

Cielená biologická liečba najčastejších nádorových ochorení a jej vedľajšie účinky

doc. MUDr. Peter Beržinec, CSc.

Onkologické oddelenie, Špecializovaná nemocnica sv. Svorada Zobor, n. o., Nitra

Cielená biologická liečba je novým liečebným postupom pri rôznych nádoroch. Je používaná častejšie a úspešnejšie u stále viac a viac pacientov. Keďže títo pacienti žijú dlhšie, lekári a sestry pôsobiaci v paliatívnej medicíne sa budú častejšie stretávať s tými, ktorí sú alebo boli liečení cieľnou liečbou. V prehľade sú uvedené cieľné lieky používané pri troch najčastejších nádorových ochoreniach – pri karcinóme hrubého čreva, pľúc a prsníka.

Kľúčové slová: cieľná biologická liečba, kolorektálny karcinóm, karcinóm pľúc, karcinóm prsníka.

Targeted biologic therapies and related side effects in most common cancers

Targeted biologic therapy is a new treatment modality for different cancers. It is used more frequently and successfully in more and more patients. As these patients live longer, palliative care physicians and nurses will be more often involved in care about those who are or have been treated with targeted therapies. An overview of targeted agents used for three most common cancers – colorectal, breast and lung – is given in this article.

Key words: targeted biologic therapy, colorectal cancer, lung cancer, breast cancer.

Paliat. med. liec. boles., 2009, 2(2): 80–83

Úvod

Čitateľ sa, celkom pochopiteľne, môže spýtať, čo má cieľná biologická liečba a vývoj liekov v tejto oblasti spoločne s paliatívnou medicínou či hospicovou starostlivosťou. Odpoveďou je, že tieto lieky menia paradigmy v onkológii. Na rozdiel od chemoterapie sa podávajú dlhodobo, u časti pacientov odpovedajúcich na liečbu aj niekoľko rokov. Dochádza tak ku predĺžovaniu aktívnej onkologickej liečby a ku skracovaniu intervalu, počas ktorého onkologicky chorí využívajú iba paliatívnu alebo hospicovú starostlivosť. Navyše, s rastúcim počtom liekov v tejto skupine liečiv a s ich častejším a úspešnejším používaním sa aj lekári a sestry z oblasti paliatívnej medicíny budú stále častejšie stretávať s pacientmi, ktorí sú alebo boli liečení cieľnou biologickou liečbou a samozrejme tiež s tými, u ktorých sa vyskytli vedľajšie účinky týchto liekov. Cieľom tohto článku je podať pohľad na cieľnú biologickú liečbu v onkológii so zameraním na jej použitie a vedľajšie účinky pri troch najčastejších nádoroch v onkologickej praxi – karcinómoch hrubého čreva, pľúc a prsníka.

Čo je cieľná biologická liečba?

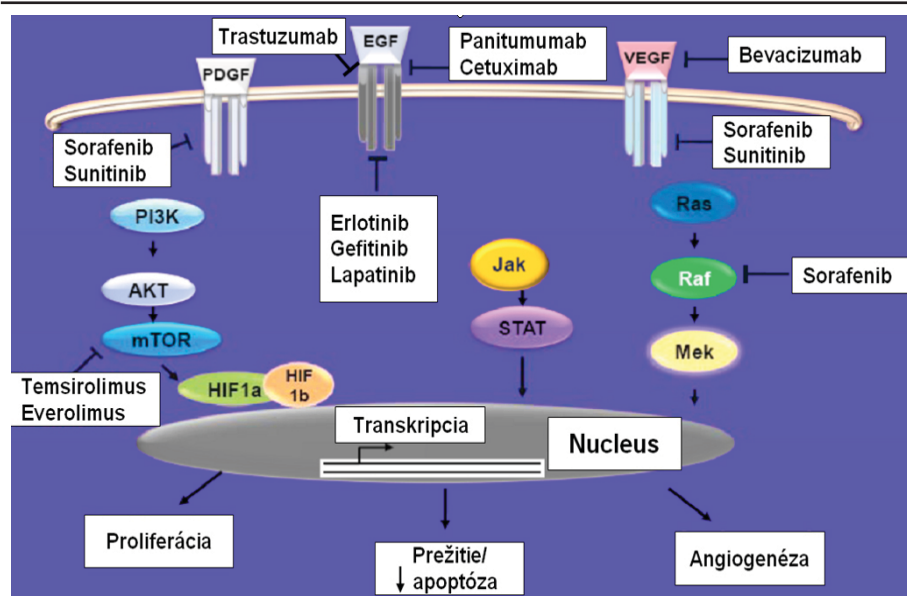
Termín cieľná biologická liečba (alebo cieľná molekulárna liečba, cieľná liečba) sa používa na označovanie látok a postupov, ktoré selektívne účinkujú na ciele špecifické pre ochorenie, a to bez účinku alebo s minimálnym účinkom na normálne bunky. Pri nádorových ochoreniach boli identifikované viaceré bunko-

