



NEŽELENI UČINKI SISTEMSKEGA ZDRAVLJENJA RAKA

Asist. mag. Bojana Pajk, dr. med.
Onkološki Inštitut Ljubljana

December 2006

Sistemsko zdravljenje

citostatsko

Mehanizem delovanja

- okvara DNA
- okvara delitvenega vretena
- antimetaboliti
- drugi

Specifičnost na celični ciklus

hormonsko

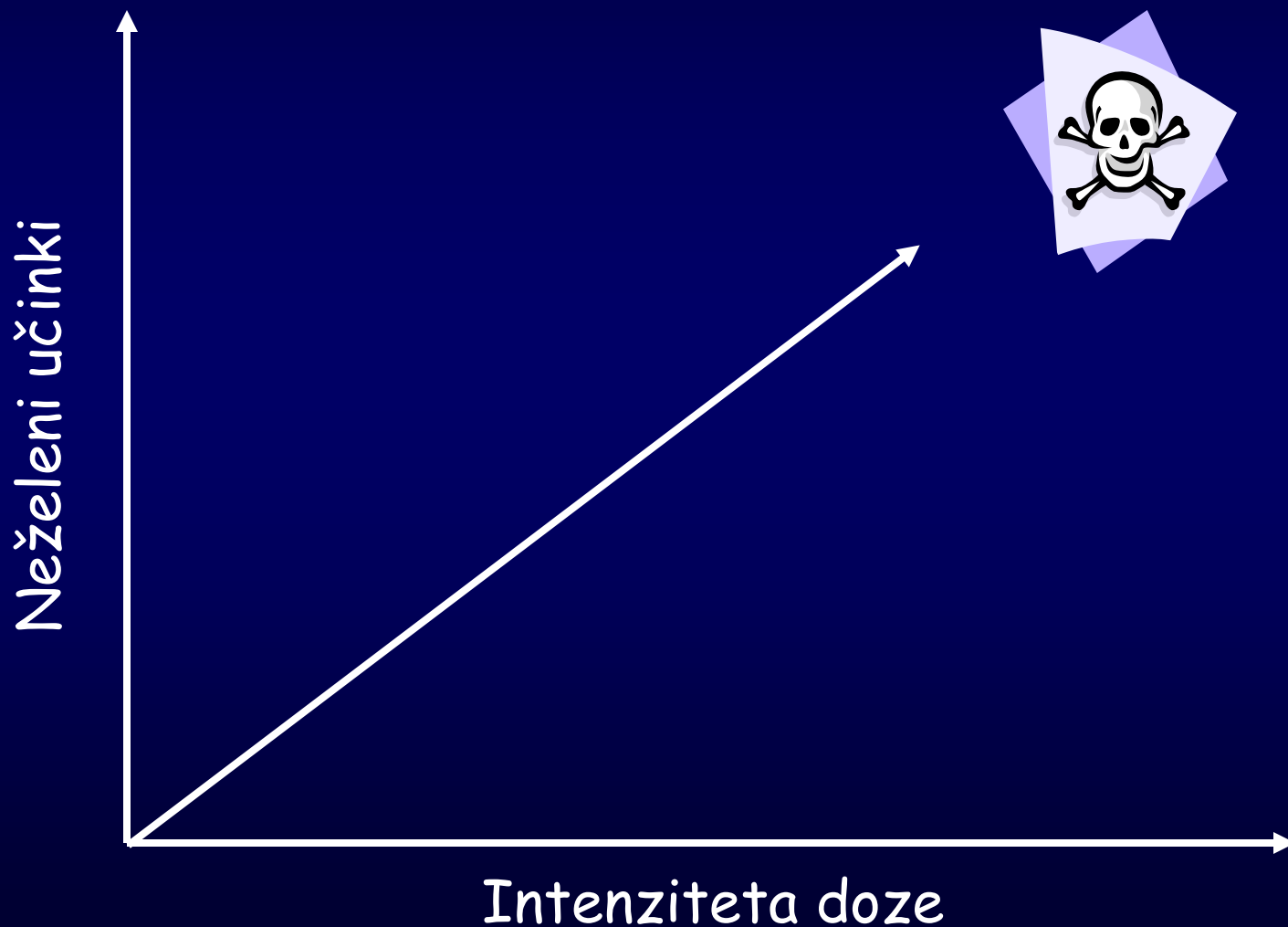
- Antiestrogeni
- Inhibitorji aromataze
- Progestini
- LHRH agonisti
- Antiandrogeni
- Estrogeni
- Glukokortikoidi
- Ektreotid

biološko

- citokini
- monoklonska protitelesa
- inhibitorji tirozin kinaze
- inhibitorji angiogeneze
- zaviralci proteosomov

NEŽELENI UČINKI

Neželeni učinki citostatikov in intenziteta doze



Dejavniki, ki vplivajo na neželene učinke zdravljenja s citostatiki

- Vrsta in odmerek citostatika
- Lastnosti bolnika in bolezni
 - Stanje zmogljivosti bolnika (performance status)
 - Razširjenost rakave bolezni
 - Spremljajoče bolezni
 - Starost bolnika
- Farmakokinetika, farmakodinamika citostatikov in interakcije citostatikov z drugimi zdravili
- Sočasno obsevanje

Ukrepi za preprečitev oz. zmanjšanje neželenih učinkov zdravljenja

- Pravilen izbor in odmerek citostatika/ov
- Pravilna aplikacija zdravila
- Pravilna in skrbna nega bolnika
- Pravilen izbor podporne terapije
- Obveščенost bolnika o neželenih učinkih in njihovem preprečevanju

Neželeni učinki citostatikov

Akutni

Takojšnji (v min):

- Hipersenzitivne reakcije
- Motnje ritma
- Hipo/hipertenzija
- Ekstravazacija

Zgodnji (v nekaj urah):

- Slabost/bruhanje
- Gripozno stanje
- Sindrom hitrega razpada tumorja
- Flebitis
- Cistitis

Subakutni

Po nekaj dneh:

- Vnetje sluznic
- Driska/zaprtje
- AOL
- Mielosupresija
- Periferna nevropatija
- anoreksija
- "fatigue"

Kasni

Po nekaj tednih, mesecih ali letih:

- Alopecija
- Hiperpigmentacija kože
- Okvare nohtov
- Okvare organov
- Zmanjšana reprodukativna sposobnost
- Teratogenost in kancerogenost

Stopnje neželenih učinkov zdravljenja (CTC - common toxicity criteria)

