

UNIVERZITA PAVLA JOZEFA ŠAFÁRIKA V KOŠICIACH

Lekárska fakulta

Klinika rádioterapie a klinickej onkológie



Základy všeobecnej klinickej onkológie

Dominik Šafčák

Košice 2025

Základy všeobecnej klinickej onkológie

Učebnica pre vysoké školy

Autor:

MUDr. Dominik Šafčák, PhD.

*Klinika rádioterapie a klinickej onkológie, Lekárska fakulta, Univerzita Pavla Jozefa Šafárika
v Košiciach*

Recenzenti:

doc. MUDr. Mária Wagnerová, CSc.

Východoslovenský onkologický ústav a.s., Košice

MUDr. Matej Hrnčár, PhD., MBA.

Onkologická klinika FNsP F. D. Roosevelta, Banská Bystrica



Tento text je publikovaný pod licenciou Creative Commons 4.0 license - CC BY NC SA ("Attribution-NonCommercial-ShareAlike").

Za odbornú a jazykovú stránku tejto publikácie zodpovedá autor. Rukopis neprešiel redakčnou ani jazykovou úpravou.

Umiestnenie: www.unibook.upjs.sk

Dostupné od: 17.11.2025

DOI: <https://doi.org/10.33542/ZVK-0461-3>

ISBN 978-80-574-0461-3 (e-publikácia)

Obsah

Zoznam skratiek.....	3
Úvod	6
1. Základné pojmy súvisiace s onkologickou liečbou.....	7
2. Hodnotenie liečebnej odpovede	15
3. Hodnotenie nežiadúcich účinkov.....	22
4. Chemoterapia	24
4.1. Antimetabolity.....	24
4.1.1. Antifoláty	24
4.1.2. Pyrimidínové analógy	25
4.1.3. Purínové analógy	28
4.2. Inhibítory ribonukleotidreduktázy.....	29
4.3. Alkylačné látky.....	30
4.3.1. Dusíkaté yperity	30
4.3.2. Alkylsulfónany.....	32
4.3.3. Etylénimíny	32
4.3.4. Deriváty nitrozurey	33
4.3.5. Triazíny	34
4.3.6. Platinové deriváty	35
4.4. Inhibítory Topoizomerázy 1	37
4.5. Inhibítory topoizomerázy 2.....	38
4.5.1. Epipodofylotoxíny.....	38
4.5.2. Aminoakridíny	39
4.5.3. Antracyklíny	39
4.5.3.1. Lipozomálne formy antracyklínov.....	41
4.5.4. Antracénoidy	42
4.6. Mitotické inhibítory	42
4.6.1. Vinka alkaloidy.....	43
4.6.2. Taxány	43
4.6.3. Epotilóny.....	45
4.7. Cytostatiká iných skupín	45
5. Hormonálna terapia v onkológii	56
5.1. Použitie LH-RH agonistov a antagonistov	57

5.2.	Hormonálna terapia karcinómu prsníka.....	58
5.2.1.	Selektívne modulátory estrogénového receptora	58
5.2.2.	Selektívne degradátory estrogénového receptora	59
5.2.3.	Inhibítory aromatázy	59
5.2.4.	Progestíny	60
5.3.	Terapia karcinómu prostaty- antiandrogény.....	61
5.4.	Somatostatinové analógy	62
6.	Biologická liečba	66
6.1.	Regulácia angiogenézy a dráhy pre vaskulárny endoteliálny rastový faktor	74
6.2.	Dráhy aktivujúce EGFR.....	75
6.3.	Dráha fosfatidylinozitol-3-kinázy	77
6.4.	Dráha receptora Her-2	79
7.	Imunoterapia v liečbe onkologických ochorení.....	84
8.	Paliatívna starostlivosť a symptomatická terapia	92
8.1.	Analgetická terapia v onkológii.....	94

Zoznam skratiek

AJCC	American Joint Committee on Cancer
ARTA	Androgene receptor targeted agents
ASCT	Autológna transplantácia kmeňových buniek
BCNU	Karmustín
BSC	Symptomatická terapia
CCNU	Lomustín
CDKN	Cyklín-dependentná kináza
CR	Kompletná odpoveď
CT	Počítačová tomografia
CUP	Cancer of unknown primary
CTCAE	Common Terminology Criteria for Adverse Events classification
DCR	Disease control rate
DCIS	Duktálny karcinóm in situ
DFS	Prežívanie bez choroby
DPD	Dihydropyrimidín-dehydrogenázou
ECOG	Eastern Cooperative Oncology Group
FGF	Fibroblastický rastový faktor
FISH	Fluorescenčnou in situ hybridizáciou
FSH	Folikuly-stimulujúci hormón
G-CSF	Faktoru stimulujúci granulocytárne kolónie
GEJ	Gastro-ezofageálna junkcia
HIPEC	Hypertermická intraperitoneálna chemoterapia aplikovaná v priebehu chirurgického zákroku
HSP	Heat shock proteins
IARC	Medzinárodná organizácia pre výskum rakoviny
IGCCCG	International Germ Cell Cancer Collaborative Group
IDH	Izocitrát-dehydrogenáza
IHC	Imunohistochemické vyšetrenie
IRAE	Immune-related adverse events

iRECIST	Immune RECIST
iUPD	Immune unconfirmed progressive disease
LCIS	Lobulárny karcinóm in situ
LH	Luteinizačný hormón
MDT	Multidisciplinárny tím
MGMT	O6-metylguanín-metyltransferáza
MPR	Majure pathological response
mRECIST	Modifikované Response Evaluation Criteria In Solid Tumors
MRI	Magnetická rezonancia
NCCN	National Comprehensive Cancer Network
NED	No evidence of disease
NET	Neuroendokrinný tumor
NGS	Next Generation Sequencing
NSAID	Nesteroidné antiflogistikum
ORR	Objective response rate
OS	Celkové prežívanie
PARP	Poly-ADP-ribózapolymeráza
pCR	Patologická kompletná remisia
PEG	Polyetylén glykol
PET/CT	Pozitrónová emisná tomografia/ počítačová tomografia
PFS	Prežívanie bez progresie
PR	Parciálna odpoveď
RECIST	Response Evaluation Criteria In Solid Tumors
SD	Stabilizácia ochorenia
SERM	Selektívny modulátor estrogénového receptora
SIADH	Syndróm neprimeranej sekrécie antidiuretického hormónu
SSB	Single-strand break
TMB	Tumor Mutational Burden
VEGF	Vaskulárny-endoteliálny rastový faktor
WHO	Svetová zdravotnícka organizácia

WT	Wild type- nemutovaný stav génu
5-FU	5-fluorouracil

Úvod

Klinická onkológia je veda zaoberajúca sa prevenciou, diagnostikou a liečbou nádorových ochorení. Celosvetovo majú onkologické ochorenia vzrastajúcu incidenciu. Podľa posledných údajov Svetovej zdravotníckej organizácie (WHO) a Medzinárodnej agentúry pre výskum rakoviny (IARC) bolo v roku 2022 zaznamenaných 20 miliónov novo-diagnostikovaných prípadov a 9,7 milióna úmrtí na nádorové ochorenie. V priebehu života bude približne u každého piateho človeka diagnostikované nádorové ochorenie, pričom 1 z 9 mužov a 1 z 12 žien na toto ochorenie aj zomiera. Napriek tomuto vysokému výskytu dokáže len 39% všetkých krajín pokryť základ indikovanej onkologickej starostlivosti a 28% vie efektívne pokryť aj všetky náklady súvisiace s paliatívnou starostlivosťou. V roku 2022 predstavovali najčastejšie diagnostikované ochorenia karcinómy pľúc, prsníka a hrubého čreva s konečníkom. Z globálneho hľadiska je nutné konštatovať, že 10 najčastejších nádorových ochorení je zodpovedných za viac než 2/3 nových prípadov aj zaznamenaných úmrtí.

