

**Marcin Ekiert**

Katedra Onkologii, Klinika Onkologii Ginekologicznej Akademii Medycznej im. Piastów Śląskich we Wrocławiu  
Oddział Chemioterapii Dolnośląskiego Centrum Onkologii we Wrocławiu

# Toksyczność systemowego leczenia u chorych na nowotwory w wieku podeszłym

Toxicities of systemic antineoplastic treatment in elderly cancer patients

**Adres do korespondencji:**

Dr n. med. Marcin Ekiert  
Katedra Onkologii Akademii Medycznej im.  
Piastów Śląskich  
pl. Hirszfelda 12, 53-413 Wrocław  
Tel./faks: +48 (71) 361 91 11  
e-mail: ekiert.m@dco.com.pl

**STRESZCZENIE**

Wszystkie metody systemowego leczenia nowotworów wiążą się z ryzykiem działań niepożądanych. Osoby starsze stanowią grupę ryzyka wystąpienia powikłań, które mogą znacząco wpływać na przebieg leczenia, jego skuteczność oraz jakość życia, a także nasilać istniejące dolegliwości oraz choroby towarzyszące. Planując leczenie przeciwnowotworowe, należy brać pod uwagę ryzyko działań niepożądanych, ponieważ toksyczności stanowią jedną z najczęstszych przyczyn jego przerywania u osób starszych. Postępowanie w tej grupie chorych powinno być indywidualizowane. Dla bezpieczeństwa leczenia kluczowy jest właściwy dobór chorych, optymalnie na podstawie całościowej oceny geriatrycznej, modyfikacja dawkowania lub sposobu podawania leków w razie wskazań, stosowanie leków i schematów leczenia obciążonych jak najmniejszym ryzykiem działań niepożądanych oraz stosowanie intensywnego leczenia wspomagającego.

**Słowa kluczowe:** powikłania leczenia przeciwnowotworowego, podeszły wiek

**ABSTRACT**

All methods of antineoplastic systemic treatment are invariably associated with side effects. Elderly cancer patients are a group of increased risk of complications which can influence treatment efficacy, quality of life and also preexisting comorbidities. Because toxicities are one of the most frequent reasons of treatment discontinuation, their risk should be considered. The effective management of cancer requires individualization of treatment and efforts to minimize toxicity. Thus, it is essential to screen elderly patients for risk factors before initiating treatment, use agents with optimal therapeutic index, modify treatment schedule and rigorous monitoring of cardiac function. In elderly population effective management of toxicities associated with antineoplastic treatment with appropriate supportive care is crucial.

**Key words:** toxicities of antineoplastic systemic treatment, elderly

Onkol. Prak. Klin. 2012; 8, 1: 7-16

Onkologia w Praktyce Klinicznej  
2012, tom 8, nr 1, 7-16  
Copyright © 2012 Via Medica  
ISSN 1734-3542  
www.opk.viamedica.pl

**Wstęp**

Zwiększona toksyczność leczenia przeciwnowotworowego u starszych chorych jest skutkiem większej wrażliwości organizmu związanej z upośledzeniem mechanizmów homeostazy, a także zwiększonej ekspozycji na leki spowodowanej wydłużeniem ich okresu półtrwania np. na skutek upośledzonej eliminacji. Dodatkowymi czynnikami ryzyka powikłań polekowych są:

gorsza wydolność narządów, obecność niekiedy licznych chorób towarzyszących oraz interakcje przyjmowanych wielu leków.

Poza wydłużeniem czasu przeżycia zasadniczym celem leczenia przeciwnowotworowego jest poprawa lub utrzymanie jakości życia. Powikłania leczenia, nawet o średnim nasileniu, mogą w tej populacji znacząco nasilać już istniejące objawy i ograniczać samodzielne funkcjonowanie. Wielu powikłań można uniknąć lub

zminimalizować ich nasilenie poprzez dobór mniej toksycznych leków, modyfikację dawkowania oraz intensywne leczenie wspomagające. Planowanie leczenia powinno uwzględniać cel terapii (radikalny, paliatywny) i oszacowanie ryzyka działań niepożądanych. Niezbędne jest także uzyskanie akceptacji chorego.

Częstość objawów niepożądanych u starszych chorych zależy od wieku biologicznego, lokalizacji nowotworu, intensywności i rodzaju stosowanego leczenia, wyników badań laboratoryjnych i oceny geriatrycznej [1].

## Hepatotoksyczność

Z wiekiem zmniejsza się przepływ krwi przez wątrobę oraz aktywność cytochromu P450 [2, 3]. Ryzyko uszkodzenia wątroby podczas leczenia systemowego zależy od: płci, wieku, predyspozycji genetycznych, uzależnienia od alkoholu, interakcji lekowych, niedożywienia, chorób wątroby, w tym wirusowego zapalenia wątroby oraz objętości przerzutów [4].

Do polekowego uszkodzenia wątroby dochodzi na skutek bezpośredniego uszkodzenia komórki wątrobowej, reakcji alergicznej lub drogą idiosynkrazji. Wyróżnia się trzy postacie polekowego uszkodzenia wątroby:

- postać wątrobowokomórkową — aktywność aminotransferazy alaninowej (AlAT) przekracza dwukrotnie górną granicę normy (GGN) lub stosunek AlAT do aktywności fosfatazy alkalicznej (FA) jest co najmniej równy 5;
- postać cholestazy — FA ponad 2 razy przekracza GGN lub stosunek AlAT do FA jest mniejszy niż 2;
- postać mieszaną (najczęstszą) — stosunek AlAT do FA mieści się pomiędzy 2 a 5 lub FA i AlAT jednocześnie są ponad 2 razy powyżej GGN [5].

Niezależnie od uszkodzenia wątroby przez leki cytotoksyczne u chorych na nowotwory mogą współistnieć inne przyczyny uszkodzenia wątroby, takie jak: zespoły paranowotworowe, zespół Budd-Chiari, naciek nowotworowy, powikłania napromieniania, hepatotoksyczność innych leków lub substancji przyjmowanych przez chorych (także medycyna niekonwencjonalna) lub infekcje [6].

Do przewlekłych zmian polekowych należy zespół zanikania przewodników żółciowych i choroba zaroślowa żył wątrobowych (VOD, *hepatic veno-occlusive disease*), która stanowi powikłanie leczenia dakarbazyną, daktynomycyną, azatiopryną i chemioterapią wysokodawkowaną [7–9].

Uszkodzenie wątroby u chorych na raka jelita grubego poddanych przedoperacyjnej chemioterapii zwiększa częstość powikłań w okresie okołoperacyjnym, dlatego też leczenie systemowe powinno być stosowane możliwie krótko (zwykle około 3 mies.). Schematy z oksaliplatyną powodują zmiany podobne do VOD, a z irynotekaniem

— zmiany o typie stłuszczenia lub stłuszczeniowego zapalenia wątroby; ryzyko tych powikłań jest większe u osób otyłych [10, 11].

