

BIOLOŠKA ZDRAVILA V ONKOLOGIJI

Branko Zakotnik

Povzetek. Razvoj molekularne biologije je omogočil nova spoznanja o značilnostih rakavih celic in s tem bolj usmerjeno zdravljenje z biološkimi zdravili.

Biološka zdravila, ki jih trenutno uporabljamo, so bodisi monoklonska protitelesa, usmerjena proti receptorjem na celici ali njihovim rastnim dejavnikom (t.i. velike molekule), in zaviralci receptorskih tirozinskih kinaz in znotrajceličnih kaskadnih poti (t.i. male molekule). Vendar pa biološka zdravila žal ne delujejo samo na želeno tarčo v maligni celici, zato imajo tudi ta zdravila neželene učinke.

Danes se biološka zdravila uporabljajo za zdravljenje skoraj večine pacientov z raki, v prihodnje pa bodo na voljo verjetno za vse maligne bolezni. Z njihovo racionalno uporabo se bo preživetje bolnikov z rakom nedvomno izboljšalo, končni cilj pa je individualna tarčna terapija, prilagojena mutacijam v tumorjih posameznega pacienta.

UVOD

Mutacija genov v rakavi celici povzroči moteno regulacijo signalnih procesov, kar ima za posledico motnjo celičnega ciklusa, čezmerno delitev, nesmrtnost rakave celice (ni programirane celične smrti – apoptoze), neoangiogenezo (tvorbo novih žil), invazijo, migracijo in tvorbo oddaljenih zasevkov. Tarčno zdravljenje je usmerjeno v spremenjene signalne procese v celici z namenom, da jih prekine.

Biološka (tarčna) zdravila, ki jih trenutno uporabljamo, so bodisi monoklonska protitelesa, usmerjena proti receptorjem na površini celic ali njihovim rastnim dejavnikom (t.i. velike molekule), in zaviralci receptorskih tirozinskih kinaz in znotrajceličnih kaskadnih poti (t.i. male molekule), molekule, ki prodrejo v notranjost celic.

Vendar pa tarčna zdravila žal ne delujejo samo na želeno tarčo v maligni celici; zato imajo tudi neželene učinke, ki so odvisni od vrste tarčnih zdravil (monoklonska protitelesa lahko povzročajo tudi infuzijske in alergijske reakcije), in od tarče, na katero delujejo (npr. kožna toksičnost pri zaviralcih receptorjev za epidermalni rastni faktor).

V prispevku prikazujem biološka zdravila v onkologiji, ki so registrirana za solidne rake (raka dojke, gastrointestinalnega trakta, pljuč, ledvic, mehkih tkiv) in za limfome. Te maligne bolezni obsegajo večino, t.j. 98 % vseh primerov malignih bolezni. Ne bo govora o malignih hematoloških boleznih, kjer imajo biološka zdravila prav tako pomembno vlogo. Zdravila bom razdelil v skupine po glavnem načinu in mestu delovanja, zavedati pa se moramo, da jih zelo veliko deluje na več tarč hkrati. Prikazati želim, kakšen obseg bioloških zdravil je prišel v klinično prakso v tako kratkem času, saj so prva

registrirana zdravila z začetka tretjega tisočletja. Nekatera od naštetih zdravil je registrirala bodisi FDA (*Food and Drug Administration*) bodisi EMEA (*European Medicines Agency*) šele pred kratkim, in zato se vsa v praksi pri nas še ne uporabljajo, saj gre za draga zdravila, katerih zagotovitev plačevanja iz zdravstvenega zavarovanja zahteva precej časa. Naši bolniki pa so imeli dostop do nekaterih od teh zdravil že pred registracijo, v mednarodnih kliničnih raziskavah.

