

BÖLÜM 8

Kanser Tedavilerinin Semptom ve Toksikite Yönetimi

Müslüm Fırat İKİKARDEŞ¹

Begüm Şeyda AVCİ²

GİRİŞ

Kemotöropatik ilaçlar; tekli ya da kombine şekilde veya cerrahi, radyoterapi ve immünoterapi ile birlikte kanser tedavisinde yaygın bir şekilde kullanılmaktadır. Kemoterapi, indüksiyon tedavisinde lokal tedaviye ek olarak ya da lokal hastalığın primer tedavisinde de kullanılmaktadır. Antineoplastik ilaçlar, kanser hücrelerine karşı seçici etkinlik gösterir; ancak kemik iliği hücreleri, gastrointestinal sistem mukozası ve saç follikülü gibi yüksek bölünme yeteneğine sahip olan hücrelerde yüksek toksik etki görülebilir. Kemoterapi ilişkili toksisitenin azaltılmasına yönelik kemoterapi dozunun azaltılması, mevcut ilacın alternatif bir ilaçla değişimi ya da analog ilaç, büyüme faktörleri kullanımı gibi yaklaşımlar uygulanabilir. Kemoterapi ilişkili toksisiteler; hematolojik toksisite, gastrointestinal sistem toksisitesi, deri ve kıl folikül toksisitesi, santral sinir sistem toksisitesi, metabolik anormallikler, hepatik toksisite, ürogenital sistem toksisitesi, kardiyak toksisite, pulmoner toksisite ve benzeri şekilde gruplandırılabilir (1). Bu bölümde kanser tedavilerinin semptom ve toksisite yönetimi anlatılacaktır.

NÖROTOKSİSİTE

Kemoterapi ilişkili nöropati ciddi klinik bir sorundur. Taksanlar, platinumlar, vinka alkaloidler, epotilonlar, eribulin ve bortezomib dahil olmak üzere birçok

¹ Arş. Gör. Dr., Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Adana Şehir Eğitim ve Araştırma Hastanesi İç Hastalıklar Kliniği, firat.ikikardes@gmail.com

² Doç.Dr., Sağlık Bilimleri Üniversitesi Adana Şehir Eğitim ve Araştırma Hastanesi İç Hastalıklar Kliniği, begumtngnr@hotmail.com

sitotoksik ilaç nörotoksositeye neden olabilir. İlaçların sinir hücrelerine etkileri farklılık göstermekle birlikte patolojik etkileri tam olarak aydınlatılmamıştır. Oksaliplatin ve paklitaksel akut nöropatiye neden olmaktadır. Oksaliplatin ilişkili akut nöropati soğuğa duyarlılık, boğazda rahatsızlık, soğuk içecekler tüketilirken yutkunma sıkıntısı ve kas krampları olarak kendini göstermektedir. Paklitaksel ayrıca her doz uygulamasını takip eden günler içerisinde gözlenen ağrı sendromuna neden olabilir. Geçmişte bu semptomlar myalji ya da artralji olarak adlandırılrsa da güncel veriler akut nöropatinin bir parçası olduğunu desteklemektedir (2-6).

Kemoterapinin tamamlanmasından sonra paklitaksel nöropatisi genellikle takip eden aylar içerisinde düzeler. Buna karşın, oksaliplatin ilişkili nöropati genellikle tedavinin azaltılmasını takip eden 2-3 ayda kötüleşir, 3 aydan sonra iyileşmeye başlar (4). Her iki ilaçla ilişkili nöropati zamanla iyileşmesine rağmen, bazı hastalarda yıllarca devam eden önemli bir sorun olarak kalabilmektedir (7, 8).

