

NEŽELENI UČINKI ZDRAVLJENJA PLJUČNEGA RAKA S TARCNI MI ZDRAVILI PROTI ANAPLASTIČNI LIMFOMSKI KINAZI

ADVERSE DRUG REACTIONS OF TARGETED THERAPY WITH ANAPLASTIC LYMPHOMA KINASE INHIBITORS IN PATIENTS WITH LUNG CANCER

AVTORICA / AUTHOR:

Mateja Stopinšek Rajšp, mag. farm., spec.

*Univerzitetni klinični center Maribor,
Ljubljanska ulica 5, 2000 Maribor*

NASLOV ZA DOPISOVANJE / CORRESPONDENCE:

E-mail: mateja.stopinsekrajsp@ukc-mb.si



POVZETEK

S pomočjo tarčnih zdravil je bil v zadnjih letih dosežen velik napredek v zdravljenju raka, predvsem pljučnega raka, saj so ta zdravila pomembno podaljšala čas preživetja bolnikov z rakom. Tarčna zdravila imajo drugačen način delovanja kot kemo-terapija ali imunoterapija z zaviralci imunskih kontrolnih točk, posledično imajo tudi drugačne neželene učinke, ki prav tako pomembno vplivajo na varnost zdravljenja in kakovost življenja bolnikov. Zaradi delovanja na različne tarče imajo različne skupine zaviralcev tirozin kinaz tudi različno toksičnost, razlike v neželenih učinkih pa obstajajo tudi med različnimi zdravilnimi učinkovinami znotraj skupine zaviralcev anaplastične limfomske kinaze. Ukrepi se razlikujejo glede na vrsto in stopnjo izraženosti neželenega učinka, poznavanje potencialnih neželenih učinkov tarčnih zdravil pa je nujno za pravilno in pravočasno ukrepanje, kar bo v prispevku prikazano na kliničnem primeru.

KLJUČNE BESEDE:

neželeni učinki, pljučni rak, tarčna zdravila proti anaplastični limfomski kinazi

ABSTRACT

In recent years, major advances in oncology have been achieved with the introduction of targeted therapies, particularly in the treatment of lung cancer, as these agents have significantly prolonged survival in cancer patients. Unlike chemotherapy or immunotherapy with immune checkpoint inhibitors, targeted therapies act through distinct mechanisms and therefore display a different spectrum of adverse drug reactions. These adverse drug reactions can have a profound impact on both treatment safety and patients' quality of life. Because targeted therapies act on different molecular pathways, various classes of tyrosine kinase inhibitors are associated with specific toxicity profiles. Moreover, differences in adverse drug reactions are also observed among individual agents within the class of anaplastic lymphoma kinase inhibitors. Management approaches must therefore be tailored to the type and severity of adverse drug reactions. Awareness and a thorough understanding of the potential toxicities associated with targeted

therapies are crucial for prompt and effective intervention. This article illustrates these principles through a clinical case, highlighting the importance of early recognition and appropriate management of adverse drug reactions in optimizing patient outcomes.

KEY WORDS:

adverse drug reactions, lung cancer, targeted therapy with anaplastic lymphoma kinase inhibitors

1 UVOD

Tarčna zdravila so ena izmed oblik sistemskega zdravljenja raka, med drugim tudi raka pljuč. Delujejo drugače kot klasični citostatiki ali imunoterapija z zaviralci imunskih kontrolnih točk, posledično imajo tudi drugačne neželene učinke. Njihova prednost je v tem, da delujejo na točno določeno tarčo, ki je značilna predvsem za rakavo celico. To vodi v večjo učinkovitost zdravljenja, vseeno pa se tudi pri zdravljenju s tarčnimi zdravili soočamo z neželenimi učinki, ki pomembno vplivajo na varnost zdravljenja in kakovost življenja bolnikov (1, 2). V nadaljevanju prispevka bo prikazan primer obvladovanja neželenih učinkov ob zdravljenju pljučnega raka s tarčnimi zdravili iz skupine zaviralcev anaplastične limfomske kinaze (angl. *anaplastic lymphoma kinase*, ALK).