0 - brez neželenih učinkov

1 - blagi neželeni učinki

2 - zmerni

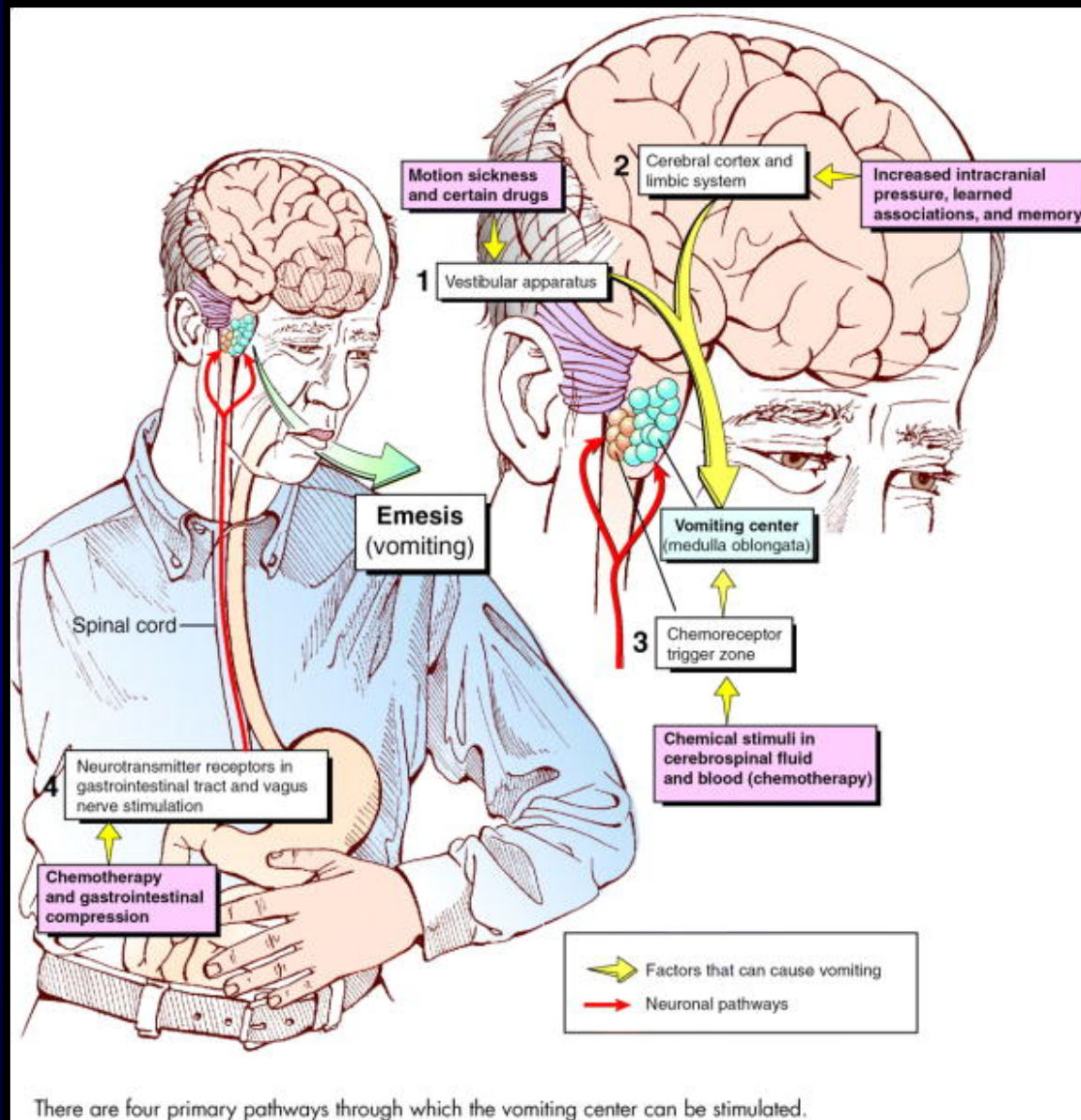
3 - težki neželeni učinki

4 - življenje ogrožujoče stanje

NEŽELENI UČINKI NA GASTROINTESTINALNI TRAKT

- Slabost/bruhanje
- Izguba apetita
- Sprememba okusa
- Okvare sluznic (stomatitis, ezofagitis, diareja)
- Zaprtje

SLABOST IN BRUHANJE (S/B)

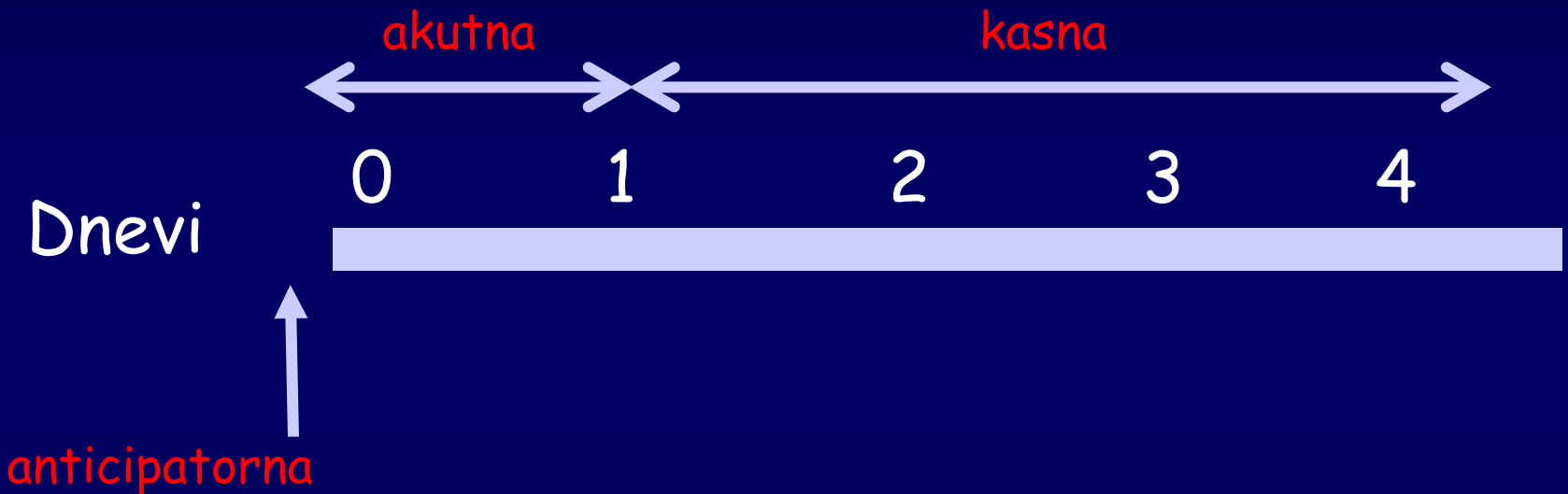


Neurotransmitterji udeleženi pri pojavu S/B

- ✓ serotoniniski (5HT₃)
- ✓ dopaminski
- ✓ acetilholinski
- ✓ glukokortikoidni
- ✓ histaminski
- ✓ kanaboidni
- ✓ opioidni
- ✓ neurokinin-1 (NK1)

Vrste slabosti in bruhanja

Po kemoterapiji



"Prebijajoča" (breakthrough) - kljub preventivnemu antiemetičnemu zdravljenju in zahteva dodatno zdravljenje

