

# Nežádoucí účinky chemoterapie

Veronika Novotná, Denisa Pohanková, Igor Sirák, Jiří Petera

Klinika onkologie a radioterapie, FN Hradec Králové

**Východiska:** Chemoterapie (CHT) je důležitou modalitou využívanou v léčbě nádorových onemocnění. V užším smyslu se pod pojmem chemoterapie rozumí léčba cytostatiky. Tato léčba je spojena s množstvím nežádoucích účinků (NÚ), které jsme v současnosti více či méně schopni ovlivňovat a předcházet jim. Mezi nejčastější NÚ patří únava, nauzea a zvracení, vypadávání vlasů, průjem a zácpa, změny v krevním obrazu jako anémie, neutropenie, trombocytopenie a s tím související infekce, horečka nebo krvácení. Mnoho vedlejších účinků chemoterapie se vyskytuje u pacientů jeden až několik dní po podání chemoterapie, pacienti jsou často již v domácím prostředí. Pacienti a jejich rodiny by měli být informováni o tom, jaké vedlejší účinky je u jednotlivých druhů chemoterapie možné očekávat a měli by mít základní informace o způsobu možnosti zvládnutí těchto nežádoucích obtíží. Velmi důležitá je také pro pacienta informace o tom, v jakých případech je vhodnější vyhledat lékařskou péči a kam se obrátit pro pomoc, když si není jistý, jak vzniklý zdravotní problém řešit. Proto je potřeba pacienty seznamovat s možnými nežádoucími účinky a možnostmi jejich terapie a prevence už v ambulanci před podáním samotné chemoterapie.

**Cíl:** V přehledovém článku jsou přiblíženy nežádoucí účinky chemoterapie, jejich zvládnutí a případná profylaxe.

**Závěr:** V dnešní době je velmi důležitá nejen samotná léčba nádorového onemocnění, ale také kvalita života pacienta, který se s daným onemocněním léčí. Proto je nezbytné věnovat adekvátní péči také nežádoucím účinkům, které se při samotné léčbě mohou objevovat, stejně jako nezapomínat a využívat profylaxi, která je neméně důležitou součástí péče o pacienty.

**Klíčová slova:** nežádoucí účinky, profylaxe, chemoterapie.

## Adverse effect of chemotherapy

**Background:** Chemotherapy is an important modality used in treating cancer diseases. Strictly speaking, the term chemotherapy refers to treatment with cytostatic drugs. This treatment is associated with a number of adverse effects that, more or less, can currently be managed and prevented. The most common adverse effects include fatigue, nausea and vomiting, hair loss, diarrhoea and constipation, blood count alterations such as anaemia, neutropenia, thrombocytopenia and associated infections, fever, or bleeding. Many side effects of chemotherapy occur in patients within one or several days of chemotherapy administration, after patients have returned home. Patients and their families should be informed on what side effects can be expected with particular types of chemotherapy, and should obtain basic information on how to manage these adverse effects. Of major importance for patients is the information on when they should seek medical attention and where to turn for help when not certain how to manage a health problem that has occurred. Therefore, it is necessary to acquaint patients with possible adverse effects and the ways of treating and preventing them already in the office prior to chemotherapy administration.

**Purpose:** The review article discusses chemotherapy adverse effects, their management and possible prophylaxis.

**Conclusion:** Nowadays, not only the treatment of cancer disease itself, but also the quality of life of the patient treated for the disease are both very important. Hence, adequate attention has to be paid to adverse effects that may occur as a result of treatment, as well as to the use of prophylaxis that is an equally important part of patient care.

**Key words:** adverse effects, prophylaxis, chemotherapy.

KORESPONDENČNÍ ADRESA AUTORA:

MUDr. Veronika Novotná, veronika.novotna@fnhk.cz

Klinika onkologie a radioterapie, FN Hradec Králové, Sokolská 581, 500 05 Hradec Králové

Cit. zkr: Onkologie 2020; 14(Suppl. C): 13–17

Článek přijat redakcí: 10. 1. 2020

Článek přijat k publikaci: 3. 2. 2020

## Nauzea a zvracení

Nauzea a zvracení jsou jedním z nejvíce obávaných vedlejších účinků chemoterapie (CHT), který může ovlivnit kvalitu života a také výsledky podávané terapie. Velmi důležitá je zde role premedikace jako profylaxe vývoje těchto obtíží (1, 2). V závislosti na emetogenním potenciálu podávané CHT jsou jednotlivé druhy CHT rozděleny do 4 skupin: CHT s vysokým emetogenním potenciálem (bez profylaktického podání antiemetik vyvolá zvracení u více než 90 % pacientů), dále CHT se středním potenciálem vzniku zvracení (30–90 % riziko zvracení bez preventivního užití antiemetik), nízkorizikové (10–30 %) a CHT s minimálním rizikem zvracení (3, 4, 5).

