

# OSNOVE SISTEMSKEGA ZDRAVLJENJA RAKA

Janja Ocvirk

## Povzetek

Zdravljenje rakave bolezni je kompleksno in sestavljeno iz različnih načinov zdravljenja: kirurgije, obsevanja in sistemskega zdravljenja. Različne načine zdravljenja med seboj tudi kombiniramo, sočasno ali v časovnem zaporedju. Sistemsko zdravljenje je najbolj raznoliko in sestavljeno iz klasičnih kemoterapevtikov, hormonskih zdravil, tarčnih zdravil in modulatorjev biološkega odgovora. Citostatiki delujejo na sintezo DNK, RNK in proteinov in s tem na delitev celic. Hormoni in njihovi antagonisti povečujejo ali zavirajo naravno avtokrino in parakrino delovanje preko hipotalamus-hipofizne osi oziroma zavirajo delovanje hormonov na receptorjih tarčnih organov. Tarčna zdravila delujejo na določeno tarčo, ki je v malignih celicah veliko bolj izražena kot v zdravih, so zato bolj selektivna in imajo manj neželenih učinkov. Vsa sistemska zdravljenja imajo tudi neželene učinke, ki so različno izraženi. Če jih predvidimo, jih lahko preprečujemo, omilimo in zdravimo. Mesto sistemskega zdravljenja raka je lahko pred lokalnim zdravljenjem (neoadjuvantno), po lokalnem zdravljenju (dopolnilno oz. adjuvantno) in zdravljenje metastatske bolezni.

**Ključne besede:** *citostatiki, tarčna zdravila, hormonska zdravila, modulatorji biološkega odgovora*

## Uvod

Zdravljenje bolnikov z rakom je odvisno od tipa raka, razširjenosti bolezni ob postavitvi diagnoze, stanja zmogljivosti bolnika in tudi sočasnih drugih bolezni. Operacija in obsevanje sta lokalna načina zdravljenja, ki ju uporabljamo pri zdravljenju primarnega raka. Velikokrat sta premalo obsežna, da bi z njima dosegli zazdravitev, saj je rak v času, ko postavimo diagnozo, mnogokrat že sistemska bolezen.

Bolezni krvi in krvotvornih organov, kot so levkemije in limfomi, so zaradi svojega nastanka že v začetku sistemska bolezen in jih zdravimo s sistemsko terapijo.

Bolnike s solidnimi tumorji zdravimo lokalno s kirurškimi posegi, vendar pa jih ima več kot polovica že ob postavitvi diagnoze mikrozasevke, zaradi česar potrebujejo tudi sistemsko zdravljenje.

Včasih pa rakavo bolezen odkrijemo šele v obdobju, ko ima bolnik že makrozasevke; pri njih lokalno zdravljenje ne zadostuje, bolnike zdravimo z zdravili.

Veliko bolnikov z rakom potrebuje sistemsko zdravljenje ob enem ali obeh lokalnih zdravljenjih (kirurškem posegu in/ali obsevanju).

Bolnike z rakom sistemsko zdravimo:

- s citostatiki (kemoterapija),
- s hormoni (hormonska terapija),
- z modifikatorji imunskega odgovora,
- s tarčnimi zdravili.

## Kemoterapija

Začetki kemoterapije sodijo v 40. leta 20. stoletja, ko so odkrili prve citostatike.

Osnovni princip kemoterapije je uničevanje rakastih celic s kemično snovjo in s tem zdravljenje bolnika z rakom. Cilj kemoterapije je čim bolj selektivno uničenje rakastih celic in čim manjše uničevanje zdravih celic, vendar pa se vplivu na zdrave celice ne moremo povsem izogniti. Rakaste celice so zaradi svoje celične kinetike, biologije in proliferativnih značilnosti mnogo bolj občutljive za citostatično delovanje kot zdrave celice. Vpliv citostatikov na tumor je odvisen od rastnih značilnosti tumorja. Sorazmeren je številu celic, ki sintetizirajo DNK, in obratnosorazmeren rasti tumorja. Čim večja je tumorska masa, tem težje je bolezen ozdravljiva. Kemoterapija je tem bolj uspešna, čim krajši je podvojitveni čas.

