

# NEŽELENI UČINKI HORMONSKEGA IN BIOLOŠKEGA ZDRAVLJENJA

Cvetka Grašič Kuhar

## Povzetek

Razvoj molekularne biologije je omogočil nova spoznanja o značilnostih rakavih celic in s tem bolj usmerjeno zdravljenje z biološkimi zdravili. Pojem biološka zdravila zajema tarčna zdravila, usmerjena na specifične tarče v rakavi celici, in imunoterapijo. Hormonska zdravila so prav tako tarčna zdravila, saj so usmerjena na sintezne poti ali receptorje za hormone. Po strukturi so tarčna zdravila monoklonska protitelesa ali inhibitorji tirozinskih kinaz. Neželeni učinki monoklonskih protiteles so infuzijske in alergične reakcije, pri kinazah pa gastrointestinalni neželeni učinki. Ostali neželeni učinki tarčnih zdravil so odvisni od prisotnosti tarč v normalnih tkivih (npr. kožne spremembe pri zaviralcih receptorja za epidermalni rastni faktor, hipertenzija, proteinurija, krvavitev ali arterijska tromboza pri antiangiogenih zdravilih, zmanjšanje imunske odzivnosti pri zdravilih, usmerjenih na maligne limfatične celice). Hormonska zdravila, ki se uporabljajo za zdravljenje hormonsko odvisnega raka dojke in prostate, imajo neželene učinke zaradi pomanjkanja teh hormonov (znake menopavze oz. andropavze). Zdravljenje raka bo v prihodnosti vedno bolj usmerjeno - prilagojeno individualnim lastnostim tumorja.

**Ključne besede:** *biološka zdravila, tarčna zdravila, hormonska zdravila, neželeni učinki, individualizirano zdravljenje*

## Uvod

Tradicionalno zdravljenje s citostatiki deluje na vse hitro deleče se celice v telesu, tako rakave kot normalne, medtem ko biološka zdravila delujejo na specifične procese v rakavih celicah. Biološka zdravila so se lahko uveljavila šele z razmahom molekularne biologije, to je z odkritjem genov in poti, ki so udeleženi pri nastanku raka (onkogenezi). Pojem biološka zdravila zajema tarčna zdravila (usmerjena na specifične tarče v rakavi celici) in imunoterapijo. Hormonska zdravila so prav tako tarčna zdravila, saj so usmerjena na sintezne poti ali receptorje za hormone.

## Tarčna zdravila

Rakava celica nastane zaradi mutacije genov. Ta povzroči moteno regulacijo signalnih procesov v celici, kar ima za posledico motnjo celičnega ciklusa, prekomerno delitev, nesmrtnost rakave celice (ni programirane celične smrti - apoptoze), angiogenezo (tvorbe novih žil), invazijo, migracijo in tvorbo oddaljenih zasevkov. Tarčno zdravljenje je usmerjeno na spremenjene signalne procese v celici, z namenom, da jih prekine. Trenutno uporabljana tarčna zdravila so bodisi monoklonska protitelesa (velike molekule) ali zaviralci receptorskih tirozinskih kinaz (male molekule).

Ločimo več nivojev delovanja tarčnih zdravil:

- preko vezave na zunajcelični del transmembranskega receptorja (monoklonska protitelesa),

- preko vezave na notranji del transmembranskega receptorja (male molekule),
- preko vezave na vmesne stopnje signalnih poti v citoplazmi (male molekule),
- preko vezave na receptorje v celičnem jedru (nekatera hormonska zdravila).

Neželeni učinki tarčnih zdravil so odvisni od:

- vrste tarčnih zdravil: npr. monoklonska protitelesa lahko povzročajo infuzijske in alergične reakcije, male molekule pa več gastrointestinalnih simptomov,
- prisotnosti teh tarč tudi v normalnih tkivih, npr. kožna toksičnost pri zaviralcih receptorjev za epidermalni rastni faktor (epidermal growth factor receptor - EGFR).