Nauzeu a zvracení můžeme rozdělit do několika základních skupin: akutní zvracení, které se objevuje do 24 hodin od podání CHT, dále zvracení s opožděným začátkem, kdy zvracení a nevolnost přichází po 24 hodinách od CHT. Další skupinou je tzv. anticipační zvracení, které je naučenou odpovědí na léčbu cytostatiky, k projevům nevolnosti a zvracení dochází již před podáním vlastní CHT, výskyt tohoto druhu zvracení je podmíněn předcházející zkušeností, tj. již dřívějším zvracením po podání cytostatické léčby. Svá specifika má i tzv. průlomové zvracení, které vzniká i při optimální antiemetické terapii (6, 7, 8).

V současnosti máme na výběr z rozsáhlé škály možných antiemetických léčiv. Bez pochyby nejefektivnějšími antiemetiky v profylaxi akutního zvracení jsou setronová antiemetika (blokátory 5HT<sub>3</sub> receptorů), mezi hojně využívané přípravky patří např. ondansetron nebo granisetron. Zvláštní postavení má palonosetron, který má dlouhý poločas eliminace z plazmy – cca 40 hodin. Jedná se o selektivního antagonistu 5-HT<sub>3</sub> receptorů, ze setronových antiemetik má vyšší účinek proti oddálené nevolnosti a zvracení, proto je velmi vhodným lékem při středním emetogenním potenciálu podávané CHT (9, 10).

Další možností je užití kortikosteroidů, tyto léky hrají velkou roli v prevenci akutního a opožděného zvracení, často se užívají v kombinaci s jinými antiemetiky, kdy potencují účinek dalších antiemetik, mají například schopnost zesilovat účinek setronů (8). Zásadní roli v této skupině léčiv hraje dexamethason, srovnatelných účinků dosahují i prednison nebo methylprednisolon.

Blokátory NK-1 receptorů – aprepitant je první zástupce této skupiny (11). Významně zvýšil

účinnost dosud užívané antiemetické terapie při CHT, dnes je již standardním přístupem jeho podávání v trojkombinaci s blokátorem 5HT<sub>3</sub> receptorů a dexamethasonem při podávání vysoce emetogenní terapie (12).

Blokátory D<sub>2</sub> receptorů (metoklopramid) působí blokádu dopaminových receptorů, podporují fyziologickou motilitu žaludku. Metoklopramid je účinný především v profylaktické léčbě oddáleného zvracení, nejlépe pokud je kombinován s dexamethasonem (13).

## Průjem a zácpa

Průjem způsobený chemoterapií je dalším běžným problémem, nejčastěji je popisovaný u pacientů léčených fluoropyrimidiny (5-FU) a capecitabin a u irinotekanu. Všeobecně můžeme odlišovat tři rozdílné patofyziologické mechanismy vzniku průjmu – zvýšená sekrece elektrolytů do gastrointestinálního traktu, dále zvýšení množství osmotických látek intraluminálně a zvýšená motilita střev (14, 15). Průjem u onkologicky nemocných je také asociován se zvýšeným rizikem infekčních komplikací u pacientů neutropenií, která vznikla na podkladě podání chemoterapie (16). U pacientů je třeba zjistit pravděpodobnou příčinu průjmu, může se jednat například o nevhodnou medikaci (např. užívání laxativ, antacid, antibiotik), dále jsou důležité také dietní zvyklosti (dostatek vlákniny v potravinách, laktulóza). Průjmy může způsobovat také přítomnost infekce v gastrointestinálním traktu, z dalších možností chronická nebo akutní radiační toxicita (17, 18, 19, 20).

Při léčbě průjmu je důležitý dostatek vody, náhrada elektrolytů, vhodná dieta. Hospitalizace je doporučena u pacientů s dehydratací, horečkou, neutropenií, zvracením a nevolností, které znemožňuje adekvátní perorální příjem. Lékem první volby po vyloučení klostridiové infekce GIT jsou antidiarrhoika, u onkologických pacientů se nejčastěji užívá loperamid, ale vhodné jsou i jiné léky s protiprůjmovým efektem (17, 18, 19, 20). Klíčovou roli při rozvoji průjmu hraje střevní mikrobiota, proto důležitou léčebnou složkou jsou také probiotika (31).

