

Změna barvy kůže jako nežádoucí účinek při léčbě sunitinibem u dětské pacientky s osteosarkomem

Lenka Součková^{1, 2, 4, 5}, Pavel Mazánek^{2, 3}, Peter Múdry^{2, 3}

¹Farmakologický ústav, Lékařská fakulta, Masarykova univerzita, Brno

²Klinika dětské onkologie, Fakultní nemocnice Brno

³Klinika dětské onkologie, Lékařská fakulta, Masarykova univerzita, Brno

⁴Fakultní nemocnice u sv. Anny v Brně, ICRC

⁵Masarykův onkologický ústav, Brno

Sunitinib jako multikinázový inhibitor je indikován k léčbě neresekovatelného a/nebo metastatického maligního gastrointestinálního stromálního tumoru (GIST) tam, kde došlo k selhání léčby imatinibem v důsledku rezistence nebo intolerance. Další indikací je léčba pokročilého a/nebo metastatického renálního karcinomu (mRCC) anebo léčba neresekovatelných nebo metastatických dobře diferencovaných pankreatických neuroendokrinních nádorů (pNET) s progresí onemocnění u dospělých pacientů. Existují klinické zkušenosti s použitím sunitinibu také u dětských onkologických pacientů, např. s refrakterními solidními nádory, GIST. V článku je popsán průběh léčby osteosarkomu u dětské pacientky, během níž byl na základě genetických vyšetření a výsledků proteomiky podáván sunitinib. V souvislosti s užíváním sunitinibu se vyskytl reverzibilní nežádoucí účinek – změna barvy kůže. Tento nežádoucí účinek sunitinibu je poprvé zmíněn v českém písemnictví u dětského pacienta.

Klíčová slova: dětská onkologie, osteosarkom, sunitinib, nežádoucí účinek.

Skin discoloration as an adverse effect of treatment with sunitinib in a pediatric patient with osteosarcoma

Sunitinib as a multikinase inhibitor is indicated for the treatment of unresectable and/or metastatic malignant gastrointestinal stromal tumor (GIST) in adults after failure of imatinib treatment due to resistance or intolerance. Another indication is the treatment of advanced/metastatic renal cell carcinoma (mRCC) or treatment of unresectable or metastatic, well-differentiated pancreatic neuroendocrine tumours (pNET) with disease progression in adults. There is also clinical experience with the use of sunitinib in pediatric oncology patients, e.g. with refractory solid tumors, GIST. The article describes the course of treatment of osteosarcoma in a pediatric patient in whom sunitinib was administered based on the results of genetic testing and proteomics. Skin discoloration, a reversible adverse effect, occurred in connection with the use of sunitinib. This adverse effect of sunitinib is mentioned for the first time in the Czech literature in a pediatric patient.

Key words: pediatric oncology, osteosarcoma, sunitinib, adverse effect.

Úvod

Sunitinib je perorální inhibitor mnoha receptorových tyrosinkináz, které se podílejí na růstu tumoru, patologické angiogenezi a metastatické progresi karcinomu. Sunitinib se vyskytuje ve formě soli, sunitinib-maleát, a patří do skupiny

antineoplastik (ATC kód L01XE04) s obchodním názvem Sutent® (1).

Mechanismus účinku a farmakodynamika

Sunitinib působí jako inhibitor jak receptorových, tak nerekceptorových kináz, zejména je

schopen inhibovat receptory pro růstový faktor z destiček (PDGFRα a PDGFRβ), receptory pro vaskulární endoteliální růstový faktor (VEGFR1, VEGFR2 a VEGFR3), receptory faktoru kmenových buněk (KIT), Fms-podobné tyrosinkinázy 3 (Fms-like tyrosine kinase-3 = FLT3), receptory ko-

lonie stimulujícího faktoru (CSF-1R) a receptory pro neurotrofický faktor odvozený od gliálních buněk (glial cell-line derived neurotrophic factor receptor = RET) (2).

Sunitinib oproti imatinibu, který má také ATP receptorovou afinitu vůči PDGF a KIT, inhibuje další VEGFR kinázy, které nejsou místem zásahu pro imatinib. Tento rozdíl v zásahu cílových struktur je dán odlišností v chemické struktuře obou přípravků (3). Sunitinib je tak možno využít k léčbě neresekovatelného a/nebo metastatického maligního gastrointestinálního stromálního tumoru (GIST) tam, kde došlo k selhání léčby imatinibem v důsledku rezistence nebo intolerance. Další indikací je léčba pokročilého a/nebo metastatického renálního karcinomu (mRCC) anebo léčba neresekovatelných nebo metastatických dobře diferencovaných pankreatických neuroendokrinních nádorů (pNET) s progresí onemocnění u dospělých pacientů (2, 4).