Prva molekularna tarča za zelo uspešno tarčno zdravilo v onkologiji je bil estrogenski receptor, ki se nahaja v hormonsko odvisnih tumorskih celicah, predvsem raka dojke. Vezava estrogena na ta estrogenski receptor tvori kompleks hormona in receptorja, ki aktivira ekspresijo specifičnih genov v jedru, ki stimulirajo celično rast in proliferacijo. Ta kompleks je torej gonilna sila rasti tumorja. Z zdravili, ki ta receptor blokirajo – prvo tako zdravilo je bilo tamoksifen – so dosegli odlične rezultate zdravljenja pri bolnicah z rakom dojke, in to z malo toksičnimi učinki. Kasneje so razvili proti temu receptorju še vrsto drugih zdravil, ki so bila ravno tako učinkovita. Če odkrijemo tarčo (encim, receptor...) v tumorski celici, ki je gonilna sila rasti tumorja, lahko torej z vplivom na to tarčo preprečimo rast tumorja; če je ta tarča le v tumorski celici, je tudi zelo malo sopojevov zdravljenja. Princip sinteze bioloških (tarčnih) zdravil je torej odkriti mutacijo, ki je gonilna sila rasti tumorja, ter proti tej tarči razviti učinkovito zdravilo. Na osnovi tega načela so prišla v klinično prakso v onkologiji tarčna zdravila.

TARČNA ZDRAVILA

1. Tarčna zdravila, ki zavirajo specifične encime in receptorje za rastne dejavnike, ki so udeleženi pri proliferaciji rakavih celic. Ta zdravila včasih imenujemo inhibitorji signalnih prenosov (ang. *signal transduction inhibitors*):
 - **Imatinib mezilat** je indiciran za zdravljenje gastrointestinalnih stromalnih tumorjev, nekaterih vrst levkemij, *dermatofibrosarkoma protuberans*, mielodisplastičnih sindromov, sistemske mastocitoze. Zavira vrsto encimov, ki se imenujejo tirozin-kinaze, ki so pri teh rakah mutirani in stalno aktivirani, tako da povzročajo nenadzorovano rast celic. Je mala molekula, ki vstopa v celice in jo bolniki zaužijejo v obliki tablet.
 - **Trastuzumab** je indiciran za zdravljenje tistih oblik raka dojke in želodca ki imajo na celični membrani čezmerno izražen receptor HER-2 (ang. *human epidermal growth factor receptor 2*). Takih bolnikov je okoli 15 %. Zdravilo je monoklonsko protitelo, ki se veže na receptor HER-2. Mehanizem delovanja ni povsem znan. Najverjetneje učinkuje tako, da prepreči signale za rast, poleg tega pa ima

tudi druge učinke, kot je spodbujanje imunskega sistema, da napade celice z veliko izraženostjo tega receptorja.

- **Pertuzumab** je indiciran v kombinaciji s trastuzumabom in docetakse-lom za zdravljenje razsejanega raka dojke s čezmerno izraženim HER-2. Je monoklonsko protitelo, ki se veže na HER-2 na drugem mestu kot trastuzumab. To mesto omogoča interakcijo HER-2 z drugimi mem-branskimi receptorji, kot je EGFR (ang. *epidermal growth factor receptor*). Zdravilo najverjetneje preprečuje pošiljanje rastnih signa-lov HER-2 in inducira imunski sistem, da napada celice s čezmerno ekspresijo HER-2.
- **Lapatinib** je indiciran za zdravljenje razsejanega raka dojke, ki čez-merno izraža HER-2. Ta mala molekula inhibira več tirozin-kinaz, tudi tirozin-kinazno aktivnost HER-2. Bolniki prejemajo zdravilo v obliki tablet, ponavadi v kombinaciji s citostatikom kapecitabinom.
- **Gefitinib** in **erlotinib** sta indicirana za zdravljenje napredovalega adenokarcinoma pljuč z mutacijo EGFR (erlotinib tudi za raka tre-bušne slinavke). Ti mali molekuli inhibirata tirozin-kinazno aktivnost EGFR.
- **Cetuximab** je monoklonsko protitelo, registrirano za zdravljenje raz-sejanega raka debelega črevesa in danke brez mutacije KRAS, za primarno zdravljenje ploščatoceličnega karcinoma glave in vratu, sočasno z obsevanjem, in pri ponovitvi tega raka v kombinaciji s kemoterapijo. Zdravilo se veže na receptor EGF in preprečuje veza-vo rastnih dejavnikov ter tako preprečuje signalno aktivacijo in rast celic.
- **Panitumumab** je prav tako monoklonsko protitelo proti EGFR indici-ran za zdravljenje nekaterih bolnikov z razsejanim rakom debelega črevesa in danke.
- **Temsirolimus** je indiciran za zdravljenje napredovalega raka ledvic. Ta mala molekula je specifični inhibitor serin/treonin-kinaze, imeno-vane mTOR, ki je aktivirana v tumorskih celicah in povzroča njihovo rast in proliferacijo.
- **Everolimus** je indiciran za zdravljenje bolnikov z napredovalim ra-kom ledvic kot terapija drugega reda, pri subependimskih velikoce-ličnih astrocitomih, pri bolnikih s tuberozno sklerozo, pankreatičnih nevoendokrinih tumorjih in hormonsko odvisnem raku dojke, ki je postal odporen na hormonsko terapijo. Ta mala molekula se veže na protein imunofilin FK; z njim tvori kompleks, ki se veže na mTOR-kinazo in jo inhibira.