Refraktorna - kljub dodatnemu antiemetičnemu zdravljenju

Kronična - bolniki z napredovalo boleznijo - različni vzroki

Dejavniki tveganja za slabost/bruhanje po KT

Bolnikove lastnosti:

- ženski spol
- mladi bolniki
- uživanje alkohola
- potovalna slabost
- bruhanje v nosečnosti
- anksioznost
- prejšnje izkušnje
- spremljajoče bolezni

Zdravljenje:

- vrste citostatika
- KT shema
- odmerek citostatika
- način dajanja
- število ciklusov

ANAMNEZA



EMETOGENOST INTRAVENSKIH IN PERORALNIH CITOTOKSIČNIH ZDRAVIL

<p>Visoko emetogeni (90% ali več bolnikov ima akutno S/B)</p>	<p>Cisplatin Dakarbazin Mekloreタミン</p>	<p>Ciklofosfamid >1500mg/m² Karmustine</p>	<p>Hexamethylmelamine Procarbazine</p>
<p>Srednje emetogeni (30-90% bolnikov ima akutno S/B)</p>	<p>Oxaliplatin Cytarabin >1g/m² Carboplatin Ifosfamid Ciklofosfamid <1500mg/m²</p>	<p>Doxorubicin Daunorubicin Epirubicin Idarubicin Irinotekan</p>	<p>Ciklofosfamid Etoposide Temozolamide Vinorelbine Imatinib</p>
<p>Nizko emetogeni (10-30% bolnikov ima akutno slabost/bruhanje S/B)</p>	<p>Paklitaxel Docetaxel Mitoxantrone Topotecan Etoposide Pemetrexet Methotrexate</p>	<p>Mitomycin C Gemcitabine Cytarabine <100 mg/m² 5-Fluorouracil Bortezomib Cetuximab Trastuzumab</p>	<p>Capecitabine</p>
<p>Zelo nizko emetogeni (manj kot 10% bolnikov ima akutno S/B)</p>	<p>Bleomycin Busulfan 2-chlor-deoxyadenosine Fludarabine</p>	<p>Vinblastine Vincristine Vinorelbine Bevacizumab</p>	<p>Chlorambucil Hydroxyurea L-Phenylalanine mustard 6-Thioguanin Methotrexate, Gefitinib</p>

Zdravila za preprečevanje in zdravljenje slabosti in bruhanja

- 5 hidroksitriptaminski (5 HT3) antagonisti
ondansetron, tropisetron, granisetron, dolasetron, palonosetron
- Glukokortikoidi (GKK)
deksametazon, metilprednizolon
- Antagonisti receptorjev NK1 (aprepitant)
- Dopaminski antagonisti
metoklopramid, butirofenoni (droperidol, haloperidol, domperidon),
proklorperazin, phenotiazini (tietilperazin)
- Benzodiazepini
lorazepam, diazepam, alprazolam, midazolam
- Antihistaminiki (difenhidramin)
- (?Kanaboidi – registrirani le v redkih državah za simptomatsko zdravljenje pri zelo napredovalem raku)

Priporočena antiemetična zaščita glede na emetogenost citostatikov

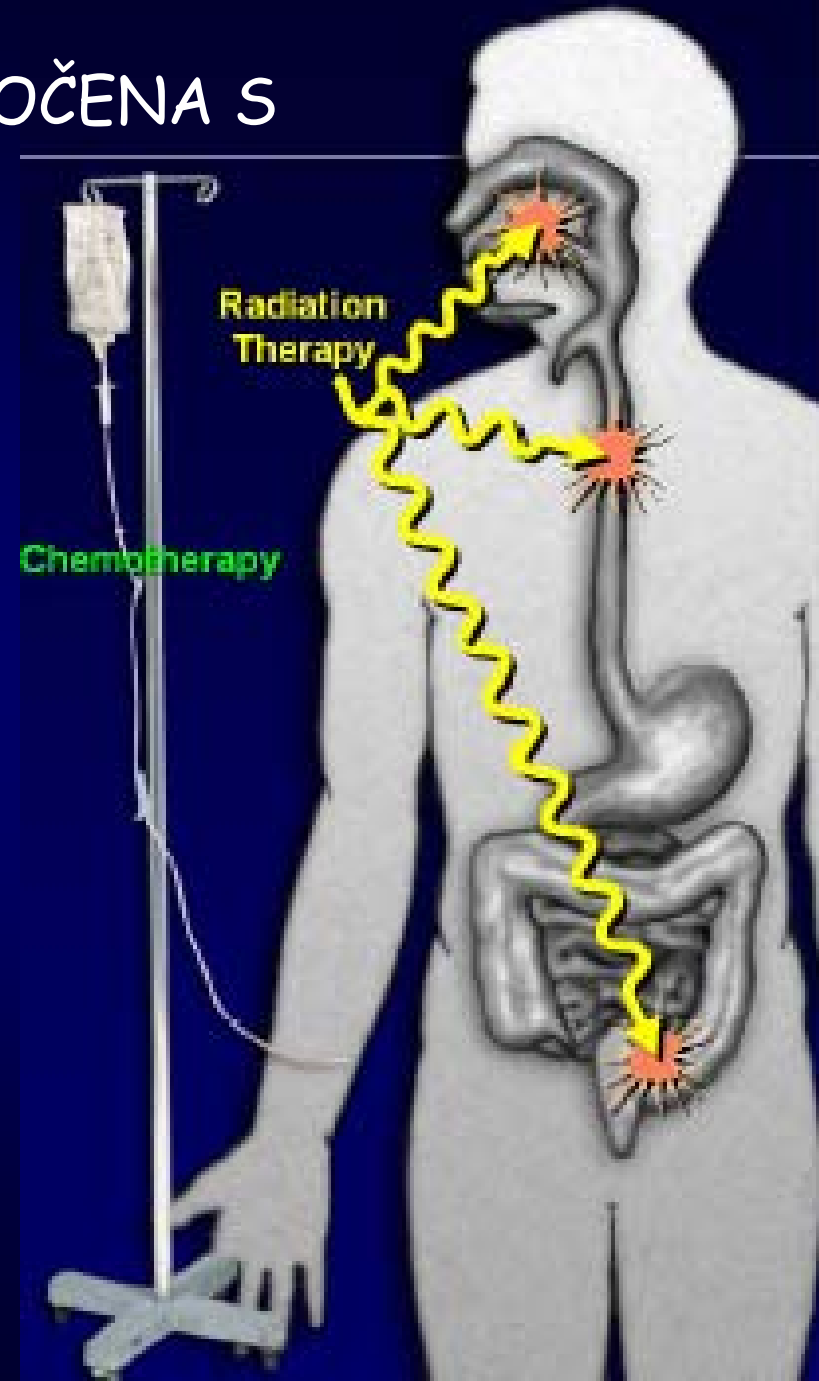
Visoko emetogeni	<u>Akutna S/B (1.dan):</u> 5-HT3+ GKK + aprepitant <u>Kasna S/B (2, 3 dan):</u> aprepitant+GKK
Srednje emetogeni	<u>Akutna S/B:</u> 5-HT3+GKK (+aprepitant*) <u>Kasna S/B:</u> GKK 5-HT3 aprepitant*(KT sheme, ki vsebujejo antracikline in ciklofosfamid)
Nizko emetogeni	<u>Akutna S/B:</u> GKK, brez profilakse 5-HT3 rutinsko ne dajemo <u>Kasna S/B:</u> rutinsko antiemetikov ne damo
Zelo nizko emetogeni	Antiemetikov rutinsko profilaktično ne damo