vé a molekulárne ciele špecifické pre nádorové bunky pre rôzne typy nádorov. Bežná chemoterapia je zameraná prakticky na akékoľvek proliferujúce bunky, bez ohľadu na to, či sú nádorové alebo nie. Výsledkom je systémová toxicita. Cieľná liečba je zameraná na špecifické ciele, má teda menej nežiaducich účinkov, sú zväčša (nie vždy) mierne a viaceré sú špecifické. Výskum zameraný na molekulárne ciele nádorových ochorení už priniesol výsledky. Niekoľko desiatok látok prišlo alebo prichádza

do klinickej praxe. Asi 500 ďalších je v rôznych fázach klinického výskumu. Príklady úspešných liekov s molekulárnymi cieľmi a signálnymi dráhami, ktoré blokujú, sú na obrázku 1 (1). **Najviac sa používajú a skúmajú 3 skupiny cieľných liekov:**

1. malé molekuly – inhibítory niektorých enzýmov a receptorov rastových faktorov, nutných k nádorovému rastu,
2. monoklonálne protilátky,
3. induktoři apoptózy.

Obrázok 1. Cieľná biologická liečba – niektoré úspešné lieky



Vysvetlivky: VEGF (vascular endothelial growth factor) – rastový faktor cievneho endotelu, PDGF (platelet derived growth factor) – rastový faktor odvodený od trombocytov, EGF (epidermal growth factor) – epidermálny rastový faktor.

Nechránené názvy cieľných liekov vytvárané podľa pravidiel nomenklaturnej klasifikácie USANC (United States Adopted Names Council – na činnosti sa podieľajú aj Americká lekárska spoločnosť, Americká farmaceutická spoločnosť, FDA) v súlade s INN (International Nonproprietary Name programom WHO) pomáhajú v orientácii medzi týmito liečivami (2). Napr. lieky označované:

- sufixom -mab sú monoklonálne protilátky (-omab: myšacie, -umab: humánne, -ximab: chimerické, -zu: humanizované),
- sufixom -nib sú inhibítory (-anib: inhibítory angiogenézy, -tinib: tyrozínkinázové inhibítory),
- infixom -tu (napr. cetuximab): nádory,
- infixom -ci (napr. bevacizumab): cirkulácia, atď.

Karcinóm hrubého čreva

Pri cieľnej biologickej liečbe karcinómu hrubého čreva, resp. kolorektálneho karcinómu (KRK), sa v súčasnosti uplatňuje bevacizumab, cetuximab a panitumumab.