Onkológia patrí medzi najrýchlejšie sa vyvíjajúce medicínske odbory. Pravidelná aktualizácia výsledkov klinických skúšaní si vyžaduje celoživotné aktívne vzdelávanie. Nevýhodou je dostupnosť systémovej liečby, ktorá sa líši v jednotlivých krajinách.

Na Slovensku je táto oblasť rozdelená do troch špecializácií: klinická onkológia (systémová terapia solídnych nádorov) hematológia a onkológia (terapia hematologických malignít) a radiačná onkológia (radioterapia). V chirurgických odboroch je viacero špecializácií, ktoré pôsobia ako nadstavba k základnému zameraniu (napr. onkourológia, mammológia). V rámci klinickej onkológie je možné ešte zvýšiť svoju kvalifikáciu v úrovni paliatívnej medicíny. Rozhodovanie o optimálnom liečebnom postupe v súčasnosti prebieha v rámci multidisciplinárnych tímov.

Napriek tomu, že onkológia nepatrí medzi tie najpreferovanejšie odbory, minimálne základné poznatky z tohto odboru sú nevyhnutné pre vykonávanie prakticky každej špecializácie. Každý lekár sa vo svojom živote bude musieť pravidelne stretávať s diagnostikou a terapiou nádorových ochorení, prípadne nežiadúcich účinkov liečby. Nevhodne zvolený liečebný postup môže viesť k ohrozeniu života pacienta, neskorej diagnostike, prípadne narušeniu efektívnej onkologickej liečby.

1. Základné pojmy súvisiace s onkologickou liečbou

Pacient s novo-diagnostikovaným nádorovým ochorením by mal byť konzultovaný onkológom. Pre túto špecializáciu existujú minimálne charakteristiky tumoru, bez ktorých sa nie je možné vyjadriť k akémukoľvek ďalšiemu diagnostickému a terapeutickému postupu: typing (typ nádoru), grading (stupeň diferenciácie) a staging (určenie štádia nádorového ochorenia). Pri podozrení na nádorové ochorenie je prvým krokom **odber vzorky** na histologické (patologické) vyšetrenie. Odber sa môže realizovať vo väčšine prípadov akoukoľvek prístupnou cestou (transdermálne, transparietálne, endoskopickou cestou aj chirurgickou cestou). Môže byť realizovaný z primárneho tumoru, regionálnej zväčšenej lymfatickej uzliny aj tkaniva, ktoré na zobrazovacom vyšetrení imponuje metastázou. Po odbere a spracovaní nasleduje histopatologické vyšetrenie, ktoré potvrdzuje alebo vyvracia prítomnosť malígnej proliferácie. Okrem toho na základe morfológie môže prispieť k určeniu typu nádoru (pôvod tkaniva, z ktorého nádorová proliferácia vznikla). Ten ma kľúčovú úlohu v určení liečebnej stratégie. Druhým krokom je imunohistochemické vyšetrenie (IHC), pri ktorom sú detegované tkanivovo- alebo bunkovo-špecifické antigény pomocou značených protilátok, vizualizovaných pomocou svetelnej alebo fluorescenčnej mikroskopie. Na základe pozitivity IHC markerov je možné vo väčšine prípadov definovať origo primárneho nálezu. Napriek vysokej efektívnosti vyšetrenia je aj v súčasnosti <5% prípadov nález nádorového tkaniva neznámeho primárneho origa (tzv. „CUP“- Cancer of unknown primary). V tomto prípade je liečba určuje na základe miesta diseminácie, rozsahu a všetkých dostupných histologických charakteristík tumoru. Nápomocné môžu byť aj onkomarkery. Druhou charakteristikou je **grading**, alebo stupeň diferenciácie. Ten je vyšetrovaný z odobratej vzorky. Pri hodnotení gradingu väčšina nádorových ochorení sú aplikované 4 stupne diferenciácie, pričom všeobecne platí čím vyšší grading, tým horšie výsledky (miera rekurencie, prežívanie) – tabuľka 1.

Grading	Hodnotenie diferenciácie
1	Dobre diferencovaný (Low-grade)
2	Stredne diferencovaný (Intermediate grade)
3	Zle diferencovaný (High-grade)
4	Nediferencovaný (High-grade)

Tabuľka 1 Hodnotenie gradingového systému

Poslednou základnou charakteristikou je **staging**, teda definovanie štádia ochorenia. Tento parameter opisuje rozsah tumoróznej nálože. Pre jeho zistenie je nutné podstúpiť vstupné vyšetrenie. Najčastejšie je to CT hrudníka, brucha a malej panvy- vzhľadom na komplexnosť

a relatívnu dostupnosť. V špecifických prípadoch môže byť vhodnejšie vyšetrenie MRI (napr. nádory krčka maternice alebo rekta vo včasnom a lokálne pokročilom štádiu, MRI mozgu pri primárnych nádoroch mozgu alebo podozrení a metastatický rozsev a pod.). PET/CT vyšetrenie predstavuje alternatívu stagingového CT, nie je ale nutné ho aplikovať u všetkých pacientov s novo-diagnostikovaným nádorovým ochorením. Vzhľadom na metabolizmus 18F-FDG ale poskytuje viacero falošne pozitívnych výsledkov (najmä chronické zápalové procesy) aj falošne negatívnych výsledkov (nedostatočné vychytávanie napr. mucinózný adenokarcinóm pľúc, chronická lymfocytárna leukémia, dobre diferencované neuroendokrinné tumory). Význam tohto vyšetrenia je najmä po radikálnej systémovej liečbe a ukončení adjuvantnej terapie, pri lokálne pokročilých nádoroch pre vylúčenie vzdialenej metabolickej aktivity (diseminácie) a v rámci terapie niektorých lymfómov v priebehu terapie, resp. pri zvažovaní ASCT. Finálny Rozsah nádorového ochorenia definujeme na základe troch parametrov: **TNM**. T reprezentuje veľkosť alebo rozsah infiltrácie primárneho tumoru. N definuje rozsah postihnutia regionálnych lymfatických uzlín. M opisuje prítomnosť vzdialených metastáz. Za vzdialenú metastázu sa nemusí považovať vždy len parenchýmový orgán alebo kosť, ale aj lymfatická uzlina (napr. retroperitoneálna lymfadenopatia alebo supraklavikulárna lymfadenopatia pri adenokarcinóme žalúdka je považovaná na vzdialenú metastázu). Následne podľa správne pridelenej číselnej kvantifikácie jednotlivých parametrov TNM klasifikácie je určené štádium podľa aktuálne platnej **AJCC klasifikácie** (**A**merican **J**oint **C**ommittee on **C**ancer). Väčšina nádorových ochorení je klasifikovaná do 4. štádií podľa rozsahu nádorového postihnutia (včasné štádiá I-II, lokálne pokročilé štádium III, lokálne pokročilé štádium nevhodné na kuratívnu terapiu ev. metastatické ochorenie – štádium IV.). Jednotlivé štádiá môžu byť ešte klasifikované do podskupín, obvykle A-C (výnimočne A-D ako v prípade malígneho melanómu). Existujú aj výnimky, napríklad podľa AJCC je najvyššie štádium Germ Cell Tumorov testes aj v prípade vzdialených metastáz (pľúca, pečeň, kosť, mozog) – III C. Absencia IV. štádia v tomto prípade je odôvodnená kuratívnym zámerom terapie aj pri vysokej tumorovej náloži (IV. štádium nie je možné liečiť kuratívne, indikovaná je len paliatívna liečba). Iné nádory môžu byť v IV. štádiu ochorenia aj napriek malej veľkosti, absencii metastáz v lymfatických uzlinách a vzdialených orgánoch. Typickým príkladom je glioblastoma multiforme (malígny glióm, IDH WT, WHO grade IV), ktorý sa kvôli agresívnej histológii považuje za nevyliciteľné ochorenie (napriek resekcií a následnej štandardnej chemorádioterapii v schéme podľa Stupp). Jeho 5-ročné prežívanie je 6,9%.