Farmakokinetika

Absorpce

Po perorálním podání sunitinibu jsou maximální koncentrace (C_{max}) pozorovány obecně mezi 6–12 hodinami (T_{max}) po podání. Jídlo nemá žádný vliv na biologickou dostupnost sunitinibu.

Distribuce

Během studií in vitro vazba látky sunitinib a jeho primárního aktivního metabolitu na lidské plazmatické proteiny byla v in vitro vzorcích 95 %, resp. 90 % bez zjevné závislosti na koncentraci. Distribuční objem (V_d) sunitinibu byl velký – 2230 l, což ukazuje na distribuci do tkání.

Metabolické interakce

In vitro počítané hodnoty inhibičních konstant (K_i) pro všechny zkoušené izoformy cytochromu CYP (CYP1A2, CYP2A6, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E1, CYP3A4/5 a CYP4A9/11) prokázaly, že sunitinib a jeho primární aktivní metabolit pravděpodobně neindukují klinicky významnou mírou metabolismus jiných aktivních látek, které mohou být metabolizovány těmito enzymy.

Biotransformace

Sunitinib je primárně metabolizován izofarmou cytochromu P450, CYP3A4, který vytváří

jeho primární aktivní metabolit desethyl-sunitinib, který je dále metabolizován stejným izoenzymem.

Eliminace

Exkrece je primárně stolicí (61 %) s renální eliminací nezměněné aktivní látky a metabolitů představující 16 % podané dávky. V metabolickém profilu představoval sunitinib a jeho primární aktivní metabolit 91,5 %, 86,4 % a 73,8 % radioaktivity v plazmě, moči a ve stolici. Nevýznamné metabolity byly identifikovány v moči a stolici, ale obecně nebyly nalezeny v plazmě. Celková perorální clearance (CL/F) byla 34–62 l/hod. Po perorálním podání zdravým dobrovolníkům byl eliminační poločas sunitinibu a jeho primárního aktivního desethyl-metabolitu přibližně 40–60 hodin a 80–110 hodin.

Nežádoucí účinky

Kontraindikací je přecitlivělost na sunitinib nebo na kteroukoli pomocnou látku. Nejčastějšími nežádoucími účinky, které provázejí léčbu sunitinibem, jsou celkové symptomy (únava/astenie), gastrointestinální symptomy (průjem, nauzea, stomatitida, dyspepsie, zvracení, anorexie), dermatologické nežádoucí účinky (dermatitida, kožní diskolorace, vlasová depigmentace) a myelosuprese (neutropenie, trombocytopenie). Jako závažné nežádoucí účinky, které se projeví v souvislosti s podáváním sunitinibu, byly popsány: plicní embolie, krvácení do tumoru, hypertenze, hepatitida a jaterní selhání, prodloužení QT intervalu, pokles ejekční frakce levé komory.

Lékové interakce

Vzhledem k tomu, že sunitinib je metabolizován cytochromem P450, CYP3A4, je vhodné se vyhnout současnému podání se silnými CYP3A4 induktory (daxamethazon, fenytoin, karbamazepin, třezalka tečkovaná) či inhibitory (azolová antimykotika, klarithromycin, grapefruitová šťáva), neboť plazmatické hladiny sunitinibu mohou být alterovány.

Zkušenosti s použitím sunitinibu u pediatrických pacientů

V rámci Pediatric Indication Pipeline (PIP) probíhají klinická hodnocení sunitinibu v různých onkologických indikacích u dětských pacientů (5, 6). V roce v roce 2011 bylo dokončeno

klinické hodnocení fáze I u dětských pacientů s refrakterními solidními nádory, kde byla maximální tolerovaná dávka stanovena na 15 mg/m²/den po dobu 28 dnů následovanou 14denní pauzou, která zakončuje celý 6týdenní cyklus (7). Předpokládá se schválení použití sunitinibu v pediatrii u GIST ve stejném algoritmu jako u dospělých pacientů, tedy po selhání léčby imatinibem v důsledku rezistence nebo intolerance (8).