Bevacizumab je humanizovaná monoklonálna protilátka proti VEGF (obrázok 1). Pre zavedenie bevacizumabu do liečby KRK mala rozhodujúci význam štúdia fázy III AVF2107. Pridanie bevacizumabu k chemoterapii IFL (irinotecan, 5-FU – fluorouracil, leukovorin) v porovnaní so samotným IFL viedlo k predĺženiu celkového prežitia – medián: z 15,6 na 20,3 mesiacov, prežitia bez progresie – medián: zo 6,2 na 10,6 mesiacov a odpovedí na liečbu (kompletných a parciálnych) – z 34,8% na 44,8% (3). Pridanie bevacizumabu zlepšilo výsledky chemoterapie aj v ďalších štúdiách, vrátane ECOG3200 zameranej na 2. líniu liečby (4). Liečba bevacizumabom pokračuje aj po skončení chemoterapie pri docielenej odpovedi alebo stabilizácii ochorenia. Podáva sa ako infúzia, raz za dva až tri týždne, až do progresie ochorenia (alebo neakceptovateľnej toxicity).

Cetuximab je chimérická monoklonálna protilátka proti extracelulárnej doméne EGFR (obrázok 1). Blokovanie EGFR vedie k narušeniu intracelulárnych signálnych dráh v nádorovej bunke. Cetuximab preukázal svoju efektívnosť v liečbe metastatického KRK v kľúčovej štúdii BOND (5). Randomizovaných bolo 329 pacientov s EGFR imunohistochemicky pozitívnym KRK progresujúcim po irinotecane – k ďalšej liečbe irinotecan + cetuximab verus samotný cetuximab. Odpovede na liečbu boli s irinotecanom + cetuximabom 22,9% verus 10,8% so samotným cetuximabom, čas do progresie ochorenia: 4,5 verus 1,5 mesiacov, medián prežitia: 8,6 verus

6,9 mesiacov. Ďalšie štúdie potvrdili vhodnosť indikácie cetuximabu pri metastatickom KRK s expresiou EGFR v kombinácii s chemoterapiou a aj samostatne u pacientov, u ktorých zlyhala terapia na základe oxaliplatinu a irinotecanu (6). Cetuximab sa podáva raz týždenne ako infúzia, do progresie ochorenia (alebo neakceptovateľnej toxicity). Podmienkou je KRK bez mutácie KRAS. Aktivujúce mutácie onkogénu KRAS súvisia s klinickou inefektívnosťou blokácie EGFR.

Panitumumab je rekombinantná, plne humánna monoklonálna protilátka, ktorá sa viaže na EGFR. Panitumumab je indikovaný v monoterapii na liečbu pacientov s metastatickým KRK s expresiou EGFR, s nezmutovaným KRAS, po zlyhaní chemoterapie obsahujúcej 5-FU, oxaliplatinu a irinotecan. Táto indikácia je podporená výsledkami štúdie fázy III, v ktorej boli pacienti s metastatickým KRK s expresiou EGFR, po zlyhaní štandardnej chemoterapie, randomizovaní k liečbe panitumumabom (s podpornou liečbou) alebo k podpornej liečbe (7). Odpoveď na liečbu bola s panitumumabom 10%, s podpornou liečbou 0%, doba do progresie ochorenia – medián 8 verus 7,3 týždňov, priemer 13,8 verus 8,5 týždňov. Celkové prežitie bolo bez rozdielu. 76% pacientov liečených samotnou podpornou liečbou dostalo pri progresii tiež panitumumab. Pri retrospektívnej analýze v skupine s nemutovaným KRAS bolo po 8 týždňoch bez progresie ochorenia 60% liečených panitumumabom a 21% s podpornou liečbou. Panitumumab sa podáva ako infúzia raz za dva týždne, do progresie ochorenia (neakceptovateľnej toxicity).

Klinický výskum liečby KRK pokračuje ako s bevacizumabom, tak aj s cetuximabom a panitumumabom.

Karcinóm pľúc

Aktuálne sú v EÚ registrované a používané pri nemalobunkovom karcinóme pľúc (NMBKP) dva lieky zo skupiny cieľnej biologickej liečby – už spomínaný inhibítor VEGF bevacizumab a tyrozínkinázový inhibítor EGFR – erlotinib.

