, P.Y. Roland, *et al.* *Total cost of chemotherapy-induced hematologic and neurologic toxicity* Proc Am Soc Clin Oncol, 18a (1999), p. 1606 (abstr 886)
- 189) R.V. Seventer, C.Vos, W.Meerding, *et al.* *Linguistic validation of the DN4 for use in international studies.* Eur Jour Pain 14 (2010) 58-63
- 190) D.Wild, A. Grove, M.Martin, *et al.* *ISPOR task force for translation and cultural adaptation principles of good practice for the translation and cultural adaptation process for patient-reported outcomes (PRO) measures: report of the ISPOR task force for translation and cultural adaptation.* Val Health 2005;8(2):94-104
- 191) C.Acquadro, K.Conway, C.Giroudet, *et al.* *Linguistic validation manual for patientreported outcomes (PRO) instruments.* Lyon: Mapi Research Institute;2004.p.15-7