U chorych z upośledzoną funkcją wątroby leki aktywowane w wątrobie mogą być mniej skuteczne, a leki podlegające dezaktywacji wątrobowej bardziej toksyczne. Skutkiem hipoalbuminemii związanej z upośledzeniem syntezy białek jest wzrost ekspozycji na lek niezwiązany, a w konsekwencji większe ryzyko powikłań.

U osób starszych z prawidłowymi parametrami funkcji wątroby (stężenia bilirubiny i aminotransferaz) zmniejszanie dawek leków metabolizowanych w wątrobie nie jest uzasadnione.

Do leków cytotoksycznych, które są najczęstszą przyczyną uszkodzenia wątroby, należą: metotreksat, asparaginaza, karmustyna, merkaptopuryna, a także (rzadziej) kapecytabina, chlorambucyl, cytarabina, dakarbazyna, doksorubicyna, etopozyd, gemcytabina, mitomycyna i streptozocyna [5].

Zalecenia dotyczące modyfikacji leczenia u chorych z hiperbilirubinemią i zwiększoną aktywnością aminotransferaz przedstawiono w tabelach 1 i 2.

Modyfikacje dawkowania leków ukierunkowanych molekularnie w zależności od stopnia uszkodzenia wątroby przedstawiono w tabeli 3.

## Nefrotoksyczność

Od 40. roku życia zmniejsza się filtracja kłębuszkowa (o około 1 ml/rok). Prowadzi to do wydłużenia okresu półtrwania leków w osoczu oraz zwiększenia ryzyka powikłań u osób starszych leczonych substancjami wydalnymi przez nerki [15].

Większe ryzyko wystąpienia uszkodzenia nerek pojawia się w sytuacji:

- zmniejszenia objętości wewnątrznaczyniowej z powodu sekwestracji płynów (obrzęki, wodobrzusze);
- jednoczesnego stosowania leków nefrotoksycznych (niesteroidowe leki przeciwzapalne, jodowe środki kontrastowe, antybiotyki aminoglikozydowe);
- upośledzonej drożności dróg moczowych;
- współistniejącego uszkodzenia nerek w przebiegu innych schorzeń.

Przewlekła choroba nerek jest stanem odchylenia od normy w zakresie czynności i/lub budowy nerek utrzymującym się ponad 3 miesiące z prawidłową lub upośledzoną filtracją kłębuszkową. Kryteria te spełnia izolowane zmniejszenie filtracji kłębuszkowej (GFR, *glomerular filtration rate*) poniżej 60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> utrzymujące się ponad 3 miesiące [16].

U ponad połowy chorych na guzy lite, zwłaszcza nowotwory układu moczowo-płciowego i szpiczaka mnogiego, stwierdza się upośledzoną funkcję nerek.

Tabela 1. Dawkowanie leków w zależności od stężenia bilirubiny [12–14]

Table 1. Dosage adjustment according to bilirubin levels [12–14]

Lek	Bilirubina	Modyfikacja dawki
Bortezomib	> 1,5 × GGN	Redukcja dawki początkowej do 0,7 mg/m <sup>2</sup>
Cyklofosfamid	3,1–5 mg/dl	75% dawki należnej
	> 5 mg/dl	Nie stosować
Daunorubicyna	1,2–3 mg/dl	75% dawki należnej
	3–5 mg/dl	50% dawki należnej
	> 5 mg/dl	Nie stosować
Doksorubicyna	1,2–3 mg/dl	50% dawki należnej
	3–5 mg/dl	25% dawki należnej
	> 5 mg/dl	Nie stosować
Epirubicyna	1,2–3 mg/dl	75% dawki należnej
	> 3 mg/dl	50% dawki należnej
Etopozyd	1,5–3 mg/dl	50% dawki należnej
Fluorouracyl	> 5 mg/dl	Nie stosować
Gemcytabina	> 1,6 mg/dl	80% dawki należnej (niejednoznaczne)
Ifosfamid	> 3 mg/dl	25% dawki należnej
Irynotekan	1,5–3 mg/dl	75% dawki należnej
Paklitaksel	≤ 1,25 × GGN i AMT < 10 × GGN	175 mg/m <sup>2</sup>
Rytm co 21 dni, wlew 1 lub 3 godz.	1,26–2 × GGN i AMT < 10 × GGN	135 mg/m <sup>2</sup>
Brak zaleceń dotyczących rytmu leczenia co 7 dni	2,01–5 × GGN i AMT < 10 × GGN	90 mg/m <sup>2</sup>
	> 5 × GGN lub AMT > 10 × GGN	Nie stosować
Prokarbazyna	> 5 mg/dl	Nie stosować
Winkrystyna, winblastyna	> 3 mg/dl	50% dawki należnej
Winorelbina	2,1–3 mg/dl	50% dawki należnej
	> 3 mg/dl	25% dawki należnej

AMT — aminotransferazy; GGN — górna granica normy

## Ocena filtracji kłębuszkowej i dawkowanie leków

Funkcję nerek najczęściej ocenia się na podstawie pomiaru GFR. Do jej obliczenia najczęściej wykorzystuje się pomiar szybkości usuwania kreatyniny uwalnianej z mięśni do krwi przez nerki. U osób starszych zmniejszenie masy mięśniowej i niedożywienie mogą prowadzić do zaniżenia klirensu kreatyniny. Samo stężenie kreatyniny w osoczu nie powinno służyć do monitorowania funkcji nerek, ponieważ u około 20% chorych taka ocena prowadzi do niedoszacowania niewydolności nerek [15].

Pomiaru GFR można dokonać z wykorzystaniem pojedynczego pomiaru stabilnego stężenia kreatyniny w osoczu lub dobowej zbiórki moczu. Zastosowanie wzoru Cockcrofta-Gaulta umożliwi dokładniejszą ocenę funkcji filtracyjnej nerek, chociaż u osób starszych i z upośledzoną funkcją nerek dokładność tej metody jest

mniejsza. Zalecaną metodą oceny klirensu kreatyniny u osób starszych jest wzór MDRD (*Modification of Diet in Renal Disease Study Group*).