Existují kazuistická data o efektu sunitinibu v léčbě osteosarkomů u dětí (9).

Možnosti léčby osteosarkomu u dětských pacientů

Osteosarkom (OS) je nejčastější maligní nádor u dětí a dospívajících ve věku mezi 10.–20. rokem, často je spojován s růstovou akcelerací (četnost: 5,6 na 1 milion dětí do 15 roků věku/1 rok) (10). Jedná se o vysoce maligní nádor skeletu vycházející z mezenchymální tkáně, který je lokalizován nejčastěji v oblasti metafýzy nejrychleji rostoucích dlouhých kostí (femur, tibie, humerus) (11), výskyt v epifýze a diafýze kostí je však také možný. Onemocnění postihuje častěji chlapce než dívky. Zvýšené riziko výskytu OS je u pacientů s hereditárním retinoblastomem a syndromem Li-Fraumeni.

Prvním klinickým příznakem osteosarkomu je bolest lokalizovaná v místě postižení. Někdy se projevuje jako kloubní bolest s následným otokem a omezením hybnosti. Přibližně u 15 % pacientů je diagnostikován osteosarkom s primárně metastatickým postižením, nejčastěji plic, případně v jiných částech skeletu či v lymfatických uzlinách (11). Základním diagnostickým vyšetřením při podezření na osteosarkom je rentgenový snímek. Další zobrazovací metodou je CT nebo magnetická rezonance postižené oblasti, k vyloučení metastatické choroby se provádí scintigrafie skeletu a CT plic (12). Současná multimodální léčba sestává z předoperační (neoadjuvantní) chemoterapie, druhou etapou je resekční nebo amputační zákrok, následovaný pooperační (adjuvantní) částí chemoterapie. Mezi nejčastěji používaná cytostatika, která dlouhodobě prokázala protinádorový účinek v léčbě osteosarkomu, patří cisplatin, doxorubicin, ifosfamid a vysokodávkovaný metotrexát (13, 14).

Pětiletého přežití dosahuje průměrně 60–70 % dětí, u pacientů diagnostikovaných s metastatickým onemocněním dosahuje 5letá

Obr. 1. Změna barvy kůže po léčbě sunitinibem



míra přežití jen 10–30 % (14). Jeden z důležitých prognostických znaků, který výrazně ovlivňuje přežití, je rozsah nekrotických změn v nádoru po ukončení neoadjuvantní chemoterapie. Za dobrou odpověď na neoadjuvantní léčbu se považuje více jak 90 % nekrotických nádorových buněk, naopak jako slabá odpověď na léčbu je hodnoceno, pokud je v resekovaném tumoru méně než 90 % nekrotických nádorových buněk (15).

Osteosarkom je málo citlivý k radioterapii. Proto se radioterapie používá paliativně u inoperabilních nádorů a to zejména pro analgetický účinek např. při osteosarkomu páneve s mnohoučetnou diseminací (16).

Účinnost imunoterapie se v léčbě osteosarkomu potvrdila při používání preparátu MEPACT® (mifamurtid neboli muramyl tripeptid fosfatidyl ethanolamin (MTP-PE). Přidání mifamurtidu k chemoterapii vede ke statisticky významnému zlepšení celkového přežití u nově zjištěných lokalizovaných onemocnění ve věkové skupině dětí až mladých dospělých (17).

I další imunoterapie v léčbě osteosarkomů mají velmi slibný potenciál ovlivnit přežití a kva-

litu života pacientů s osteosarkomem. Tumor infiltrující lymfocyty a vybrané tumorové antigeny byly identifikovány jako klíčové prvky v patofyziologii osteosarkomu, a léčebné postupy, které je dovedou ovlivnit, mohou způsobit významný průlom v léčbě osteosarkomu (18).

U pacientů, u kterých je onemocnění rezistentní na současnou dostupnou léčbu, je třeba hledat nové léčebné přístupy za využití imunoterapie a cílené léčby („targeted therapy“). To se jeví jako potenciálně slibný terapeutický přístup, který by mohl zvýšit přežívání a zlepšit kvalitu života těchto pacientů (19).