Ďalším krokom (ktorý už v praxi je v kompetencii klinického onkológa) sú prediktívne faktory. Tie sa určujú z histologickej vzorky. Využívajú sa najmä v situáciách, keď je jednou z možných liečebných alternatív aj systémová terapia. Vyšetruje sa znak na povrchu bunky (Her-2 pozitivita, PD-L1 expresia a pod.). Tie sa vyšetrujú imunohistochemicky. Druhá možnosť je genetické vyšetrenie (potvrdenie EGFR hybnej mutácie ako pozitívny prediktívny faktor v liečbe nemalobunkového karcinómu pľúc, K-Ras mutácie ako negatívneho prediktívneho faktora pri liečbe kolorektálneho karcinómu a pod.). Tieto mutácie sa vyšetrujú technikou FISH -Fluorescenčnou in situ hybridizáciou. Novinou v detekcii mutácii je tzv. „NGS“ (Next Generation Sequencing). Táto metóda umožňuje masívne paralelné sekvenovanie DNA a RNA (schopnosť analyzovania veľkého množstva fragmentov) a detekciu veľkého množstva (rádovo stovky) mutácii v priebehu jedného vyšetrenia. Dostupnosť tejto metódy v čase písania tejto publikácie bola značne limitovaná. Až po analýze všetkých relevantných prediktívnych faktorov je možné definitívne poznať všetky liečebné alternatívy a zvoliť vhodný liečebný postup.

V prípade plánovanej onkologickej terapie solídnych nádorov je nevyhnutné uvedomiť si cieľ liečby. U pacientov vo včasnom štádiu ochorenia (obvykle I. a II. Štádium) je indikovaná **kuratívna** terapia. Cieľom tejto liečby je vyliečenie pacienta (dosiahnutie dlhodobej kompletnej remisie ochorenia). Voľba kuratívnej loko-regionálnej terapie závisí od lokalizácie tumoru, rozsahu ochorenia a pacientových možností terapie. Spravidla je indikovaná radikálna chirurgická terapia, prípadne rádioterapia. V lokálne pokročilom štádiu (III. štádium) je tiež primárny cieľ vyliečenie pacienta, riziko recidívy je výrazne vyššie v porovnaní s včasným štádiom. Ak to nie je možné je možné je nutné pristúpiť k **paliatívnej** aktívnej liečbe. Tú podstupujú aj pacienti so vzdialenými metastázami (IV. štádium ochorenia). Cieľom tejto terapie je maximálne predĺženie prežívania pacienta, pri akceptovateľnej toxicite terapie. Základom terapie je v tomto prípade systémová liečba. Efektívnou liečebnou modalitou môžeme docieľiť aj stav kompletnej remisie, resp. NED (no evidence of disease), Tento pacient na rozdiel od včasného štádia sa ale nemôže považovať za vyliečeného, preto napr. pacienti s EGFR mutovaným adenokarcinómom pľúc po dosiahnutí kompletnej remisie ochorenia pomocou cielenej terapie (tyrozínkinázovým inhibítorom) pokračujú denne v aplikácii. V prípade hematologických malignít tvorí základ systémová terapia ako v kuratívnom, tak paliatívnom ciele. Posledným stupňom aktívnej paliatívnej liečby je **symptomatická terapia (BSC- Best Supportive Care)**. K nej pristupujeme ak už nie je možné u pacienta pokračovať v aktívnej terapii onkologického ochorenia, Dôvodov pre jej indikáciu je niekoľko.

Najčastejším je zlý výkonnostný stav pacienta. Ďalším sú zdravotné dôvody pacienta. Limitujúcim býva často pokročilé štádium iných sprievodných ochorení, ktoré kontraindikuje použitie systémovej terapie. Patologické výsledky hodnôt krvného obrazu a biochémie (najčastejšie renálnej a hepatálnej funkcie) limitujúce terapiu vzhľadom na očakávané nežiadúce účinky. Ďalšou možnosťou sú vyčerpané možnosti terapie s preukázaným benefitom (aplikácia by v tomto prípade viedla v riziku vzniku toxicity, nie však benefitu v dĺžke života). Zriedkavo sa musí aktívna terapia ukončiť aj na žiadosť pacienta. Každý pacient v tomto stave podstupuje **paliatívnu starostlivosť**, ktorej hlavným cieľom je zmiernenie príznakov onkologického ochorenia a zmiernenie utrpenia súvisiaceho s umieraním.

V liečbe onkologických ochorení sa uplatňuje viacero terapeutických modalít (obvykle sa jedná o kombináciu viacerých). Najčastejšími sú: chirurgická terapia, rádioterapia, systémová liečba, loko-regionálne ablačné techniky. Klinický onkológ indikuje a aplikuje systémovú liečbu (chemoterapia, biologická liečba, imunoterapia, hormonálna terapia). V praxi dochádza aj k ich kombinácii (napríklad konkomitantná chemorádioterapia, HIPEC- hypertermická intraperitoneálna chemoterapia aplikovaná v priebehu chirurgického zákroku a pod.).

Pri aplikácii systémovej terapie sa kladie v prvom rade dôraz na jej bezpečnosť, nakoľko je sprevádzaná radom nežiadúcich účinkov. Väčšina z nich vedie k zníženiu kvality života pacienta, ale časť z nich môže viesť k priamemu ohrozeniu života až úmrtiu pacienta. Pred aplikáciou akejkoľvek systémovej terapie je nutné podrobné anamnestické a fyzikálne vyšetrenie pacienta spolu so základným odberom (krvný obraz, biochémia obsahujúca renálne a hepatálne parametre, mineralogram). Komorbidity a ich pokročilosť bývajú často limitujúce v aplikácii systémovej terapie (napr. srdcové zlyhávanie u pacienta indikovaného na terapiu antracyklínom, aktívne autoimunitné ochorenie u pacienta indikovaného na imunoterapiu a pod.). **Výkonnostný stav (Performance status)** predstavuje základný parameter hodnotený pri návšteve onkológa zameraný na telesnú výkonnosť pacienta (klinické príznaky ochorenia, limitácia v mobilite, starostlivosti o seba, bežných aktivitách, prípadne aktívnej pracovnej činnosti). Pre objektivizáciu tohto parametra bolo ako prvé predstavené hodnotenie podľa Karnofského v roku 1948. – tabuľka 2.