Erlotinib sa etabloval v 2. a 3. línii liečby pokročilého NMBKP výsledkami štúdie fázy III BR21 (8). Pacienti s progresiou pokročilého/metastatického NMBKP po 1 – 2 predchádzajúcich líniách chemoterapie boli randomizovaní k liečbe erlotinibom alebo placebo. Prežitie s erlotinibom bolo v mediáne 6,7 mesiacov, s placebo 4,7 mesiacov. Prežitie 1 roku: 31,2% verus 21,5% v prospech erlotinibu. Liek je podávaný v tabletkovej forme raz denne, do progresie ochorenia. Molekulárne markery predikcie od-

povede na liečbu erlotinibom sú skúmané. Pre prax je zatiaľ najdôležitejšie, aby liečený pacient nefajčil. Fajčiari majú zrýchlený klírens erlotinibu a plazmatické hladiny lieku približne 50% v porovnaní s nefajčiarimi.

Bevacizumab je indikovaný v 1. línii liečby NMBKP, a to spolu s chemoterapiou na báze platiny u pacientov s neresekovateľným pokročilým, metastatickým alebo recidivujúcim nádorom, s histologickým nálezom iným ako s prevahou skvamózných buniek. Kľúčová štúdia ECOG4599 porovnávala kombináciu taxol a karboplatina verus taxol, karboplatina a bevacizumab v skupine 878 pacientov s pokročilým/metastatickým nekvamocelulárnym NMBKP. S bevacizumabom bol medián prežitia 12,3 mesiacov, v skupine bez bevacizumabu 10,3 mesiacov, medián času do progresie: 6,2 verus 4,5 mesiacov, odpoveď na liečbu: 35% verus 15% (9). Bevacizumab bol úspešne použitý aj s inými kombináciami chemoterapie (10). Podávanie bevacizumabu pokračuje aj po ukončení chemoterapie – raz za tri týždne vo forme infúzie, do progresie ochorenia (neakceptovateľnej toxicity). Obmedzenie vstupu do ECOG4588 a aj registrácia pre NMBKP výlučne s histologickým nálezom iným ako s prevahou skvamózných buniek je dôsledkom štúdie fázy II, kde sa vyskytli prípady závažného hemoptoe pri liečbe centrálnych skvamocelulárných nádorov (9).

Celý rad štúdií s erlotinibom a bevacizumabom prebieha. Aktuálne, na základe výsledkov štúdií fázy III sa očakáva, že ešte v roku 2009 regulačné úrady (EMA) schvália pri NMBKP *cetuximab* a *gefitinib* (orálny inhibítor EGFR) (11, 12).

Karcinóm prsníka

Pri karcinóme prsníka (KP) sa v klinickej praxi používa trastuzumab, bevacizumab a lapatinib (obrázok 1).

Trastuzumab je rekombinantná humanizovaná monoklonálna protilátka proti HER2 (Human Epidermal growth factor Receptor 2) – receptoru 2 ľudského epidermálneho rastového faktora. Rodinu receptorov HER tvoria HER1/EGFR, HER2, HER3 a HER4 receptory. Ligand pre HER2 nie je známy, ale receptor hrá významnú úlohu interakciou s inými receptormi HER rodiny. Jeho zvýšená expresia, resp. amplifikácia génu HER2 sa vyskytuje u > 20% prípadov KP a má negatívny prognostický význam. V kľúčovej štúdii fázy III bol porovnaný trastuzumab v kombinácii so štandardnou chemoterapiou oproti štandardnej chemoterapii v skupine 469 pacientok s metastatickým KP so zvýšenou expresiou HER2 (13). Pridanie trastuzumabu k chemoterapii viedlo