ALI STE VEDELI?

- V onkologiji neželene učinke ocenjujemo po veljavnih merilih za poenoteno terminologijo neželenih dogodkov CTCAE 5.0, ukrepanje je odvisno od vrste in stopnje izraženosti neželenega učinka.
- Zaviralci tirozin kinaze receptorja ALK so pogosteje povezani z gastrointestinalno toksičnostjo in povišanimi jetrnimi encimi, obstajajo pa razlike med varnostnimi profili posameznih zdravilnih učinkovin znotraj skupine zaviralcev ALK.
- Medtem ko daljše prekinitve tarčnega zdravljenja niso zaželeno, saj lahko vodijo v napredovanje bolezni, pa uporaba zaviralcev ALK v zmanjšanem odmerku ob pojavu neželenih učinkov ne izkazuje negativnega vpliva na učinkovitost zdravljenja.

2 PRIKAZ PRIMERA

2.1 PRVIČ PRI ONKOLOGU

Primer prikazuje 60-letno bolnico, pri kateri je bil z računalniško tomografijo prsnega koša ugotovljen tumor v desnem pljučnem režnju s patološkimi bezgavkami v prsnem košu in trebuhu ter zasevki v pljučih obojestransko. Z biopsijo pljučnega tumorja je bil patohistološko potrjen adenokarcinom s prisotno translokacijo v genu za ALK. Postavljena je bila diagnoza primarno razsejanega ALK-pozitivnega pljučnega raka. Ob postavitvi diagnoze je bila gospa brez pridruženih boleznih in brez redne terapije.

2.2 ZDRAVLJENJE S KRIZOTINIBOM

Glede na lastnosti tumorja je bila pri gospe uvedena terapija s krizotinibom, in sicer v odmernem režimu 250 mg dvakrat na dan neodvisno od hrane. V dveh tednih po uvedbi terapije je prišlo do pojava hepatopatije. V laboratorijskem izvidu je bil opažen porast aminotransferaz (S-AST 1,25 μ kat/L, S-ALT 3,00 μ kat/L), pomembnih odstopanj v preostalih jetrnih testih ni bilo, gospa je bila ob tem asimptomatska. Ker je bilo zabeleženo več kot petkratno zvišanje vrednosti S-ALT nad zgornjo mejo normale, kar predstavlja neželeni učinek stopnje 3 po veljavnih merilih za poenoteno terminologijo neželenih dogodkov v onkologiji (angl. *Common terminology criteria for adverse events*, CTCAE 5.0), je bila pri gospe terapija s krizotinibom začasno prekinjena (3). Po treh tednih prekinitve je prišlo do izboljšanja vrednosti aminotransferaz na izhodiščno stopnjo, terapija s krizotinibom je bila ponovno uvedena, tokrat v znižanem odmerku, in sicer 250 mg enkrat na dan. Do ponovnega poslabšanja vrednosti aminotransferaz ni prišlo. Gospa je terapijo v znižanem odmerku prejela do napredovanja bolezni, celokupno 4 mesece.

2.3 ZDRAVLJENJE S CERITINIBOM

Ob napredovanju bolezni je bila pri gospe terapija s krizotinibom zamenjana za ceritinib v odmernem režimu 750 mg enkrat dnevno ob jemanju zdravila na prazen želodec. Takoj po uvedbi zdravljenja s ceritinibom je pri gospe prišlo do pojava slabosti, bruhanja in diareje. Tekoče odvajanje blata je bilo prisotno do največ petkrat dnevno, kar