Kemoterapi ilişkili periferik nöropatinin önlenmesi için; klinisyenler, nöropatisi olan ya da nöropatiye neden olabilecek hastalıkları olan (diabetes mellitus ve/veya kişide ya da ailesinde herediter nöropati öyküsü olması) hastalara nöropatiye sebep olabileceği düşünülen bir ajan başlarken ajanın fayda ve zararlarını değerlendirmelidir. Hastalara asetil-L-karnitin kullanımı önerilmemelidir. Hatta hastalar, bu preparatın kullanılmaması hususunda uyarılmalıdır. Akupunktur, kriyoterapi, kompresyon tedavisi, egzersiz tedavisi, gangliozid-monosialik asit (GM-1) hakkında öneri bulunmamaktadır. All-trans retinoik asit, amitriptilin, kalsiyum magnezyum, kalmangafodipir, kanabinoidler, karbamazepin, L-karnozin, dietiltiyokarbamat, gabapentin/pregabalin, glutamat, glutatyon (paklitaksel/karboplatin kemoterapisi alan hastalar için), goshajinkigan, metformin, minosiklin, N-asetilsistein, nimodipin, omega-3 yağ asitleri, org 2766, okskarbazepin, rekombinant insan lösemi inhibitör faktörü, venlafaksin, vitamin B, vitamin E kullanımı önerilmemektedir (9).

Nörotoksik kemoterapi aldıkları sırada gelişen kemoterapi ilişkili nöropatinin tedavisi için klinisyenler; tolere edilemeyecek düzeyde nöropati ve/veya fonksiyonel sinir hasarı gelişen hastalarda doz öteleme, doz azaltma, kemoterapiyi durdurma ya da nöropatiye neden olmayacak başka bir ajanla değiştirme konularında konuşmalı ve değerlendirme yapmalıdırlar (9).

Nörotoksik kemoterapi tamamlandıktan sonra gelişen kemoterapi ilişkili nöropatinin tedavisi için; klinisyenler ağrılı nöropatisi olan kanser hastalarına duloksetin önerebilir. Egzersiz tedavisi, akupunktur, gabapentin/pregabalin, trisiklik

antidepresanlar, oral kanabinoidler ve baklofen, amtriptilin HCL, artı/eksi ketamin içeren topikal jel tedavilerinin kullanımına yönelik öneri bulunmamaktadır (9).

KARDİYAK TOKSİSİTE

Kardiyomiyopati kemoterapi ilişkili kardiyak toksisiteler arasında en sık görülenidir (10). Antrasiklinler, kardiyomiyopati için en yüksek riskli ajanlardır. Kü-mülatif doz ilişkili kardiyomiyopati yaparlar. Bolus uygulamadan sonraki saatler içinde aritmiler, sinüs taşikardisi, EKG değişiklikleri gibi geçici, doz ilişkisiz akut etkiler görülebilir. Tedavi sürecinde ya da tedaviden haftalar, aylar sonra ya da tedavinin ilk bir yılı içerisinde subakut kardiyomiyopati görülebilir (11).

Kemoterapinin kardiyotoksitesini önlemek için eğer alternatif tedaviler varsa kardiyotoksik ajanlardan kaçınmak ya da bu ajanları olabildiğince az kullanmak gerekmektedir. Tedavi boyunca ve tedavi sonrası takip döneminde kardiyak disfonksiyon açısından risk altında olan hastalara tanı amacıyla ekokardiyografi veya ekokardiyografi yapılamıyorsa manyetik rezonans görüntüleme veya sintigrafik yöntemler uygulanabilir. Troponin, natriüretik peptidler gibi serum kardiyak biyobelirteçler tanısal açıdan faydalı olabilir. Hastalar, sigara kullanımı, hipertansiyon, diyabetes mellitus gibi kardiyovasküler hastalıklar için risk teşkil eden durumlar açısından sorgulanmalı ve risk yönetimi planlanmalıdır. Hastalara sağlıklı diyet ve egzersiz önerilmelidir (12).