Citostatiki delujejo na celice, ki se delijo. Za citostatike najbolj občutljivi sta faza sinteze DNK (faza S) in faza mitoze (faza M), ko se celica deli na dve hčerinski celici.

**Citostatike delimo na fazno specifične:** etopozid, metotreksat, vinkristin, vinblastin, merkaptopurin in **fazno nespecifične:** antraciklini, alkirizirajoči agensi, 5-fluorouracil, capecitabin, dakarabazin, mitomicin C.

Delimo jih tudi po **načinu delovanja**, in sicer:

### Alkilanti

Njihov cilj delovanja so prečne vezi v DNK. Po kemični strukturi so to dušikovi iperiti (ciklofosamid, ifosfamid), alkilsulfonati (busulfan), derivati nitrozauree (lomustin, karmustin), derivati nitrogen mustarda (melfalan, klorambucil), triazeni (dakarabazin), spojine platine (cisplatin, carboplatin, oxaliplatin), aziridini (tiotepa).

### Antimetaboliti

Cilj njihovega delovanja je biosinteza jedrnih kislin. Kemično so analogi folne kisline (metotreksat), purinski analogi (merkaptopurin), pirimidinski analogi (5-fluorouracil, Ara-c, Gemcitabin).

### Antibiotiki z antitumorskim učinkom

Delujejo na DNK. Kemično so antraciklini (epidoksorubicin, doksorubicin, mitoxantron, idarubicin), mitomicin (mitomicin c), bleomicin (bleomicin).

### Zaviralci delitvenega vretena

Delujejo na tubulin delitvenega vretena. Po kemični strukturi so vinca alkaloidi (vinblastin, vinkristin, vindezin, vinorelbin), taxani (paclitaxel, docetaxel) in podofilini (etopozid, tenipozid).

## Hormonsko zdravljenje

Hormonsko zdravljenje je ena od najstarejših oblik zdravljenja raka. Hormonsko zdravljenje uporabljamo pri hormonsko odzivnih rakih, to so tisti, ki za svojo rast in razvoj potrebujejo steroidne hormone: rak na dojki potrebuje za rast estrogene, rak na prostati pa androgene. Rakave celice hormonsko odzivnega raka vsebujejo molekule beljakovin, hormonske receptorje, na katere se vežejo steroidni hormoni. Omenjena vezava spodbudi rast raka. Hormonsko zdravljenje so vsi postopki in uporaba zdravil, ki nižajo raven steroidnih hormonov v krvi ali preprečitev vezave hormonov na receptor. To lahko dosežemo z odstranitvijo jajčnikov, mod - ablativna hormonska terapija, z onemogočanjem pretvorbe prohormonov v ustrezne hormone (estrogene, androgene) ali pa z uporabo antiestrogenov in antiandrogenov.

Osnovni princip hormonske terapije ostaja ves čas enak in se ni spremenil, spremenili pa so se načini in možnosti hormonskega zdravljenja. Mutilantne kirurške metode je danes zamenjalo hormonsko zdravljenje z zdravili. Uporabljamo selektivne oblikovalce estrogenih receptorjev, zaviralce aromataz,

agoniste LHRH, progestine in antiandrogene. Kot vsako zdravljenje v onkologiji je tudi hormonsko zdravljenje lahko učinkovito le določen čas, nato pa se pojavi rezistenca na zdravilo. V takem primeru uporabimo drugo in nato tretjo vrsto hormonskega zdravljenja.