predstavlja neželeni učinek stopnje 2 po merilih CTCAE. Uvedeno je bilo simptomatsko podporno zdravljenje z antiemetiki in antidiaroiiki, gospa je zdravljenje s ceritinibom nadaljevala v nespremenjenem odmernem režimu. Po mesecu dni zdravljenja s ceritinibom so laboratorijske preiskave ponovno pokazale porast aminotferaz stopnje 3 (S-AST 1,92 μ kat/L, S-ALT 4,59 μ kat/L), tokrat so bile zabeležene tudi povišane vrednosti gama glutamil transferaze in alkalne fosfataze, vrednost bilirubina je bila v mejah normale, prisotna je bila bolečina pod desnim rebrnim lokom. Terapija s ceritinibom je bila začasno prekinjena, gospa je potrebovala hospitalizacijo in uvedbo glukokortikoidov. Doseženo je bilo takojšnje klinično izboljšanje, vrednosti jetrnih testov pa so tokrat upadale zelo počasi, terapija s ceritinibom je bila ponovno uvedena šele po dveh mesecih prekinitve (S-AST 0,67 μ kat/L, S-ALT 1,17 μ kat/L), in sicer v dodatno zmanjšanem odmerku 450 mg enkrat dnevno na prazen želodec. Ker je po tednu dni terapije ponovno prišlo do porasta vrednosti aminotferaz (S-AST 1,47 μ kat/L, S-ALT 2,43 μ kat/L), tokrat v obsegu do dvakratnika izhodiščnih vrednosti oziroma do petkratnika zgornje meje normale, torej stopnje 2, je bil odmerek ceritiniba dodatno znižan na 300 mg enkrat dnevno na prazen želodec. Gospa je terapijo s ceritinibom v tem odmernem režimu prejemala do ponovnega napredovanja bolezni, tokrat z zasevanjem v centralni živčni sistem, celokupno 3 leta in 5 mesecev.

2.4 ZDRAVLJENJE Z ALEKTINIBOM

Ob napredovanju bolezni v centralni živčni sistem je bila terapija s ceritinibom zaključena, gospa je bila obsevana, uvedeno je bilo sistemsko onkološko zdravljenje z alektinibom. Glede na predhodne hepatopatije je gospa alektinib že v začetku prejela v znižanem odmerku, in sicer 450 mg dvakrat dnevno ob jemanju s hrano, namesto polnega odmerka 600 mg dvakrat dnevno. Na kontrolnem pregledu je gospa od neželenih učinkov navajala otekanje spodnjih okončin in zaprtje, v podporni terapiji je prejela torasemid in osmozno odvajalo z laktulozo. Omenjeni neželeni učinki so bili ob podporni terapiji ustrezno obvladovani, tekom celotnega zdravljenja pa je bila prisotna mejna bradikardija s srčnim utripom 50–60 /min; gospa je bila ob tem asimptomatska. Po nekaj več kot dveh letih terapije z alektinibom je bila gospa hospitalizirana zaradi prehodne motnje zavesti. Postavljen je bil sum na epileptični napad, z računalniško tomografijo glave pa je bil potrjen novonastali zasevek v možganih z manjšim okolnim edemom. Gospa je prejela antiedematozno zdravljenje z deksametazonom, v redno

terapijo je bil uveden levetiracetam. Zaplet je bil najverjetneje posledica napredovanja bolezni v centralnem živčnem sistemu in ne zdravljenja z alektinibom. Gospa je alektinib celokupno prejemala 2 leti in 3 mesece.