Na druhé straně zácpa je komplikace, která může být způsobená jak chemoterapeutiky (např. thalidomid, cisplatina, vinca alkaloidy (23, 24, 25)), tak i léky, které jsou podávány ať už profylakticky proti nevolnosti a zvracení (antagonisté 5HT<sub>3</sub> receptorů) nebo léky k tlumení

jiných obtíží spojených s nádorovým onemocněním. Z této poslední skupiny se nejčastěji jedná o opioidy indukovanou zácpu, která může limitovat adekvátní dávkování těchto velmi účinných léků proti bolesti a tím také může snižovat kvalitu života těchto pacientů (21, 26). První metodou volby terapie opioidy způsobenou zácpou jsou laxativa, při neúčinnosti těchto léčiv je dále možno využít methylnaltrexon, který upravuje gastrointestinální transport (27, 28, 29). Mezi dalšími možnostmi ovlivnění zácpy můžeme jmenovat zvýšenou tělesnou aktivitu, dostatek tekutin a potravu bohatou na vlákninu, neméně důležité je také soukromí a pohodlí během defekace, stejně jako eliminace léčiv, které mohou k zácpě přispívat (30).

## Poškození vlasů, nehtů a kůže

Protinádorová terapie může způsobit také kožní toxicitu. Ztráta ochlupení spojená s CHT většinou nejvíce ovlivňuje vlasy, ale může také zasáhnout obočí, řasy, ochlupení v podpaží a pubické ochlupení stejně jako i jiné oblasti těla. Ztráta vlasů obvykle začíná 1–4 týdny po zahájení CHT (34, 35). Důležité je připravovat pacienty na případnou ztrátu vlasů již před zahájením CHT, aby měli dostatek času sžít se s tímto velmi důležitým faktem a eventuálně pořídit v předstihu paruku nebo jinou vhodnou pokrývku hlavy. Mezi možnostmi ovlivnění vlasové pokrývky je také ochlazování pokožky hlavy během CHT, které může zachránit nebo zredukovat množství vypadávajících vlasů. Vlasy obvykle opět začnou růst několik měsíců po dokončení CHT (35, 36).

Dalším nežádoucím účinkem CHT je poškození nehtů, které je většinou pacientů dobře tolerované a po ukončení terapie se samovolně zlepšuje. Pacienti někdy popisují bolest v oblasti nehtů dolních i horních končetin, dále může vzniknout např. melanonychie (tmavé zabarvení nehtové ploténky), leukonychie (bělavé zabarvení nehtových plotének nebo dalších částí nehtu), onycholýza (bezbolestné odloučení nehtové ploténky od lůžka), onychorhexe (vertikální vroubkování nehtů) a další. Navíc může dojít také k poškození periunguální oblasti (perionychium), které může způsobit vznik tzv. paronychia (zánět nehtového lůžka a jeho okolí) nebo granulomů (37, 38). K prevenci poškození nehtů je doporučené detailní informování pacienta, preventivní strategie (vyhýbat se opakovanému traumatu, tlaku a tření nehtů, používání ochranných ru-

kavic, vyhýbat se protrahovanému kontaktu s vodou, vhodné šetrné kosmetické přípravky, na dolní končetiny pohodlné, nejlépe bavlněné ponožky apod. (32, 39).

Přesná incidence kožního poškození způsobeného CHT není známá (42). Na kůži můžeme pozorovat jak akutní reakce, které se manifestují jako urtikárie, zarudnutí, angioedém, pruritus (typicky u léčby taxany) (43, 44). Další komplikací může být vyrážka, která vzniká u léčby docetaxelem (45, 46, 47). Difúzní makuly a papuly se mohou prezentovat jako jemná morbiliformní erupce, která může být spojená se svěděním a pálením (45, 46). Mezi dalšími nežádoucími účinky můžeme jmenovat palmární a plantární erytém při terapii kapecitabinem (48, 49) nebo kožní toxicitu vyvolanou doxorubicinem, která může být v některých případech značná (50, 51).

Důležitá je péče o pokožku, zbytečně nezaťažovat parfémovanými kosmetickými přípravky, ale užívat spíše jednodušší krémy, pokožku pravidelně promašťovat, vyhýbat se delšímu kontaktu se sluncem, užívat opalovací krémy s vysokým SPF (30–50). Léze mohou být také krátkodobě léčeny lokálními steroidními mastmi (39, 40).

## Neurotoxická

Neurotoxické vedlejší účinky CHT se vyskytují poměrně často a jsou častým důvodem k omezení dávky podávané chemoterapie. Chemoterapie může způsobit periferní neurotoxicitu, sestávající hlavně z periferní neuropatie, a centrální neurotoxicitu, která se může projevit od malých kognitivních deficitů po encefalopatii s demencí nebo dokonce kómatem (52). Mezi často používaná chemoterapeutika spojená s neurotoxitou patří sloučeniny platiny, taxany a vinca alkaloidy. S periferní neuropatií jsou spojeny inhibitory proteazomu, jako je bortezomib nebo thalidomid (53, 54).