- **Vandetanib** je indiciran za zdravljenje razsejanega medularnega karcinoma ščitnice. Ta mala molekula se veže in inhibira aktivnost več tirozin-kinaz, kot so EGFR, VEGFR in RET.
 - **Vemurafenib** je indiciran za zdravljenje bolnikov z razsejanim malignim melanomom, ki imajo mutirano serin/treonin-kinazo BRAF (V600E). Je tudi majhna molekula.
 - **Krizotinib** je indiciran za zdravljenje bolnikov z rakom pljuč, pri katerih je izražena mutacija EML4-ALK. Ta mala molekula inhibira tirozin-kinazno aktivnost fuzijskega proteina EML4-ALK in s tem zmanjša rast tumorja in proliferacijo.
2. Tarčna zdravila, ki modificirajo funkcijo proteinov, ki regulirajo ekspresijo genov in drugih celičnih funkcij:
- **Vorinostat** in **romidepsin** sta indicirana za zdravljenje kožnega T-celičnega limfoma (CTCL) po neuspešnem zdravljenju s citostatiki. Ta mala molekula inhibira skupino encimov, imenovanih histonske deacetilaze (HDACs), ki odstranjujejo acetilne skupine iz vrste proteinov, vključno iz proteinov, ki regulirajo ekspresijo genov. S tem inducirajo celično diferenciacijo in apoptozo.
 - **Beksaroten** je ravno tako indiciran za zdravljenje nekaterih bolnikov s CTCL. Pripada spojinam, imenovanim retinoidi, ki so kemično sorodni vitaminu A. Selektivno se veže na retinoidne receptorje X in jih aktivira. Ko so aktivirani, skupaj z drugimi receptorji retinoidne kisline regulirajo ekspresijo genov, ki uravnavajo celično rast, preživetje in apoptozo.
 - **Alitretinoin**, tudi retinoid, je indiciran za zdravljenje kožnih lezij pri bolnikih s Kaposijevim sarkomom.
3. Tarčna zdravila, ki inducirajo apoptozo rakavih celic:
- **Bortezomib** je indiciran za zdravljenje bolnikov s plazmocitomom ali limfomom plaščnih celic. Bortezomib povzroča apoptozo (celično smrt) z vezavo na proteasom, ki regulira razgradnjo vrste proteinov, ki urejajo celično proliferacijo. Ta zdravila imenujemo proteasomski inhibitorji. Delujejo tudi na normalne celice, vendar ne hudo.
 - **Karfilzomib**, prav tako proteasomski inhibitor, je indiciran za zdravljenje plazmocitoma, ki je napredoval kljub bortezomibu.
 - **Pralatreksat** je indiciran za zdravljenje nekaterih bolnikov s perifernim T-celičnim limfomom. Je antifolat, molekula, ki moti DNA sintezo. Za razliko od ostalih antifolatov (npr metotreksat), ki motijo sintezo DNA vseh delečih se celicah se pralatreksat selektivno akumulira v malignih celicah ki izražajo protein RFC-1. Zato ga štejemo med tarčna zdravila.