## Razdelitev tarčnih zdravil (tabela 1 in 2)

Tabela 1: Monoklonska protitelesa, njihove tarče in klinična uporaba

Generično ime (lastniško ime)	Tarča	Indikacija
<b>NEKONJUGIRANA MONOKLONSKA PROTITELESA</b>		
RITUXIMAB (Mabthera®)	CD20	- visoko maligni CD20+ ne-Hodkinovi limfomi - folikularni limfomi - kronična limfatična levkemija
TRASTUZUMAB (Herceptin®)	HER2 (=EGFR-2)	- metastatski HER2+ rak dojke v kombinaciji s kemoterapijo (ne-antraciklinsko) - dopolnilno zdravljenje določenih bolnic s HER2+ pozitivnim rakom dojke
ALEMTUZUMAB (MabCampath®)	CD52	- kronična limfatična levkemija
CETUXIMAB (Erbix®)	EGFR-1	- metastatski rak širokega črevesa in danke, če ni prisotna mutacije gena K-RAS - rak glave in vratu v kombinaciji z obsevanjem
PANITUMUMAB (Vectibix®)	EGFR-1	- metastatski rak širokega črevesa in danke
BEVACIZUMAB (Avastin®)	VEGF	- metastatski rak širokega črevesa in danke - nedrobnocelični rak pljuč - rak dojke - rak ledvic
<b>Generično ime (lastniško ime)</b>		
<b>KONJUGIRANA MONOKLONSKA PROTITELESA (protitelesa v kombinaciji s celičnimi toksini, radionuklidi in imunotoksini)</b>		
GEMTUZUMAB OZOGAMICIN (Mylotarg®)	CD33	- akutna mieloična levkemija
IBRITUMOMAB TIUXETAN (Zevalin®)	CD20	- ne-Hodgkinov limfom
TOSITUMOMAB (Bexxar®)	CD20	- ne-Hodgkinov limfom

Tabela 2: Zaviralci tirozinskih kinaz (tyrosine kinase inhibitors - TKI), njihove tarče in klinična uporaba

Generično ime (lastniško ime)	Tarče	Indikacija
IMATINIB MESILATE (Imatinib®)	Bcr-Abl, PDGFR, c-kit	- bcr-abl+ kronična mieloična levkemija (KML) - bcr-abl+ akutna limfatična levkemija (ALL) - gastrointestinalni stromalni tumor (GIST)
DASATINIB (Sprycel®)	Bcr-Abl, PDGFRβ, src, c-kit, EPHA2	- KML po rezistenci na imatinib - ALL po rezistenci na prejšnjo th.
NILOTINIB	Bcr-Abl, PDGFRβ, c-kit	- KML po rezistenci na prejšnjo th.
ERLOTINIB (Tarceva®)	EGFR-1	- nedrobnocelični rak pljuč po progresu na kemoterapijo - rak trebušne slinavke (kombinacija z gemcitabinom)
GEFITINIB (Iressa®)	EGFR-1	- nedrobnocelični rak pljuč po progresiji na kemoterapijo
LAPATINIB (Tyverb®)	EGFR-1 (HER-1) EGFR-2 (HER-2)	- metastatski HER2+ rak dojke v kombinaciji s kapecitabinom (po progresiji na antracikline, taksane in trastuzumab)
SUNITINIB (Sutent®)	VEGFR-1,-2,-3, c-kit, PDGFR, Flt-3, RET	- GIST po progresiji ali intoleranci na imatinib mezilat - rak ledvic
SORAFENIB (Nexavar®)	VEGFR-2,-3, c-kit, PDGFR, RET, Flt-3, FGFR-1	- rak ledvic - rak jeter