Hodnotenie Karnofsky v %	Charakteristika pacienta
100	Bez obmedzenia, bez ťažkostí, bez klinickej evidencie ochorenia
90	Schopný normálnej aktivity, minimálne príznaky a symptómy ochorenia
80	Mierne obmedzenie normálnej aktivity, mierne príznaky a symptómy ochorenia
70	Schopný starostlivosti o seba, neschopný normálnej aktivity alebo aktívnej práce
60	Ojedinele potrebuje asistenciu, ale je schopný si zabezpečiť väčšinu osobných potrieb
50	Pravidelne potrebuje asistenciu a často medicínsku starostlivosť
40	Odkázaný na odbornú starostlivosť a asistenciu
30	Významne odkázaný, nutná hospitalizácia, riziko bezprostredného úmrtia nízke
20	Veľmi pokročilé známky choroby, nutná hospitalizácia, nutná aktívna podporná terapia
10	Preterminálny, proces umierania rapídne pokračujúci
0	Mŕtvy pacient

Tabuľka 2 Hodnotenie výkonnostného stavu podľa Karnofského

V súčasnosti sa v rámci klinických skúšaní používa častejšie **hodnotenie ECOG** (Eastern Cooperative Oncology Group) stratifikácie do 6 podtried (ECOG 0-5)- tabuľka 3. Výkonnostný stav má zásadný vplyv prežívanie pacienta a výskyt toxicity. Pacienti ECOG 0-1 sú vo výbornom výkonnostnom stave schopní podstúpiť aj náročnú kombinovanú terapiu. Pacienti vo výkonnostnom stave ECOG 2 sú výrazne ohrození toxicitou terapie, obvykle je u nich indikovaná lepšie tolerovaná (aj keď menej účinná liečba). Pacienti ECOG 3-4 sú pacienti obvykle pacienti odkázaní na paliatívnu starostlivosť. Výnimku tvoria ochorenia, pri ktorých je miera liečebnej odpovede vysoká a nástup veľmi rýchly (napr. Germ Cell tumory testes a chemoterapia, cielená biologická liečba pri Alk pozitívnom adenokarcinóme pľúc a pod.). Dôvodom upustenia od aktívnej onkologickej terapie je vysoké riziko život-ohrozujúcej toxicity (najmä bezprostredného úmrtia). Rozhodnutie od úvodu neliečiť onkologického pacienta je realizované s cieľom neskrátiť zostávajúcu dĺžku života a nezhoršiť mu kvalitu

života nežiadúcimi účinkami terapie, ktorá by vzhľadom na deeskalovaný charakter nepriniesla benefit.

Hodnotenie ECOG	Charakteristika pacienta
0	Asymptomatický, plne aktívny, bez obmedzení v aktivite
1	Symptomatický, kompletne samostatný
2	Symptomatický, <50% dňa strávený na lôžku, bez limitácie v starostlivosti o seba, limitovaný v pracovnej činnosti
3	Symptomatický, >50% dňa strávený na lôžku, nie však k nemu fixovaný, schopný len limitovanej starostlivosti o seba
4	Ležiaci pacient, fixovaný na lôžko, plne odkázaný aj v dennej starostlivosti o seba
5	Mŕtvy pacient

Tabuľka 3 Hodnotenie výkonnostného stavu podľa Eastern Cooperative Oncology Group

Vzhľadom na kombinovaný charakter súčasnej onkologickej liečby existuje niekoľko základných pojmov súvisiacich so systémovou terapiou. U pacientov v kuratívnom štádiu ochorenia býva základnom chirurgická terapia. Tá pozostáva z resekcie nádoru a lymfadenektómie regionálnych lymfatických uzlín (rozsah v závislosti od lokalizácie primárneho ochorenia a typu operácie). Tkanivo je vždy resekované aj s okolitým zdravým tkanivom. Cieľom je dosiahnutie R0 resekcie (všetky resekčné okraje sú bez nádorovej infiltrácie). Len v tomto prípade je možné zákrok považovať za radikálny. V prípade ak je minimálne jeden okraj infiltrovaný mikroskopicky, tak resekciu hodnotíme ako R1, teda nie kuratívnu. V prípade ak je minimálne jeden okraj infiltrovaný makroskopicky, nález hodnotíme ako R2 resekciu.

Neoadjuvantná terapia je aplikovaná u pacienta indikovaného na radikálny chirurgický zákrok pred týmto úkonom. Jej cieľom je maximálne zmenšenie tumoru pred radikálnou resekciou. V prípade ak je za radikálnu terapiu považovaná rádioterapia, tak sa liečba pred jej aplikáciou nazýva **indukčná terapia**. V niektorých prípadoch je indikovaná aplikácia liečby po radikálnom resekčnom zákroku (napriek R0 resekcii a adekvátnej lymfadenektómii). Túto liečbu nazývame **adjuvantná terapia**. Indikovaná je najmä v prípade lokálne-pokročilého ochorenia a jej cieľom je znížiť mieru rekurencie, predĺžiť prežívanie bez choroby (disease-free survival – DFS) a celkové prežívanie pacienta (overall survival- OS). Nevýhodou býva jej toxicita – najmä chronické formy, ktoré pretrvávajú u vyliečeného pacienta do konca života (polieková neuropatia, kardiálna toxicita, pľúcna fibróza a pod.). Pre prax je potrebné si

uvedomiť, že každý pacient nie je vhodný na adjuvantnú terapiu. V prípade ak nie je jednoznačne preukázaný benefit v predĺžení parametrov prežívania sa upúšťa od jej aplikácie. Rovnako sa nepodáva u pacientov, u ktorých očakávaná dĺžka dožitia nepresahuje 10 rokov. **Konsolidačná terapia** je systémová liečba aplikovaná po radikálnej rádioterapii (prípadne konkomitantnej chemorádioterapii). Význam jej aplikácie je totožný s adjuvantnou terapiou. V súčasnosti existuje aj termín **perioperačná terapia**. Tá je indikovaná v prípade včasného a lokálne pokročilého nádoru (teda pred operačným zákrokom a po ňom) a zahŕňa primárne ciele adjuvantnej aj neoadjuvantnej terapie. Tento postup je ale pre pacienta veľmi náročný a aplikovaný len v prípadoch, kedy ním môžeme signifikantne predĺžiť parametre prežívania. V prípade paliatívnej aktívnej systémovej terapie je naším cieľom predĺženie prežívania bez progresie (progression-free survival-PFS) a celkového prežívania.

Vďaka stále sa rozširujúcim možnostiam liečby nádorových ochorení a ich vzájomného kombinovania, je v súčasnosti odporúčanie realizovať rozhodnutie o terapii v rámci **multidisciplinárneho tímu (MDT)**. Ten by mal predstavovať expertov z každej diagnostickej a terapeutickej oblasti použitej v diagnostike a terapii nádorového ochorenia, ktoré je cieľom záujmu. Jeho základom je patológ (resp. molekulárny genetik), rádiodiagnostik, chirurg, klinický onkológ, radiačný onkológ, intervenčný rádiológ a špecialista z oblasti lokalizácie primárneho nádoru (v prípade nádoru pľúc pneumológ a pod.). Podľa štúdií a skúsenosti z veľkoobjemových centier v zahraničí vedie posúdenie pacienta na MDT často k prehodnoteniu samotnej diagnózy, zvýšeniu počtu kuratívne liečených pacientov a zníženiu počtu pacientov indikovaných na symptomatickú terapiu. To sa vo výsledku odráža v zlepšení prežívania pacientov. Tento trend nasleduje aj Slovensko a v súčasnosti dochádza k postupnému formovaniu MDT pre jednotlivé diagnózy vo viacerých centrách.