4. Tarčna zdravila, ki blokirajo rast tumorskega žilja – neoangiogenezo:
- **Bevacizumab** je indiciran za zdravljenje bolnikov z razsejanim rakom debelega črevesa in danke, ledvic in pljuč. Bevacizumab je monoklonsko protitelo, ki se veže na VEGF (ang. *vascular epidermal growth factor*) in prepreči njegovo vezavo na receptorje na endotelijskih celicah in s tem prepreči rast novega žilja.
 - **Ziv-aflibercept** je rekombinantni fuzijski protein, indiciran za zdravljenje nekaterih bolnikov z razsejanim rakom debelega črevesa in danke. Sestavljen je iz delov dveh različnih receptorjev VEGF, združenih na delu proteina. Z vezavo z VEGF prepreči njihovo interakcijo z receptorji in angiogenezo.
 - **Sorafenib** je majhna molekula, tirozin-kinazni inhibitor, ki je indicirana za zdravljenje pacientov z napredovalim rakom ledvic ali hepatocelularnim karcinomom. Ena od kinaz, ki jo sorafenib inhibira, je udeležena v signalni poti, ki jo aktivira vezava VEGF na receptor. S tem zavira angiogenezo. Sorafenib blokira tudi encim, ki je udeležen pri celični rasti in delitvi.
 - **Sunitinib** je majhna molekula, tirozin-kinazni inhibitor, indiciran za zdravljenje razsejanega raka ledvic, gastrointestinalnega stromalnega tumorja, pankreatičnega nevroendokrinega tumorja. Sunitinib blokira poleg nekaterih drugih tudi kinaze, ki so udeležene pri VEGF-signalizaciji.
 - **Pazopanib** je indiciran za zdravljenje bolnikov z napredovalim rakom ledvic ali razsejanim sarkomom mehkih tkiv. Pazopanib je majhna molekula, ki inhibira vrsto tirozin-kinaz (VEGFR, c-KIT, PDGFR).
 - **Regorafenib** je indiciran za zdravljenje bolnikov z razsejanim rakom debelega črevesa in danke. Je majhna molekula, inhibitor več tirozin-kinaz (VEGFR, TIE2, PDGFR, RET, c-KIT, RAF).
 - **Kabozantinib** je indiciran za zdravljenje razsejanega medularnega raka ščitnice. Je majhna molekula, inhibitor več tirozin-kinaz (VEGFR, TIE2, PDGFR, RET, c-KIT, RAF).
5. Tarčna zdravila, ki delujejo tako, da pomagajo imunskemu sistemu pri uničevanju rakavih celic:
- **Rituksimab** je monoklonsko protitelo, indicirano za zdravljenje pacientov z nekaterimi B-celičnimi limfomi ali kronično limfocitno levkemijo (KLL). Zdravilo se veže na molekulo CD20, ki se nahaja na celicah B in s tem sproži imunski odziv, ki povzroči uničenje teh celic. Rituksimab lahko tudi inducira apoptozo.
 - **Alemtuzumab** je monoklonsko protitelo, indicirano za zdravljenje bolnikov z B-celično KLL. Monoklonsko protitelo je usmerjeno proti

proteinu na površini celice B52, z vezavo na ta protein se sproži imunski odziv, ki uniči celice.