k dlhšej dobe do progresie ochorenia (medián: 7,4 verus 4,6 mesiacov), zvýšeniu odpovedí na liečbu (50% verus 32%) a dlhšiemu celkovému prežitiu (medián 25,1 verus 20,3 mesiacov) – a koncom 20. storočia tiež ku registrácii lieku globálne. Ďalšie klinické štúdie viedli k akceptácii trastuzumabu aj pri adjuvantnej liečbe KP s pozitívnymi lymfatickými uzlinami a neskôr aj KP s negatívnymi lymfatickými uzlinami. V súlade s výsledkami klinických štúdií sú regulačnými úradmi uvedené indikácie trastuzumabu pri KP schválené (a upresnené), podobne ako aj niektoré ďalšie (14). Liečba je vo forme infúzie raz týždenne alebo raz za tri týždne a pokračuje rok (adjuvantná) alebo do progresie ochorenia.

Lapatinib je duálny inhibítor intracelulárnej tyrozínkinázovej domény receptorov EGFR a HER2. Do klinickej praxe vstúpil vďaka štúdiu fázy III porovnávajúcej kombinovanú liečbu lapatinib + capecitabin verus samotný capecitabin v skupine pacientok s pokročilým metastatickým KP s nadmernou expresiou HER2, po zlyhaní predchádzajúcej liečby (vrátane antracyklínu, taxánu a trastuzumabu). Medián času do progresie bol pri liečbe kombináciou s lapatinibom 27,1 týždňov verus 18,6 týždňov pri monoterapii capecitabinom, odpovede na liečbu boli 23,7% verus 13,9% (15). Liečba lapatinibom je teda v súčasnosti indikovaná u pacientok s pokročilým alebo metastatickým karcinómom prsníka, ktorých tumory vykazujú nadmernú expresiu receptora HER2, pri progredujúcom ochorení po liečbe antracyklínom, taxánom a trastuzumabom. Lapatinib sa podáva v tabletkovej forme raz denne, do progresie ochorenia.

Bevacizumab už spomenutý pri liečbe KRK a NMBKP (registrovaný aj pri karcinóme obličky) je používaný pri KP od roku 2008 na základe výsledkov štúdie ECOG2104. Štúdia porovnala kombináciu paclitaxel a bevacizumab so samotným paclitaxelom v 1. línii liečby metastatického KP. Participovalo 722 pacientok, 90% HER2 – negatívnych. Liečba s bevacizumabom dosiahla viac odpovedí: 36,9% verus 21,2% a výrazné predĺženie času do progresie: medián 11,8 verus 5,9 mesiacov (16).

Všestranný výskum cieľovej biologickej liečby KP prebieha ďalej.

Vedľajšie účinky cieľovej biologickej liečby

Spektrum vedľajších, resp. nežiaducich účinkov cieľovej biologickej liečby sa líši. Podobné sú však u liečiv zameraných na rovnaký cieľ či signálne dráhy.

Anti-EGFR lieky – erlotinib, gefitinib, cetuximab, panitumumab, lapatinib – sa vyznačujú

Tabuľka 1. Výskyt akneiformných erupcií pri anti-EGFR liečbe

Liek	Výskyt (%)	Závažné (%)
Cetuximab	80	5,2–9,3*
Gefitinib	49	2,1
Erlotinib	67–79	2,6–10,4
Panitumumab	70–100	10
Lapatinib	38	3

* kombinácia s irinotecanom

výskytom kožných zmien pripomínajúcich akné – akneiformným rašom. Vo všeobecnosti sú viačere vedľajšie účinky cieľných liekov spôsobené tým, že ciele sa nachádzajú aj mimo nádorovej bunky. Kožné zmeny pri liečbe blokátormi EGFR sú príkladom. EGFR je fyziologicky prítomný v koži, v gastrointestinálnom trakte, uplatňuje sa pri tvorbe mezenchymálneho a neuronálneho tkaniva. V koži ovplyvňuje keratinocyty, hrá úlohu vo vývoji a diferenciacii epitelu. Dôsledkom liečby anti-EGFR látkami sú u mnohých pacientov papulopustulárne, akneiformné erupcie. Ich výskyt pri liekoch spomínaných v tomto článku je v tabuľke 1. Ako závažná je označená toxicita stupňa 3–4 NCI-CTC (US National Cancer Institute – Common Toxicity Criteria). K výsevu dochádza zvyčajne do 2 týždňov od začiatku liečby. Najčastejšie je postihnutá tvár a hrudník (obrázok 2). Povzbudzujúce je, že