Při využití přístupů personalizované medicíny je možnost v reálném čase stanovit molekulární profil nádoru pacienta a získaných poznatků využít při volbě cílené terapie osteosarkomu (20). Příkladem může být cílená léčba osteosarkomů inhibitory tyrozinkináz, kde volba inhibitoru vychází z molekulárně biologických profilů aktivace (fosforylace) kináz v nádoru pacienta: např. při průkazu aktivace (fosforylace) receptorů VEGF a PDGF ve tkáni nádoru je možné pomocí multikinázového inhibitoru sunitinibu inhibovat aktivační signální cesty VEGF a PDGF a ovlivnit tím nejen samotné přežívání buněk osteosarkomu, ale i inhibovat angiogenezi, která je nezbytná pro lokální progresi a další šíření nádoru (21).

Kazuistika

Sedmiletá dívka si v zimě roku 2012 stěžovala po dobu 3 týdnů na bolestivost stehna pravé nohy nad kolenem. Rodina vše dávala do souvislosti s pády při bruslení. Bolesti se však stupňovaly, byly i v noci. Postupně se objevil i otok distální třetiny stehna, dívka šetřila končetinu při běžných denních aktivitách a byla vyšetřena na spádové ortopedii. Na prostém rentgenovém snímku a posléze i na MRI distální třetiny stehna a kolene pravé nohy byl patrný rozsáhlý nádorový proces, který vedl k akutní biopsii a potvrzení histologické diagnózy high-grade osteosarkomu pravého distálního femuru s intraepifyzeální extenzí přes růstovou ploténku s měkkotkáňovou složkou. Staging onemocnění byl uzavřen jako lokálně pokročilé onemocnění, Enneking IIB. Na CT plic zjištěné mikronoduly s velikostí do 5 mm nesplňovaly diagnostická kritéria pro metastatickou chorobu.

Pacientka v **květnu 2012** zahájila neoadjuvantní indukční léčbu doxorubicinem, cispla-

tinou a vysokodávkovaným metotrexátem dle protokolu AOST0331 (22), následovanou operací v srpnu 2012, kdy byla provedena radikální resekce distálního femuru s náhradou kosti kompozitním homoštěpem z tibie. Histologické vyšetření potvrdilo dobrou odpověď na neoadjuvantní chemoterapii. V bioptickém vzorku bylo popsáno 95 % nekróz a radiální okraje byly min. 5 mm široké. Pacientka dále pokračovala v adjuvantní udržovací chemoterapii dle protokolu AOST0331. V **říjnu 2012** byl k léčbě přidán mifamurtid, jehož podávání bylo ukončeno v **dubnu 2013**.

V **dubnu 2014**, 2 roky a 1 měsíc od původní diagnózy, byl zjištěn metastatický relaps v oblasti proximální části levé tibie. Pacientka podstoupila biopsii. Histologie potvrdila metastázu osteosarkomu, zřetelně byly přítomny i známky angioinvasze. Na CT plic byly u pacientky popsány bilaterálně inoperabilní vícečetné metastázy.

V červnu 2014 byla zahájena 2. linie chemoterapie. Byl podáván ifosfamid a etoposid v kombinaci s kyselinou zolendronovou. Kontrolní CT plic prokázalo efekt parciální remise v plicích. V srpnu 2014 byla léčba na žádost rodičů přerušena a byla zahájena alternativní léčba mimo kliniku přípravkem Ukrain (23). V **září 2014** bylo provedeno kontrolní CT plic, které bohužel dokumentovalo masivní progresi plicních metastáz. Následovalo podání dalších dvou bloků konvenční chemoterapie ifosfamidu s etoposidem a kyselinou zolendronovou, díky kterým bylo možné dokumentovat parciální regresi plicních metastáz.

V **lednu 2015** zahájila pacientka 3. linii léčby. Vzhledem ke špatné orgánové toleranci (nephrotoxicitě) bloků ifosfamid/etoposid byla zahájena metronomická léčba celecoxibem, etoposidem, temozolomidem, fenofibátem, ergokalciferolem a pazopanibem dle protokolu COMBAT III. V **květnu 2015** bylo provedeno CT plic, scintigrafie skeletu a PET, na všech zobrazovacích vyšetřeních byla popsána pokračující parciální odpověď. Při dalším přezkoumání v **září 2015** byla bohužel na CT plic zjištěna progresse velikosti plicních metastáz a byla ukončena i léčba dle metronomického schématu COMBAT III.