### Wzór Cockcrofta-Gaulta:

$$\text{klirens kreatyniny [ml/min]} = (140 - W) \times \times MC/72 \times SK \text{ (u kobiet } \times 0,85)$$

W — wiek (lata); MC — masa ciała [kg]; SK — stężenie kreatyniny [mg/dl]

### Wzór MDRD:

$$\text{klirens kreatyniny [ml/min/1,73 m}^2] = (186 \times SK)^{-1,154} \times \times W^{-0,203} \text{ (kobiety } \times 0,742)$$

W — wiek (lata); SK — stężenie kreatyniny [mg/dl]

Tabela 2. Dawkowanie leków w zależności od aktywności aminotransferaz [12–14]

Table 2. Dosage adjustment according to the activity of aminotrasferases [12–14]

Lek	Aminotransferazy	Modyfikacja dawki
Cyklofosfamid	$\geq 180 \text{ } \mu\text{m./l}$	75% dawki należnej
Cytarabina	> GGN	50% dawki należnej, stopniowe zwiększanie dawki, monitorując toksyczność
Daktynomycyna	> GGN	50% dawki należnej, stopniowe zwiększanie dawki, monitorując toksyczność
Docetaksel	$> 1,5 \times \text{GGN} + \text{FA} > 2,5 \times \text{GGN}$	Nie stosować
Docetaksel z fluorouracylem i cisplatyną w leczeniu raka żołądka	$> 2,5 \text{ do } \leq 5 \times \text{GGN}$ i $\text{FA} \leq 2,5 \times \text{GGN}$ lub $> 1,5 \text{ do } \leq 5 \times \text{GGN}$ i $\text{FA} > 2,5 \text{ do } \leq 5 \times \text{GGN}$	80% dawki należnej
Doksorubicyna	$> 3 \times \text{GGN}$	50% dawki należnej
Epirubicyna	$2-4 \times \text{GGN}$	75% dawki należnej
	$> 4 \times \text{GGN}$	50% dawki należnej
Etopozyd	$> 3 \times \text{GGN}$	50% dawki należnej
Paklitaksel	Bilirubina $\leq 1,25 \times \text{GGN}$	$175 \text{ mg/m}^2$
Rytm co 21 dni, wlew 1 lub 3 godz.	i AMT $< 10 \times \text{GGN}$	
Brak zaleceń dotyczących rytmu leczenia co 7 dni	Bilirubina $1,26-2 \times \text{GGN}$	$135 \text{ mg/m}^2$
	i AMT $< 10 \times \text{GGN}$	
	Bilirubina $2,01-5 \times \text{GGN}$	$90 \text{ mg/m}^2$
	i AMT $< 10 \times \text{GGN}$	
	$> 10 \times \text{GGN}$	Nie stosować
Prokarbazyna	$> 3 \times \text{GGN}$	Nie stosować

GGN — górna granica normy; AMT — aminotransferazy; FA — fosfataza alkaliczna

Tabela 3. Dawkowanie leków ukierunkowanych molekularnie w zależności od stopnia uszkodzenia wątroby

Table 3. Dosage adjustment of molecular-targeted drugs according to liver damage

Lek	Funkcja wątroby	Modyfikacja dawki
Erlotinib	Bilirubina bezpośrednia $1-7 \text{ mg/dl}$ lub ALT $\geq 3 \times \text{GGN}$	Rozpocząć leczenie raczej od $75 \text{ mg/dobę}$
Ewerolimus	Klasa B wg Childa-Pugha	50-procentowa redukcja dawki u chorych z rakiem nerki i nowotworami neuroendokrynnymi trzustki
	Klasa C wg Childa-Pugha	Nie stosować
Imatynib	Bilirubina całkowita $> 3 \text{ do } 10 \times \text{GGN}$	75% dawki należnej
Lapatynib	Klasa C wg Childa-Pugha	Z $1250 \text{ mg}$ do $750 \text{ mg/dobę}$ z $1500 \text{ mg}$ do $1000 \text{ mg/dobę}$
Sunitynib	Bilirubina $> 3 \times \text{GGN}$ lub AST/ALT $> 5 \times \text{GGN}$	Przerwać stosowanie do momentu poprawy
Sorafenib	Klasa C wg Childa-Pugha	Nie stosować

GGN — górna granica normy; ALT — aminotransferaza alaninowa; AST — aminotransferaza asparaginowa

Zgodnie z zaleceniami *International Society of Geriatric Oncology* (SIOG) u wszystkich chorych powyżej 65. roku życia dawkowanie leków cytotoksycznych wydalanych przez nerki powinno opierać się na klirensie

kreatyniny [17, 18]. Jego ocena może być zaburzona u osób ze skrajnymi stężeniami kreatyniny, otyłych lub po amputacjach kończyn. W takich sytuacjach optymalną ocenę zapewnią zastosowanie klirensu egzogennych

substancji, np. inuliny, lub ocena GFR przy wykorzystaniu cystatyny C, której stężenie nie podlega wahaniom zależnym od płci, masy ciała oraz wieku.

Modyfikacja dawkowania leków wydalanych przez nerki zwykle jest konieczna przy GFR mniejszym niż 60 ml/min. W tym przypadku wskazane jest zmniejszenie pojedynczej dawki, wydłużenie czasu pomiędzy kolejnymi podaniami leku lub obie metody jednocześnie.

## Leki nefrotoksyczne

Cisplatyna należy do najbardziej nefrotoksycznych leków cytotoksycznych. Skutkiem uszkodzenia cewek nerkowych przez ten lek jest zwiększenie stężenia kreatyniny i mocznika, a także hipomagnezemia. Wykorzystanie cisplatyny u chorych ze zmniejszonym GFR powinno być ograniczone do radykalnego leczenia np. raka jądra, w innych przypadkach należy rozważyć zastąpienie tego leku karboplatyną lub innymi lekami. Nawodnienie przed i po podaniu cisplatyny zmniejsza częstość nefropatii, natomiast u osób starszych stosowanie dużych objętości płynów infuzyjnych może nadmiernie obciążać układ krążenia. Podczas leczenia należy unikać kojarzenia cisplatyny z innymi lekami nefrotoksycznymi: aminoglikozydami lub niesteroidowymi lekami przeciwzapalnymi (w tym dostępnymi bez recepty), które często są nadużywane przez osoby starsze. Te ostatnie można zastąpić paracetamolem lub tramadolem.

Ponieważ maksymalne stężenie wolnej cisplatyny koreluje ze stopniem uszkodzenia nerek, u chorych starszych można wydłużyć czas trwania wlewu [19].