- **Ofatumumab** je monoklonsko protitelo proti CD20 na B-celicah. Indicirano je za zdravljenje bolnikov s KLL, ki se ne odzivajo na zdravljenje s fludarabinom in alemtuzumabom.
 - **Ipilimumab** je indiciran za zdravljenje bolnikov z razsejanim melanomom. To monoklonsko protitelo je usmerjeno proti citotoksičnim limfocitom T, vezanim na antigen 4 (CTLA-4), ki je izražen na površini aktiviranih celic T. Ipilimumab z inhibicijo CTLA-4 spodbudi imunski sistem, da napade melanomske celice.
6. Tarčna zdravila, ki delujejo tako, da monoklonska protitelesa, na katera so vezane toksične molekule, le-te prinesejo specifično do malignih celic.
- **Tositumomab** in **131I-tositumomab** sta indicirana za zdravljenje bolnikov z nekaterimi podtipi B-celičnih limfomov. Gre za mešanico monoklonskih protiteles proti CD20, vezanih na izotop I131. Delovanje je dvojno, imunski odziv z vezavo monoklonskega protitelesa na CD20 in selektivno sevanje celic z ekspresijo CD20.
 - **Ibritumomab tiuksetan** je indiciran za zdravljenje nekaterih bolnikov z B-celičnim limfomom. Gre za monoklonsko protitelo proti CD20, vezano na izotope (indij-111 ali itrij-90).
 - **Denilevkin diftitoks** je indiciran za zdravljenje nekaterih bolnikov s CTCL. Denilevkin diftitoks sestoji iz sekvenc proteina interleukin-2, spojenih s toksinom difterije. Zdravilo se veže na celične receptorje IL-2, ki se nahajajo na nekaterih imunskih in malignih celicah. S tem citotoksični učinek toksina difterije usmerijo specifično na maligne celice.
 - **Brentuksimab vedotin** je indiciran za zdravljenje bolnikov z anaplastičnim velikoceličnim limfomom ali Hodgkinovo boleznijo, ki se ne odzivata na osnovna zdravila. Zdravilo sestoji iz monoklonskega protitelesa, ki je usmerjeno proti molekuli CD30 na membrani limfomskih celic, le-to pa je vezano na zdravilo monometilavristatin E (MMAE). Monoklonsko protitelo se veže na CD-30, kar povzroči internalizacijo kompleksa, v celici pa se sprosti MMAE in povzroči apoptozo.
 - **Konjugat trastuzumaba in antitubulskega citostatika maitanzina (T-DMI)** je po delovanju podoben vinkaalkaloidom. Zdravilo je po načinu delovanja nekakšen »trojanski konj«. Trastuzumab prinese zdravilo do celične tarče, nanj vezani citostatik pa nato »napade« rakavo celico.

STRANSKI UČINKI TARČNEGA ZDRAVLJENJA

Tarčno zdravljenje bolnikov je praviloma kronično, poteka do napredovanja bolezni oziroma do morebitnega razvoja nevzdržnih neželenih učinkov zdravljenja; gre za obdobje od nekaj mesecev do več let. Z navedenimi tarčnimi zdravili, neredko tudi z več zaporednimi linijami tarčnih zdravil, številnim bolnikom, ki bi jim pred ero tarčnih zdravil lahko nudili le podporno zdravljenje, pomembno izboljšamo preživetje in jim kljub mnogim potencialnim neželenim učinkom zdravljenja zagotovimo tudi zadovoljivo kakovost življenja. Pri večini bolnikov so neželeni učinki tarčnih zdravil sicer blagi do zmerni, ponavadi bolj neprijetni kot nevarni, občasno sicer pomembno vplivajo na kakovost življenja, le pri redkih bolnikih pa se razvijejo tudi ogrožajoči neželeni učinki zdravljenja.

Neželeni učinki tarčnih zdravil se pretežno kažejo kot:

- **spremembe splošnega počutja** (utrujenost, nemoč, spremembe razpoloženja, motnje spanja),
- **motnje delovanja prebavil** (spremembe okusa, občutljiva ustna sluznica, inapetenca, slabost, bruhanje, meteorizem, driske/zaprtje),
- **motnje delovanja krvožilnega sistema** (arterijska hipertenzija, srčno popuščanje, tromboembolični dogodki, pogostejše krvavitve),
- **spremembe kože in lasišča** (kožni izpuščaj, suha/srbeča in občutljiva koža, hiperkeratoza, kožna razbarvanja, palmoplantarna dizestezija),
- **hormonske motnje** (hipotireoza) in še nekatere druge motnje.