Akutní neurotoxická vyvolaná oxaliplatinou je charakterizována jedinečným spektrem akutních motorických a smyslových příznaků, které se objevují v hodinách až dnech po infuzi. Mezi tyto příznaky patří zvýšená citlivost při dotyku studených předmětů, nepříjemné pocity v krku při polykání studených tekutin a svalové křeče (55). Periferní neuropatie vyvolaná chemoterapií jasně souvisí s kumulativní dávkou nebo intenzitou dávky. Může mít za následek snížení dávky chemoterapie a/nebo předčasné přerušování léčby. U oxaliplatinu je částečně reverzibilní

přibližně u 80 % pacientů a zcela vymizí přibližně u 40 % po 6 až 8 měsících po ukončení léčby. Po léčbě paklitaxelem se u většiny pacientů zlepšuje i měsíce po ukončení léčby, ale nadále zůstává výrazný dlouhodobý problém u velké skupiny pacientů (53, 54). S periferní neuropatií souvisí i neuropatická bolest, na kterou se doporučují antiepileptika gabapentin, pregabalin nebo tricyklická antidepresiva. Také bylo zkoumáno několik neuroprotektivních strategií, jako nejslibnější se jeví infuze s vápníkem nebo magnéziem, amifostin, glutation, glutamin, acetyl-L-karnitin a erythropoetin. Klinické důkazy pro standardní použití jsou však nedostatečné. Proto prozatím jsou nezbytné alternativní dávkovací režimy, včasná detekce a modifikace léčby (55, 56).

## Poruchy krvetvorby

Myelosuprese, jedna z nejčastějších toxicit chemoterapie, má za následek různý stupeň cytopenie (57).

Anémie je běžná u pacientů s rakovinou a je častou komplikací myelosupresivní chemoterapie. Závažnost anémie závisí na rozsahu onemocnění a intenzitě léčby. Opakované cykly chemoterapie mohou kumulativně narušit erytropoézu (58). Příčiny anémie u pacientů s nádorovým onemocněním jsou často multifaktoriální, což zvyšuje složitost problému při hodnoce-

ní (59). Mohou souviset přímo s rakovinou, která infiltruje kostní dřeň maligními buňkami, nebo se sníženou produkcí hemoglobinu sekundárně po léčbě, nedostatkem železa a/nebo nízkou hladinu erythropoetinu, kterou mohou způsobovat např. nefrotoxická cytostatika obsahující platinu. U většiny pacientů s chemoterapií dochází k mírné anémii (hemoglobin < 12 g/dl), ale může se rozvinout i těžká anémie s akutní nutnou korekcí krevního obrazu. Anémie je potenciální komplikací léčby cisplatinou, etoposidem a vysokodávkovou kombinační terapií karboplatinou /etoposidem (59, 60). Korekce anémie nejčastěji spočívá v podání transfúze erytrocytární masy. Počet krvinek mohou ovlivnit i preparáty železa, erythropoetin, kyselina listová a vitamin B12 (59). V léčbě anémie bychom se měli řídit klinickými projevy, které jsou spojeny s nástupem, závažností a tvorbou anémie, a dalšími faktory ovlivňujícími potřebu kyslíku ve tkáni. Při rychlém nástupu anémie mohou být příznaky anemického syndromu výraznější, protože s postupným poklesem červených krvinek může dojít k fyziologickým úpravám kompenzujícím nižší kapacitu krve nesoucí kyslík. Přítomnost již existujícího kardiovaskulárního, plicního nebo mozkového cévního onemocnění může ohrozit schopnost pacienta tolerovat anémii. Proto musí být rozhodnutí týkající se nutnosti okamžité

### Pro pacienty

- Prevence nauzey a zvracení
  - Jíst menší porce jídla několikrát za den.
  - Potravu a tekutiny přijímat pomalu, potravu pořádně rozžvýkat.
  - Nepít v průběhu jídla, ale raději hodinu před a po jídle, vhodnější jsou chlazené nápoje.
  - Vyhýbat se jídlům s intenzivní chutí – kořeněná, smažená, hořká.
  - Nosit lehký oděv, bez tlaku na pás.
- Prevence průjmů
  - Vyvarovat se jídel s vysokým obsahem vlákniny.
  - Nejíst ostrá, smažená nebo mastná jídla.
  - Nepít kávu, alkohol.
  - Pít a jíst pomalu po menších dávkách 6–8 krát za den.
- Prevence zácpy
  - Pít hodně tekutin.
  - Vhodné jsou potraviny s vyšším obsahem vlákniny.
  - Mírná fyzická aktivita, procházky, lehké cvičení.
- Vyhýbat se těžké fyzické práci a psychickému stresu.
- Vyhýbat se společnosti lidí s infekčním onemocněním, místům s vysokou koncentrací lidí (obchodní centra, velké haly, ...).
- Dodržujte termíny kontrol u lékaře.