## Neželeni učinki glede na tarče

### Neželeni učinki zaviralcev EGFR-1 (cetuximab, erlotinib, gefitinib; tabela 1 in 2):

- infuzijska reakcija (pri cetuximabu): od blage alergične reakcije z rdečino in srbenjem kože do hudih, življenje ogrožajočih reakcij z bronhospazmom, hipotenzijo in šokom,
- kožna toksičnost: akneiformen izpuščaj ali folikulitis (hujši in bolj razsežen pri cetuximabu, manj pri malih molekulah). Izpuščaj je bolj izražen na delih telesa, kjer je več znojnic (obraz, čelo, prsni koš v predelu vratnega izreza, hrbta, lahko tudi na dlaneh in podplatih). Nastane nekaj dni po začetku zdravljenja, najhujši je 2. in 3. teden, izgine pa nekaj tednov po zaključku zdravljenja brez posledic (prehodno je možna hiperpigmentacija kože). Če gre za hudo stopnjo izpuščaja, prehodno prekinemo zdravljenje, dokler se ne izboljša do blage stopnje. Potrebno je ustrezno simptomatsko zdravljenje od začetka prejemanja tarčnega zdravila (hidracija, lokalna uporaba kreme, v primeru gnojnih sprememb tudi lokalno raztopina 1-odstotnega klindamicina in/ali sistemsko antibiotik klindamicin ali doksiciklin). Izpuščaj je posledica zavore EGFR v koži, s čimer je moten proces proliferacije, motilitete in diferenciacije keratinocitov v koži. Pri cetuximabu stopnja kožne toksičnosti napoveduje izid zdravljenja (hujša stopnja izpuščaja napoveduje daljše preživetje).
- ostali kožni neželeni učinki: lomljivi in počasi rastoči nohti, vnetje obnohtja (paronihija v 10-15 % šele po 4-8 tednih), spremenjeni lasje (počasi rastoči, trdi, dolge trepalnice, hipertrichoza na obrazu pri ženskah), suha koža (kseroza), krhka in ranljiva koža, afte v ustih ali nosu,
- gastrointestinalna toksičnost: driska (zaradi poškodbe kripta v ozkem in širokem črevesju, kar ima za posledico več tekočine v lumnu črevesja); driske je več pri TKI kot pri cetuximabu,
- pljučna intersticijska bolezen: pri gefitinibu.

**Neželeni učinki zaviralca EGFR-2/HER-2 (trastuzumab):**

- infuzijska reakcija (trastuzumab): gripozni simptomi - febrilna reakcija (do 40 %, največ med prvo infuzijo; th.: antipiretik paracetamol), bolečina na mestu tumorja, dispneja, oslabeledost mišic, kožni izpuščaji, diareja, glavobol,
- kardiotsičnost (trastuzumab): zmanjšanje iztisne frakcije levega prekata in/ali znaki srčnega popuščanja. Zaradi tega ne dajemo sočasno trastuzumaba in antraciklinov (ki so tudi kardiotsični). Potrebno je redno spremljanje srčne funkcije.

**Neželeni učinki zaviralca HER1 in HER2 (lapatiniba):**

- driska (posebej huda v kombinaciji s kapecitabinom), rdeč kožni izpuščaji, oslabeledost, siljenje na bruhanje. Ni kardiotsičen.

**Neželeni učinki antiangiogenih zdravil - usmerjenih proti VEGF (vascular epithelial growth factor; bevacizumab, sorafenib, sunitinib):**

- arterijska hipertenzija (potrebno je redno merjenje krvnega tlaka; v primeru povišanega tlaka najprej uvedemo inhibitor angiotenzinskih receptorjev),
- proteinurija (vsi, razen sorafenib: poškodbe glomerulov v ledvicah, tako da pride do izgube proteinov v urinu; pred bevacizumabom obvezno določimo proteine v urinu, če so 2+ ali 3+, bolnik ne dobi bevacizumaba),
- arterijske tromboze,
- krvavitve (potrebno ukiniti pred planirano operacijo in uvesti ponovno po zacelitvi rane),
- perforacija črevesja,
- slabo celjenje ran,
- splošno slabo počutje,
- diareja, kožne spremembe, krvavitve pod nohti, sindrom roka-noga: boleče eritematozne, edematozne dlani in podplati,
- mielosupresija (sorafenib, sunitinib),
- depigmentacija las, periorbitalni edemi (sunitinib),
- eritem obraza, alopecija +/- (sorafenib),
- hipotiroidizem (po sunitinibu do 85 %, po sorafenibu 18 %; incidenca narašča s trajanjem terapije).

**Neželeni učinki imatiniba:**

- zadrževanje tekočine (periorbitalni edemi, blagi edemi goleni, redko plevralni izliv), bolečine in krči v mišicah, kožni izpuščaji, slabost, bruhanje, redko okvara jeter, zelo redko srčno popuščanje.

**Neželeni učinki zdravil proti receptorjem na malignih limfatičnih celicah:**

Rituximab:

- infuzijske in alergične reakcije (vročina, urtikarija, rigor, glavobol),
- sindrom tumorske lize (med prvo infuzijo, če je obseg tumorja velik),
- limfopenija in dolgotrajno znižana odpornost (tudi do enega leta) s pojavom oportunističnih infekcij,
- artralgijska, mialgijska.