GASTROİNTESTİNAL SİSTEM TOKSİSİTESİ

Bulantı-Kusma

Bulantı ve kusma kanser hastalarının yaklaşık % 40'ını etkileyen önemli bir kemoterapi yan etkisidir (13). Kemoterapi ajanlarının emetik etkileri yüksek, orta, düşük ve minimal şeklinde sınıflandırılabilir. Bulantı ve kusmaya yönelik uygulanacak tedavi yaklaşımı emetik etki şiddetine göre düzenlenmelidir. Bu tedaviler arasında Neurokinin 1 reseptör antagonistleri (NK1RA), 5-HT3 reseptör antagonistleri, deksametazon ve olanzapin yer almaktadır (14).

Diyare

Diyare çeşitli kemoterapi ajanlarının iyi bilinen bir yan etkisidir. Özellikle fluorourasil, irinotekan ve abdominal ya da pelvik radyoterapi diyareye neden olabilmektedir. Kemoterapi ilişkili diyare insidansı fluorourasil rejimleri, irinotekan

ve fluorourasil ve irinotekan kombinasyon rejimleri ile tedavi alan hastaların % 50-80'inde görülebilmektedir (15-19).

Dirençli veya ciddi diyare nedeniyle gelişen sıvı ve elektrolit kaybı hayatı tehdit eden dehidratasyona, böbrek yetmezliğine, elektrolit bozukluklarına neden olabilir. Enfeksiyon komplikasyonlarını arttırabilir. Kemoterapi nedeniyle nötropenik seyreden hastalarda sepsise yol açabilir. Ek olarak kemoterapi ilişkili diyare hastaların hayat kalitelerini olumsuz etkilemektedir. Ayrıca diyare tedavi değişikliklerine, doz azaltılmasına ya da tedavinin sonlandırılması gibi klinik sonuçları etkileyebilecek sonlanımlara sebep olabilir (20).

Diyarenin ciddiyetine göre tedavi yaklaşımları belirlenmelidir. Komplike diyaresi olan hastalar hastaneye yatırılarak tedavi edilebilir. Sıvı replasmanı, oktreotid tedavisi, gerekli durumlarda antibiyoterapi başlanmalıdır. Hemogram ve elektrolit takibi yapılmalı gaita örnekleri araştırılmalıdır. Bütün semptomlar düzelene kadar sitotoksik kemoterapiye ara verilmeli, tedaviye tekrar düşük dozla başlanmalıdır. Komplike olmayan diyaresi olan hastalarda sıvı replasmanı ve diyet değişikliklerine ek olarak loperamid kullanılabilir. Gerekli durumlarda tedaviye antibiyoterapi eklenebilir. Diyarenin devam ettiği vakalar komplike diyare gibi tedavi edilebilir (21).

HEMATOLOJİK TOKSİSİTE

Kemik iliği baskılanması kanser hastalarında önemli kemoterapi ilişkili toksisitelerden biridir (22-24). Kemik iliğinde yer alan hematopoetik kök ve öncül hücreler sitotoksik kemoterapiden zarar görürler. Kemoterapi ilişkili kemik iliği baskılanması anemi, nötropeni, trombositopeni ve/veya lenfopeni olarak ortaya çıkabilir (22, 25-27). Bu durum hayatı tehdit eden enfeksiyonlar, dispne, yorgunluk ve aşırı kanama olarak sonuçlanabilir. Kemik iliği baskılanması durumunda kemoterapi dozu azaltılabilir veya kemoterapinin uygulanması ertelenebilir. Ayrıca, lökositleri uyarmak ve harekete geçirmek için granülosit koloni stimulan faktör gibi büyüme faktörleri, eritrosit öncüllerini uyarmak için eritropoetin stimulan faktör gibi büyüme faktörleri verilebilir. İhtiyaç dahilinde eritrosit ve trombosit replasmanı yapılabilir (25, 28-30).