Pri bolnikih, zdravljenih s tarčnimi zdravili, so pogosto patološki tudi laboratorijski izvidi: anemija, nevtropenija, trombocitopenija, hipofosfatemija, hiperurikemija, hiperglikemija, hiperlipidemija, zvišane vrednosti amilaze in lipaze in še nekateri drugi.

ZAKLJUČEK

Zdravljenje malignih bolezni postaja z novimi dognanji in prihodom bioloških zdravil zelo kompleksno in drago. Dokončno raka brez teh inovativnih zdravil ne bomo mogli obvladati. Zato bo treba uporabiti vse znanje in energijo za ukrepe, ki bodo raka kar najbolj preprečevali (primarna, sekundarna preventiva), tako da bomo lahko uporabili biološka zdravila pri vseh bolnikih, kjer tudi ti hudo dragi ukrepi ne bodo uspešni.

UPORABLJENA LITERATURA

1. Bang YJ, Van Cutsem E, Feyereislova A, Chung HC, Shen L, Sawaki A, et al. Trastuzumab in combination with chemotherapy versus chemotherapy alone for treatment of

- HER2-positive advanced gastric or gastro-oesophageal junction cancer (ToGA): a phase 3, open-label, randomised controlled trial. *Lancet* 2010; 28; 376 (9742): 687–97.
2. Böll B, Borchmann P, Diehl V. Emerging drugs for Hodgkin's lymphoma. *Expert Opin Emerg Drugs* 2010; 15 (4): 585–95.
 3. Brugarolas J. Renal-cell carcinoma – molecular pathways and therapies. *N Engl J Med* 2007; 356 (2): 185–87.
 4. Cabanillas F. Front-line management of diffuse large B cell lymphoma. *Curr Opin Oncol* 2010; 22 (6): 642–5.
 5. Cappuzzo F, Ciuleanu T, Stelmakh L, Cicenás S, Szczésna A, Juhász E, et al. Erlotinib as maintenance treatment in advanced non-small-cell lung cancer: a multicentre, randomised, placebo-controlled phase 3 study. *Lancet Oncol* 2010; 11 (6): 521–9.
 6. Cheson BD. Targeted treatment and new agents in follicular lymphoma. *Int J Hematol* 2010; 92 (1): 5–11.
 7. Demetri GD, von Mehren M, Blanke CD, Van den Abbeele AD, Eisenberg B, Roberts PJ, et al. Efficacy and safety of imatinib mesylate in advanced gastrointestinal stromal tumors. *N Engl J Med* 2002; 347 (7): 472–80.
 8. Escudier B. Advanced renal cell carcinoma: current and emerging management strategies. *Drugs* 2007; 67 (9): 1257–64.
 9. Gelmon KA, Fumoleau, Verma S, Wardley AM, Conte PF, Miles D, et al. Results of a phase II trial of trastuzumab (H), pertuzumab (P) in patients (pts) with HER2 positive metastatic breast cancer (MBC) who had progressed during trastuzumab therapy. *J Clin Oncol* 2008; 26 (Suppl): abstr 1026.
 10. Geyer CE, Forster J, Lindquist D, Chan S, Romieu CG, Pienkowski T, et al. Lapatinib plus capecitabine for HER2-positive advanced breast cancer. *N Engl J Med* 2006; 355 (26): 2733–43.
 11. Gore MA. Temsirolimus in the treatment of advanced renal cell carcinoma. *Ann Oncol* 2007; 18 (Suppl. 9): ix87–8.
 12. Hurwitz H, Fehrenbacher L, Novotny W, Cartwright T, Hainsworth J, Heim W, et al. Bevacizumab plus irinotecan fluorouracil and leucovorin for metastatic colorectal cancer. *N Engl J Med* 2004; 350: 2335–42.
 13. Johnston S, Pippin J Jr, Pivot X, Lichinitser M, Sadeghi S, Dieras V, et al. Lapatinib combined with letrozole versus letrozole and placebo as first-line therapy for postmenopausal hormone receptor-positive metastatic breast cancer. *J Clin Oncol* 2009; 20; 27 (33): 5538–46.
 14. Jonker DJ, Callaghan CJ, Karapetis CS, Zalcborg JR, Tu D, Au HJ, et al. Cetuximab for the treatment of colorectal cancer. *N Engl J Med* 2007; 357: 2040–8.
 15. Marcus R, Hagenbeek A. The therapeutic use of rituximab in non-Hodgkin's lymphoma. *Eur J Haematol Suppl* 2007; (67): 5–14.
 16. Mok TS, Wu YL, Thongprasert S, Yang CH, Chu DT, Saijo N, et al. Gefitinib or carboplatin-paclitaxel in pulmonary adenocarcinoma. *N Engl J Med* 2009; 361 (10): 947–57.
 17. Motzer JR, Escudier B, Oudard S, Hutson TE, Porta C, Bracarda S, et al. Phase 3 trial of everolimus for metastatic renal cell carcinoma. *Cancer* 2010; 116 (18): 4256–65.
 18. O'Shaughnessy J, Blackwell KL, Burstein H, Storniolo AM, SledgeG, Baselga J, et al. A randomized study of lapatinib alone or in combination with trastuzumab in heavily pre-treated HER2+ metastatic breast cancer progressing on trastuzumab therapy. *J Clin Oncol* 2008; 26 (Suppl15): abstr 1015.