## Tarčna zdravila

Tarčna zdravila so tista, ki delujejo na točno določeno mesto v/na celici. Ideja o usmerjanem zdravljenju sega desetletja nazaj. S spoznanji molekularne biologije celice je bila dana osnova za določanje bioloških lastnosti tumorja in razvoja tarčnih zdravil. Rakave celice so spremenjene lastne celice, ki so ušle normalnemu uravnavanju delitve in rasti ter programirane celične smrti. Pri tem procesu so zelo pomembni protoonkogeni (celični onkogeni), bistveni kontrolni proteini celične rasti in razmnoževanja. V zdravih celicah je izražanje teh proteinov in njihovih receptorjev skrbno uravnavano. Včasih pa se pojavijo celice, ki se ne odzovejo na normalen mehanizem uravnavanja, kar pripelje do razvoja raka. Razvoj molekularne biologije je omogočil številna spoznanja o celičnih mehanizmih, ki omogočajo nekontrolirano rast in razmnoževanje rakastih celic in s tem tudi njihovo zaviranje. Molekule, ki so odgovorne za rast in razvoj rakastih celic, so postale možne tarče za nova zdravila. Večina zdravil pri tarčnem zdravljenju učinkuje na molekule, ki jih je več na/rakastih celicah kot zdravih celicah ali pa se vpletajo v procese, ki so veliko pomembnejši za rast in razvoj rakavih kot normalnih celic. Možne tarče so lahko apoptoza, medceličnina, antigeni, angiogeneza, signalne poti. V klinični uporabi so le zadnje tri.

### Zaviranje angiogeneze

Tumor raste do velikosti 1-2 mm v premeru brez potrebe po lastnih žilah, ki bi ga oskrbovale. Večji aktivni tumorji pa zahtevajo lastne žile, ki rakastim celicam omogočajo dotok kisika in hranilnih snovi. Tumorji, ki se oskrbujejo s pomočjo lastnih žil, pričnejo rasti izredno hitro in postanejo klinično zaznavni. Tumorske celice izločajo molekule žilnega endotelijskega rastnega dejavnika (VEGF), ki potuje do žil v okolici in stimulira njihovo rast v smeri tumorja, ga postopno prerastejo in s tem omogočijo nadaljnjo rast tumorja in možnost metastaziranja. To žilje ni normalno in zato so pogoste krvavitve iz tumorjev. Zdravilo, ki zavira rast žilja v tumorjih, je monoklonalno protitelo proti VEGF bevacizumab. Protitelo se veže na VEGFR in s tem onemogoča njegovo delovanje. Zdravilo uporabljamo skupaj s kemoterapijo.

### Signalne poti

Za maligno transformacijo sta ključni dve signalni poti: RAS-Raf-MAP kinazna pot in fosfoionid - 3OH-kinazna pot. Večina tarčnih zdravil, ki delujejo na signalno pot, so usmerjena proti tema dvema potema.

Zaviranje rasti tumorja preko delovanja na signalne poti je mogoče na več nivojih. Zunajcelično lahko delujemo s protitelesi, ki se vežejo na receptorje za rastne dejavnike, znotrajcelično pa preko inhibicije kinaze.

Protitelesa, ki jih uporabljamo, so protitelesa proti receptorjem za epidermalne rastne dejavnike (EGFR). Rakaste celice solidnih tumorjev na svojih membranah prekomerno kopičijo EGFR. Dimerizacija receptorjev sproži znotrajcelično signalno kaskadno pot, aktivacijo genov in stimulacijo napredovanja celičnega cikla, s tem pa delitev celice in rast tumorja. Protitelesa pa blokirajo receptorje in s tem njihovo prej omenjeno delovanje. V klinični uporabi sta cetuximab, ki blokira EGFR1, in trastuzumab, ki blokira EGFR2 (HER2). Dodatek omenjenih protiteles kemoterapiji poveča njen učinek in s tem preživetje zdravljenih bolnikov. V klinični uporabi so tudi že inhibitorji tirozinkinaze, zaviralci, ki delujejo na več kinaz, in zaviralci mTOR kinaze, in sicer: imatinib, gefitinib, erlotinib, sunitinib, sorafenib, lapatinib, dasatinib in temsirolimus. So male molekule, ki znotrajcelično blokirajo signalno pot. Zdravila so v obliki tablet, razen temsirolimusa, ki je za iv. uporabo.