2.5 ZDRAVLJENJE Z LORLATINIBOM

Sistemsko onkološko zdravljenje z alektinibom je bilo glede na napredovanje bolezni v centralnem živčnem sistemu zamenjano za lorlatinib, in sicer v odmernem režimu 100 mg enkrat dnevno. Na prvi kontroli po dveh tednih od uvedbe terapije je gospa navajala neželene učinke v smislu prisluhov, kar je bilo po merilih CTCAE ocenjeno kot psihotični neželeni učinek stopnje 2, pojavil se je tudi občutek teže v glavi in občasne vrtoglavice. V laboratorijskem izvidu je bil opazen pojav hiperholesterolemije (S-holesterol 10,34 mmol/L, S-LDL-holesterol 5,5 mmol/L), pri gospe je bila prisotna tudi bradikardija s srčnim utripom 41 /min. Glede na izražene neželene učinke je bila terapija z lorlatinibom začasno prekinjena, zaradi hiperholesterolemije je bil uveden rosuvastatin. Ob prekinitvi zdravljenja so neželeni učinki na osrednji živčni sistem v tednu dni povsem izzveneli, pri gospe je bilo ponovno uvedeno zdravljenje z lorlatinibom, tokrat v znižanem odmerku 75 mg enkrat dnevno. Kljub zmanjšanju odmerka lorlatiniba pa je bila gospa po dveh tednih terapije hospitalizirana zaradi blodnjave motnje, ocenjene kot psihotični neželeni učinki stopnje 3. Po ukinitvi lorlatiniba in uvedbi podporne terapije je simptomatika tudi tokrat izzvenela v tednu dni. Pri gospe je bil nato lorlatinib ponovno uveden, tokrat v še dodatno zmanjšanem odmerku 50 mg enkrat dnevno. Zdravljenje v prilagojenem odmerku gospa dobro prenaša, med neželenimi učinki navaja občasne motnje vida, glavobol in utrujenost. Zaradi neurejene hiperholesterolemije ob lorlatinibu je bil odmerek rosuvastatina dodatno povečan. Zdravljenje z lorlatinibom trenutno prejema 2 leti, zadnja opravljena računalniška tomografija prsnega koša in trebuha potrjuje stagnacijo bolezni.

3 RAZPRAVA

Neželeni učinki zdravljenja s tarčnimi zdravili so odvisni od vrste tarčnega zdravila, delovanja na eno ali več tarč, obstoja enakih tarč v zdravih tkivih itd. Ko govorimo o toksičnosti zdravljenja z zaviralci tirozin kinaz, razlikujemo ne-

želene učinke kot posledico tarčnega delovanja in neželene učinke, ki so posledica sočasnega delovanja na druge protein kinaze, posledično je spekter neželenih učinkov širok (4–7). Zaviralci tirozin kinaze receptorja ALK so pogosteje povezani z gastrointestinalno toksičnostjo in povišanimi jetrnimi encimi, analiza pogostnosti poročanja posameznih neželenih učinkov pa kaže na razlike tudi med varnostnimi profili posameznih zdravilnih učinkovin znotraj skupine zaviralcev ALK (8).

Kot je bilo v prispevku že omenjeno, ocenjujemo neželene učinke v onkologiji po merilih CTCAE, ki neželene učinke glede na stopnjo resnosti posameznega simptoma deli v 5 kategorij. Toksičnost se ocenjuje kot blaga (stopnje 1), zmerna (stopnje 2), huda (stopnje 3) ali življenje ogrožajoča (stopnje 4), s posebnimi parametri glede na vpleteni organski sistem, medtem ko stopnja 5 pomeni smrt zaradi izraženega neželenega učinka (3). Ukrepanje je odvisno od vrste in stopnje izraženosti neželenega učinka, pri čemer neželeni učinki stopnje 3 in 4 običajno zahtevajo prekinitve zdravljenja. Ko neželeni učinek izzveni ali se stopnja resnosti neželenega učinka zniža na stopnjo 1, lahko zdravljenje ponovno uvedemo, običajno v znižanem odmerku (9–12).

Neželeni učinki se lahko pojavijo kadarkoli med zdravljenjem, njihovo obvladovanje pa je nujno za zagotavljanje optimalnega zdravljenja in ustrezne kakovosti življenja bolnikov. Pogosto je potrebno zmanjšanje odmerkov ali prehodna prekinitve zdravljenja, redkeje pa je potrebno zdravljenje tudi trajno ukiniti. Medtem ko daljše prekinitve tarčnega zdravljenja niso zaželeno, saj lahko vodijo v napredovanje bolezni, pa uporaba zaviralcev ALK v zmanjšanem odmerku ob pojavu neželenih učinkov ne izkazuje negativnega vpliva na učinkovitost zdravljenja (14–17). Omogočanje nadaljevanja zdravljenja s tarčnimi zdravili je prav zaradi njihove učinkovitosti za bolnika zelo pomembno. Za primerjavo – analiza rezultatov klinične študije zdravljenja bolnikov z ALK-pozitivnim pljučnim rakom s kemoterapijo ali krizotinibom v prvi liniji zdravljenja, je ob upoštevanju zasnove študije z možnim prehajanjem med obema skupinama pokazala daljše celokupno preživetje ob krizotinibu (59,8 meseca) v primerjavi s kemoterapijo (19,2 meseca) (18). Še spodbudnejši so rezultati študije, ki je pri bolnikih z ALK-pozitivnim pljučnim rakom primerjala učinkovitost zdravljenja s krizotinibom in lorlatinibom v prvi liniji zdravljenja, pri čemer po petletnem obdobju spremljanja mediana časa do napredovanja bolezni v skupini z lorlatinibom še ni bila dosežena (19). V nadaljevanju so podrobneje opisani nekateri neželeni učinki, ki so bili predstavljeni v kliničnem primeru.