#### Užitečné odkazy:

<https://www.linkos.cz/pacient-a-rodina/pece-o-pacienta/nezadouci-ucinky-lecby-chemo/nezadouci-ucinky-chemoterapie-1/>  
[https://www.macmillan.org.uk/\\_images/Chemotherapy\\_Czech\\_tcm9-323690.pdf](https://www.macmillan.org.uk/_images/Chemotherapy_Czech_tcm9-323690.pdf)  
<https://www.mammahelp.cz>  
<https://cs.medlicker.com/783-chemoterapie>  
<https://lepsipec.cz/onkologicka-lecba/chemoterapie-a-cytostatika-bez-pover-a-mytu/>  
<https://www.lpr.cz/o-nas/zakladni-informace>  
<https://www.dobryandel.cz>

korekce anémie založeno na posouzení individuálních charakteristik pacienta, stupni závažnosti anémie, přítomnosti a závažnosti komorbidit a klinickém úsudku lékaře (59).

Hlavní příčinou morbidit a mortality související s infekcí u pacientů léčených myelosupresivními chemoterapeutickými režimy je neutropenie (57). Neutrofily jsou rozhodující při zajišťování obrany hostitele proti infekci, zejména bakteriální a plísňovým infekcím. Riziko infekce se zvyšuje s hloubkou a dobou trvání neutropenie (61). Febrilní neutropenie (FN) je nejzávažnějším projevem neutropenie a klíčovým faktorem odložení a/nebo snížení dávky chemoterapie, což může mít vliv na účinnost léčby. FN je definována jako orální teplota  $> 38,5^{\circ}\text{C}$  nebo dvě po sobě jdoucí hodnoty  $> 38,0^{\circ}\text{C}$  po dobu 2 hodin a absolutní počet neutrofilů  $< 0,5 \times 10^9/\text{l}$ , nebo se očekává, že klesne pod  $0,5 \times 10^9/\text{l}$  (58). Vývoj FN často vede ke zvýšeným nákladům na léčbu a delšímu pobytu v nemocnici a může být také spojen se sníženou kvalitou života (57). Celková úmrtnost činí 5 % u pacientů se solidními nádory (1 % u pacientů s nízkým

rizikem), u některých hematologických malignit až 11 % (62). Riziko vzniku infekce, rozvoje FN a nutnost hospitalizace lze snížit podáváním G-CSF filgrastimu nebo pegfilgrastimu, což jsou růstové faktory stimulující dělení a vyzrávání buněk bílé krevní řady. Filgrastim je doporučován v rámci primární profylaxe u hematotoxických léčebných protokolů, kde riziko febrilní neutropenie přesahuje 20 % a také v rámci sekundární profylaxe u pacientů, kteří již prodělali epizodu febrilní neutropenie a musejí být léčeni intenzivní chemoterapií i nadále (57). Nevýhodou je opakovaná nutnost podání a časté kontroly krevního obrazu oproti pegfilgrastimu, který postačí aplikovat pouze v jedné dávce (63, 64). Léčba FN kromě aplikace G-CSF také spočívá v podávání širokospektrálních antibiotik, antiemotik a podpůrné antipyretické a hydratační léčby (65).

Výskyt krvácení a nutnost úpravy dávky chemoterapie z důvodu trombocytopenie vyvolané chemoterapií (krevní destičky  $< 50\,000/\mu\text{l}$ ) je u pacientů se solidním nádorem celkově nízký (66). Těžká a prolongovaná trombocytopenie

je vzácná a je pozorována zejména u hematologických malignit. Vzhledem k omezeným možnostem prevence a léčby trombocytopenie zůstává jediné redukce intenzity chemoterapie. Je důležité předcházet komplikacím (např. krvácení), které mohou vzniknout z důvodu trombocytopenie. Možnost profylaktické transfúze destiček značně snížila mortalitu a morbiditu díky zkrácení délky krvácení z důvodu nedostatku krevních destiček v organismu.

## Závěr

Chemoterapie zůstává nadále v léčbě většiny nádorů důležitou volbou, ať už jako samotná terapie nebo v kombinaci s dalšími léčebnými modalitami. S účinností této léčby souvisí i nežádoucí účinky, které jsme v dnešní době schopni velmi dobře ovlivnit. Důležitý je nejen individuální přístup k pacientovi a jeho problémům v průběhu léčby, ale také multiborová spolupráce, včasná detekce vedlejších účinků léčby a jejich správná léčba, stejně jako využívání dostupné profylaxe a prevence vzniku nežádoucích účinků spojených s chemoterapií.