### Genska ekspresija

Na gensko ekspresijo vplivajo retinoidi. Nadzirajo celično delitev in diferenciacijo. V klinični uporabi je tretinoin.

### **Maligni fenotip**

Uporabljamo protitelesa, usmerjena proti specifičnim površinskim antigenom, ki sprožijo neposreden citotoksični učinek. Retuksimab je protitelo proti CD20 antigenu, alemtuzumab pa protitelo proti CD52 antigenu. Gemtuzumab je protitelo proti CD33 antigenu, konjugirano s kalehimicinom. Uporabljamo tudi protitelesa proti CD20 antigenu, konjugirane z jodom 131 ali itrijem 90 (tiuksetan je samo helator).

### **Apoptoza**

Bortezomib je regulator znotrajcelične razgradnje proteinov, ki z zaviranjem 26S proteosoma sproži apoptozo.

### **Imunomodulatorji**

Imunomodulatorji so talidomid in njegovi derivati, ki so v primerjavi z njim bolj učinkoviti in manj toksični. Vplivajo na imunski sistem in angiogenezo. V uporabi je lenalidomid.

## **Druga biološka zdravila - imunomodulatorji**

V to skupino sodijo citokini in interferoni. V redni onkološki klinični uporabi je le interferon alfa; ta spodbuja makrofagni sistem, ki je aktiviran in kot tak napada tumorske celice in jih uničuje. Zdravilo uporabljamo v obliki intravenozne infuzije ali pa podkožne injekcije, kar si lahko aplicira bolnik sam.

Interlevkin-2 (IL-2) je bil preizkušan pri bolnikih z rakom ledvic in melanomom, vendar pa se zaradi številnih neželenih učinkov ni uveljavil v redni praksi.

## **Doza in način uporabe zdravil**

Na koncentracijo citostatikov in intenzivnost delovanja vplivajo različni dejavniki, kot so absorpcija, vezava, distribucija, metabolizem in izločanje učinkovin, kakor tudi prekrvavljenost in velikost tumorja. Da bi dosegli dobro učinkovanje citostatika, sta pomembna koncentracija zdravila v tumorju in čas učinkovanja. Le tako naj bi uničili maksimalno število tumorskih celic s čim manjšo toksičnostjo za normalna tkiva. Pomembna je tudi doza (odmerek) danega zdravila in časovni razmik, v katerem zdravljenje ponavljamo.

Odmerek citostatika izračunamo za vsakega bolnika posebej in ga določimo glede na telesno površino ( $m^2$ ). Ob okvari jeter in/ali ledvic moramo odmerek zdravila prilagoditi delovanju teh dveh organov; če njihova funkcija ni primerna, pa to povsem onemogoča zdravljenje s citostatiki. Odmerke moramo včasih prilagajati tudi zaradi sočasnih obolenj ali komplikacij zdravljenja.

Največja ovira pri uporabi večjega odmerka zdravila so stranski učinki na normalna, zdrava tkiva. Da je škoda za zdrava tkiva čim manjša in da jim omogočimo regeneracijo, zdravljenje s citostatiki poteka v ciklikih.

Citostatiki delujejo mielosupresivno, zato pred vsakim ciklusom kontroliramo hemogram, poleg tega tudi biokemične izvide (delovanje ledvic, jeter...), pregledamo bolnika. Glede na bolnikovo stanje in rezultate preiskav nadaljujemo z zdravljenjem, se odločimo za časovni zamik zdravljenja ali pa znižamo odmerek. Število ciklusov je odvisno od narave tumorja, razširjenosti bolezni in odgovora na zdravljenje.