3.1 GASTROINTESTINALNI NEŽELENI UČINKI

Med gastrointestinalnimi neželenimi učinki zaviralcev ALK je driska sicer pogosta, vendar redko predstavlja resen neželeni učinek. Blago drisko obvladujemo z nefarmakološkimi ukrepi, v kolikor driska kljub dieti vztraja dlje časa ali če bolnik odvaja tekoče blato več kot trikrat nad njegovo dnevno normalo, bo najverjetneje potreben predpis zdravila loperamid za umiritev driske. Odvajanje tekočega blata več kot šestkrat nad dnevno normalo je opredeljeno kot neželeni učinek stopnje 3 po merilih CTCAE, stopnja 4 pa že predstavlja življenje ogrožajoče stanje. Huda driska, stopnje 3 ali 4, zahteva prehodno prekinitve zdravljenja, dokler se simptomi ne razrešijo, nato se zdravljenje običajno nadaljuje z zmanjšanim odmerkom zdravila. Večje tveganje za pojav driske je prisotno pri bolnikih, ki so zdravljeni s ceritinibom, krizotinibom in brigatinibom, med njimi pa obstajajo tudi razlike v stopnji resnosti izražene driske. V primeru ceritiniba bomo ob jemanju manjšega odmerka s hrano dosegli manj gastrointestinalnih neželenih učinkov ob nespremenjeni učinkovitosti v primerjavi z večjim odmerkom zdravila na tešče. Za razliko od ceritiniba, krizotiniba in brigatiniba je ob zdravljenju z alektinibom prisotno večje tveganje za pojav zaprtja, pogosto lahko olajšanje prehrane in redno telesno aktivnostjo. V kolikor to ne zadošča, bolniku svetujemo uporabo odvajal (predvsem osmozna in kontaktna odvajala). V primeru slabosti stopnje 1–2 odmerka zdravila ni potrebno prilagajati, prilagodi se zgolj antiemetična terapija, bruhanje stopnje 2 ali več pa zahteva začasno prekinitve zdravljenja, ki se nato nadaljuje v enakem ali zmanjšanem odmerku (20–26).

3.2 NEŽELENI UČINKI NA JETRA

Hepatopatija je pogosto poročan resen neželeni učinek, značilen za celotno skupino zaviralcev ALK. Klinična slika sega od asimptomatskega porasta jetrnih encimov do akutnega poslabšanja z izraženo zlatenico in predstavlja vodilni vzrok za ukinitve zdravljenja. Večina neželenih učinkov zaviralcev ALK na jetra se izrazi kot asimptomatski porast jetrnih encimov, pojavnost neželenih učinkov stopnje 3 ali 4 je manj kot 30 %. Visoko tveganje za pojav hepatopatije imajo predvsem bolniki, zdravljeni s ceritinibom in krizotinibom. Ukrepanje je odvisno od stopnje resnosti izražene hepatopatije, v večini primerov je prekinitve zdravljenja potrebna ob več kot petkratnem zvišanju vrednosti