Karboplatyna jest lekiem o mniejszej nefrotoksyczności niż cisplatyna. Do obliczenia dawki należy użyć wzoru Claverta [20]. Zwykle stosuje się dawki z przedziału AUC od 5 do 7:

$$\text{dawka karboplatyny [mg]} = \text{AUC} \times (\text{GFR} + 25)$$

U osób z nadwagą lub otyłych [wskaźnik masy ciała (BMI, *body mass index*) > 25] do obliczenia GFR należy stosować zmodyfikowaną masę ciała [21, 22]:

$$\text{ZMC} = 0,4 \times (\text{MC} - \text{IMC}) + \text{IMC}$$

ZMC — zmodyfikowana masa ciała; IMC — idealna masa ciała; MC — masa ciała

IMC — mężczyźni: 50 kg + 2,3 kg na każde 2,5 cm ponad 152 cm wzrostu

IMC — kobiety: 45,4 kg + 2,3 kg na każde 2,5 cm ponad 152 cm wzrostu

Oksaliplatynę można bezpiecznie stosować u chorych z GFR > 20 ml/min. U osób w wieku podeszłym

głównym problemem jest neurotoksyczność leku ograniczająca jego podawanie.

Zalecenia dotyczące modyfikacji leczenia u chorych w wieku podeszłym z niewydolnością nerek i dawkowania leków ukierunkowanych molekularnie u osób z niewydolnością nerek przedstawiono w tabelach 4 i 5.

## Chemioterapia u chorych dializowanych

U chorych z niewydolnością nerek poddawanych dializom, aby uniknąć eliminacji leków przeciwnowotworowych i zmniejszenia ich skuteczności, należy podawać leki po hemodializach. W szczególnych sytuacjach częściowa eliminacja toksycznych metabolitów poprzez dializę, pod warunkiem przeprowadzenia jej w odpowiednim czasie, może poprawić tolerancję leczenia. Propozycje dawkowania poszczególnych leków znaleźć można w piśmiennictwie dotyczącym tego tematu [24].

## Mielotoksyczność

Z wiekiem rośnie ryzyko mielotoksyczności. Ponieważ w leczeniu niektórych nowotworów (np. chłoniaków) zmniejszenie intensywności dawki może wpływać na skuteczność leczenia u osób starszych, aby zminimalizować to ryzyko, w tej grupie chorych nierzadko istnieją wskazania do zastosowania czynników wzrostu granulocytów (G-CSF, *granulocyte colony-stimulating factor*) [25].

## Neutropenia

Neutropenia może znacząco ograniczać możliwości leczenia systemowego. Jej poważnym powikłaniem jest gorączka neutropeniczna, której częstość u osób powyżej 65 lat w porównaniu z młodszymi jest większa (12,7% wobec 8,2%) [27]. W tej populacji większe jest także ryzyko zgonu z powodu powikłań infekcyjnych, które koreluje z liczbą chorób towarzyszących i stanem sprawności ogólnej [26]. Poza wiekiem powyżej 65. roku życia i chorobami towarzyszącymi czynnikami ryzyka wystąpienia neutropenii są: rodzaj i intensywność aktualnego leczenia, przebyta chemioterapia, liczba leukocytów przed leczeniem, GFR, stężenie bilirubiny i fosfatazy alkalicznej [27]. Ponieważ na największe ryzyko neutropenii narażeni są chorzy po pierwszym cyklu chemioterapii, u osób starszych niekiedy wskazana jest profilaktyka pierwotna G-CSF od początku leczenia [28]. U chorych o ryzyku neutropenii mniejszym niż 20% poddanych leczeniu, w sytuacji jeśli nie wystąpiła neutropenia po 1 cyklu, prawdopodobieństwo gorączki neutropenicznej podczas dalszego leczenia jest minimalne (< 1,5%) [29]. Zgodnie z aktualnymi zaleceniami Polskiej Unii Onkologii profilaktykę pierwotną zaleca się u:

Tabela 4. Modyfikowanie dawek leków cytotoksycznych u osób starszych [na podstawie Lichtmana i wsp. (2007 r.) [17, 23]

Table 4. Dosage adjustment of cytotoxic drugs in elderly patients [modified from Lichtman et al. (2007)] [17, 23]

Substancja czynna	Dawka ustalana na podstawie klirensu kreatyniny			
	90–60 ml/min	60–30 ml/min	30–15 ml/min	< 15 ml/min
Ifosfamid, podawanie przerywane	Dawka dobową: 1,5–3 g/m <sup>2</sup> ; dawka na cykl: 5–10 g/m <sup>2</sup>	—	—	Dawka dobową: 1,13–2,25 g/m <sup>2</sup> ; dawka na cykl: 3,75–7,5 g/m <sup>2</sup>
Ifosfamid, podawanie ciągłe	Dawka dobową: 5–8 g/m <sup>2</sup>	—	—	Dawka dobową: 3,75–6 g/m <sup>2</sup>
Karboplatyna	Skorygować zgodnie ze stanem chorego, używając odpowiedniego wzoru (np. wzoru Calverta)			
Cisplatyna	Zwykle 50–80 mg/m <sup>2</sup> co 3–4 tygodnie	Nie zaleca się; jeżeli stosowanie jest konieczne, podawać odpowiednią dawkę: 25–60 mg/m <sup>2</sup> co 3–6 tygodni		Nie zaleca się; jeżeli stosowanie jest konieczne, podawać odpowiednią dawkę: 25 mg/m <sup>2</sup>
Oksaliplatyna	85 lub 100 mg/m <sup>2</sup> co 2 tygodnie albo 130 mg/m <sup>2</sup> co 3 tygodnie			Przeciwwskazana
Fludarabina dożylnie	25 mg/m <sup>2</sup> /d.	20 mg/m <sup>2</sup> /d.	15 mg/m <sup>2</sup> /d.	
Metotreksat	30–50 mg/m <sup>2</sup>	24–40 mg/m <sup>2</sup>	15–25 mg/m <sup>2</sup>	Przeciwwskazany
Kapecytabina	1250 mg/m <sup>2</sup> co 12 h	950 mg/m <sup>2</sup> co 12 h	Przeciwwskazana	
Cytarabina (dawka zwykła)	Dawka początkowa 100 mg/m <sup>2</sup> /d. (przez 7–10 dni) albo 200 mg/m <sup>2</sup> /d. (przez 5–10 dni), a następnie 20 mg/m <sup>2</sup> /d. (przez 5–10 dni)			
Cytarabina (dawka duża)	2–3 g/m <sup>2</sup> co 12 h	1–2 g/m <sup>2</sup> co 12 h	1 g/m <sup>2</sup> co 12–24 h	1 g/m <sup>2</sup> co 24 h
Pemetreksed	500 mg/m <sup>2</sup> w pojedynczym wlewie dożylnym	60–45 ml/min: 500 mg/m <sup>2</sup> w pojedynczym wlewie dożylnym < 45 ml/min i hemodializa: przeciwwskazany		
Etopozyd doustnie	80–300 mg/m <sup>2</sup> /d. (przez 3–5 dni), a następnie 50–100 mg/m <sup>2</sup> /d.	60–225 mg/m <sup>2</sup> /d. (przez 3–5 dni), a następnie 37,5–75 mg/m <sup>2</sup> /d.		40–150 mg/m <sup>2</sup> /d. (przez 3–5 dni), a następnie 25–50 mg/m <sup>2</sup> /d.
Etopozyd dożylnie	50–150 mg/m <sup>2</sup> /d. (przez 1–3 dni) intensywne dawkowanie: 40–50 mg/kg	37,5–112,5 mg/m <sup>2</sup> /d. (przez 1–3 dni) intensywne dawkowanie: 30–45 mg/kg		25–75 mg/m <sup>2</sup> /d. (przez 1–3 dni) intensywne dawkowanie: 20–30 mg/kg
Bleomycyna	10–20 mg/m <sup>2</sup>	7,5–15 mg/m <sup>2</sup>	7,5–15 mg/m <sup>2</sup>	5–10 mg/m <sup>2</sup>