Alemtuzumab:

- lokalna reakcija na mestu podkožne reakcije,
- sindrom tumorske lize,
- večja pojavnost oportunističnih infekcij (Pneumocistis carini, herpes virusi, citomegalovirus in glivične infekcije - potrebna je protivirusna in antibiotična profilaksa).

## Imunoterapija - imunomodulatorji

Imunomodulatorji so snovi, ki oponašajo, povečujejo, spodbujajo ali zavirajo odziv gostitelja na rakavo bolezen.

Tabela 3: Imunomodulatorji

Generično ime (lastniško ime)	Uporaba
<b>CITOKINI ZA SPECIFIČNO ZDRAVLJENJE</b>	
INTERFERONI (IFN- $\alpha$ ):	- maligni melanom - rak ledvic - dlakastocelična levkemija
INTERLEVKINI (IL-2)	- maligni melanom - rak ledvic
<b>CITOKINI ZA PODPORNO ZDRAVLJENJE</b>	
FILGRASTIM Neupogen®, PEGFILGRASTIM (Neulasta®)	granulocitni rastni faktor: preprečevanje neutropenije po kemoterapiji
Granulocitno-makrofagni rastni faktor (GM-CSF)	
EPOETIN (Eprex®) EPOETIN (NeoRecormone®) DARBOPOETIN (Aranesp®)	eritrocitni rastni dejavniki: zdravljenje anemije ob kemoterapiji
Megakariocitni rastni faktor (IL-11)	
VAKCINE (v fazi raziskav)	

Neželjeni učinki:

- interferon: gripozni znaki (mrzlica, zvišana telesna temperatura, bolečine v mišicah in sklepih), zato svetujemo antipiretike in analgetike. Včasih se pojavijo avtoimunska dogajanja (revmatične težave) ali izbruhne depresija.
- interlevkin: zelo toksičen, povzroča šokovno stanje, uporabljajo ga le v določenih usposobljenih centrih.
- rastni faktorji: vročinske reakcije, bolečine na mestu vboda, mialgije. Previdni smo pri uporabi rastnih faktorjev pri ozdravljivih boleznih zaradi možnega spodbujanja rasti rakavih celic.

## Hormonska zdravila

Hormonsko zdravljenje je v bistvu najstarejša oblika tarčnega zdravljenja, saj so ovariektomijo in orhidektomijo kot način zdravljenja raka dojke oz. prostate uporabljali že konec 18. stoletja.

Hormonsko zdravljenje se uporablja pri hormonsko odvisnem raku dojke, raku prostate in redko tudi drugih rakih (rak telesa maternice, rak jajčnikov) in pri karcinoidnem sindromu.

Tabela 4. Hormonska zdravila/posegi

Generično ime (lastniško ime)	Tarče	Uporaba
<b>HORMONSKO ODVIŠEN RAK DOJKE</b>		
TAMOKSIFEN (Nolvadex®)	SERM	pred- in pomenopavzne bolnice
ANASTRAZOL (Arimidex® in generiki), LETROZOL (Femara®); EXEMESTAN (Aromasin®)	zaviralci aromataze - steroidni - steroidni - nesteroidni	pomenopavzne bolnice
FULVESTRANT (Faslodex®)	čisti antagonist estrogen. receptorjev	pomenopavzne bolnice
MEGESTROL ACETAT (Megace®)	progestin	pred- in pomenopavzne bolnice
GOSERELIN (Zoladex®)	agonist LH-RH (prehodna medikamentozna zavora jajčnikov)	Predmenopavzne bolnice
Kastracija (kirurška, obsevanje)	dokončna, trajna zavora jajčnikov	predmenopavzne bolnice
<b>HORMONSKO ODVIŠEN RAK PROSTATE</b>		
GOSERELIN (Zoladex®) TRIPTORELIN LEUPROLID	agonist LH-RH (prehodna medikamentozna zavora testisov)	lokalno napredovali in metastatski rak prostate
Bilateralna orhidektomija (kirurška kastracija)	dokončna, trajna zavora testisov	metastatski rak prostate
CIPROTENON ACETAT BICALUTAMID (Casodex®), FLUTAMID (Flucinom®)	antiandrogeni: - steroidni - nesteroidni - nesteroidni	- lokalno napredovali rak prostate - metastatski rak prostate (ob uvedbi LH-RH agonista ali ob progresiji na LH-RH agonist)
	estrogeni, progestini	ob progresiji na antiandrogene
	kortikosteroidi	ob progresiji na antiandrogene
<b>KARCINOIDNI SINDROM</b>		
OKTREETID (Sandostatin LAR)	analog somatostatinskih receptorjev	- v primeru simptomatke bolezni in pozitivnem okterskenu