Obrázok 2. Akneiformný výsev pri anti-EGFR liečbe má rôzne formy. Aj ťažšie, resp. infekciou komplikované, je možné efektívne zvládnuť (vlastné pozorovanie)



Tabuľka 2. Výskyt hnačiek pri anti-EGFR liečbe

Liek	Výskyt (%)	Závažné (%)
Cetuximab	28–72*	1,7–2,7*
Erlotinib	54	6
Gefitinib	48	3
Panitumumab	26	2
Lapatinib	50–65**	10–12**

* kombinácia s irinotecanom
** kombinácia s capecitabinom

pacienti s výsevom majú vyššie percento odpovedí na liečbu a dlhší čas do progresie ochorenia.

Bežná je suchosť kože, možné je postihnutie slizníc (ústa, nos), neskôr sa vyskytujú zmeny nechtov, zápaly nechtových lôžok, atď. Ojedinelá je exfoliatívna dermatitída. Na liečbu sú vypracované odporúčania, siahajúce v závislosti na stupni kožnej toxicity od hydratácie kože, cez lokálne a perorálne antibiotiká, kortikoidy, až po pauzu v liečbe a redukciu dávky liekov (17).

Ďalšou špecifickou a častou komplikáciou býva pri anti-EGFR liečbe hnačka. Presná etiopatogenéza je nejasná, možná je mukózna toxicita. Výskyt je vyšší pri kombináciách s chemoterapiou (tabuľka 2). Ťažšie hnačky môžu viesť k závažnej dehydratácii. Medikamentózna liečba – obyčajne loperamid, rehydratácia, krátka pauza v liečbe a p.p. redukcia dávky sú bežné postupy.

Tabuľka 3. Klinicky relevantná toxicita bevacizumabu

Toxicita	Výskyt (%)
Krvácavé stavy (stupeň 3/4)	2
Hypertenzia (stupeň 3)	10–15
Proteinúria (stupeň 3)	0–1
Arteriálna tromboembólia	2–4
Gastrointestinálna perforácia	1–2
Zhoršené hojenie rán*	1–2

* chirurgické výkony 6 týždňov po bevacizumabe

Redukcia dávky je pri liečbe erlotinibom nutná asi v 5% prípadov.

Zriedkavé, ale závažné sú pri anti-EGFR liečbe intersticiálne pneumonitídy. Výskyt je asi 1%, vyšší v ázijskej populácii. Pred začiatkom liečby je vhodné urobiť funkčné testy pľúc, pri nejasnom zhoršení kašľa, dýchavičnosti prerušiť liečbu do diagnostického doriešenia. Zriedkavejšie sa vyskytujú aj očné komplikácie (napr. konjunktivitída, keratokonjunktivitída). Ďalej bývajú v laboratórnych nálezoch poruchy elektrolytov, zvýšenie hepatálnych testov, zriedkavo neutropénia. Zvlášť hepatálna toxicita si môže vyžadovať prerušenie liečby a redukcii dávky lieku (17, 18).