Poznamo tudi visokodozno zdravljenje s citostatiki. Mogoče je pri tistih zdravilih, kjer imamo antitod, ali ob uporabi rastnih dejavnikov za hematopoetske celice oziroma ob transplantaciji kostnega mozga.

Citostatike najpogosteje dajemo intravensko, predvsem zaradi slabe absorpcije. Večino citostatikov dajemo v obliki hitre infuzije (bolus) ali kratkotrajne infuzije, včasih pa uporabljamo tudi večurne infuzije, zato da povečamo učinkovitost (predvsem pri zdravilih s kratkim razpolovnim časom) ali da zmanjšamo stranske učinke. Za bolusne in kratkotrajne venske infuzije uporabljamo periferne venske

kanale, za dolgotrajne, kontinuirane infuzije pa potrebujejo bolniki centralne venske kanale. Največje tveganje pri teh so infekcije in katetrške tromboze. Število infekcij lahko zmanjšamo z uporabo centralnih venskih katetrov s podkožnim prekatom.

Planiran odmerek zdravila lahko razdelimo tudi na več manjših, ki jih apliciramo v več zaporednih dneh, s čimer lahko povečamo učinkovitost in zmanjšamo stranske učinke.

Poleg intravenoznega načina aplikacije je možnih še več drugih, kot so intramuskularni, subkutani, intraarterijski, intrakavitarni in peroralni način.

Intramuskularnih dajanj zdravil ne izvajamo pogosto, saj so boleči, povzročajo hematome, so kontraindicirani pri spontanah ali terapevtskih trombocitopenijah in nepravilnostih v hemostazi. Neprimerni so za zdravila, ki so iritanti ali vezikanti, zaradi vnetja mehkih tkiv ali nekroze.

Podkožno dajanje je praktična in relativno enostavna pot aplikacije zdravil. Ni primerna za zdravila, ki so iritanti in vezikanti. Običajno jo uporabljamo za hormonska zdravila in peptide, kot so npr. rastni dejavniki.

Oralno jemanje zdravil je v največji meri odvisno od stanovitnosti bolnikovega sodelovanja. obroki hrane lahko močno vplivajo na absorpcijo zdravil. Tudi biorazpoložljivost peroralne oblike ni enaka venozni. Biorazpoložljivost po peroralnih odmerkih se razlikuje tudi od bolnika do bolnika, zaradi česar moramo pri odmerjanju peroralnih oblik računati na pomembno variabilnost med posameznimi bolniki. Na dejansko prejeto dozo po oralnem jemanju zdravil vplivajo tudi slabost, bruhanje, mukozitis, gastritis.

Citostatike med seboj ponavadi kombiniramo. V kombinacijah uporabljamo zdravila, ki imajo različne načine delovanja in katerih stranski učinki se ne seštevajo. S kombiniranjem citostatikov želimo preprečiti, ali vsaj upočasniti, razvoj odpornih celičnih klonov in s tem zmanjšati verjetnost rezistence v tumorski populaciji celic, ob tem pa doseči sinergistično ali vsaj aditivno delovanje citostatikov na maligne celice ob minimalnih stranskih učinkih. Večina kombinacij, ki jih danes uporabljamo, je bila sestavljena empirično.

Poleg sistemske kemoterapije včasih uporabljamo regionalno in intrakavitarno kemoterapijo. Med regionalne aplikacije kemoterapije sodita intraarterijska kemoterapija in intraportalna kemoterapija. Prednost intraarterijsko dane enake količine zdravila v primerjavi s sistemsko danim je, kadar ima zdravilo visok klirens, ko se to zdravilo popolnoma ali delno ekstrahira pri prvem prehodu skozi perfundirani organ in ko je pretok krvi počasen. Omenjen način zdravljenja je primeren le za bolnike z boleznijo, omejeno na en organ, ki ga lahko perfundiramo. Kot primer naj navedem intraarterijsko intrajetrno kemoterapijo pri bolnikih z jetrnimi zasevki raka širokega črevesa ali intraarterijsko kemoterapijo pri bolnikih s sarkomi okončin.