!!!! Vedno upoštevamo lastnosti posameznega bolnika

OKVARA SLUZNIC POVZROČENA S CITOSTATIKI

- vrsta citostatika (metotreksat, 5FU, antraciklini)
- odmerek
- način aplikacije

- Vnetje ustne sluznice (stomatitis)
- Vnetje GIT



Citostatik

- vrsta (metotreksat, 5FU, antraciklini)
- odmerek
- način aplikacije

Sočasno obsevanje

Bolnik

- vrsta raka
- starost
- zobovje

Stomatitis





Stomatitis

PREPREČEVANJE

- sanacija zobovja (pred pričetkom zdravljenja)
- redno čiščenje zob (mehka zobna ščetka)
- ispiranje ust 10x dnevno (žajbelj, kamilice, 0,9% NaCl, blaga antiseptična raztopina)
- lokalna uporaba blagih antiseptikov
- prehrana

ZDRAVLJENJE

- ispiranje ust > 10x dnevno
- antimikotik, antibiotik lokalno
- antimikotik, antibiotik sistemsko
- antivirusesno zdravilo lokalno, sistemsko

citostatiki

±

obsevanje



Ezofagitis

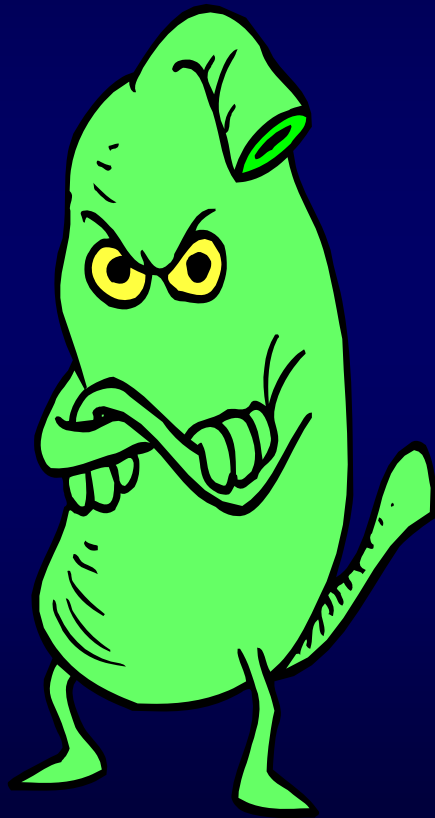
Bolečine pri požiranju

Disfagija pri uživanju trde hrane

Cmok v grlu

Gastritis

Bolečina v žlički



ustna nega

hidracija

antimkotik lokalno

ranitidin ali omeprazol

Vnetje GI sluznice

Poškodba celičnih elementov mukoze

vnetje

Citostatiki

(5-flurouracil, kapecitabin, irinotekan, cisplatin, doksorubicin, aktinomicin, MTX...)

Vneta mukoza secernira obilo sluzi, ki stimulira peristaltiko



PODPORNO ZDRAVLJENJE

- dieta
- nadomeščanje tekočine in elektrolitov (per os, i.v.)
- loperamid
- oktreotid

Bolečina

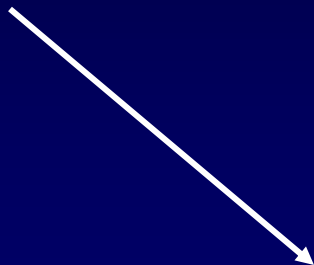
Iritacija kože perianalno

Kronična utrujenost- "fatigue"

Izguba tekočine, elektrolitov

Citostatiki (vinblastin, vincristin)

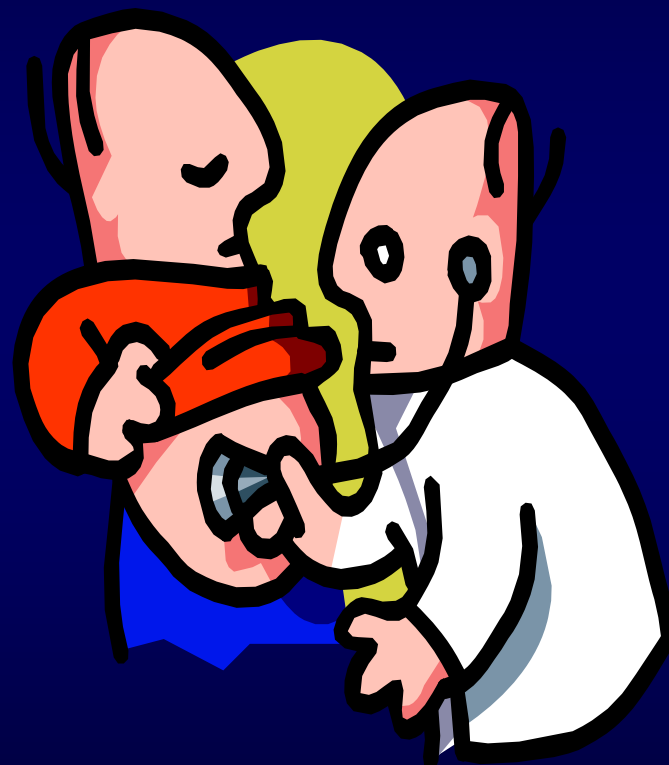
Antiemetiki (5-HT3 antagonisti)



Zaprtje

PREPREČEVANJE IN ZDRAVLJENJE

- Prehrana
- Blaga odvajala
- Parasimpatikomimetiki



Citostatiki
Obsevanje

Infiltracija kostnega
mozga

- levkemije
- limfomi
- multipli mielom
- MDS
- metastaze karcinoma
- mielofibroza

MIELOSUPRESIJA

Anemija

Trombocitopenija

Nevtrogenija

NEVTROPENIJA

- Največji padec (nadir) nevtrofilcev v krvi 7-14 dan po citostatskem zdravljenju
- stopnja hematološke toksičnosti (CTC AE v 3.0 kriteriji (<http://ctep.cancer.gov>))

stopnja	0	1	2	3	4
levkociti x10 ⁹ /l	≥ 4.	3.0-3.9	2.0-2.9	1.0-1.9	< 1.0
nevtrofilci x10 ⁹ /l	≥ 2.0	1.5-1.9	1.0-1.4	0.5-0.9	< 0.5