Anti-HER2 lieky – trastuzumab a lapatinib – majú riziko kardiotoxicity, vrátane kardiomyopatie a kongestívneho kardiálneho zlyhávania, pri trastuzumabe u 3–28%, pri lapatinibe u 2–4% liečených. Vyššie riziko kardiotoxicity pri trastuzumabe bolo však hlavne pri jeho „začiatkoch“ (pred 10 rokmi) zvlášť pri použití s antracyklínmi (známe kardiotoxicitou), a preto sa táto kombinácia dnes neodporúča (14). Tiež krátky interval medzi antracyklínom a trastuzumabom zvyšuje riziko, podobne aj predchádzajúce kardiálne ochorenia, systolická dysfunkcia (ejekčná frakcia ľavej komory < 55%), vyšší vek a hypertenzia. V novších adjuvantných štúdiách sa kardiálna toxicita vyskytla v 1–2%. Ak dôjde k symptomatickému kardiálnemu zlyhaniu, používajú sa bežné lieky pri tejto indikácii. V ťažších prípadoch je potrebné zvážiť ukončenie liečby. Podávanie HER2 blokátorov si vyžaduje pravidelné sledovanie kardiálnych funkcií (19). Iné bežné vedľajšie účinky liečby sú hnačky, bolesti kĺbov, svalov, nevoľnosť a ďalšie, zväčša mierne a zvládnuteľné.

Inhibícia angiogenézy bevacizumabom má viacero špecifických vedľajších účinkov, relevantné pre prax sú uvedené v tabuľke 3 (20). Závažnejšia toxicita je zriedkavá a vyskytuje sa v < 5% prípadov.

Najčastejšia je mierna, asymptomatická a krátkotrvajúca (< 24 hod) hypertenzia súvisiaca s infúziou. Liečba je potrebná, ak sa zvýšenie tlaku opakuje alebo pretrváva, ak sa zvýši diastolický tlak o > 20%, TK > 150/100 mmHg. Používajú sa bežné antihypertenzíva. Ak sa hypertenzia nedá uspokojivo zvládnuť, potrebné je zvážiť ďalšie použitie bevacizumabu – jeho ukončenie či pauzu s nastavením antihypertenzív. Dôležité je riziko horšieho hojenia rán. Plánovaná operácia by mala byť robená 30–60 dní po vynechaní bevacizumabu. Liečba bevacizumabom môže začať 28 dní po operácii. Ak je nutná operácia pri liečbe, je potrebné vedieť o riziku komplikácií a včas ich riešiť. Čo sa týka rizika/liečby trombózy, podstatná informácia je, že pri vhodnom nastavení (INR 2-3) je možná súčasná antikoagulačná liečba aj s bevacizumabom. Platí to vtedy, ak pacient nemal hemoptýzy a ak nie je prítomná infiltrácia veľkých ciev nádorom. Gastrointestinálna perforácia je hrozbou zvlášť pri nedodržíaní pauzy medzi operáciou a liečbou bevacizumabom. Mierne hypoalbuminémia je častá, klinicky signifikantná (nefrotický syndróm), je extrémne zriedkavá. Liečba inhibítorami angiogenézy je nevhodná pri symptomatickej hypoalbuminémii, anasarke. Odporúčané je monitorovanie moču chemicky (19, 20). Pri každom podaní monoklonálnych protilátok musíme myslieť aj na riziko hypersenzitívnych reakcií. Ľahšie sú zvládnuteľné a nepredstavujú problém, závažné sú zriedkavé a vedú k ukončeniu liečby.

Záver

Cielená biologická liečba znamená významný pokrok v liečbe nádorových ochorení. Problém je, že súčasný stav našich vedomostí o biológii nádorov nie je dostatočný na to, aby sme podávanie biologických látok mohli považovať skutočne za cieľené (19). Nasvedčuje tomu aj stále prítomné široké spektrum vedľajších účinkov dostupných cieľených liekov. Ďalší vývoj individualizovanej a „cieľene cieľenej“ liečby pokračuje a je spájaný s veľkými nádejami.