Intrakavitarna kemoterapija pomeni aplikacijo zdravila v naravne votline, kot so peritonealna, plevralna, perikardialna, sečni mehur in intratekalno dajanje zdravil. Omenjeno zdravljenje lahko uporabljamo pri omejeni bolezni, ko je sistemska terapija slabo učinkovita.

Zdravljenje bolnikov z rakom je velikokrat multidisciplinarno. Glede na to, kdaj bolniki prejemajo kemoterapijo in s kakšnim namenom, ločimo:

- **dopolnilno (adjuvantno) sistemsko zdravljenje** z namenom, da ozdravimo bolnika, ki smo mu z eno ali obema lokalnima načinoma zdravljenja odstranili primarni tumor in na osnovi prognozičnih dejavnikov sklepamo, da so prisotni mikrozasevki;
- **neoadjuvantno sistemsko zdravljenje** pomeni citostatsko zdravljenje v začetnem obdobju rakave bolezni z namenom, da zmanjšamo tumorsko maso in tako sploh omogočimo lokalno zdravljenje primarnega tumorja ali omogočimo manj mutilantno operacijo primarnega tumorja in s tem pooperativno boljšo kakovost življenja bolnika;

- **sistemsko zdravljenje** razsejane bolezni s ciljem ozdravitve. Tako zdravimo bolnike z limfomi, levkemijami, napredovalimi stadiji tumorjev testisov;
- **paliativno zdravljenje** pri bolnikih z razsejanimi solidnimi tumorji, s katerim poskušamo doseči remisijo in podaljšanje preživetja, pa tudi zmanjšanje simptomov in boljšo kakovost življenja.

## Ocenjevanje učinka zdravljenja

Učinkovitost zdravljenja s kemoterapijo ocenjujemo s spremljanjem bolnika, pregledi, slikovnimi preiskavami, kot so rentgensko slikanje, ultrazvok, računalniška tomografija, magnetna resonanca, biokemične preiskave krvi, tumorski markerji.

Odgovor na zdravljenje vrednotimo po različnih kriterijih, kot so npr. kriteriji Svetovne zdravstvene organizacije (SZO) ali kriteriji RECIST. Kriteriji SZO so:

- popolni odgovor pomeni izginotje vseh vidnih oziroma z diagnostičnimi metodami ugotovljenih makrometastaz;
- delni odgovor pomeni zmanjšanje vseh metastaz za več kot 50 %;
- mirovanje bolezni (stagnacija) pomeni, da bolezen napreduje ali se zmanjša za manj kot 25 %;
- napredovanje bolezni je, kadar metastaze rastejo ali se pojavijo nove.

## Zaključek

Zdravljenje s citostatiki je standarden način zdravljenja bolnikov z rakom v vseh stadijih. V zadnjih letih se mu pridružujejo tudi biološka zdravila, medtem ko je hormonsko zdravljenje že dolgo časa ustaljen način zdravljenja za hormonsko odzivne vrste raka. Sistemsko zdravljenje s citostatiki samimi ali v kombinaciji s tarčnimi zdravili in hormonska terapija dopolnjujejo lokalna načina zdravljenja, omogočajo nemutilantne operacije in povečujejo število ozdravljenih bolnikov. Zdravljenje raka je uspešno le, če je izbira načinov in zaporedja zdravljenja pravilna, če je primerna izbira in doza citostatikov, hormonskih zdravil, dodatek tarčnih zdravil, če zdravljenje izvajamo redno v pravih časovnih intervalih, stranske učinke pa pravočasno prepoznamo in jih ustrezno zdravimo. Tudi bolnikom z napredovalo boleznijo, kjer zaradi razsežnosti ozdravitev ni mogoča, pa s pravilno izbranim zdravljenjem, ki je paliativno, omogočamo boljšo kakovost preostalega življenja in podaljšanje preživetja.