Použitá literatúra:

Amin MB, Greene FL, Edge SB, Compton CC, Gershenwald JE, Brookland RK, et al. The Eighth Edition scpAJCC/scp Cancer Staging Manual: Continuing to build a bridge from a population-based to a more “personalized” approach to cancer staging. CA: A Cancer Journal for Clinicians. 2017;67(2):93-99.

Crawford GB, Dzierżanowski T, Hauser K, Larkin P, Luque-Blanco AI, Murphy I, et al. Care of the adult cancer patient at the end of life: ESMO Clinical Practice Guidelines. ESMO Open. 2021;6(4):100225.

Ferrucci L, Koh C, Bandinelli S, Guralnik JM. Measuring disability. In: Practice of Geriatrics. Elsevier; 2007. pp. 255-270.

Kang S, Woo J, Kim S. A Systematic Review of Companion Diagnostic Tests by Immunohistochemistry for the Screening of Alectinib-Treated Patients in ALK-Positive Non-Small Cell Lung Cancer. *Diagnostics*. 2022;12(5):1297.

Charriere B, Muscari F, Maulat C, Bournet B, Bonnet D, Bureau C, et al. Outcomes of patients with hepatocellular carcinoma are determined in multidisciplinary team meetings. *Journal of Surgical Oncology*. 2016;115(3):330-336.

Nong L, Zhang Z, Xiong Y, Zheng Y, Li X, Li D, et al. Comparison of next-generation sequencing and immunohistochemistry analysis for targeted therapy-related genomic status in lung cancer patients. *Journal of Thoracic Disease*. 2019;11(12):4992-5003.

Oken MM, Creech RH, Tormey DC, Horton J, Davis TE, McFadden ET, et al. Toxicity and response criteria of the Eastern Cooperative Oncology Group. *AMERICAN JOURNAL OF CLINICAL ONCOLOGY*. 1982;5(6):649-656.

Pangarsa EA, Rizky D, Tandarto K, Setiawan B, Santosa D, Hadiyanto JN, et al. The effect of multidisciplinary team on survival rates of women with breast cancer: a systematic review and meta-analysis. *Annals of Medicine & Surgery*. 2023;85(6):2940-2948.

Travis WD, Brambilla E, Geisinger KR. Histological grading in lung cancer: one system for all or separate systems for each histological type? *European Respiratory Journal*. 2016;47(3):720-723.

West H (J), Jin JO. Performance Status in Patients With Cancer. *JAMA Oncology*. 2015;1(7):998.

Williams GJ, Thompson JF. Management changes and survival outcomes for cancer patients after multidisciplinary team discussion; a systematic review and meta-analysis. *Cancer Treatment Reviews*. 2025;139:102997.

2. Hodnotenie liečebnej odpovede

U onkologických pacientov, ktorí podstupujú systémovú terapiu, je potrebné pravidelné monitorovanie jej efektivity. Hodnotenie môže byť realizované na základe fyzikálneho vyšetrenia, nádorových markerov alebo zobrazovacích metód.

Fyzikálne vyšetrenie predstavuje najjednoduchší ale aj najlimitovanejší spôsob prehodnocovania efektu. Fyzikálne vyšetrenie je súčasťou každej onkologickej kontroly a realizuje sa prakticky aj pred každou aplikáciou terapie. Rovnako tak subjektívny opis ťažkostí pacientom môže napomôcť k zhodnoteniu efektu (ústup ťažkostí pri paliatívnej aktívnej liečbe).

Druhou možnosťou je použitie **nádorových markerov (onkomarkerov)**. Predstavujú laboratórne známky aktivity nádorového ochorenia, nakoľko sa jedná o molekuly, ktoré sú nimi produkované. Z chemického hľadiska môžu mať podobu proteínov alebo karbohydrátov (mucíny vysokej molekulovej hmotnosti). Vyšetrujú sa väčšinou z krvi, výnimočne z moču (kyselina 5-hydroxyindoloctová). Prehľad markerov využívaných v klinickej praxi je uvedený v tabuľke 4.

Lokalizácia nádorového ochorenia	Sledovaný nádorový marker
Hlava a krk- skvamocelulárny karcinóm	SCCA
Adenokarcinóm ezofágu a GEJ	CA19-9, CEA, CA72-4
Skvamocelulárny karcinóm ezofágu	SCCA
Karcinóm žalúdka	CA19-9, CEA, CA72-4
Karcinóm pankreasu, žlčníka, žlčových ciest	CA19-9, CEA
Hepatocelulárny karcinóm	AFP
Adenokarcinóm hrubého a tenkého čreva	CA19-9, CEA
Adenokarcinóm pľúc	CYFRA
Skvamocelulárny karcinóm pľúc	SCCA
Malobunkový karcinóm pľúc	NSE
Neuroendokrinný tumor / karcinóm (pľúca, pankreas, tenké črevo a iné)	Chromogranín A
Karcinóm prsníka	CA15-3, CEA
Skvamocelulárny karcinóm vulvy, vagíny, kľčka maternice	SCCA

Karcinóm tela maternice	CA125, CEA
Karcinóm tuby a ovária	CA125, HE4, ROMA
Karcinóm prostaty	PSA, NSE (dediferenciácia)
Germ cell tumory semenníka	AFP, β -HCG, LDH
Malígny melanóm	LDH, S-100
Skvamocelulárny karcinóm kože	SCCA
Gestačná trofoblastová choroba	β -HCG
Medulárny karcinóm štítnej žľazy	Kalcitonín, CEA
Diferencovaný karcinóm štítnej žľazy, nie medulárny	Tyreoglobulín
Neuroendokrinné tumory (moč)	Kyselina 5-hydroxyindolactová

Tabuľka 4 Prehľad najčastejšie používaných nádorových markerov

Negatívom väčšiny nádorových markerov je senzitivita a špecificita. Existuje len málo ochorení, pri ktorých vstupná hodnota môže zásadne meniť rozhodovací proces. Deje sa tak v prípade hodnôt AFP, β -HCG a LDH pri liečbe germ cell tumorov semenníka. Výrazná korelácia s aktivitou ochorenia je v tomto prípade tak významná, že v prípade AJCC klasifikácie tejto podskupiny je hladina nádorových markerov hodnotená ako 4. sledovaný parameter (teda okrem TNM aj „S“-sérová hladina NM). Rovnako tak boli hladiny onkomarkerov pri tejto diagnóze zaradené aj do stratifikačných kritérií podľa IGCCCG (International Germ Cell Cancer Collaborative Group). Druhým zásadným onkomarkerom je PSA. Ten je výrazne tkanivovo špecifický, nie však dokonale senzitívny vzhľadom k nádorovému ochoreniu. Napriek tomu hodnoty PSA v čase diagnostiky karcinómu prostaty patria medzi sledované premenné na stratifikáciu pacientov tejto diagnózy podľa NCCN (National Comprehensive Cancer Network). V prípade malígneho melanómu má významnú úlohu hodnota LDH v čase diagnostiky. Rovnako tak tento parameter zaradený do TNM klasifikácie tohto ochorenia. V niektorých prípadoch môžu mať nádorové markery prognostickú úlohu vzhľadom ku konkrétnym procedúram. Deje sa tak napríklad pri hodnotení kritérií pre transplantáciu pečene v liečbe hepatocelulárneho karcinómu. Hodnota AFP nad 1000ng/ml.