- pogostejše okužbe

Neutropenija

Ukrepi ob neutropeniji:

- Observacija
- Antibiotiki preventivno*

Preprečevanje neutropenije ob naslednjem ciklusu KT:

- Znižanje odmerka
- Rastni dejavniki za granulocite (**filgrastim, pegfilgrastim**)

Primarna profilaksa pri bolnikih z tveganjem za FN (**≥ 20%**) kot posledica zdravljenja s kemoterapijo:

↓ FN in zapletov, ↓ hospitalizacije, ↓ iv AB terapije

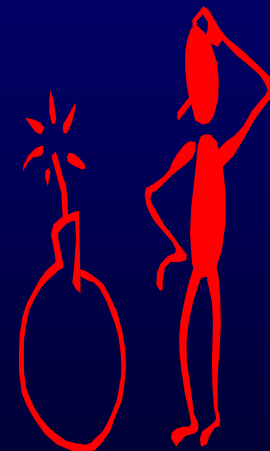
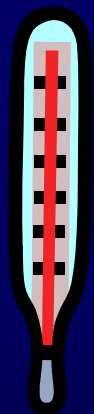
* Cullen M et al: : NEJM 2005, 353: 988-98

Bucaneve G et al: NEJM 2005, 353: 977-87

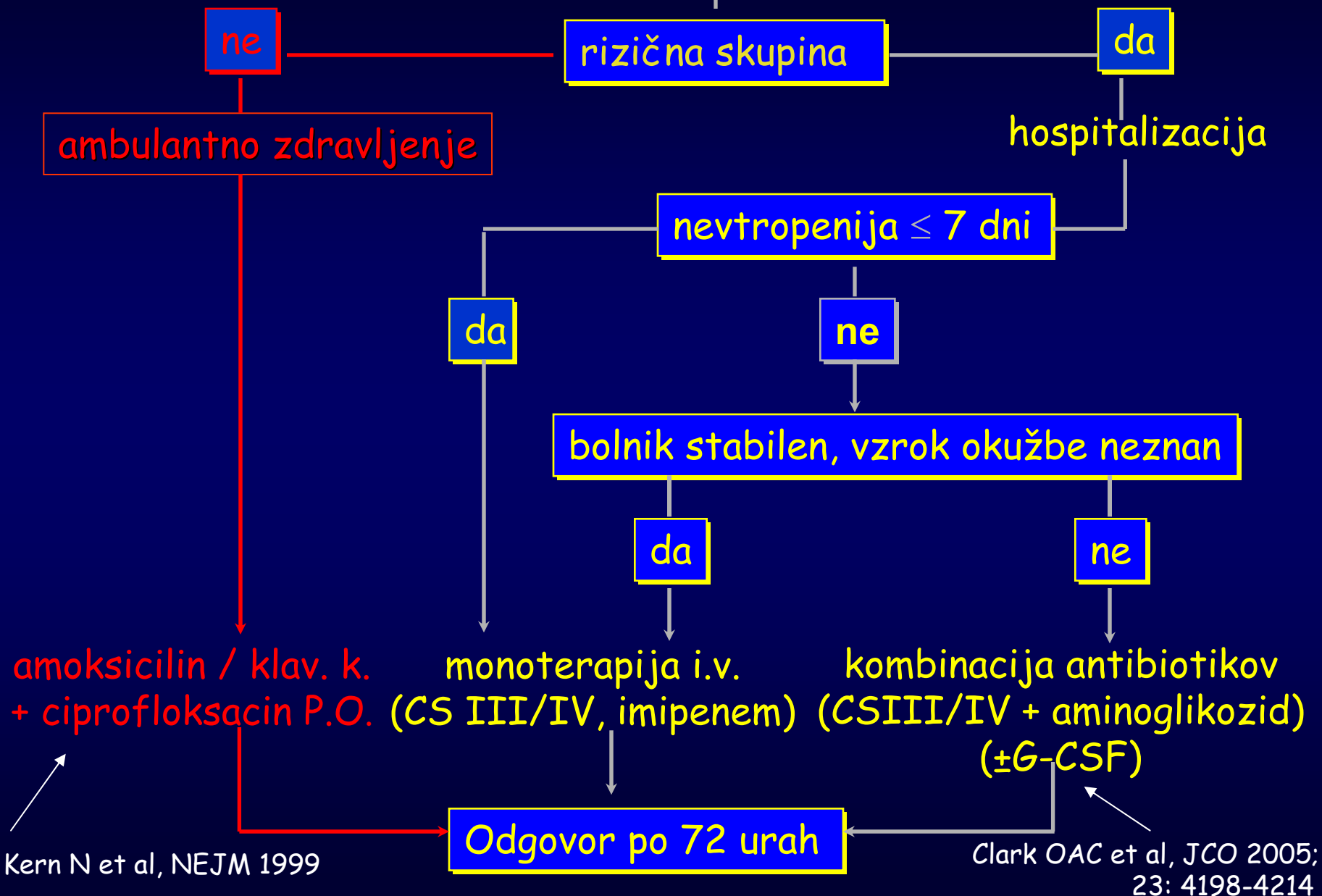
MASSC 2004, ASCO 2006 in **EORTC 2006** (Aapro et al., Eur Jour of Cancer 2006),

FEBRILNA NEVTROPENIJA

- huda nevtropenija - abs. št. nevtrofilnih granulocitov $< 0.5 \times 10^9 / L$
- bolnika ogrožajo okužbe
- febrilna nevtropenija = **urgentno stanje**
- trajanje nevtropenije



FEBRILNA NEVTROPENIJA



Kern N et al, NEJM 1999

Freifeld et al, NEJM 1999

Clark OAC et al, JCO 2005;
23: 4198-4214

Odgovor po 72 urah

da

ne

nadaljujemo z pričeto terapijo 7 dni

izoliran povzročitelj okužbe

da

ne

prilagodimo AB terapijo
glede na povzročitelja

ponovimo odvzem kužnin
± vankomicin
± antimikotik
± metronidazol
± virostatik
± G - CSF
neinfekcijski vzrok - temperature

ANEMIJA

- Zmanjšana celotna masa eritrocitov v krvnem obtoku
- Simptomi: kronična utrujenost, s strani srca, CŽS
- Opredelitev anemije
- Pogost neželen učinek ob zdravljenju z KT
 - Okoli 90% bolnikov z rakom zdravljenih z KT ima anemijo (stopnje 1-4)
 - Pri okoli 30% je anemija stopnje 3-4

<http://ctep.cancer.gov>

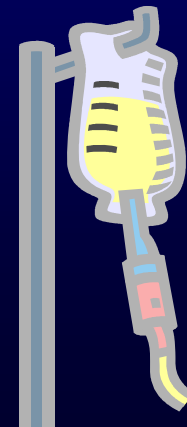
Stopnja	1	2	3	4
Hb (g/l)	<smn-100	<100-80	80-65	< 65

smn-spodnja meja normale

- Zdravljenje:
 - Observacija
 - Transfuzije eritrocitov
 - Eritropoezo stimulirajoča zdravila (eritropoetin alfa, beta, darbepoetin alfa)