## Priporočena literatura

1. Avendano C, Mennendez JC. Medicinal Chemistry of anticancer drugs. Amsterdam. Elsevier BV, 2008.
2. Carde P, Gandia D, Tiguaud JM. Anticancer agent delivery. In Cvitkovic E, Droz JP, Armand JP, Khoury S (eds). Handbook of chemotherapy in clinical oncology. Scientific Communication International Ltd, 1993: 148-175.
3. Francis RJ, Begent RHJ. Monoclonal antibody targeted therapy: an overview. In Syrigos KN, Harrington KJ (eds). Targeted therapy for cancer. Oxford; Oxford university press, 2003: 29-46.
4. Freireich EJ. Principle of combination chemotherapy. In Cvitkovic E, Droz JP, Armand JP, Khoury S (eds). Handbook of chemotherapy in clinical oncology. Scientific Communication International Ltd, 1993: 69-72.
5. Grem JL. 5-Fluoropirimidines. In Chabner BA, Longo DL (eds). Cancer chemotherapy and biotherapy: principles and practice. Philadelphia; Lipincott Williams &Wilkins, 2001: 185-264.
6. Harrington KJ, Vile RG. Targeting of Cancer gene therapy. In Syrigos KN, Harrington KJ (eds). Targeted therapy for cancer. Oxford; Oxford university press, 2003: 29-46.

7. Hryniuk WM. Dose intensity: Retrospective reviews and prospective trials. In Cvitkovic E, Droz JP, Armand JP, Khoury S (eds). Handbook of chemotherapy in clinical oncology. Scientific Communication International Ltd, 1993: 99-108.
8. Interlevkini in interferoni. V: Štrukelj B, Kos J (eds.) Biološka zdravila. Ljubljana, Slovensko farmacevtsko društvo, 2007.
9. Jezeršek Novakovič B, Pajk B. Sistemsko zdravljenje raka. V: Novakovič S, Hočevan M, Jezeršek Novakovič B, Strojjan P, Žgajnar J (eds.). Onkologija, Ljubljana; Mladinska knjiga, 2009: 156-83.
10. Kaufman DC, Chabner BA. Clinical strategies for cancer treatment: The role of drugs. In Chabner BA, Longo DL (eds). Cancer chemotherapy and biotherapy: principles and practice. Philadelphia; Lipincott Williams &Wilkins, 2001: 1-16.
11. Pommier YG, Goldwasser F, Strumberg D. Topoisomerase II inhibitors: Etoposides, Acridines, Ellipticines and Bisdioxopiperazines. In Chabner BA, Longo DL (eds). Cancer chemotherapy and biotherapy: principles and practice. Philadelphia; Lipincott Williams &Wilkins, 2001: 538 - 578.
12. Sterenberg CN. Overview of international collaborative group prostate cancer trials. Critical Reviews in Oncology/Hematology 2002; 43: 153-56.
13. Terapevtska monoklonska protitelesa. V Štrukelj B, Kos J (eds.) Biološka zdravila. Ljubljana, Slovensko farmacevtsko društvo, 2007.
14. Tew KD, Colvin OM, Chabner BA. Alkylating agents. In Chabner BA, Longo DL (eds). Cancer chemotherapy and biotherapy: principles and practice. Philadelphia; Lipincott Williams &Wilkins, 2001: 373-414.
15. Tubiana M. Kinetics of tumors cell proliferations. In Cvitkovic E, Droz JP, Armand JP, Khoury S (eds). Handbook of chemotherapy in clinical oncology. Scientific Communication International Ltd, 1993: 23-35.
16. Working group on living with breast cancer: Endocrine therapy for breast cancer (A nurse education package), 2000.