Onkomarkery nám v praxi, v závislosti od lokalizácie primárneho tumoru a histologického podtypu, korelujú s rozsahom a aktivitou nádorového ochorenia. Patria medzi jeden z efektívnych nástrojov monitorovania efektu liečby počas jej priebehu. V praxi sa však stretávame najmä s ich chybným použitím v rámci diferenciálnej diagnostiky. Pozitivita

nádorových markerov nepotvrďuje prítomnosť nádorového ochorenia. Tento výsledok stráca k tomu úplnú relevanciu v prípade akútne prebiehajúceho zápalového stavu. Pre príklad uvádzame výrazne zvýšené hodnoty CEA a CA19-9 v prípade pankreatitídy (akútnej aj chronickej), rovnako tak pri apendicitíde alebo inom zápalovom ochorení čreva. Zvýšené hodnoty CA 125 je možné pozorovať v prípade akejkolvek iritácie peritonea, prípadne extrauterínnej gravidity.

Pre efektívne monitorovanie aktivity sú však nutné pravidelné kontroly pomocou **zobrazovacieho vyšetrenia**. Štandardne sa v rámci úvodnej detekcie štádia ochorenia indikované CT vyšetrenie hrudníka, brucha a malej panvy. Do úvahy pripadá už spomenuté PET/CT vyšetrenie, prípadne MRI v závislosti od lokalizácie primárneho sledovaného tumoru (napr. primárne nádory centrálného nervového systému).

Problémom v onkológii bola interpretácia liečebnej odpovede. V prvom rade je nutné porovnávať totožné zobrazovacie modalitty (teda nie MR s CT, CT s USG a pod.). Druhým dôležitým krokom bolo stanovenie pravidiel pri interpretácii výsledkov. V klinickej praxi sa používajú tzv. **RECIST kritéria (Response Evaluation Criteria In Solid Tumors)**, ich aktuálna verzia 1.1. Predstavujú základný súbor pravidiel interpretácie zobrazovacích vyšetrení, ktoré sú aplikovateľné pre všetky solídne tumory a pôvodne aj všetky liečebné modalitty. V dnešnej dobe museli byť rozšírené o iRECIST a mRECIST. Ich cieľom je uniforme zvoliť oblasť záujmu hodnotenia (cieľové lézie), posúdiť ich dynamiku (dosiahnutý liečebný efekt v cieľových léziách), poskytnúť obraz aj o zvyšnom obraze organizmu (necieľových léziách) a vo výsledku definovať výsledný efekt terapie. Tieto údaje sú kľúčové nielen pre dennú onkologickú prax, ale aj liekový výskum, pri ktorom je cieľ v niektorom zo sledovaných parametrov liečebnej odpovede potvrdiť superioritu.

Ako **merateľné lézie** definujeme akúkoľvek tumorovú léziu, ktorá musí byť adekvátne merateľná aspoň v jednom rozmere, pričom je pre hodnotenie určujúci najdlhší rozmer v 2D zobrazení. Jej veľkosť musí byť minimálne 10mm na CT zobrazení (pri hrúbke rezov do 5mm). Cieľová lézia sa vždy hodnotí v reze, v ktorom má najväčší priemer, za použitia kontrastnej látky. Meria sa vrátane enhancujúceho okraja. V prípade lymfatických uzlín hodnotíme za patologickú veľkosť ≥ 15 mm v krátkej osi pri rovnakej hrúbke rezov. Ako **nemateľné lézie** definujeme všetky ostatné lézie, ktoré sú príliš malé, alebo ich difúzných rast, prípadne zmena veľkosti v závislosti od polohy, neumožňuje ich efektívne hodnotenie (leptomeningeálny rozsev, ascites, pleurálny alebo perikardiálny výpotok, inflamatórny nádor prsníka, karcinomatózna lymfangoitída pľúc a pod.).

U pacientov je potrebné vybrať tzv. „cieľových lézií“, nakoľko pri veľkej tumorovej náloži nie je možné interpretovať každú léziu samostatne. Pre zhodnotenie efektu liečby je nutné zvoliť si maximálne 5 cieľových lézií, čo najlepšie reprezentovaných všetky lokality metastatického rozsevu, s maximálnym počtom 2 na jeden orgán. Porovnanie sa vykonáva obvykle po 2-3 mesiacoch terapie, ako referenčné slúži posledné zobrazovacie vyšetrenie. Pri hodnotení cieľových lézií dochádza k sumácii priemerov cieľových lézií a podľa ich poklesu alebo nárastu sa volí odpoveď na základe RECIST 1.1 – tabuľka 5.

Hodnotenie podľa RECIST 1.1	CT popis
Kompletná odpoveď (remisia)- CR	Vymiznutie všetkých cieľových aj necieľových lézií, všetky lymfatické uzliny v krátkej osi <10mm
Parciálna odpoveď (regresia) – PR	Pokles o $\geq 30\%$ sumácie priemerov cieľových lézií v porovnaní s predchádzajúcim vyšetrením
Progresia ochorenia- PD	Vzostup o $\geq 20\%$ sumácie priemerov cieľových lézií v porovnaní s predchádzajúcim vyšetrením alebo výskyt novej lézie
Stabilizácia ochorenia- SD	Kritéria nezodpovedajúce kompletnej odpovedi, regresii nálezu alebo progresii nálezu

Tabuľka 5 Hodnotenie cieľových lézií podľa kritérií RECIST 1.1

Hodnotenie kontrolného zobrazovacieho vyšetrenia predstavuje komplexný proces, nakoľko môže dôjsť aj k vzniku nových lézií, nárastu nemerateľných lézií, prípadne progresii necielených lézií. V tomto prípade sa postupuje podľa interpretácie výsledkov zhrnutých v tabuľke 6.

Cieľové lézie	Necieľové lézie	Nová lézia	Hodnotenie odpovede
CR	CR	Nie	CR
CR	SD	Nie	PR
CR	Nehodnotené	Nie	PR

PR	Nie PD/ Nehodnotené	Nie	PR
SD	Nie PD/ Nehodnotené	Nie	SD
PD	Akékoľvek	Áno alebo nie	PD
Akékoľvek hodnotenie	PD	Áno alebo nie	PD
Akékoľvek hodnotenie	Akékoľvek hodnotenie	Áno	PD

Tabuľka 6 Výsledné hodnotenie kontrolného zobrazovacieho vyšetrenia v závislosti od dynamiky zmien na zobrazovacom vyšetrení

V klinickej praxi bolo nutné zadefinovanie aj pojmu **oligoprogresia**. Tento termín je používaný u pacientov v metastatickom štádiu obvykle liečených cielenou terapiou (prípadne imunoterapiou). Táto liečba priniesla dlhodobý liečebný benefit v predĺžení prežívania bez progresie aj celkového prežívania. Problematickou sa stala situácia, ak pacient má pretrvávajúcu liečebnú odpoveď vo väčšine lokalizácii nádoru (stabilizácia alebo zmenšujúci sa nález), ale v malom počte miest došlo k zhoršeniu nálezu (progresii striktne podľa RECIST 1.1) alebo k nálezu novej lézie (čo by znamenalo jednoznačne výsledné hodnotenie PD). Táto situácia teda nastáva po už dokumentovanej predošlej pozitívnej liečebnej odpovedi. Podľa aktuálnych výsledkov klinických skúšaní je možné v týchto progredujúcich resp. nových léziách aplikovať loko-regionálnu terapiu (obvykle ablačné techniky, menej resekcia) a pokračovať ďalej v liečbe. Presný počet progredujúcich lézií, ktorý by striktne definoval oligoprogresiu nie je dodnes explicitne definovaný (aktuálny konsenzus sa líši v závislosti od pracoviska, obvykle však do 4). Pre splnenie tejto podmienky musia byť ale všetky riešiteľné loko-regionálnou terapiou. V prípade ak to nie je možné, je nutné výsledné hodnotenie preklasifikovať na progresiu a zmeniť aj systémovú terapiu.