TROMBOCITOPENIJA

- zmanjšano število trombocitov ($< 140 \times 10^9/L$)
- vzroki
 - zmanjšano nastajanje megakariocitov v kostnem mozgu
 - zvečano zadrževanje trombocitov v vranici
 - zvečana razgradnja in poraba trombocitov
 - kombinacija vzrokov
- **posledice trombocitopenije ($< 20 \times 10^9/L$)**
 - **krvavitve: koža, sluznice, notranji organi**
- zdravljenje
 - transfuzije trombocitov
 - vzročno zdravljenje



ORGANSKA TOKSIČNOST

- Ledvična toksičnost
- Kardiotoksičnost
- Pljučna toksičnost
- Jetrna toksičnost
- Nevrotoksičnost
- Okvara gonad
- Neželeni učinki na kožo

LEDVIČNA OKVARA

Rizični dejavniki:

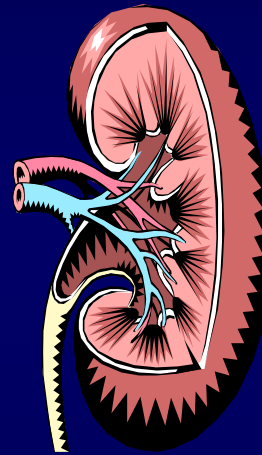
Ledvične bolezni

Dehidracija

Sočasna uporaba
nefrotoksičnih zdravil

Citostatiki:

- cisplatin
- metotreksat (visoki odmerki)
- ifosfamid
- ciklofosfamid



NUJNO JE:

- Oceniti ledvično funkcijo pred zdravljenjem
- Posebni ukrepi med zdravljenjem
- Nadzor nad hidracijo in diurezo tudi po zdravljenju

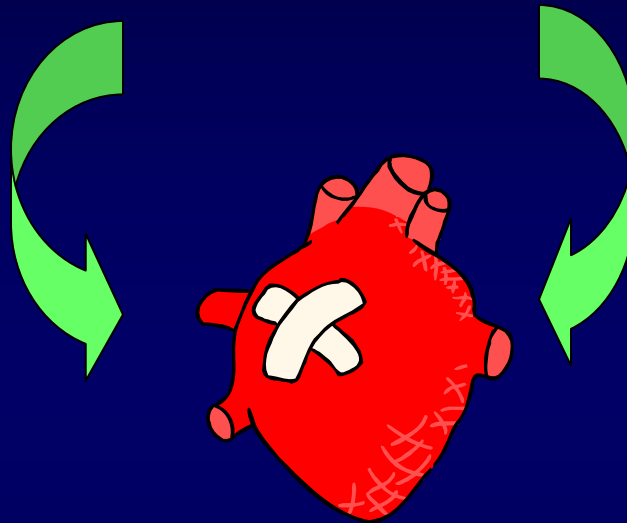
Hiter razpad tumorja
(posredna okvara ledvic
z metaboliti zaradi
hitrega razpada
tumorja)



KARDIOTOKSIČNOST

Rizični dejavniki:

starejši
arterijska hipertenzija
druge bolezni srca
predhodno obsevanje



Citostatiki:

antraciklini
taksani
ciklofosfamid
5-flurouracil
cisplatin
etopozid

Kardiomiopatija in srčno popuščanje (**antraciklini**)

Motnje ritma (taksani, antraciklini, ciklofosfamid in drugi)

Spazem koronark in AP (5-flurouracil, cisplatin)

Hipotenzija (etopozid, taksani)

Mioperikarditis (antraciklini, bleomycin, ciklofosfamid)

Kardiotoksičnost antraciklinov

Akutna okvara (med aplikacijo ali kratko po njej-prehodne motnje ritma)

Subakutna okvara (nekaj dni ali tednov po aplikaciji doksorubicina-toksičen miokarditis ali perikarditis)

Kronična okvara (tedne, mesece ali leta po zdravljenju z antraciklini; odvisna od skupnega danega odmerka citostatika (doksorubicin 550 mg/m², epidoksorubicin 1000 mg/m²; okvara miocitov-miofibril lahko privede do srčnega popuščanja)

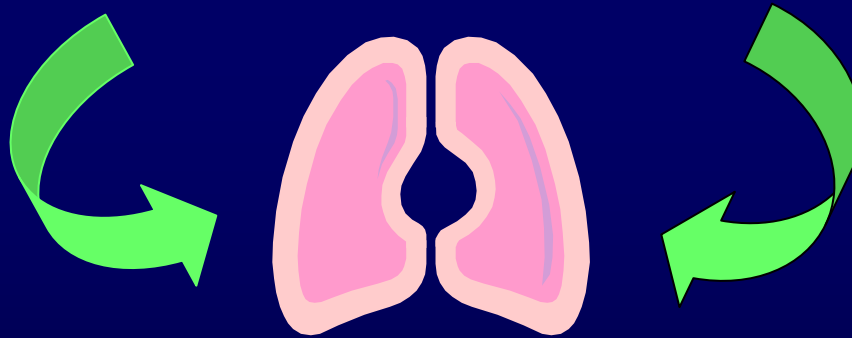
PLJUČNA FIBROZA

Rizični dejavniki:

Starost > 70 let
Predhodno obsevanje pljuč
Druge bolezni pljuč
Kadilci
Visoke koncentracije O₂ po zdravljenju z bleomycinom

Citostatiki:

bleomycin
(! celokupni dani odmerk, i.v. bolus)
karmustin (BCNU)
busulfan
gemcitabin
fludarabin
paklitaksel
kombinacija z drugimi pulmotoksičnimi citostatiki



Testi pljučne funkcije !!!

Zgodnji znaki: suh kašelj, dispnea ob naporu, ↓ difuzijske kapacitete (DLCO), minimalne RTG spremembe

Kasni znaki: dispnea v mirovanju, tahipnea, temperatura, RTG infiltrati, močno ↓ DLCO, hipoksemija

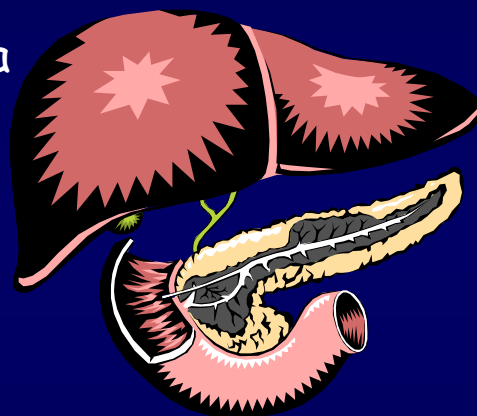
OKVARA JETER

Rizični dejavniki:

- Starost
- Debelost
- Sladkorna bolezen
- Okvarjena ledvična funkcija
- Etilizem

Citostatiki

večina se metabolizira v jetrih in izloča z žolčem



Hepatotoksičnost zvečujejo:

- Sočasno obsevanje trebuha
- Aktivni hepatitis
- Kombinacija 2 hepatotoksičnih citostatikov
- Uporaba hepatotoksičnih antibiotikov
- Visokodozna kemoterapija

NUJNO JE:

- Oceniti delovanje jeter pred zdravljenjem (AST, ALT, AF, bilirubin, GGTP)
- prilagoditi odmerek citostatika
- spremljati delovanje jeter

NEVROTOKSIČNOST

Polinevropatija (vinka alkaloidi, cisplatin, taksani)

Aseptični meningitis (po i.t. aplikacijah metotreksata, tiotepe, citozin arabinozida)

Akutna encefalopatija - delirij (glukokortikoidi, metotreksat, cisplatin, ifosfamid, etopozid, asparaginaza, vinkristin...)