SERM (selective estrogen receptor modulator): selektivni modulatorji estrogenskih receptorjev, LH-RH: luteinising hormone releasing hormone

#### Neželeni učinki hormonskih zdravil pri raku dojke:

- Ovariektomija ali obsevanje jajčnikov ireverzibilno in trajno izključita delovanje jajčnikov, kar ima številne dolgoročne stranske učinke, najbolj pereča sta osteoporoza in kardiovaskularne bolezni.
- Goserelin acetat (podkožne injekcije vsake 4 tedne, ponavadi v skupnem trajanju 2-3 leta) povzroči prehodno reverzibilno medikamentozno zavoro delovanja jajčnikov. Goserelin se veže na LH-RH receptorje v hipofizi, kar v 2-4 tednih privede do supresije izločanja LH (luteinizirajočega hormona). V začetku se pojavi t.i. 'flare' reakcija z zvišanimi nivoji steroidnih hormonov, po 3-4 tednih pa se vzpostavijo kastracijski nivoji hormonov. 'Flare' reakcija se manifestira kot kostna bolečina in vaginalna krvavitev, ev. tudi hiperkalcemija, če so prisotni kostni zasevki. Stranski učinki goserelina so simptomi prezgodnje menopavze: amenoreja, vročinski oblivi, suha vaginalna sluznica, emocionalna nestabilnost, kognitivne motnje, kronična utrujenost, nespečnost, večje tveganje za osteoporozo.
- Tamoksifen: veže se na estrogenske receptorje; v kosteh, jetrih in uterusu ima agonističen učinek, v dojki pa antagonističen (antiestrogeni) učinek.
- Neželeni učinki pri predmenopavznih bolnicah so vročinski oblivi (65 %), nereden menzes (25 %) ali amenoreja (16 %), možna je indukcija ovulacije (svetujemo uporabo mehanske kontracepcije).

Ostali resni neželeni učinki (ne glede na menopavzni status) so: 3-5-krat večje relativno tveganje za rak endometrija (potrebne so redne ginekološke kontrole, vaginalni ultrazvok in ev. vzorec endometrija) in venska tromboza, redke pa so kožne spremembe, edemi, katarakta in motnje vida. Tamoksifen ima ugoden učinek na ohranitev kostne gostote in na lipide v krvi.

- Zaviralci encima aromataze preprečujejo nastanek estrogenov pri pomenopavznih ženskah (ti nastajajo v maščevju in mišicah). Od neželenih učinkov so poleg vročinskih obiliv (18-35 %) najpogostejše mišično-sklepne bolečine in okorelost sklepov (35 %) ter vpliv na zmanjšanje kostne gostote s posledičnimi zlomi. Ob uvedbi teh zdravil in ves čas zdravljenja je treba spremljati kostno gostoto; že pri osteopeniji je treba uvesti zdravljenje s kalcijem, vitaminom D in redno fizično aktivnostjo, ob osteroporozi pa še z bifosfonatom. Ostali stranski učinki so: motnje razpoloženja, utrujenost, katarakta, suha nožnica, razredčitev las, glavobol, slabost, diareja, redko hiperholesterolemija.
- Fulvestrant (čisti antiestrogen, nima pa agonističnega učinka na estrogenske receptorje): intramuskularna aplikacija vsake 4 tedne.
- Neželeni učinki: reakcija na mestu vboda (pozornost pri zdravljenju z antikoagulantno terapijo in pri trombocitopeniji!), kronična utrujenost, vročinski obilivi, glavobol, slabost, anoreksija, artralgijske diareje, periferni edemi.
- Megestrol acetat: povečanje telesne teže (zaradi povečanega apetita, nekaj tudi na račun zadrževanja tekočine) in večje tveganje za tromboembolične zaplete (tromboflebitis, pljučna embolija). Anamneza tromboembolije je kontraindikacija za uvedbo megestrol acetata! Drugi neželeni učinki: slabost, bruhanje, dispneja, tumor 'flare' (z/brez hiperkalcemije), hiperglikemija, alopecija, hipertenzija, vaginalna krvavitev, akne.