## LITERATURA

- Koeller JM, Aapro MS, Gralla RJ, et al. Antiemetic guidelines: creating a more practical treatment approach. *Supportive Care in Cancer* 2002; 10: 519–522.
- Jordan K, Sippel Ch, Schmoll HJ. Guidelines for Antiemetic Treatment of Chemotherapy-Induced Nausea and Vomiting: Past, Present, and Future Recommendations. *Oncologist*. 2007; 12(9): 1143–50.
- Kris MG, Hesketh PJ, Somerfield MR, et al. American Society of Clinical Oncology guideline for antiemetics in oncology: Update 2006. *J Clin Oncol* 2006; 24: 2932–2947.
- Roila F, Hesketh PJ, Herrstedt J, et al. Antiemetic Subcommittee of the Multinational Association of Supportive Care in Cancer. Prevention of chemotherapy- and radiotherapy-induced emesis: Results of the 2004 Perugia International Antiemetic Consensus Conference. *Ann Oncol* 2006; 17: 20–28.
- National Comprehensive Cancer Network. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology: Antiemesis, V.1.2007. Available at [http://www.nccn.org/professionals/physician\\_gls/pdf/antiemesis.pdf](http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/antiemesis.pdf). Accessed August 3, 2007.
- Aapro MS, Molassiotis A, Oliver I. Anticipatory nausea and vomiting. *Supportive Care Cancer* 2005; 13: 117–121.
- Roila F, Donati D, Tambari S, et al. Delayed emesis: Incidence, pattern, prognostic factors and optimal treatment. *Supportive Care Cancer* 2002; 10: 88–95.
- Adam Z, Krejčí M, Vorlíček J, et al. *Obecná onkologie*. Praha: Galén, 2011: 374 s.
- Jordan K, Hinkle A, Grothey A, et al. A meta-analysis comparing the efficacy of four 5-HT<sub>3</sub>-receptor antagonists for acute chemotherapy-induced emesis. *Supportive Care Cancer*. 2007; 15(9): 1023–33.
- Eisenberg P, Figueroa-Vadillo J, Zamora R, et al. Improved prevention of moderately emetogenic chemotherapy-induced nausea and vomiting with palonosetron, a pharmacologically novel 5-HT<sub>3</sub> receptor antagonist: Results of a phase III, single-dose trial versus dolasetron. *Cancer* 2003; 98: 2473–2482.
- Grünberg SM. Antiemetic activity of corticosteroids in pa-

- tients receiving cancer chemotherapy: Dosing, efficacy, and tolerability analysis. *Ann Oncol* 2007; 18: 233–240.
- Hesketh PJ, Grunberg SM, Gralla RJ, et al. The oral neurokinin-1 antagonist aprepitant for the prevention of chemotherapy-induced nausea and vomiting: A multinational, randomized, double-blind, placebo-controlled trial in patients receiving high-dose cisplatin the Aprepitant Protocol 052 Study Group. *J Clin Oncol* 2003; 21: 4112–4119.
- Moreno I, Rosell R, Abad A, et al. Comparison of three protracted antiemetic regimens for the control of delayed emesis in cisplatin-treated patients. *Eur J Cancer* 1992; 28A: 1344–1347.
- Andreyev J, Ross P, Donnellan C, et al. Guidance on the management of diarrhoea during cancer chemotherapy. *Lancet Oncol* 2014; 15: e447.
- Krishnamurti S, Macaron C, Drews R, et al. Management of acute chemotherapy-related diarrhea, Up to date, 2019, <https://www.uptodate.com/contents/management-of-acute-chemotherapy-related-diarrhea/print>.
- O'Brien BE, Kaklamani VG, Benson AB 3<sup>rd</sup>. The assessment and management of cancer treatment-related diarrhea. *Clin Colorectal Cancer* 2005; 4: 375.
- Andreyev J, Ross P, Donnellan C, Lennan E, Leonard P, Walters C, Wedlake L, Bridgewater J, Glynn-Jones R, Allum W, Chau I, Wilson R, Ferry D. Guidance on the management of diarrhoea during cancer chemotherapy. *Lancet Oncol*. 2014; 15(10): e447–60.
- Richardson G, Dobish R. Chemotherapy induced diarrhea. *Journal of Oncology Pharmacy Practice*, 2007; 13(4): 181–198.
- Benson A, Ajani JA, Catalano RB, et al. Recommended Guidelines for the Treatment of Cancer Treatment-Induced Diarrhea. *Journal of Clinical Oncology* 2004; 22(14): 2918–2926.
- Shaw C, Taylor L. Treatment-related diarrhea in patients with cancer. *Clin J Oncol Nurs*. 2012; 16(4): 413–417.
- Prichard D, Norton C, Bharucha AE. Management of opioid-induced constipation. *Br J Nurs*. 2016; 25(10): S4–S5, S8–11.
- Gibson RJ, Keefe DM. Cancer chemotherapy-induced diarrhoea and constipation: mechanisms of damage and prevention strategies. *Supp Care Cancer*. 2006; 14: 890–900.
- Ghobrial IM, Rajkumar SV. Management of thalidomide toxicity. *J Support Oncol*. 2003; 1(3): 194–205.
- Pujol JL, Viens P, Rebattu P, Laurie SA, Feld R, Deneulin A, Fandi A. Gefitinib (IRESSA) with vinorelbine or vinorelbine/cisplatin for chemotherapy-naïve non-small cell lung cancer patients. *J Thorac Oncol*. 2006; 1(5): 417–24.
- Stojanovska V, Sakkal S, Nurgali K. Platinum-based chemotherapy: gastrointestinal immunomodulation and enteric nervous system toxicity. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol*. 2015; 308(4): G223–232.
- Gonzalez CE, Halm JK. "Constipation in cancer patients," in *Oncologic Emergency Medicine* eds Todd K. H., Thomas C. R. Jr. 2016 (Switzerland: Springer International Publishing; 327–332).
- Gatti A, Sabato AF. Management of opioid-induced constipation in cancer patients: focus on methylnaltrexone. *Clin Drug Investig*. 2012; 32(5): 293–301.
- Deibert P, Xander C, Blum HE, et al. Methylnaltrexone: the evidence for its use in the management of opioid-induced constipation. *Core Evid* 2010; 4: 247–58.
- Candy B, Jones L, Vickerstaff V, Larkin PJ, Stone P. Cochrane. Mu-opioid antagonists for opioid-induced bowel dysfunction in people with cancer and people receiving palliative care. *Database Syst Rev*. 2018; 6: CD006332
- Mancini I, Bruera E. Constipation in advanced cancer patients. *Supportive Care Cancer*. 1998; 6(4): 356–364.
- Wei D, Heus P, van de Wetering FT, et al. Probiotics for the prevention or treatment of chemotherapy- or radiotherapy-related diarrhoea in people with cancer. *Cochrane Database Syst Rev*. 2018; 8(8).
- Lacouture M, Sibaud V. Toxic Side Effects of Targeted Therapies and Immunotherapies Affecting the Skin, Oral Mucosa, Hair, and Nails. *Am J Clin Dermatol*. 2018; 19(Suppl. 1): 31–39.