aminotransferaz nad zgornjo mejo normale, kar predstavlja neželeni učinek stopnje 3 po merilih CTCAE. Prekinitev zdravljenja je potrebna tudi ob zgolj trikratnem zvišanju vrednosti aminotransferaz nad zgornjo mejo normale, v kolikor je temu pridružen tudi porast vrednosti celokupnega bilirubina ali klinični simptomi (utrujenost, slabost, bruhanje, bolečina pod desnim rebrom, povišana telesna temperatura, izpuščaji). V primeru neželenega učinka stopnje 4 je zabeležen porast vrednosti aminotransferaz dvajsetkrat nad zgornjo mejo normale. Ponovna uvedba tarčnega zdravila je možna ob izboljšanju aminotransferaz na stopnjo 1 (manj kot trikratna vrednost zgornje meje normale) ali izhodiščno vrednost. Zaradi potencialnega dodatnega vpliva na vrednost jetrnih encimov je odsvetovana uporaba vseh prehranskih dopolnil in rastlinskih pripravkov s predvidenim delovanjem na jetra, tudi pegastega badlja (20–27).

3.3 BRADIKARDIJA

Med zaviralci tirozin kinaze receptorja ALK je pojavnost bradikardije večja pri zdravljenju z alektinibom, krizotinibom in brigatinibom. V splošnem velja, da v primeru asimptomatske bradikardije prilagoditev odmerjanja ni potrebna. V kolikor je bradikardija simptomatska, je potrebno zdravljenje prekiniti do izboljšanja simptomov oziroma dviga srčnega utripa nad 60 /min. Ob tem je potrebno preveriti, ali bolnik sočasno jemlje zdravila, ki lahko dodatno slabšajo bradikardijo. Previdnost je potrebna pri bolnikih z znano bradikardijo, podaljšanjem intervala QT ter v primeru pojava bruhanja ali diareje, ki lahko vodijo v elektrolitske motnje (20–24, 26, 28).

3.4 HIPERHOLESTEROLEMIJA

Hiperholesterolemija je najpogostejši neželeni učinek zdravljenja z lorlatinibom, pojavi se pri 70 % bolnikov in je v večini primerov blaga do zmerna. Obvladujemo jo z uporabo statinov, glede na interakcije sta najprimernejši izbiri rosuvastatin in pravastatin. Zdravljenje je potrebno začasno prekiniti zgolj v primeru hiperholesterolemije stopnje 4 po merilih CTCAE, ki je opredeljena kot vrednost celokupnega holesterola nad 12,92 mmol/l. Ponovna uvedba lorlatiniba je možna ob izboljšanju hiperholesterolemije na stopnjo 2, ki je opredeljena kot vrednost holesterola do največ 10,34 mmol/l, lorlatinib se uvede v nespremenjenem odmerku. Ob ponovnem izrazitem poslabšanju hiperholesterolemije je potrebno odmerek lorlatiniba zmanjšati (20–24, 29).

3.5 NEŽELENI UČINKI NA CENTRALNI ŽIVČNI SISTEM

Tudi neželeni učinki na osrednji živčni sistem so povezani predvsem z uporabo lorlatiniba in zajemajo kognitivne spremembe, motnje razpoloženja, motnje govora, halucinacije in blodnje. V kolikor gre za neželeni učinek stopnje 1 z blago simptomatiko, se zdravljenje lahko nadaljuje ali začasno prekine. V primeru neželenih učinkov višje stopnje je zdravljenje potrebno začasno prekiniti in po razrešitvi simptomov nadaljevati v zmanjšanem odmerku, ob neželenem učinku stopnje 4 pa je zdravljenje z lorlatinibom potrebno ukiniti (20–24, 29).

4 SKLEP

Čeprav so neželeni učinki ob zdravljenju z zaviralci tirozin kinaze v splošnem obvladljivi, se v določenih primerih lahko izrazijo kot resni neželeni učinki in bistveno poslabšajo kakovost življenja bolnikov. Ker večina bolnikov to zdravljenje prejema dolgotrajno, je obvladovanje neželenih učinkov nujno za zagotavljanje optimalnega zdravljenja in ustrezne kakovosti življenja. Bolnik, njegovi svojci in zdravstveni delavci, ki prihajamo v stik z bolnikom, moramo poznati neželene učinke tarčnih zdravil, da lahko pravilno in pravočasno ukrepamo.