SAÇ DÖKÜLMESİ

Kemoterapi ilişkili saç dökülmesi kemoterapinin önemli bir yan etkisidir (31). Saç dökülmesi sitotoksik ilaç kullanan hastaların yaklaşık % 65'inde görülmektedir (32). Saç dökülmesini önlemeye yönelik skalp soğutma ya da topikal va-

zokonstrüktörler (epinefrin ve norepinefrin) kullanılabilir. Skalp soğutma uygulanması; hematolojik tümörler, soğuk aglütinin hastalığı, kriyoglobulinemi ve postravmatik soğuk hasarı olan veya platinum türevi ajan kullanan hastalarda önerilmemektedir. Topikal vazopresörler ise hematolojik tümörleri olan hastalarda önerilmemektedir. Topikal minoksidil ve topikal bimatoprost kemoterapi ilişkili saç dökülmesini önlemede kullanılmamalıdır. Yeniden daha güçlü saç büyümesi için bu ajanlar kemoterapi tedavisi bittikten ya da ara verildikten sonra uygulanmalıdır. Topikal kalsitriol kullanımı ise önerilmemektedir (33).

PULMONER TOKSİSİTE

Birçok kemoterapi ajanı akciğerlere, solunum yollarına, plevraya ve pulmoner dolaşıma zarar verebilmektedir. Pulmoner toksisitenin ciddiyeti hafiften hayati tehdit eden etkilere kadar değişebilmektedir. Ajandan ajana pulmoner toksisite şekli yüksek değişkenlik gösterebilir. Kombine tedavilerde toksisite artabilir (34-36). Pulmoner toksisite insidansı en yüksek olan kemoterapi ajanları bleomisin, karmustin, metotreksat, busulfan ve mitomisin (35). Kemoterapi ilişkili pulmoner toksisite konusunda sınırlı bilgi vardır. Tedavi çoğunlukla empiriktir. Pulmoner toksisite yönetiminin ana başlıkları; bilgisayarlı tomografi ve solunum fonksiyon testleri ile pulmoner durumun araştırılması, risk faktörlerinin değerlendirilmesi, tedaviye ara verilmesi ya da tedavinin bırakılması, kortikosteroid tedavisi, oksijen desteği gibi destek tedavileridir (34-36).

HEPATİK TOKSİSİTE

Karaciğer çeşitli ilaçlar ve toksinlerin metabolizmasında anahtar göreve sahip bir organdır. Karaciğer özellikle sitotoksik kemoterapi rejimlerini içeren ilaçlara karşı duyarlıdır. Bilinen karaciğer hastalığı olanlarda ilaç ilişkili karaciğer hasarı daha fazla görülebilir, ilaç metabolizması bozulabilir ve toksik etki artabilir. Hepatotoksisite karaciğer sinüzoidlerine, karaciğerin damarsal yapılarına, safra yollarına ve doğrudan hepatositlere zarar vererek oluşabilir. Sonuç olarak, hepatoksisite açısından uygun monitorizasyon gereklidir. Hepatotoksisite geliştiğinde ise genellikle ilaca ara verilmesi ya da doz ayarlaması gibi stratejiler düşünülmelidir (37-40).

RENAL TOKSİSİTE

Kanser tedavisi uygulanırken nefrotoksisite, üzerine düşünülmesi gereken önemli bir konudur (41). Nefrotoksisite, nefron yapısındaki hasara bağlı filtrasyon,

detoksifikasyon ve ekskresyon fonksiyonlarında bozulma sonucunda oluşur. Kemoterapi ajanlarının ve metabolitlerinin genel atılım yolu böbreklerdir. İlaç ilişkili nefrotoksisite glomerulus, tübüller ve böbrek mikrodamarları gibi nefron yapılarının birçok parçasını etkiler. İlaç ilişkili böbrek hasarının patolojik mekanizması ilaçtan ilaca farklılık göstermektedir. Bu mekanizmalardan bazıları; glomerüler hemodinaminin değişmesi, tübüller hücre toksisitesi, inflamasyon, kristal nefropati, rabdomiyoliz ve trombotik mikroanjyopatidir. Böbrek hasarı ilaç ekskresyonunun, metabolizmasının ve sistemik toksisitesinin uzaması ile sonuçlanmaktadır. Sonuç olarak, böbrek yetmezliği durumunda birçok ilaç için doz ayarı gerekmektedir (42). Sisplatin gibi sitotoksik ajanlar, siklofosfomid gibi alkilleyici ajanlar, metotreksat gibi antimetabolitler kanser tedavilerinin nefrotoksik etkilerininin birkaç örneğidir (43).