— chorych leczonych schematami o ponad 20-procentowym ryzyku wystąpienia gorączki neutropenicznej;  
 — chorych leczonych schematami o 10–20-procentowym ryzyku wystąpienia gorączki neutropenicznej przy obecności dodatkowych czynników ryzyka (wiek ponad 65 lat, płeć żeńska, gorączka neutropeniczna w wywiadzie, duże zaawansowanie nowotworu, rozsiew do szpiku, zły stan sprawności, przebyta radioterapia na duży obszar szpiku, niedokrwistość,

niedożywienie, upośledzenie czynności nerek i wątroby) [30].

Wtórna profilaktyka wskazana jest u chorych:

- u których po poprzednim kursie wystąpiła gorączka neutropeniczna;
- u których nie można utrzymać odpowiedniej intensywności leczenia, co może zmniejszać odsetek wyleczeń, skracać czas przeżycia lub czas wolny od progresji [32].

**Tabela 5. Leki ukierunkowane molekularnie wymagające modyfikacji dawki u chorych z niewydolnością nerek****Table 5. Molecular-targeted drugs requiring dose modification in patient with renal insufficiency**

Imatinib	Zaburzenia czynności nerek: rozpocząć od 400 mg/d.
Sorafenib	Bez modyfikacji dawkowania, brak danych u chorych dializowanych
Ewerolimus	Bez modyfikacji dawkowania
Sunitynib	Brak danych u chorych z kreatyniną powyżej 2 × GGN
Lapatynib	Bez modyfikacji przy łagodnych i umiarkowanych zaburzeniach funkcji nerek, brak danych przy ciężkiej niewydolności nerek
Erlotynib	Bez modyfikacji przy łagodnych i umiarkowanych zaburzeniach funkcji nerek

GGN — górna granica normy

U chorych leczonych paliatywnie można rozważyć zmniejszenie dawek, podawanie leków w większych odstępach czasu lub zmianę na schematy o mniejszej miedotoksyeczności.

### Niedokrwistość

Niedokrwistość występuje u około 40% chorych z nowotworami niehematologicznymi i jej częstość rośnie z wiekiem. Wpływa ona niekorzystnie na rokowanie [33]. Przed leczeniem należy określić czas trwania niedokrwistości i jej oddziaływanie na funkcjonowanie chorego, uwzględniając choroby towarzyszące (zwłaszcza układu sercowo-naczyniowego) oraz wykluczyć krwawienie i niedobory. Wobec ograniczonych rezerw szpiku u chorych w wieku podeszłym prawdopodobieństwo takiego nasilenia się niedokrwistości stwierdzonej przed leczeniem, że uniemożliwi to kontynuację terapii, jest znaczne. Czynnikiem ryzyka wystąpienia niedokrwistości podczas chemioterapii są: wiek > 65 lat, liczba płytek  $\leq 200\ 000/\text{mm}^3$ , rodzaj i intensywność leczenia oraz profilaktyczne stosowanie antybiotyków [34].

Wybór metody leczenia (przetaczania koncentratu krwinek czerwonych lub podawanie czynników stymulujących erytropoezę) zależy od rodzaju nowotworu, stosowanego leczenia i jego celu (radykalne lub paliatywne), chorób towarzyszących i preferencji chorych. Zaletą stosowania koncentratu krwinek czerwonych jest szybki i przewidywalny efekt, łatwa dostępność, niski koszt, a wadą konieczność powtarzania przetoczeń, ryzyko powikłań infekcyjnych, przeładowania żelazem, a także brak zgody chorego na przetoczenia z przyczyn religijnych.

Stosowanie czynników stymulujących erytropoezę prowadzi do zmniejszenia liczby przetoczeń koncentratu krwinek czerwonych i związanych z nimi powikłań oraz poprawia jakość życia [35]. Prawdopodobnie największe korzyści z podania takich czynników odnoszą chorzy z guzami litymi leczeni schematami zawierającymi sole platyny [36]. Ze względu na potencjalnie negatywny wpływ na przeżycie wykazany w metaanalizach badań

z erytropoetyną stosowanie czynników stymulujących erytropoezę powinno być ograniczone do chorych z nowotworami niehematologicznymi i objawową niedokrwistością poddanych paliatywnej chemioterapii [37]. Rozpoczęcie leczenia można rozważać przy stężeniu hemoglobiny  $\leq 10\ \text{g/dl}$ , po wykluczeniu niedoborów. Podawanie czynników stymulujących erytropoezę należy przerwać po zakończeniu chemioterapii, uzyskaniu stężenia hemoglobiny  $\geq 12\ \text{g/dl}$  lub w przypadku braku skuteczności. Przeciwwskazania do stosowania tych czynników to: uczulenie, niekontrolowane nadciśnienie tętnicze oraz znaczne ryzyko powikłań zakrzepowo-zatorowych. Nie wykazano przewagi któregoś z preparatów erytropoetyny nad pozostałymi.

### Małopłytkowość

Małopłytkowość jest częstym następstwem chemioterapii prowadzących do zmniejszenia dawek i częstości podawania cytostatyków. Wobec braku zarejestrowanych leków stymulujących trombopoezę jedyną opcją postępowania w przypadku wysokiego ryzyka krwawień jest przetoczenie masy płytkowej. Wskazania do przetoczeń u osób starszych są identyczne jak w innych grupach wiekowych.

### Zapalenie błon śluzowych

Oslabione mechanizmy ochronne, niedożywienie i podeszły wiek zwiększają ryzyko uszkodzenia błon śluzowych jamy ustnej i gardła przez napromienianie i chemioterapię. Objawy u chorych starszych są bardziej nasilone i długotrwałe, a ryzyko powikłań wtórnych (odwodnienie, zaburzenia elektrolitowe, niedożywienie) jest znaczące [38, 39].