5 LITERATURA

1. Dolinar P. O pravilni in varni uporabi zdravil – tarčna zdravila [Internet]. Ljubljana: Slovensko farmacevtsko društvo, Sekcija farmacevtov javnih lekarn, 2024 [citirano 5.7.2025]. Dostopno na: https://www.sfd.si/wp-content/uploads/2024/08/tarcna-zdravila-dsl2024_za_splet.pdf.
2. Janžič U, Mohorčič K. Zdravljenje raka pljuč s tarčnimi zdravili – informacije za bolnike [Internet]. Golnik: Univerzitetna klinika za pljučne bolezni in alergijo Golnik, 2021 [citirano 5.7.2025]. Dostopno na: https://www.klinika-golnik.si/storage/_sites/golnik/app/media/Onkološka%20dejavnost%20-%20zdravljenje%20z%20imunoterapijo/Tarcna_knjizica_za_pacientne_informacije.pdf.
3. Common Terminology Criteria for Adverse Events, Version 5.0. [Internet]. National Cancer Institute; 2017 [citirano 5.7.2025]. Dostopno na:

- https://ctep.cancer.gov/protocolDevelopment/electronic_applications/ctc.htm.
- Shyam Sunder S, Sharma UC, Pokharel S. Adverse effects of tyrosine kinase inhibitors in cancer therapy: pathophysiology, mechanisms and clinical management. *Sig Transduct Target Ther*. 2023 Jul;8:262.
 - Liu S, Kurzrock R. Understanding Toxicities of Targeted Agents: Implications for Anti-tumor Activity and Management. *Semin Oncol*. 2015 Dec;42(6):863-75.
 - Mencinger M. Stranski učinki ob zdravljenju rakavih bolezní z zaviralci tirozinskih kinaz. *Onkologija*. 2018;22(1):24-27.
 - Grašič Kuhar C. Tarčna terapija pri zdravljenju raka. *Pomurska Obzorja*. 2022;1(1):37-42.
 - Jugović, T. Analiza izbranih neželenih učinkov zaviralcev anaplastične limfomske kinaze, poročanih v farmakovigilanci bazi Eudravigilance [Internet]. Ljubljana, Fakulteta za farmacijo, 2024 [citirano 5.7.2025]. Dostopno na: <https://repozitorij.uni-lj.si/Dokument.php?id=190104&lang=slv>
 - Povzetek temeljnih značilnosti – Xalkori 250 mg trde kapsule [Internet]. Centralna baza zdravil [citirano 5.7.2025]. Dostopno na: https://www.ema.europa.eu/sl/documents/product-information/xalkori-epar-product-information_sl.pdf.
 - Povzetek temeljnih značilnosti – Zykadia 150 mg trde kapsule [Internet]. Centralna baza zdravil [citirano 5.7.2025]. Dostopno na: https://www.ema.europa.eu/sl/documents/product-information/zykadia-epar-product-information_sl.pdf.
 - Povzetek temeljnih značilnosti – Alecensa 150 mg trde kapsule [Internet]. Centralna baza zdravil [citirano 5.7.2025]. Dostopno na: https://www.ema.europa.eu/sl/documents/product-information/alecensa-epar-product-information_sl.pdf.
 - Povzetek temeljnih značilnosti – Lorviqua 100 mg filmsko obložene tablete [Internet]. Centralna baza zdravil [citirano 5.7.2025]. Dostopno na: https://www.ema.europa.eu/sl/documents/product-information/lorviqua-epar-product-information_sl.pdf.
 - Povzetek temeljnih značilnosti – Alunbrig 180 mg filmsko obložene tablete [Internet]. Centralna baza zdravil [citirano 11.9.2025]. Dostopno na: https://www.ema.europa.eu/sl/documents/product-information/alunbrig-epar-product-information_sl.pdf.
 - Naito, M. et al. The efficacy of dose reduced crizotinib for advanced ALK-positive non-small cell lung cancer. *Annals of Oncology*, Volume 28, x133.