Sisplatin tedavisi alan hastalarda böbrek hasarının önlenmesi önemli bir noktadır. İntravenöz salin ya da hipertonic salin (mannitol ile ya da mannitolsüz) ilacın zararlı etkilerini önlemekte kullanılır. Hipomagnezemi tedavisinde magnezyum replasmanı uygulanır. Nefrotoksisiteye karşı amifostin kullanılabilir. İfosfomid kullanıma bağlı nefrotoksisite tedavisi genellikle destek tedavisidir. Gerekli durumlarda diyaliz, elektrolit bozukluklarına yönelik replasman tedavisi düşünülmeli ve kronik böbrek hastalığı açısından takip edilmelidir (44).

KAYNAKLAR

1. Remesh A. Toxicities of anticancer drugs and its management. *International journal of basic and clinical pharmacology*. 2012;1:2-12.
2. Reeves BN, Dakhil SR, Sloan JA, et al. Further data supporting that paclitaxel-associated acute pain syndrome is associated with development of peripheral neuropathy: North Central Cancer Treatment Group trial N08C1. *Cancer*. 2012;118(20):5171-5178. doi:10.1002/cncr.27489.
3. Loprinzi CL, Reeves BN, Dakhil SR, et al. Natural history of paclitaxel-associated acute pain syndrome: prospective cohort study NCCTG N08C1. *J Clin Oncol*. 2011;29(11):1472-1478. doi:10.1200/JCO.2010.33.0308.
4. Pachman DR, Qin R, Seisler DK, et al. Clinical Course of Oxaliplatin-Induced Neuropathy: Results From the Randomized Phase III Trial N08CB (Alliance). *J Clin Oncol*. 2015;33(30):3416-3422. doi:10.1200/JCO.2014.58.8533.
5. Pachman DR, Qin R, Seisler D, et al. Comparison of oxaliplatin and paclitaxel-induced neuropathy (Alliance A151505). *Support Care Cancer*. 2016;24(12):5059-5068. doi:10.1007/s00520-016-3373-1.
6. Loprinzi CL, Maddocks-Christianson K, Wolf SL, et al. The Paclitaxel acute pain syndrome: sensitization of nociceptors as the putative mechanism. *Cancer J*. 2007;13(6):399-403. doi:10.1097/PPO.0b013e31815a999b.
7. Bandos H, Melnikow J, Rivera DR, et al. Long-term Peripheral Neuropathy in Breast Cancer Patients Treated With Adjuvant Chemotherapy: NRG Oncology/NSABP B-30. *J Natl Cancer Inst*. 2018;110(2):dix162. doi:10.1093/jnci/dix162.
8. Hershman DL, Unger JM, Crew KD, et al. Two-Year Trends of Taxane-Induced Neuropathy in Women Enrolled in a Randomized Trial of Acetyl-L-Carnitine (SWOG S0715). *J Natl Cancer Inst*. 2018;110(6):669-676. doi:10.1093/jnci/djx259.