Największa częstość zapalenia błon śluzowych wiąże się z radiochemioterapią nowotworów regionu głowy i szyi (ok. 85%) oraz chemioterapią wysokodawkowaną (ok. 75%). U chorych leczonych fluorouracylem ryzyko zapalenia błon śluzowych zależy od schematu podawania

Tabela 6. Dawkowanie oksaliplatyny w sytuacji wystąpienia neurotoksyczności przy podawaniu 85 mg/m<sup>2</sup> co 14 dni [49]Table 6. Oxiplatin dose modification if neurotoxicity occurs in patients receiving 85 mg/m<sup>2</sup> every 14 days

Typ i czas trwania neurotoksyczności	Przemijający < 7 dni	Nietrwały > 7 dni i < 14 dni	Przetrwały > 14 dni
Zaburzenia czucia związane z zimnem	Brak	Brak	Brak
Parestezje o niewielkim nasileniu	Brak	Brak	Brak
Parestezje z bólem lub innymi dolegliwościami	Brak	Bez odchyień w badaniu: redukcja do 75 mg/m <sup>2</sup> Odchylenia w badaniu: jeden cykl bez oksaliplatyny, następnie rozpocząć od 75 mg/m <sup>2</sup>	Wstrzymanie leczenia do ustąpienia dolegliwości Po poprawie rozpocząć od 75 mg/m <sup>2</sup>
Parestezje związane z upośledzeniem funkcji	Brak	Bez odchyień w badaniu, objawy nie upośledzają codziennego funkcjonowania: redukcja do 75 mg/m <sup>2</sup> Odchylenia w badaniu lub zaburzone codzienne funkcjonowanie: jeden cykl bez oksaliplatyny, następnie rozpocząć od 75 mg/m <sup>2</sup>	Wstrzymanie leczenia do ustąpienia dolegliwości Po poprawie rozpocząć od 75 mg/m <sup>2</sup>
U chorych leczonych dawką 130 mg/m <sup>2</sup> co 21 dni: redukcja do 100 mg/m <sup>2</sup>			

leku i jest większe w przypadku długotrwałych wlewów ciągłych w porównaniu z krótszymi infuzjami. W profilaktyce zapalenia błon śluzowych podczas radioterapii zalecane jest miejscowe stosowanie roztworów benzydaminu. Skuteczność krioterapii (lód w jamie ustnej) podczas wlewu fluorouracylu jest słabo poparta dowodami naukowymi. Jedynym lekiem o udowodnionej skuteczności jest palifermina. Jej stosowanie skraca czas trwania i zmniejsza nasilenie zapalenia błon śluzowych u chorych poddanych wysokodawkowanej chemioterapii [40].

Ze względu na brak dostępnych metod zapobiegania temu powikłaniu niezwykle ważne jest leczenie chorób przyzębia, higiena jamy ustnej i wczesne leczenie objawowe, zwłaszcza niedopuszczenie do odwodnienia, zaburzeń elektrolitowych i niedożywienia [41].

## Neuropatia obwodowa

Szacuje się, że neuropatia obwodowa występuje u 30–40% chorych poddawanych chemioterapii, zwłaszcza z udziałem związków platyny, alkaloidów barwinka, taksanów, epotilonów oraz niektórych leków ukierunkowanych molekularnie (talidomid, lenalidomid i bortezomib). Ryzyko neuropatii zależy od leku, schematu podawania, dawki kumulacyjnej, wieku, innych chorób (cukrzyca) i jednoczesnego stosowania leków

neurotoksycznych. U osób starszych może natomiast znacząco wpływać na stopień funkcjonowania.

Cisplatyna powoduje neuropatię obwodową z objawami drętwienia, parestezji i dolegliwości bólowych rozpoczynających się najczęściej od palców stóp i rąk. Częstość występowania powikłania rośnie po przekroczeniu dawki sumarycznej 300 mg/m<sup>2</sup>. Nasilenie objawów zwykle zmniejsza się z czasem, choć całkowite ustąpienie dolegliwości zdarza się rzadko. Ze względu na brak skutecznej profilaktyki w sytuacjach, w których jest to możliwe, należy rozważyć zastąpienie cisplatyny karboplatiną, której stosowanie wiąże się z mniejszym ryzykiem neurotoksyczności [42, 43].

Oksaliplatyna jest powszechnie stosowana w leczeniu nowotworów układu pokarmowego. Wywołuje ostre objawy neuropatii czuciowej w postaci dysestezji rąk, stóp, okolicy jamy ustnej i gardła, szczególnie pod wpływem narażenia na chłód oraz objawy ruchowe: skurcze mięśni, opadanie powiek. Ryzyko wystąpienia ostrych objawów neurotoksyczności zwiększa się przy szybkim wlewie leku i dawkach przekraczających 130 mg/m<sup>2</sup>. Objawy zwykle ustępują w ciągu kilku dni. Ryzyko przewlekłej neuropatii rośnie wraz z dawką i po przekroczeniu dawki kumulacyjnej 750–850 mg/m<sup>2</sup> wynosi około 10–20%. Po zakończeniu leczenia u 3/4 chorych dochodzi do ustąpienia objawów neuropatii w ciągu około 3 miesięcy. Częstość i nasilenie neurotoksyczności po oksaliplatynie



u chorych po 70. roku życia wobec młodszych nie różni się istotnie [44–46]. Działanie protekcyjne mają sole wapnia i magnezu podawane przed wlewną oraz wenaflaksyna [47, 48]. Proponowaną modyfikację dawki oksaliplatyny po wystąpieniu objawów neuropatii przedstawiono w tabeli 6.

Taksany powodują najczęściej polineuropatię czuciową, rzadko motoryczną. Prawdopodobieństwo wystąpienia objawów zależy od dawki, czasu trwania wlewu i schematu podawania (częściej podczas leczenia w rytmie tygodniowym niż stosowania ich co 3 tygodnie) [50–53].

Charakterystycznym powikłaniem leczenia alkaloidami barwinka różowatego, zwłaszcza winkrystyną, jest neuropatia wegetatywna, której dominującym objawem są zaparcia oraz ortostatyczne obniżenie ciśnienia tętniczego. W populacji chorych w wieku podeszłym należy rozważyć profilaktykę lekami przeczyszczającymi [54].

Ze względu na znaczne ryzyko powikłań neurologicznych u chorych na szpiczaka mnogiego leczonych talidomidem, lenalidomidem i bortezomibem wskazane jest zmniejszenie dawki (talidomid) lub modyfikacja schematu podawania (bortezomib) [55, 56].

Przed zastosowaniem w terapii przeciwnowotworowej leków neurotoksycznych należy wykluczyć obecność lub określić nasilenie istniejącej polineuropatii, zidentyfikować czynniki ryzyka (cukrzyca), monitorować objawy neuropatii oraz w razie jej wystąpienia lub nasilenia modyfikować leczenie lub je zakończyć.