Pozor: pri nenadni opustitvi megestrola lahko pride do klinično pomembne insuficience nadledvične žleze (hipotenzija, oslabeledost, zmedenost).

#### Neželeni učinki pri zdravljenju hormonsko odvisnega raka prostate:

- Goserelin povzroča neželene učinke v smislu andropavze (vročinski obilivi, zmanjšan libido, nekaj prvih tednov zdravljenja z LH-RH agonisti je zaradi preprečitve 'flare' reakcije treba dodati antiandrogen!
- Ostali neželeni učinki: anemija, splošna oslabeledost, glavobol, depresija, ginekomastija in mastodinija, osteoporoza in frakture, debelost, neugoden učinek na lipide v serumu, inzulinska rezistenca, diabetes in posledično kardiovaskularne bolezni.
- Antiandrogeni so antagonisti androgenskih receptorjev. Kot stranske učinke opazimo izgubo libida in potence, ginekomastijo, mastodinijo, splošno oslabeledost, generalizirane bolečine. Možen je prehoden porast jetrnih testov in holestaza (kontrola jetrnih testov!), redko tudi hemolitična anemija. Pri bikalutamidu četrtina opaža motnje vida z upočasnjeno adaptacijo na temo.
- Kortikosteroidi povzročijo zadrževanje tekočine v telesu, zvečajo apetit, lahko pride do povišanega krvnega tlaka, sladkorne bolezni, ulkusne bolezni želodca, izgube mišične mase, emocionalne nestabilnosti, Cushingoidnega videza. Med zdravljenjem s kortikosteroidi so bolniki bolj dovzetni za okužbe.

#### Neželeni učinki pri zdravljenju karcinoidnega sindroma z oktreoitidom (sc. injekcije enkrat mesečno):

brez večjih neželenih učinkov; možna driska, hipo- ali hiperglikemija, bradikardija, hipotireoza, holelitiaza.

## Zaključek

Zdravljenje raka z razvojem molekularne biologije vsebuje vedno več komponent individualiziranega zdravljenja glede na aktivacijo določenih signalnih poti ali receptorjev v rakavi celici. Biološka zdravila se tako uporabljajo bodisi v kombinaciji s kemoterapijo ali po zaključku te kot vzdrževalno zdravljenje

(npr. cetuximab, trastuzumab, lapatinib, bevacizumab, rituximab), v kombinaciji z radioterapijo (cetuximab) ali kot monoterapija (večina malih molekul: imatinib, sunitinib, sorafenib, erlotinib... in hormonskih zdravil). Neželjeni učinki bioloških zdravil so odvisni od prisotnosti teh tarč v normalnih tkivih. Pri monoklonskih protitelesih se lahko pojavijo življenjsko ogrožajoče infuzijske alergične reakcije. Pri zaviralcih EGFR so tipični kožni neželeni učinki, pri antiangiogenih zdravilih hipertenzija, krvavitve in tromboze, pri protitelesih za limfatične celice pa dolgotrajno oslabljen imunski sistem. Dolgoročni neželeni učinki bioloških zdravil zaradi kratke klinične uporabe še niso povsem znani.

## Literatura

1. Buijs C, Vries EGE, Mourits MJE et Willems PHB. The influence of endocrine treatments for breast cancer on health-related quality of life. *Cancer treatment Reviews* 2008; 34: 640-55.
2. Burstein HJ, Harris JR and Morrow M. In: *Cancer Principles & Practice of Oncology*; Lippincott Williams & Wilkins; Wolter Kluwer Health 2008; 8th ed., pp. 457-567.
3. Cavalli F, Hansen HH et Kaye SB. *Textbook of medical oncology*. Taylor & Francis 2004; 3rd ed., pp. 470-93.
4. Michaelson MD, Cotter SE, Gargollo PC, Zietman AL, Dahl DM et Smith MR. Management of complication of prostate cancer treatment. *CA Cancer J Clin* 2008; 58: 196-213.
5. Novaković s, Hočevar M, Jezeršek Novaković B, Strojani P, Žgajnar J, eds. *Onkologija*. Ljubljana: Mladinska knjiga, 2009
6. Widakowich C, de Castro G, de Azambuja E, Dinh P et Awada A. Review: side effects of approved molecular targeted therapies in solid cancers. *Oncologist* 2007; 12: 1443-55.