33. Hsu YH, Hung HW, Chen SC. The Effectiveness of Cooling Packaging Care in Relieving Chemotherapy-Induced Skin Toxicity Reactions in Cancer Patients Receiving Chemotherapy: A Systematic Review. *Hu Li Za Zhi*. 2017; 64(4): 63–70.
34. Nangia J, Wang T, Osborne C, et al. Effect of a scalp cooling device on alopecia in women undergoing chemotherapy for breast cancer: the SCALP randomized clinical trial. *JAMA*. 2017; 317(6): 596–605.
35. Rugo HS, Klein P, Melin SA, et al. Effect of a scalp cooling device on alopecia following chemotherapy for early-stage breast cancer. *JAMA*. 2017; 317(6): 606–614.
36. Young A, Arif A. The use of scalp cooling for chemotherapy-induced hair loss. *Br J Nurs*. 2016; 25(10): S22, S24–7.
37. Robert C, Sibaud V, Mateus C, Verschoore M, Charles C, Lainoy E, Baran R. Nail toxicities induced by systemic anticancer treatments. *Lancet Oncol*. 2015; 16(4): e181–9.
38. Hackbarth M, Haas N, Fotopoulou C, Lichtenegger W, Sehoul J. Chemotherapy-induced dermatological toxicity: frequencies and impact on quality of life in women's cancers. Results of a prospective study. *Support Care Cancer*. 2008; 16: 267–273.
39. Lacouture M, Sibaud V. Toxic Side Effects of Targeted Therapies and Immunotherapies Affecting the Skin, Oral Mucosa, Hair, and Nails. *Am J Clin Dermatol*. 2018 Nov; 19(Suppl 1): 31–39.
40. DeHaven C. Chemotherapy and radiotherapy effects on the skin. *Plast Surg Nurs*. 2014; 34(4): 192–5.
41. Kang D, Kim IR, Im YH, Park YH, Ahn JS, Lee JE, Nam SJ, Park H, Kim E, Lee HK, Lee DY, Cho J. Quantitative changes in skin composition parameters due to chemotherapy in breast cancer patients: a cohort study. *Breast Cancer Res Treat*. 2015; 152(3): 675–682.
42. Sibaud V, Leboeuf NR, Roche N, et al. Dermatological adverse events with taxane chemotherapy. *Eur J Dermatol*. 2016; 26(5): 427–443.
43. Lee C, Gianos M, Klaustermeyer WB. Diagnosis and management of hypersensitivity reactions related to common cancer chemotherapy agents. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2009; 102: 179–187.
44. Castells M, Sancho-Serra MC, Simarro M. Hypersensitivity to antineoplastic agents: mechanisms and treatment with rapid desensitization. *Cancer Immunol Immunother*. 2012; 61: 1575–1584.
45. Rowinsky EK, Donehower RC. Paclitaxel (taxol) *N Engl J Med*. 1995; 332: 1004–1014.
46. Trudeau ME. Docetaxel (Taxotere): an overview of first-line monotherapy. *Semin Oncol*. 1995; 22: 17–21.
47. Schrijvers D, Wanders J, Dirix L, et al. Coping with toxicities of docetaxel Taxotere. *Ann Oncol*. 1993; 4: 610–611.
48. Lou Y, Wang Q, Zheng J, et al. Possible Pathways of Capecitabine-Induced Hand-Foot Syndrome. *Chem Res Toxicol*. 2016; 29(10): 1591–1601.
49. Huang MD, Fuss H, Lademann J, Florek S, Patzelt A, Meinke MC, Jung S. Detection of capecitabine (Xeloda®) on the skin surface after oral administration. *J Biomed Opt*. 2016; 21(4): 47002.
50. Kubicka-Wolkowska J, Kędzierska M, Lisik-Habib M, Potemski P. Skin toxicity in a patient with ovarian cancer treated with pegylated liposomal doxorubicin: A case report and review of the literature. *Oncol Lett*. 2016; 12(6): 5332–5334.