V **říjnu 2015** pacientka zahájila 4. linii chemoterapie – 2 bloky vysokodávkového metotrexátu, při kterých však bylo možné dokumentovat jen minimální odpověď na léčbu jak v oblasti plic, tak i tumoru tibie levé nohy. Vzhledem k takto klinicky vyjádřené rezistenci ke kon-

Obr. 2. Navrácení původní barvy kůže

venční chemoterapii bylo provedeno vyšetření nádorové tkáně z doby relapsu onemocnění ke zjištění aktivace/fosforylace tyrozinkinázových receptorů a dle výsledků, kdy nejvyšší aktivita fosforylace byla pozorována u receptorů EGFR, VEGFR 1. 2. 3., PDGFR α , PDGFR β a M-CSFR, byla navržena léčba multikinázovým inhibitorem sunitinibem.

Pacientka zahájila léčbu sunitinibem **na konci roku 2015** v dávce 12,5 mg/den. S ohledem na dobrou toleranci byla pacientce po týdnů užívání dávka sunitibu navýšena na 25 mg/den. Při kontrole **na začátku roku 2016**, po 14 dnech užívání sunitinibu, pacientka udává, že od 3. dne po navýšení dávky se snížila bolestivost bérce levé nohy v oblasti progredujícího nádoru, ale rodiče poukázali na

změnu barvy kůže celého těla – (ze)žloutnutí – obličeje, trupu, zad i končetin (obr. 1). Z ostatní medikace měla dívka zavedenou léčbu cyklofosamid 25 mg denně, Vigantol 2 kapky denně, Kalium chloratum 3 x 1 tbl, tramadol 37,5 mg po 6 hodinách a paracetamol 500 mg 1–2x denně nebo ibuprofen 400 mg 1–2x denně. Podezření na ikterus bylo vyvráceno jednak podrobným klinickým vyšetřením (chybějícím zežloutnutím sklér, nepřítomným kraniokaudální gradient zežloutnutí), ale také biochemickým vyšetřením jaterních funkcí, kdy hodnoty ALT 0,31, AST 0,83, ALP 11,58 (vše μ kat/L), bilirubin 14,8 μ mol/L byly v mezích normy. Dále bylo provedeno ultrazvukové vyšetření, které potvrdilo normální velikost jater bez zvětšení, otoku či změn v echostruktuře jater. Bylo doporučeno pokračovat v léčbě sunitinibem ve stejné dávce 25 mg/den do další kontroly, pokud se nebude stav zhoršovat (zežloutnutí sklér, tmavá moč, svědění kůže, bolest břicha). Při dalších 4 kontrolách **v průběhu ledna 2016** trvá žlutý kolorit kůže, ale skléry jsou stále anikterické. V průběhu kontrol je provedeno fyzikální vyšetření orgánů – srdce, plíce bez patologických změn. Pacientka je bez lymfadenopatie, objektivně v dobrém stavu s excelentním PS (performance status) Lansky 80. Stěžuje si jen na vyšší únavnost. Z biochemických vyšetření

jsou hodnoty jaterních a ledvinných parametrů stále v mezích normy: bilirubin 11,2, ASL 0,34, AST 0,86, kreatinin 55, urea 2,6. Při kontrolní návštěvě na začátku února 2016 je již méně nápadný žlutý kolorit kůže, skléry jsou stále anikterické bez změn barvy (obr. 2).

Závěr

V SPC přípravku Sutent je v části Zvláštní upozornění a opatření při použití uvedeno, že změna barvy kůže, asi v důsledku žluté barvy sunitinibu maleátu, je velmi častým nežádoucím účinkem, který se vyskytuje přibližně u 30 % pacientů. Tento nežádoucí účinek sunitinibu je poprvé zmíněn v českém písemnictví u dětského pacienta. Závěrem lze doporučit provádění diferenciální diagnostiky zežloutnutí kůže u pacientů léčených sunitinibem k rozlišení zežloutnutí v důsledku hepatálního poškození, které může být způsobené také tímto lékem.

Poděkování: Autorka PharmDr. Lenka Součková, Ph.D., byla při vzniku této práce podpořena jako mladý výzkumník z finančních zdrojů Lékařské fakulty Masarykovy Univerzity.

Podpořeno ze státního rozpočtu prostřednictvím MŠMT, projektem velké infrastruktury CZECRIN (Identifikační kód LM2015090) v rámci aktivity Projekty velkých infrastruktur pro VaVal.