9. Loprinzi CL, Lacchetti C, Bleeker J, et al. Prevention and Management of Chemotherapy-Induced Peripheral Neuropathy in Survivors of Adult Cancers: ASCO Guideline Update. *J Clin Oncol.* 2020;38(28):3325-3348. doi:10.1200/JCO.20.01399.
10. Keizer HG, Pinedo HM, Schuurhuis GJ, Joenje H. Doxorubicin (adriamycin): a critical review of free radical-dependent mechanisms of cytotoxicity. *Pharmacol Ther.* 1990;47(2):219-231. doi:10.1016/0163-7258(90)90088-j.
11. Hardy D, Liu CC, Cormier JN, Xia R, Du XL. Cardiac toxicity in association with chemotherapy and radiation therapy in a large cohort of older patients with non-small-cell lung cancer. *Ann Oncol.* 2010;21(9):1825-1833. doi:10.1093/annonc/mdq042.
12. Armenian SH, Lacchetti C, Barac A, et al. Prevention and Monitoring of Cardiac Dysfunction in Survivors of Adult Cancers: American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline. *J Clin Oncol.* 2017;35(8):893-911. doi:10.1200/JCO.2016.70.5400.
13. Dranitsaris G, Molassiotis A, Clemons M, et al. The development of a prediction tool to identify cancer patients at high risk for chemotherapy-induced nausea and vomiting. *Ann Oncol.* 2017;28(6):1260-1267. doi:10.1093/annonc/mdx100.
14. Hesketh PJ, Kris MG, Basch E, et al. Antiemetics: American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline Update. *J Clin Oncol.* 2017;35(28):3240-3261. doi:10.1200/JCO.2017.74.4789.
15. Conti JA, Kemeny NE, Saltz LB, et al. Irinotecan is an active agent in untreated patients with metastatic colorectal cancer. *J Clin Oncol.* 1996;14(3):709-715. doi:10.1200/JCO.1996.14.3.709
16. Leichman CG, Fleming TR, Muggia FM, et al. Phase II study of fluorouracil and its modulation in advanced colorectal cancer: a Southwest Oncology Group study. *J Clin Oncol.* 1995;13(6):1303-1311. doi:10.1200/JCO.1995.13.6.1303.
17. Rothenberg ML, Eckardt JR, Kuhn JG, et al. Phase II trial of irinotecan in patients with progressive or rapidly recurrent colorectal cancer. *J Clin Oncol.* 1996;14(4):1128-1135. doi:10.1200/JCO.1996.14.4.1128.
18. Wadler S, Haynes H, Wiernik PH. Phase I trial of the somatostatin analog octreotide acetate in the treatment of fluoropyrimidine-induced diarrhea. *J Clin Oncol.* 1995;13(1):222-226. doi:10.1200/JCO.1995.13.1.222.
19. Rutledge DN, Engelking C. Cancer-related diarrhea: selected findings of a national survey of oncology nurse experiences. *Oncol Nurs Forum.* 1998;25(5):861-873.
20. Arbuckle RB, Huber SL, Zacker C. The consequences of diarrhea occurring during chemotherapy for colorectal cancer: a retrospective study. *Oncologist.* 2000;5(3):250-259. doi:10.1634/theoncologist.5-3-250.
21. Benson AB 3rd, Ajani JA, Catalano RB, et al. Recommended guidelines for the treatment of cancer treatment-induced diarrhea. *J Clin Oncol.* 2004;22(14):2918-2926. doi:10.1200/JCO.2004.04.132
22. Barreto JN, McCullough KB, Ice LL, Smith JA. Antineoplastic agents and the associated myelosuppressive effects: a review. *J Pharm Pract.* 2014;27(5):440-446. doi:10.1177/0897190014546108.
23. Delforge M, Ludwig H. How I manage the toxicities of myeloma drugs. *Blood.* 2017;129(17):2359-2367. doi:10.1182/blood-2017-01-725705.
24. Smith RE. Trends in recommendations for myelosuppressive chemotherapy for the treatment of solid tumors. *J Natl Compr Canc Netw.* 2006;4(7):649-658. doi:10.6004/jnccn.2006.0056.
25. Kuter DJ. Managing thrombocytopenia associated with cancer chemotherapy. *Oncology (Williston Park).* 2015;29(4):282-294.
26. Taylor SJ, Duyvestyn JM, Dagger SA, et al. Preventing chemotherapy-induced myelosuppression by repurposing the FLT3 inhibitor quizartinib. *Sci Transl Med.* 2017;9(402):eaam8060. doi:10.1126/scitranslmed.aam8060.