51. Nowara E, Huszno J. Skin toxicity after palliative chemotherapy containing pegylated liposomal doxorubicin for ovarian cancer patients. *Ann Palliat Med*. 2013; 2(2): 71–75.
52. Verstappen CC, Heimans JJ, Hoekman K, Postma TJ. Neurotoxic complications of chemotherapy in patients with cancer. *Drugs* 2003; 63(15): 1549–1563.
53. Tao JJ, Visvanathan K, Wolff AC. Long term side effects of adjuvant chemotherapy in patients with early breast cancer. *The Breast* 2015; 24: S149–S153.
54. Hershman DL, Lacchetti C, Dworkin RH, et al. Prevention and management of chemotherapy-induced peripheral neuropathy in survivors of adult cancers: American Society of Clinical Oncology clinical practice guideline. *Journal of Clinical Oncology*, 2014; 32(18): 1941–1967.
55. Beijers AJ, Jongen JL, Vreugdenhil G. Chemotherapy-induced neurotoxicity: the value of neuroprotective strategies. *Neth J Med*, 2012; 70(1): 18–25.
56. Park SB, Goldstein D, Krishnan AV, et al. Chemotherapy induced peripheral neurotoxicity: a critical analysis. *CA: a cancer journal for clinicians* 2013; 63(6): 419–437.
57. Rapoport BL, Aapro M, Paesmans M, et al. Febrile neutropenia (FN) occurrence outside of clinical trials: occurrence and predictive factors in adult patients treated with chemotherapy and an expected moderate FN risk. Rationale and design of a real-world prospective, observational, multinational study. *BMC cancer* 2018; 18(1): 917.
58. Groopman JE et al. Chemotherapy-induced anemia in adults: incidence and treatment. *Journal of the National Cancer Institute* 1999; 91(19): 1616–1634.
59. Rodgers GM, Becker PS, Blinder M, et al. Cancer-and chemotherapy-induced anemia. *Journal of the National Comprehensive Cancer Network* 2012; 10(5): 628–653.
60. Kayl AE et al. Side-effects of chemotherapy and quality of life in ovarian and breast cancer patients. *Current Opinion in Obstetrics and Gynecology* 2006; 18(1): 24–28.
61. Taplitz RA, Kennedy EB, Bow EJ, et al. Outpatient management of fever and neutropenia in adults treated for malignancy: American Society of Clinical Oncology and Infectious Diseases Society of America clinical practice guideline update. *J Clin Oncol* 2018; 36(14): 1443–1453.
62. de Naurois J, Novitzky-Basso I, Gill MJ, et al. Management of febrile neutropenia: ESMO clinical practice guidelines. *Annals of Oncology* 2010; 21(Suppl. 5): v252–v256.
63. Tesařová P. Účinnost a bezpečnost přípravku Zarzio® potvrzují výsledky klinických studií i praktické zkušenosti lékařů. *Klin Farmakol Farm* 2014; 28(1): 37–38.
64. Aapro M, Boccia R, Leonard R, et al. Refining the role of pegfilgrastim (a long-acting G-CSF) for prevention of chemotherapy-induced febrile neutropenia: consensus guidance recommendations. *Supportive Care in Cancer* 2017; 25(11): 3295–3304.
65. Zavoral M, Grega T, Suchánek Š. Komplikace léčby kolo- rektálního karcinomu. *Onkologie* 2016; 10(1): 41–47.
66. Elting LS, Rubenstein EB, Martin CG, et al. Incidence, cost, and outcomes of bleeding and chemotherapy dose modification among solid tumor patients with chemotherapy-induced thrombocytopenia. *Journal of Clinical Oncology* 2001; 19(4): 1137–1146.