## Podsumowanie

Pomimo tego, że z wiekiem zwiększa się toksyczność leczenia przeciwnowotworowego, u wielu chorych może być ono z powodzeniem stosowane zarówno z intencją wyleczenia, jak i w postępowaniu paliatywnym. Aby leczenie było skuteczne, bezpieczne i możliwe do prowadzenia, ważna jest znajomość powikłań, akceptacja ryzyka związanego z leczeniem przez chorego oraz dobór terapii dostosowanej do wieku biologicznego. Wystąpienie wielu powikłań można przewidzieć, niektórym zapobiegać. W sytuacji ich pojawienia się należy je monitorować, możliwie wcześnie leczyć i w razie potrzeby modyfikować dalsze postępowanie.

## Piśmiennictwo

- Hurria A., Togawa K., Mohile S. i wsp. Predicting chemotherapy toxicity in older adults with cancer: A prospective multicenter study. *J. Clin. Oncol.* 2011; 29: 3457–3465.
- Sawhney R., Sehl M., Naeim A. Physiologic aspects of aging: impact on cancer management and decision making, part I. *Cancer J.* 2005; 11: 449.
- Sehl M., Sawhney R., Naeim A. Physiologic aspects of aging: impact on cancer management and decision making, part II. *Cancer J.* 2005; 11: 461–473.
- Kaplowitz N. Drug induced liver disease. *Informa Health Care, Nowy Jork* 2007: 1.
- DeLeve L.D. Cancer Chemotherapy. W: Kaplowitz N., DeLeve L.D. (red). *Drug induced liver disease*. Wyd. 2. Informa Health Care, Nowy Jork 2007: 632–662.
- Joensuu H., Söderström K.O., Nikkanen V. Fatal necrosis of the liver during ABVD chemotherapy for Hodgkin's disease. A case report. *Cancer* 1986; 58: 1437.
- Raine J., Bowman A., Wallendszus K. i wsp. Hepatopathy-thrombocytopenia syndrome — a complication of dactinomycin therapy for Wilms' tumor: a report from the United Kingdom Childrens Cancer Study Group. *J. Clin. Oncol.* 1991; 9: 268.
- Read A.E., Wiesner R., LaBrecque D. i wsp. Hepatic veno-occlusive disease associated with renal transplantation and azathioprine therapy. *Ann. Intern. Med.* 1986; 104: 651.
- Rubbia-Brandt L., Audard V., Sartoretto P. i wsp. Severe hepatic sinusoidal obstruction associated with oxaliplatin-based chemotherapy in patients with metastatic colorectal cancer. *Ann. Oncol.* 2004; 15: 460.
- Fernandez F.G., Ritter J., Goodwin J.W. i wsp. Effect of steatohepatitis associated with irinotecan or oxaliplatin pretreatment on resectability of hepatic colorectal metastases. *Am. Coll. Surg.* 2005; 200: 845.
- Ramadori G., Silke C. Effects of systemic chemotherapy on the liver. *Annals of Hepatology* 2010; 2: 133–143.
- Floyd J., Mirza I., Sachs B. i wsp. Hepatotoxicity of chemotherapy. *Semin. Oncol.* 2006; 33: 50.
- Falkson G., Hunt M., Borden E. i wsp. An extended phase II trial of ifosfamide plus mesna in malignant mesothelioma. *Invest. New Drugs* 1992; 10: 337.
- Desai Z.R., Van den Berg H.W., Bridges J.M., Shanks R.G. Can severe vincristine neurotoxicity be prevented? *Cancer Chemother. Pharmacol.* 1982; 8: 211.
- Launay-Vacher V., Izzedine H., Rey J.-B. i wsp. Incidence of renal insufficiency in cancer patients and evaluation of information available on the use of anticancer drugs in renally impaired patients. *Med. Sci. Monit.* 2004; 10: 209–212.
- Definition and classification of stages of chronic kidney disease. Clinical Practice guidelines for chronic kidney disease: evaluation, classification and stratification. Część 4. *Am. J. Kidney Dis.* 2002; 39 (supl. 1): 46–75.
- Lichtman S.M., Wildiers H., Launay-Vacher V. i wsp. International Society of Geriatric Oncology (SIOG) recommendations for the adjustment of dosing in elderly cancer patients with renal insufficiency. *Eur. J. Cancer* 2007; 43: 14.
- Launay-Vacher V., Chatelut E., Lichtman S. i wsp. Renal insufficiency in elderly cancer patients: International Society of Geriatric Oncology clinical practice recommendations. *Annals of Oncology* 2007; 18: 1314–1321.
- Reece P., Stafford I., Russell J. i wsp. Creatinine clearance as a predictor of ultrafilterable platinum disposition in cancer patients treated with cisplatin: relationship between peak ultrafilterable platinum plasma levels and nephrotoxicity. *J. Clin. Oncol.* 1987; 5: 304–309.
- Calvert A.H., Newell D.R., Gumbrell L.A. i wsp. Carboplatin dosage: prospective evaluation of a simple formula based on renal function. *J. Clin. Oncol.* 1989; 7: 1748.
- National Institutes of Health (NIH), National Heart, Lung, and Blood Institute (NHLBI). The practical guide: identification, evaluation, and treatment of overweight and obesity in adults. National Institutes of Health, Bethesda 2000.
- Khosla T., Lowe C.R. Indices of obesity derived from body weight and height. *Br. J. Prev. Soc. Med.* 1967; 21: 122–128.
- Brunello A., Loaldi E., Balducci L. Modyfikacja dawkowania leków oraz postępowanie wspomagające przed i podczas leczenia chorych w podeszłym wieku. *Medycyna Praktyczna — Onkologia* 2010; 2: 81–92.
- Janus N., Thariat J., Boulanger H., Deray G. i wsp. Proposal for dosage adjustment and timing of chemotherapy in hemodialyzed patients. *Ann. Oncol.* 2010; 21: 1395.
- Balducci L., Repetto L. Increased risk of myelotoxicity in elderly patients with non-Hodgkin lymphoma. *Cancer* 2004; 100: 6–11.
- Kuderer N.M., Dale D.C., Crawford J. i wsp. Mortality, morbidity and cost associated with febrile neutropenia in adult cancer patients. *Cancer* 2006; 106: 2258–2266.
- Lyman G.H., Kuderer N.M., Crawford J. i wsp. Predicting individual risk of neutropenic complications in patients receiving cancer chemotherapy. *Cancer* 2011; 117: 1917–1927.