 - Geoffrey Liu et al. Impact of lorlatinib dose modifications on adverse event outcomes in the phase 3 CROWN study. *JCO*. 2025;43:8590-8590.
 - Thummalapalli R, et al. Lorlatinib Tolerability and Association With Clinical Outcomes in Patients With Advanced ALK- or ROS1-Rearranged NSCLC: A Brief Report. *JTO Clin Res Rep*. 2023 Jun 30;4(8):100546.
 - To, B. et al. Patterns and Clinical Impact of Alectinib Dose Reduction in Patients with ALK-Positive Non- Small Cell Lung Cancer (NSCLC). *Journal of Thoracic Oncology*, Volume 19, Issue 10, S644-S645.
 - Solomon BJ, et al. Final Overall Survival Analysis From a Study Comparing First-Line Crizotinib Versus Chemotherapy in ALK-Mutation-Positive Non-Small-Cell Lung Cancer. *J Clin Oncol*. 2018 Aug 1;36(22):2251-2258.
 - Cc Benjamin J. Solomon et al. Lorlatinib Versus Crizotinib in Patients With Advanced ALK-Positive Non-Small Cell Lung Cancer: 5-Year Outcomes From the Phase III CROWN Study. *JCO*. 2024;42:3400-3409.
 - Zhou F, Yang Y, Zhang L, Cheng Y, Han B, Lu Y, et al. Expert consensus of management of adverse drug reactions with anaplastic lymphoma kinase tyrosine kinase inhibitors. *ESMO Open*. 2023 Jun;8(3):101560.
 - Rothenstein JM, Letarte N. Managing treatment-related adverse events associated with Alk inhibitors. *Curr Oncol*. 2014 Feb;21(1):19-26.
 - Kassem L, Shohdy KS, Lasheen S, Abdel-Rahman O, Ali A, Abdel-Malek RR. Safety issues with the ALK inhibitors in the treatment of NSCLC: A systematic review. *Crit Rev Oncol Hematol*. 2019 Feb;134:56-64.
 - Hou H, Sun D, Liu K, Jiang M, Liu D, Zhu J, et al. The safety and serious adverse events of approved ALK inhibitors in malignancies: a meta-analysis. *Cancer Manag Res*. 2019 May 7;11:4109-4118.
 - Sopaj S, Mrak L. Zdravljenje raka pljuč s tarčnimi zdravili proti ALK – napotki bolnikom [Internet]. Golnik: Univerzitetna klinika za pljučne bolezni in alergijo Golnik, 2021 [citirano 5.7.2025]. Dostopno na: https://www.klinika-golnik.si/storage/_sites/golnik/app/media/Onkološka%20dejavnost%20-%20zdravljenje%20z%20imunoterapijo/ALK_knjizica_za_pacient_e_napotki.pdf.
 - Califano R, Greystoke A, Lal R, Thompson J, Popat S. Management of ceritinib therapy and adverse events in patients with ALK-rearranged non-small cell lung cancer. *Lung Cancer*. 2017 Sep;111:51-58.
 - George S, Shahi SR, Ali Z, Abaza A, Jamil A, Gutlapalli SD, et al. Adverse Side Effects of Crizotinib in the Treatment of Anaplastic Lymphoma Kinase-Mutated Non-small Cell Lung Cancer: A Systematic Review. *Cureus*. 2023 Sep 19;15(9):e45517.
 - Memorial Sloan Kettering Cancer Center [Internet]. [citirano 5.7.2025]. Dostopno na: <https://www.mskcc.org>.
 - Dziadziszko R, Peters S, Ruf T, Cardona A, Guerini E, Kurtsikidze N, et al. Clinical experience and management of adverse events in patients with advanced ALK-positive non-small-cell lung cancer receiving alectinib. *ESMO Open*. 2022 Dec;7(6):100612.
 - Liu G, Mazieres J, Stratmann J, Ou SI, Mok T, Grizzard M, et al. A pragmatic guide for management of adverse events associated with lorlatinib. *Lung Cancer*. 2024 May;191:107535.