Kronična encefalopatija- demenca (metotreksat, BCNU, citozin arabinozid, fludarabin)

OKVARA GONAD

Teratogenost

Kontracepcija !!!

Citostatiki

- odmerek
- vrsta

• starost

• spol

• čas zdravljenja

? STERILNOST

Zgodnja menopavza

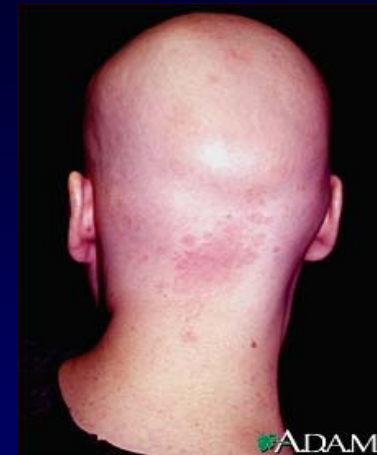
Impotenca

Ozdravljivi raki
kriokonzervacija sperme,
?oocitov



NEŽELENI UČINKI NA KOŽO

- **Hipersenzitivna reakcija** (ispuščaj, urtika, drugi znaki) lahko po vsakem citostatiku, pogosteje pri L-asparaginazi, bleomicinu, taksanih
- **Hiperpigmentacija** - 5FU, metotreksat, busulfan, bleomicin
- **Alopecija** - antraciklini, taksani, irinotekan, etopozid, ifosfamid, ciklofosfamid
- **Fotosenzitivnost** - mitomicin C, 5FU, kapecitabin, vinblastin, dakarbazin
- **Obarvanost kože in nohtov, spremembe na nohtih** - taksani
- **“Hand-foot” sindrom** - kapecitabin, liposomalni doksorubicin, kontinuirana infuzija 5FU
- **Preobčutljivost predhodno obsevanih predelov kože (“recall” fenomen)** - antraciklini, taksani



Kožne spremembe - na mestu aplikacije citostatika

- Flebitis
- Lokalna urtika
- Pekoča bolečina
- Rdečina
- Oteklina
- Obarvanost vene
- Ekstravazacija s posledičnim vnetjem in/ali nekrozo tkiva



SEKUNDARNI RAKI

Akutne levkemije

Ne-Hodgkinovi limfomi

Solidni raki

Rak maternice (tamoksifen)

Sistemsko zdravljenje

citostatsko

Mehanizem delovanja

- okvara DNA
- okvara delitvenega vretena
- antimetaboliti
- drugi

Specifičnost na celični ciklus

hormonsko

- Antiestrogeni
- Inhibitorji aromataze
- Progestini
- LHRH agonisti
- Antiandrogeni
- Estrogeni
- Glukokortikoidi
- Oktreotid

biološko

- citokini
- monoklonska protitelesa
- inhibitorji tirozin kinaze
- inhibitorji angiogeneze

NEŽELENI UČINKI

HORMONSKO ZDRAVLJENJE HORMONSKO ODVISNEGA RAKA DOJKE

Predmenopavzne bolnice

SERM

- tamoksifen

Zavora delovanja jajčnikov

- kirurška kastracija
- RT jajčnikov
- medikamentozna kastracija
(LHRH agonist)

Progestini

- megestrol acetat

Pomenopavzne bolnice

SERM

- tamoksifen

Aromatazni inhibitorji

- nesteroidni: anastrozol, letrozol
- steroidni: eksemestan

Čisti antiestrogen

- fulvestrant i.m.

Progestini

- megestrol acetat

HORMONSKO ZDRAVLJENJE RAKA PROSTATE

Androgena zavora

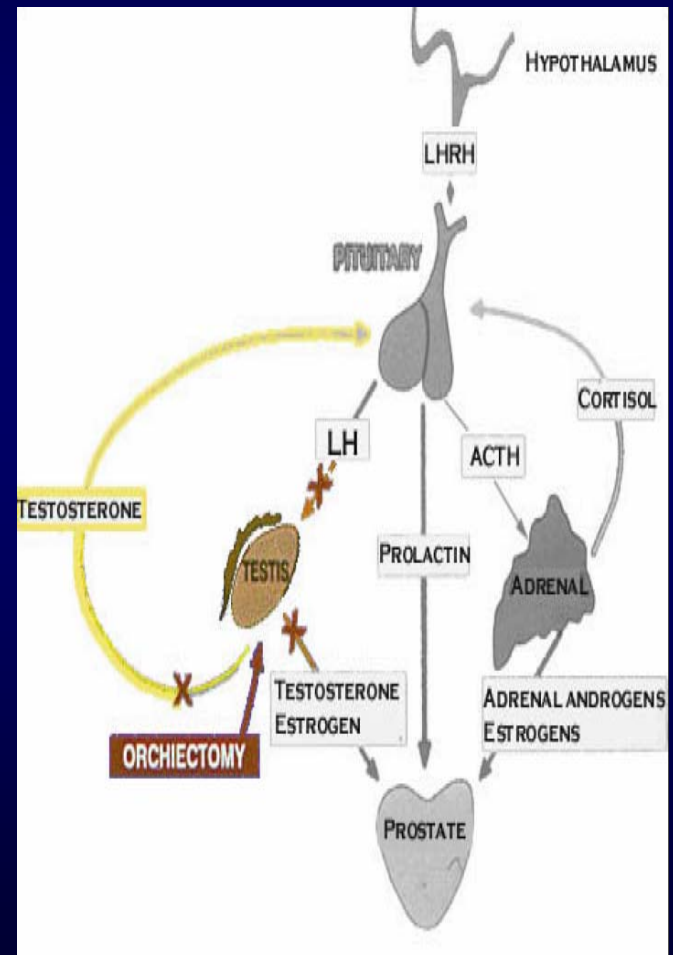
- Orhiektomija
- LHRH agonist (goserelin, triptorelin, leuprolid, buserelin)

Antiandrogeni

- Nesteroidni: bikalutamid, flutamid
- Steroidni: ciproteron acetat

Ostala HZ

- Estrogeni
- Kortikosteroidi
- Progestini



LHRH agonisti pri raku dojke

- Lokalna reakcija
- Možnost "flare" reakcije pri razsejanem raku
- Simptomi prezgodnje menopavze:

- Amenoreja
- Vročinski oblivi in potenje
- Emocionalna nestabilnost (razdražljivost, jok)
- Kognitivne motnje (motnje koncentracije, spomina)
- Nespečnost
- Kronična utrujenost
- Suha vaginalna sluznica
- Večje tveganje za osteoporozo

LHRH agonisti pri raku prostate

- Lokalna reakcija
- Možnost "flare" reakcije pri razsejanem raku z metastazami v kosteh
- Vročinski oblivi
- Glavobol
- Zmanjšan libido
- Ginekomastija
- Zadrževnaje tekočine v telesu

Aromatazni inhibitorji proti tamoksifenu korist/tveganje

?