27. Bryer E, Henry D. Chemotherapy-induced anemia: etiology, pathophysiology, and implications for contemporary practice. *International Journal of Clinical Transfusion Medicine*. 2018;6:21-31. <https://doi.org/10.2147/IJCTM.S187569>
28. Aapro M, Beguin Y, Bokemeyer C, et al. Management of anaemia and iron deficiency in patients with cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines [published correction appears in *Ann Oncol*. 2018 Oct 1;29(Suppl 4):iv271]. *Ann Oncol*. 2018;29(Suppl 4):iv96-iv110. doi:10.1093/annonc/mdx758.
29. Klastersky J, de Naurois J, Rolston K, et al. Management of febrile neutropaenia: ESMO Clinical Practice Guidelines. *Ann Oncol*. 2016;27(suppl 5):v111-v118. doi:10.1093/annonc/mdw325.
30. Crawford J, Denduluri N, Patt D, et al. Relative dose intensity of first-line chemotherapy and overall survival in patients with advanced non-small-cell lung cancer. *Support Care Cancer*. 2020;28(2):925-932. doi:10.1007/s00520-019-04875-1.
31. Balagula Y, Rosen ST, Lacouture ME. The emergence of supportive oncodermatology: the study of dermatologic adverse events to cancer therapies. *J Am Acad Dermatol*. 2011;65(3):624-635. doi:10.1016/j.jaad.2010.06.051.
32. Trüeb RM. Chemotherapy-induced hair loss. *Skin Therapy Lett*. 2010;15(7):5-7.
33. Rossi A, Caro G, Fortuna MC, Pigliacelli F, D'Arino A, Carlesimo M. Prevention and Treatment of Chemotherapy-Induced Alopecia. *Dermatol Pract Concept*. 2020;10(3):e2020074. Published 2020 Jun 29. doi:10.5826/dpc.1003a74
34. Shannon VR. Cancer Treatment-Related Lung Injury. *Oncologic Critical Care*. 2019;531-556. Published 2019 Jul 9. doi:10.1007/978-3-319-74588-6_52.
35. Vahid B, Marik PE. Pulmonary complications of novel antineoplastic agents for solid tumors. *Chest*. 2008;133(2):528-538. doi:10.1378/chest.07-0851.
36. Skeoch S, Weatherley N, Swift AJ, et al. Drug-Induced Interstitial Lung Disease: A Systematic Review. *J Clin Med*. 2018;7(10):356. Published 2018 Oct 15. doi:10.3390/jcm7100356.
37. Jaeschke H, Gores GJ, Cederbaum AI, Hinson JA, Pessayre D, Lemasters JJ. Mechanisms of hepatotoxicity. *Toxicol Sci*. 2002;65(2):166-176. doi:10.1093/toxsci/65.2.166.
38. Fontana RJ. Pathogenesis of idiosyncratic drug-induced liver injury and clinical perspectives. *Gastroenterology*. 2014;146(4):914-928. doi:10.1053/j.gastro.2013.12.032.
39. Hoofnagle JH, Björnsson ES. Drug-Induced Liver Injury - Types and Phenotypes. *N Engl J Med*. 2019;381(3):264-273. doi:10.1056/NEJMra1816149.
40. Mudd TW, Guddati AK. Management of hepatotoxicity of chemotherapy and targeted agents. *Am J Cancer Res*. 2021;11(7):3461-3474. Published 2021 Jul 15.
41. Santos MLC, de Brito BB, da Silva FAF, Botelho ACDS, de Melo FF. Nephrotoxicity in cancer treatment: An overview. *World J Clin Oncol*. 2020;11(4):190-204. doi:10.5306/wjco.v11.i4.190.
42. Naughton CA. Drug-induced nephrotoxicity. *Am Fam Physician*. 2008;78(6):743-750.
43. Malyszko J, Kozłowska K, Kozłowski L, Malyszko J. Nephrotoxicity of anticancer treatment. *Nephrol Dial Transplant*. 2017;32(6):924-936. doi:10.1093/ndt/gfw338.
44. Chiruvella V, Annamaraju P, Guddati AK. Management of nephrotoxicity of chemotherapy and targeted agents: 2020. *Am J Cancer Res*. 2020;10(12):4151-4164. Published 2020 Dec 1.