RECIST kritéria boli dlhodobo používaným štandardnom pre hodnotenie objektívnej liečebnej odpovede. Novým problémom sa stala cielená terapia interagujúca s dráhou pre vaskulárny-endoteliálny rastový faktor (VEGF). V liečbe hepatocelulárneho karcinómu bol použitý sorafenib, ktorý významne predĺžil celkové prežívanie. Napriek tomu dochádzalo len v malej miere k objektívnemu zmenšeniu priemeru sledovaných lézií, pričom zmenšenie enhancujúceho komponentu bolo spájané s dlhším prežívaním bez progresie aj celkovým prežívaním. Práve preto boli upravené pravidlá na tzv. **modifikované RECIST** kritéria (mRECIST), pre ktoré nie je dôležitý výsledný priemer, ale charakter sýtenia (enhancementu).

V porovnaní s RECIST 1.1 kritérií je objektivizovaná, meraná a aj porovnávaná len enhancujúci komponent.

Ďalší problém do hodnotenia liečebnej odpovede bol pozorovaný v prípade imunoterapie. V úvode terapie tzv. „checkpoint inhibítormi“ dochádza k infiltrácii nádorového tkaniva imunokompetentnými bunkami (najmä CD8+ cytotoxickými T-lymfocytmi). Pri prvej kontrole môžeme vo výslednom popise zobrazovacieho vyšetrenia vidieť nárast priemeru väčšieho množstva lézií (cieľových aj niecieľových). Okrem toho môže dôjsť aj objaveniu nových lézií, ktoré boli dovtedy pod detekčnou schopnosťou zobrazovacieho vyšetrenia. Pri hodnotení podľa klasických RECIST 1.1 kritérií by bola výslednou interpretáciou progresia ochorenia. Vzhľadom na uvedenú situáciu bolo nutné zaviesť nové pravidlá pri použití imunoterapie- tzv. **iRECIST** (immune RECIST). Pri ich použití sa tento stav definuje ako iUPD (immune unconfirmed progressive disease). Pacient pokračuje v terapii a realizuje sa kontrola o 4-8 týždňov (pre prax obvykle po 6 týždňoch, aby boli aplikované ďalšie 2-3 podania imunoterapie v závislosti od zvolenej účinnej látky). Následne sa realizuje opätovne kontrolné zobrazovacie vyšetrenie a porovnáva sa s prvou kontrolou. V prípade pokračujúceho nárastu sa prípad uzatvára ako progresia ochorenia, v prípade stabilizácie alebo regresie sa pokračuje ďalej v terapii a kontrolách podľa štandardného protokolu (výsledok hodnotíme ako tzv. „pseudoprogresia“). Tento jav nie je možné oddiferencovať použitím inej zobrazovacej modality ani hodnoty nádorových markerov (nakoľko aj tie sú obvykle prechodne elevované).

Pre výsledné hodnotenie a porovnanie efektivity klinických skúšaní bol zavedený parameter **objektívnej liečebnej odpovede - ORR** (objective response rate), ktorý predstavuje percentuálne zastúpenie všetkých pacientov, ktorí v priebehu terapie dosiahli ako najlepší výsledok kompletnú (CR) aj parciálnu liečebnú odpoveď (PR). Druhý parameter je **miera kontroly ochorenia DCR** (disease control rate). Ten opisuje percentuálne zastúpenie pacientov, ktorí pod liečbou neprogredovali, teda dosiahli ako najlepší výsledok kompletnú odpoveď (CR), parciálnu odpoveď (PR) aj stabilizáciu ochorenia (SD). Tento parameter je dôležitý najmä v aktívnej paliatívnej terapii (cieľom je predĺžiť prežívanie bez progresie a celkové prežívanie pacienta). V prípade neoadjuvantnej terapie je kľúčovým parametrom ORR, nakoľko je u pacienta plánovaná kuratívna resekcia. Pri použití neoadjuvantnej liečby je dôležitý aj výsledok histologického vyšetrenia, pričom najlepšie je dosiahnutie pCR (patologická kompletná remisia), teda resekát pôvodnej lokalizácie tumoru neobsahujúci viabilné nádorové bunky. Druhým termínom je **významná patologická odpoveď MPR** (major pathological response), kedy v resekáte nachádzame do 10% viabilných nádorových

buniek. V oboch prípadoch vedie aplikácia k výraznému predĺženiu prežívania bez choroby (DFS), čo sa prejaví k nižšej miere rekurencie (RR) a celkovom prežívaní (OS).

Použitá literatúra

Amaral T, Ottaviano M, Arance A, Blank C, Chiarion-Sileni V, Donia M, et al. Cutaneous melanoma: ESMO Clinical Practice Guideline for diagnosis, treatment and follow-up. *Annals of Oncology*. 2025;36(1):10-30.

Bahlinger V, Lange F, Eckstein M. Molecular uropathology: what a practising pathologist should know. *Diagnostic Histopathology*. 2024;30(5):282-290.

Duffy MJ. Tumor Markers in Clinical Practice: A Review Focusing on Common Solid Cancers. *Medical Principles and Practice*. 2012May15;22(1):4-11.

Eisenhauer EA, Therasse P, Bogaerts J, Schwartz LH, Sargent D, Ford R, et al. New response evaluation criteria in solid tumours: Revised RECIST guideline (version 1.1). *European Journal of Cancer*. 2009;45(2):228-247.

Hines JB, Cameron RB, Esposito A, Kim L, Porcu L, Nuccio A, et al. Evaluation of Major Pathologic Response and Pathologic Complete Response as Surrogate End Points for Survival in Randomized Controlled Trials of Neoadjuvant Immune Checkpoint Blockade in Resectable in NSCLC. *Journal of Thoracic Oncology*. 2024;19(7):1108-1116.

Murez T, Fléchon A, Branger N, Savoie PH, Rocher L, Camparo P, et al. French AFU Cancer Committee Guidelines - Update 2022-2024: testicular germ cell cancer. *Progrès en Urologie*. 2022;32(15):1066-1101.

Patel PH, Palma D, McDonald F, Tree AC. The Dandelion Dilemma Revisited for Oligoprogression: Treat the Whole Lawn or Weed Selectively? *Clinical Oncology*. 2019;31(12):824-833.