↓ Tveganje za
osteporožo

↓ Mišično skeletnih
bolečin

Kognitivne funkcije

Seksualno življenje

Hiperlipidemija

Kardiovaskularne
bolezni

↓ GVT

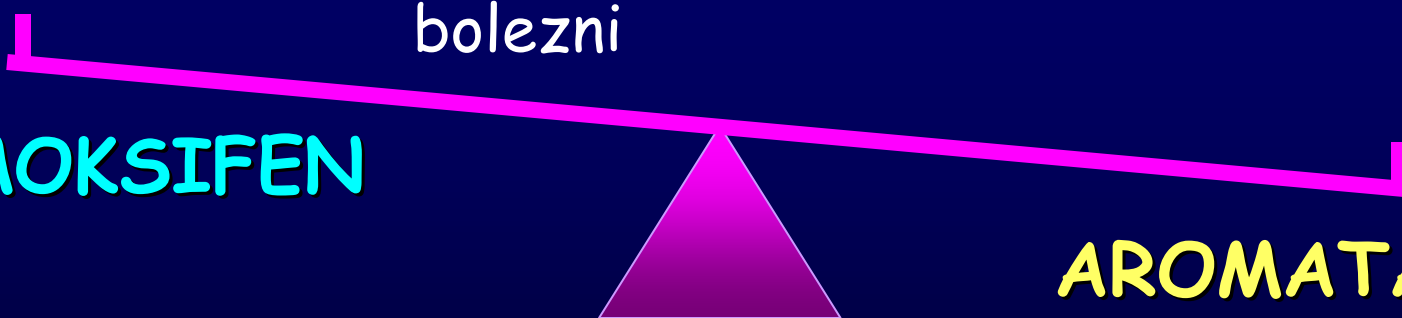
↓ CVI

↓ Raka endometrija

↓ Vročinskih oblivov

TAMOKSIFEN

**AROMATAZNI
INHIBITOR**



Fulvestrant

- Lokalna reakcija

Redki NU:

- vročinski oblivi
- slabost, bruhanje
- zaprtje ali diareja
- bolečine v trebuhu
- glavobol
- Bolečine v križu

Megestrol acetat

- Porast telesne teže
 - izboljšanje apetita
 - zadrževanje tekočin
- Večje tveganje za trombembolične dogodke

Antiandrogeni



- Ginekomastija
- Prehoden porast jeternih encimov
- Izguba libida, vročinski oblivi edemi (ciproteron acetat)

Estrogeni

Estramustin fosfat (estradiol + nitrogen mustard)

- Trombembolični zapleti
- Ginekomastija
- Retenca tekočin
- Slabost/bruhanje
- Ezofagitis
- Nevtro in trombocitopenija

Diethylstilbestrol (DES)

- Trombembolični zapleti !!
- Kardiovaskularni zapleti !!

Glukokortikoidi

- Zadrževanje tekočine v telesu
- Zvišan krvni tlak
- Porast krvnega sladkorja
- Ulkusna bolezen želodca
- Emocionalna nestabilnost
- Izguba mišične mase
- Zvečan apetit
- Večja dovzetnost za okužbe
- Cushingoidni videz

Oktreotid

Zdravljenje **karcinoidnega sindroma**: sekretorna diareja, navali vročice in rdečine, bronhokonstrikcija, lahko kardiovaskularna bolezen in malabsorbcija

- Lokalna reakcija (dajanje: s.c. oziroma LAR obliko i.m)
- GIT simptomi
- ↓ motiliteta žolčnika → žolčni kamni
- Intoleranca za glukozo

Sistemsko zdravljenje

citostatsko

Mehanizem delovanja

- okvara DNA
- okvara delitvenega vretena
- antimetaboliti
- drugi

Specifičnost na celični ciklus

hormonsko

- Antiestrogeni
- Inhibitorji aromataze
- Progestini
- LHRH agonisti
- Antiandrogeni
- Estrogeni
- Glukokortikoidi
- Oktreotid

biološko

- citokini
- monoklonska protitelesa
- inhibitorji tirozin kinaze
- inhibitorji angiogeneze

NEŽELENI UČINKI

Skupine bioloških zdravil v klinični uporabi 2006

Zaviralci angiogeneze

bevacizumab

Monoklonska protitelesa

alemtuzumab, cetuximab, rituximab, trastuzumab

Zaviralci tirozinkinaz

erlotinib, gefitinib, imatinib, sorafenib, sunitinib

Zaviralec proteosoma

bortezomib

Modifikatorji biološkega odgovora

interferoni, interlevkini

v kliničnem priskušanju in v postopku registracije že številna
nova biološka zdravila

Neželeni učinki bioloških zdravil

- **Monoklonska protitelesa** - preobčutljivostne reakcije (pogosto ob prvih aplikacijah- mrzlica, povišana temperatura, bronhospazem, padec krvnega tlaka; kožni izpuščaj, srčno popuščanje (trastuzumab)
- **Citokini** - gripi podobni simptomi, mrzlica, povišana telesna temperatura, lokalna reakcija, izpuščaj
- **Inhibitorji tirozin kinaz** - kožne spremembe, driska, stomatitis, otekanje, utrujenost, moteno delovanje jeter, pljučna intersticijska bolezen, srčno popuščanje, tveganje za krvavitve pri nekaterih multitarčnih inhibitorjih TK, ki vplivajo tudi na angiogenezo (npr. sunitinib, sorafenib)
- **Inhibitorji angiogeneze** - Arterijske embolije, zvišan krvni tlak, proteinurija, otekanje, perforacija črevesa, tveganje za krvavitve
- **Zaviralec proteosoma** - zavora kostnega mozga, zlasti trombocitopenija, periferna nevropatija, slabost, bruhanje, driska/zaprtje, znižan krvni tlak, otekanje, srčno popuščanje, moteno delovanje jeter, epileptični napadi
- Pojačanje neželenih učinkov citostatikov (okužbe)