19. Piccart-Gebhart MJ, Procter M, Leyland-Jones B, Goldhirsch A, Untch M, Smith I, et al. Trastuzumab after adjuvant chemotherapy in HER2-positive breast cancer. *N Engl J Med* 2005; 353 (16): 1659–72.
20. Repar A, Matos E, Zakotnik B. Tarčno zdravljenje razsejanih gastrointestinalnih stromalnih tumorjev v Sloveniji. *Onkologija* 2008; 12: (1): 13–6.
21. Rodriguez J, Gutierrez A, Obrador-Hevia A, Fernandez-Matos S, Cabanillas F. Therapeutic concepts in mantle cell lymphoma. *Eur J Haematol* 2010; 85 (5): 371–86.
22. Saltz LB, Clarke S, Díaz-Rubio E, Scheithauer W, Figer A, Wong R, et al. Bevacizumab in combination with Oxaliplatin-based chemotherapy as first-line treatment in metastatic colorectal cancer: a randomized phase III study. *J Clin Oncol* 2008; 26: 2013–9.
23. Sandler A, Gray R, Perry MC, Brahmer J, Schiller JH, Dowlati A, et al. Paclitaxel-carboplatin alone or with bevacizumab for non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med* 2006; 355 (24): 2542–50.
24. Shepherd FA, Rodrigues Pereira J, Ciuleanu T, Tan EH, Hirsh V, Thongprasert S, et al. Erlotinib in previously treated non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med* 2005; 353 (2): 123–32.
25. Slamon DJ, Leyland-Jones B, Shak S, Fuchs H, Paton V, Bajamonde A, et al. Use of chemotherapy plus a monoclonal antibody against HER2 for metastatic breast cancer that overexpresses HER2. *N Engl J Med* 2001; 344 (11): 783–92.
26. Van Cutsem E, Lang I, D'haens G, Zaluski J, Koehne C, Folprecht G, et al. The CRYSTAL study: Assessment of the predictive value of KRAS status on clinical outcome in patients with mCRC receiving first-line treatment with cetuximab or cetuximab plus FOLFIRI. *Ann Oncol* 2008; 19 (Suppl 6): vi17-8.
27. Vogel CL, Burri A, Limentani S, Borson R, O'Shaughnessy J, Vukelja S, et al. A phase II study of trastuzumab-DM1 (T-DM1), a HER2 antibody-drug conjugate (ADC), in patients (pts) with HER2+ metastatic breast cancer (MBC): Final results. *J Clin Oncol* 2009; 27 (Suppl): 1017.