28. Balducci L., Repetto L. Increased risk of myelotoxicity in elderly patients with non-Hodgkin lymphoma. The case for routine prophylaxis with colony-stimulating factor beginning in the first cycle of chemotherapy. *Cancer* 2004; 100: 6–11.
29. Janssen-Heijnen M.L., Extermann M., Boler I.E. Can first cycle CBCs predict older patients at very low risk of neutropenia during further chemotherapy? *Crit. Rev. Oncol. Hematol.* 2011; 79: 43–50.
30. Potemski P. Neutropenia. W: Zalecenia postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w nowotworach złośliwych. Tom I. Praca zbiorowa. *Onkologia w Praktyce Klinicznej* 2011; 7 (supl. B): 504.
31. Lyman G.H., Kuderer N.M., Djulbegovic B. Prophylactic granulocyte colony-stimulating factor in patients receiving dose-intensive cancer chemotherapy: a meta-analysis. *Am. J. Med.* 2002; 112: 406–411.
32. Crawford J., Caserta C.F., Roila F. Hematopoietic growth factors: ESMO Clinical Practice Guidelines for the applications *Ann. Oncol.* 2010; 21: 248–251.
33. Ania B.J., Suman V.J., Fairbanks V.F., Rademacher D.M., Melton L.J. Incidence of anemia in older people: an epidemiologic study in a well defined population. *J. Am. Geriatr. Soc.* 1997; 45: 825.
34. Dranitsaris G., Clemons M., Verma S. i wsp. Chemotherapy-induced anaemia during adjuvant treatment for breast cancer: development of a prediction model. *Lancet Oncol.* 2005; 6: 856–863.
35. Bohlius J., Wilson J., Seidenfeld J. i wsp. Recombinant human erythropoietins and cancer patients: updated meta-analysis of 57 studies including 9353 patients. *J. Natl. Cancer Inst.* 2006; 98: 708–714.
36. Schrijvers D., De Samblanx H., Roila F. Erythropoiesis-stimulating agents in the treatment of anaemia in cancer patients: ESMO Clinical Practice Guidelines for use. *Ann. Oncol.* 2010; 21: 244–247.
37. Bohlius J., Bohlius K., Brillant C. i wsp. Recombinant human erythropoietins and cancer patients: updated meta-analysis of 57 studies including 9353 patients. *Lancet* 2009; 9674: 1532–1542.
38. Popescu R.A., Norman A., Ross P. i wsp. Adjuvant or palliative chemotherapy for colorectal cancer in patients 70 years or older. *J. Clin. Oncol.* 1999; 17: 2412–2418.
39. Jacobson S.D., Cha S., Sargent D.J. i wsp. Tolerability, dose intensity and benefit of 5FU based chemotherapy for advanced colorectal cancer in the elderly: a North Central Cancer Treatment Group study. *Proc. Am. Soc. Clin. Oncol.* 2001; 20: 384.
40. Kemp G., Rose P., Lurain J. i wsp. Amifostine pretreatment for protection against cyclophosphamide-induced and cisplatin-induced toxicities: results of a randomized control trial in patients with advanced ovarian cancer. *J. Clin. Oncol.* 1996; 14: 2101.
41. Peterson D.E., Bensadoun F., Roila F. Management of oral and gastrointestinal mucositis: ESMO Clinical Practice Guidelines. *Ann. Oncol.* 2011; 22: 78–84.
42. Pace A., Savarese A., Picardo M. i wsp. Neuroprotective effect of vitamin E supplementation in patients treated with cisplatin chemotherapy. *Clin. Oncol.* 2003; 21: 927.
43. Cascinu S., Cordella L., Del Ferro E. i wsp. Neuroprotective effect of reduced glutathione on cisplatin-based chemotherapy in advanced gastric cancer: a randomized, double-blind placebo-controlled trial. *J. Clin. Oncol.* 1995; 13: 26–32.
44. Feliu J., Salud A., Escudero P. i wsp. XELOX (capecitabine plus oxaliplatin) as first-line treatment for elderly patients over 70 years of age with advanced colorectal cancer. *Br. J. Cancer* 2006; 94: 969–975.
45. Goldberg R., Sargent D., Morton R. i wsp. A randomized controlled trial of fluorouracil plus leucovorin, irinotecan, and oxaliplatin combinations in patients with previously untreated metastatic colorectal cancer. *J. Clin. Oncol.* 2004; 22: 23–30.
46. de Gramont A., Figuer A., Seymour M. i wsp. Leucovorin and fluorouracil with or without oxaliplatin as first-line treatment in advanced colorectal cancer. *J. Clin. Oncol.* 2000; 18: 2938–2947.
47. Gamelin E., Gamelin L., Bossi L. i wsp. Clinical aspects and molecular basis of oxaliplatin neurotoxicity: Current management and development of preventive measures. *Semin. Oncol.* 2002; 29: 25.
48. Grothey A., Nikcevic D., Sloan J.A. i wsp. Intravenous calcium and magnesium for oxaliplatin-induced sensory neurotoxicity in adjuvant colon cancer: NCCTG N04C7 *J. Clin. Oncol.* 2011; 29: 421.
49. Grothey A., Hart L. i wsp. Intermittent oxaliplatin administration and time to treatment failure in metastatic colorectal cancer: Final results of the phase III CONcept trial (abstract). *J. Clin. Oncol.* 2008; 26: 180.
50. Lee J.J., Swain S.M. Peripheral neuropathy induced by microtubule-stabilizing agents. *J. Clin. Oncol.* 2006; 24: 1633.
51. Akerley W. Paclitaxel in advanced non-small cell lung cancer: an alternative high-dose weekly schedule. *Chest* 2000; 117: 152.
52. Smith R.E., Brown A.M., Mamounas E.P. i wsp. Paclitaxel in advanced non-small cell lung cancer : an alternative high-dose weekly schedule. *J. Clin. Oncol.* 1999; 17: 3403.
53. Eisenhauer E.A., ten Bokkel Huinink W.W., Swenerton K.D. European-Canadian randomized trial of paclitaxel in relapsed ovarian cancer: high-dose versus low-dose and long versus short infusion. *Clin. Oncol.* 1994; 12: 2654.
54. Jackson D.V., Wells H.B., Atkins J.N. i wsp. Amelioration of vincristine neurotoxicity by glutamic acid. *Am. J. Med.* 1988; 84: 1016.
55. Hulin C., Facon T., Rodon P. i wsp. Efficacy of melphalan and prednisone plus thalidomide in patients older than 75 years with newly diagnosed multiple myeloma: IFM 01/01 trial. *J. Clin. Oncol.* 2009; 27: 3664.
56. Bringhen S., Larocca A., Rossi D. i wsp. Efficacy and safety of once-weekly bortezomib in multiple myeloma patients. *Blood* 2010; 116: 4745.