LITERATURA

1. <http://www.sukl.cz/modules/medication/detail.php?code=0027192&tab=info> – staženo 16. 2. 2016.
2. SPC Sutent.
3. Brančíková D, Adámková Krákorová D. Lékové profily: Sunitinib. Remedica. 2008; 18(3): 187–193.
4. Petruželka L. Sunitinib v léčbě karcinomu ledviny. Remedica. 2007; 17(2): 211–215.
5. Rossig C, Juergens H, Berdel WE. New targets and targeted drugs for the treatment of cancer: an outlook to pediatric oncology. Pediatric Hematology and Oncology. 2011; 28: 539–555.
6. Maris JM, Courtright J, Houghton PJ, Morton CL, Kolb EA, Lock R, et al. Initial testing (stage 1) of sunitinib by the Pediatric Preclinical Testing Program. Pediatr. Blood Cancer. 2008; 51: 42–48.10.1002/pbc.21535.
7. Dubois SG, Shusterman S, Ingle AM, Phase I and pharmacokinetic study of sunitinib in pediatric patients with refractory solid tumors: a children's oncology group study. Clin Cancer Res. 2011; 17(15): 5113–5122.
8. Janeway KA, Albritton KH, Van De Abbeele AD, et al. Sunitinib treatment in pediatric patients with advanced GIST following failure of imatinib. Pediatr Blood Cancer. 2009; 52: 767–771.
9. Mathilde Penel-Page Email author, Isabelle Ray-Coquard, Julie Larcade. Off-label use of targeted therapies in osteosarcomas: data from the French registry OUTC'S (Observatoire de l'Utilisation des Thérapies Ciblées dans les Sarcomes. BMC Cancer. 2015; 15: 854, DOI: 10.1186/s12885-015-1894-5.

10. Vander Griend RA. Osteosarcoma and its variants. Orthop. Clin. North Am. 1996; 27: 575–581.
11. Mottl H, Kruseova J, Schovance J. Osteosarkom: Současné možnosti diagnostiky a léčby. Onkologie. 2011; 5(2): 96–98.
12. Meyer JS, Nadel HR, Marina N, et al. Imaging guidelines for children with Ewing sarcoma and osteosarcoma: a report from Children's Oncology Group Bone Tumor Committee. Pediatr Blood Cancer. 2008; 51: 163–170.
13. Jaffe N, Patel SR, Benjamin RS. Chemotherapy in osteosarcoma. Basis for application and antagonism to implementation; early controversies surrounding its implementation. Hematol. Oncol. Clin. North Am. 1995; 9: 825–840.
14. Ferrari S, Palmerini E. Adjuvant and neoadjuvant combination chemotherapy for osteogenic sarcoma. Curr. Opin. Oncol. 2007; 19: 41–34610.1097/CCO.0b013e328122d73f.
15. Picci P, Bacci G, Campanacci M, et al. Histologic evaluation of necrosis in osteosarcoma induced by chemotherapy. Cancer. 1985; 56: 1515–1521.
16. Ozaki T, Flege S, Kevric M, et al. Osteosarcoma of the pelvis: experience of the Cooperative Osteosarcoma study Group (COSS). J Clin Oncol. 2003; 21: 334–341.

17. Meyers PA, Schwartz CL, Krailo MD, et al. Osteosarcoma: the addition of muramyl tripeptide to chemotherapy improves overall survival – a report from the Children's Oncology Group. J Clin Oncol 2008; 26: 633–638.
18. Mori K, Rédin F, Gouin F, Cherrier B, et al. Osteosarcoma: Current status of immunotherapy and future trends (Review). Oncology reports, 2006; 15(3): 693–700.
19. Wan J, Zhang X, Liu T, et al. Strategies and developments of immunotherapies in osteosarcoma (Review). Oncology Letters. 2016; 11(1): 511–520.
20. Subbiah V, Wagner MJ, McGuire MF, et al. Personalized comprehensive molecular profiling of high risk osteosarcoma: Implications and limitations for precision medicine. Oncotarget. 2015; 6(38): 40642–40654.
21. Sampson VB, Gorlick R, Kamara D. A Review of Targeted Therapies Evaluated by the Pediatric Preclinical Testing Program for Osteosarcoma. Front Oncol. 2013; 3: 132.
22. <file:///D:/Users/270934/Downloads/AOST0331-Phase%20III%20Randomized%20Study%20of%20Neoadjuvant%20Induction%20Therapy%20Comprising%20Doxorubicin,%20Cisplatin,%20and%20High-Dose%20Methotrexate.pdf> – staženo 22. 2. 2016.
23. <http://www.ukrain.ua/> – staženo 25. 2. 2016.