Literatúra

- Zhu AX. Development of sorafenib and other molecularly targeted agents in hepatocellular carcinoma. *Cancer* 2008; 112, 2: 250–259.
- United States Adopted Names Council. USAN stem list 2009. Dostupné na www.ama-assn.org/.
- Hurwitz H, Fehrenbacher L, Novotny W, et al. Bevacizumab plus irinotecan, fluorouracil and leucovorin for metastatic colorectal cancer. *N Engl J Med*. 2004; 350, 23: 2335–2342.
- Giantonio BJ, Catalano PJ, Meropol NJ, et al. Bevacizumab in combination with oxaliplatin, fluorouracil and

leucovorin (FOLFOX4) for previously treated metastatic colorectal cancer: results from the Eastern Cooperative Oncology Group Study E3200. *J Clin Oncol*. 2007; 25, 12: 1539–1544.

- Cunningham D, Humblet Y, Siena S, et al. Cetuximab monotherapy and cetuximab plus irinotecan in irinotecan-refractory metastatic colorectal cancer. *N Engl J Med*. 2004; 351, 4: 337–345.
- Sobrero AF, Maurel J, Fehrenbacher L, et al. Cetuximab monotherapy and cetuximab plus irinotecan in irinotecan-refractory metastatic colorectal cancer. *J Clin Oncol*. 2008; 26, 14: 2311–2319.
- Van Cutsem E, Peeters M, Siena S, et al. Open-label phase III trial of panitumumab plus best supportive care compared with best supportive care alone in patients with chemotherapy-refractory metastatic colorectal cancer. *J Clin Oncol*. 2007; 25, 13: 1658–1664.
- Shepherd FA, Rodrigues Pereira J, Ciuleanu T, et al. Erlotinib in previously treated non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med*. 2005; 14, 353: 123–132.
- Sandler A, Gray R, Perry MC, et al. Paclitaxel-carboplatin alone or with bevacizumab for non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med*. 2006; 355, 24: 2542–2550.
- Reck M, von Pawel J, Zatloukal P, et al. Phase III trial of cisplatin plus gemcitabine with either placebo or bevacizumab as first-line therapy for nonsquamous non-small-cell lung cancer: AVAIL. *J Clin Oncol*. 2009; 27, 8: 1227–1234.
- Pirker R, Pereira JR, Szczesna A, et al. Cetuximab plus chemotherapy in patients with advanced non-small-cell lung cancer (FLEX): an open-label randomised phase III trial. *Lancet*. 2009; 373, 9674: 1525–1531.
- Kim ES, Hirsh V, Mok T, et al. Gefitinib versus docetaxel in previously treated non-small-cell lung cancer (IN-TEREST): a randomised phase III trial. *Lancet* 2008; 372, 9652: 1809–1818.
- Slamon DJ, Leyland-Jones B, Shak S, 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: 783–792.
- Herceptin. European Public Assessment Report. Dostupné na www.emea.europa.eu/.
- Geyer CE, Forster J, Lindquist D, et al. Lapatinib plus capecitabine for HER2-positive advanced breast cancer. *N Engl J Med*. 2006; 355, 26: 2733–2743.
- Miller K, Wang M, Gralow J, et al. Paclitaxel plus bevacizumab versus paclitaxel alone for metastatic breast cancer. *N Engl J Med*. 2007; 357, 26: 2666–2676.
- Widakowich C, de Castro G Jr, de Azambuja E, et al. Review: side effects of approved molecular targeted therapies in solid cancers. *Oncologist* 2007; 12, 12: 1443–55.
- Culhane K. Targeted therapy with tyrosine kinase inhibitors. *US Pharm* 2008; 33, 10 (Oncology suppl): 3–14, 23.
- Mardiak J. Cielená liečba v onkológii. *Klin Farmakol Farm*. 2008; 22, 2: 64–67.
- Viele SC. Managing adverse effects in patients with colorectal cancer receiving antiangiogenic therapy. Peer-View Press, New York 2007.

doc. MUDr. Peter Beržinec, CSC.
Onkologické oddelenie, Špecializovaná nemocnica sv. Svorada Zborov, n.o.
Kláštorská 134, 949 88 Nitra
peterberzinec@yahoo.com