Prajapati HJ, Spivey JR, Hanish SI, El-Rayes BF, Kauh JS, Chen Z, et al. MRECIST and EASL responses at early time point by contrast-enhanced dynamic MRI predict survival in patients with unresectable hepatocellular carcinoma (HCC) treated by doxorubicin drug-eluting beads transarterial chemoembolization (DEB TACE). *Annals of Oncology*. 2013;24(4):965-973.

Saqi A, Leslie KO, Moreira AL, Lantuejoul S, Shu CA, Rizvi NA, et al. Assessing Pathologic Response in Resected Lung Cancers: Current Standards, Proposal for a Novel Pathologic Response Calculator Tool, and Challenges in Practice. JTO Clinical and Research Reports. 2022;3(5):100310.

Seymour L, Bogaerts J, Perrone A, Ford R, Schwartz LH, Mandrekar S, et al. IRECIST: guidelines for response criteria for use in trials testing immunotherapeutics. The Lancet Oncology. 2017;18(3):e143-e152.

Sharma S. Tumor markers in clinical practice: General principles and guidelines. Indian Journal of Medical and Paediatric Oncology. 2009;30(01):1-8.

Schaeffer EM, Srinivas S, Adra N, An Y, Bitting R, Chapin B, et al. Prostate Cancer, Version 3.2024: Featured Updates to the NCCN Guidelines. Journal of the National Comprehensive Cancer Network. 2024;22(3):140-150.

Takada J, Hidaka H, Nakazawa T, Kondo M, Numata K, Tanaka K, et al. Modified response evaluation criteria in solid tumors is superior to response evaluation criteria in solid tumors for assessment of responses to sorafenib in patients with advanced hepatocellular carcinoma. BMC Research Notes. 2015;8(1).

3. Hodnotenie nežiadúcich účinkov

Aktívna onkologická terapia je takmer vždy sprevádzaná nežiadúcimi účinkami. Väčšina z nich nepredstavuje akútne ohrozenie života, znižuje však jeho kvalitu. V priebehu terapie taktiež dochádza k úprave symptomatickej terapie (za cieľom zachovania dávkovej intenzity) prípadne primárnej profylaktickej terapii (antiemetická terapia v závislosti od rizika vzniku a trvania vracania, primárna profylaxia G-CSF v prípade chemoterapeutických režimov so stredným a vysokým rizikom vzniku febrilnej neutropénie a pod.). V druhom kroku sa odporúča zníženie dávky (o 20-30%). Takýto postu obvykle nevedie k zásadnej zmene účinnosti terapie a nezhoršuje sledované parametre prežívania pacienta. V prípade imunoterapie znížovanie dávky nie je možné a jej toxicita je obvykle liečená úpravou chronickej medikácie (symptomatická terapia a nízka dávka kortikosteroidov), prípadne predĺžením intervalu aplikácie (napr. pravidelný posun aplikácie o 1 týždeň). Pre objektivizáciu jednotlivých foriem toxicity boli stanovené kritéria **CTCAE** (**C**ommon **T**erminology **C**riteria for **A**dverse **E**vents classification), ktoré predstavujú stratifikačné rámce pre každý potenciálny príznak

a laboratórny nález. Nežiadúce účinky sú delené do 5 kategórií: na mierne (1. stupeň), stredne závažné (2. stupeň), závažné (3. stupeň), život-ohrozujúce (4. stupeň) až vedúce k úmrtiu (5. stupeň). Kým v prípade 1. stupňa nie je nutná prakticky žiadna intervencia, v 2. stupni je nutná úprava medikácie (sprievodnej alebo aktívnej onkologickej). Stupeň 3. vedie k prechodnému zastaveniu terapie s nutnosťou deeskalácie po odznení alebo zmiernení príznaku. V prípade toxicity 4. stupňa sa pokračuje v pôvodne aplikovanej liečbe len zriedkavo.

Použitá literatúra

Allouchery M, Lombard T, Martin M, Rouby F, Sassier M, Bertin C, et al. Safety of immune checkpoint inhibitor rechallenge after discontinuation for grade ≥ 2 immune-related adverse events in patients with cancer. *Journal for ImmunoTherapy of Cancer*. 2020;8(2):e001622.

Freites-Martinez A, Santana N, Arias-Santiago S, Viera A. CTCAE versión 5.0. Evaluación de la gravedad de los eventos adversos dermatológicos de las terapias antineoplásicas. *Actas Dermo-Sifiliográficas*. 2021;112(1):90-92.

Liu L, Liu Z, Ma C, Cheng M, Xie Y, Zhang L, et al. Exploring differences in symptomatic adverse events assessment between nurses and physicians in the clinical trial setting. *Scientific Reports*. 2023Mar.25;13(1).

Nakai Y, Otsuka T, Inoue T, Nawa T, Hatano K, Yamamoto Y, et al. Two cases of delayed onset of immune-related adverse events after discontinuation of nivolumab in patients with metastatic renal cell cancer. *IJU Case Reports*. 2021Jun.28;4(5):326-329.

O'Connell NS, Zhao F, Lee JW, Ip EH, Peipert JD, Graham N, et al. Importance of Low- and Moderate-Grade Adverse Events in Patients' Treatment Experience and Treatment Discontinuation: An Analysis of the E1912 Trial. *Journal of Clinical Oncology*. 2024;42(3):266-272.

Schneider BJ, Naidoo J, Santomaso BD, Lacchetti C, Adkins S, Anadkat M, et al. Management of Immune-Related Adverse Events in Patients Treated With Immune Checkpoint Inhibitor Therapy: ASCO Guideline Update. *Journal of Clinical Oncology*. 2021;39(36):4073-4126.

Spampinato S, Tanderup K, Barcellini A, Burchardt E, Eminowicz G, Šegedin B, et al. Impact of the Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) evolution on toxicity scoring in gynaecological radiotherapy. *Radiotherapy and Oncology*. 2025;207:110881.

4. Chemoterapia

Chemoterapia predstavuje najstarší spôsob systémovej onkologickej terapie. Podstatou je interakcia s bunkami, ktoré proliferujú. V závislosti od mechanizmu účinku chemoterapia interaguje s enzýmami potrebnými pri replikácii, imituje substráty potrebné pre replikáciu, stabilizuje alebo bráni vzniku mitotického vretienka, prípadne priamo vedie k deštrukcii DNA tvorbou zlomov a väzieb. Predstavuje najmenej selektívnu formu systémovej terapie. Nástup účinku je pomerne rýchly (napr. v porovnaní s imunoterapiou, významné najmä u symptomatických pacientov), efekt však pretrváva kratšie obdobie. Výrazný záber je možné očakávať najmä u rýchlo proliferujúcich nádorov (vysoké Ki67).

4.1. Antimetabolity

Antimetabolity predstavujú skupinu látok, ktoré sa svojou štruktúrou podobajú metabolickým substrátom potrebných pri syntéze DNA alebo RNA, pričom rozdiel oproti pôvodnej molekule vo výsledku zastaví delenie bunky. Väčšina pôsobí v S fáze bunkového cyklu, aj keď v závislosti od mechanizmu účinku môžu pôsobiť aj v G1 resp. G2/M fáze. Z farmakologického hľadiska môžeme antimetabolity rozdeliť do 3 skupín: antifoláty, pyrimidínové analógy, purínové analógy a inhibítory ribonukleotidreduktázy.

4.1.1. Antifoláty

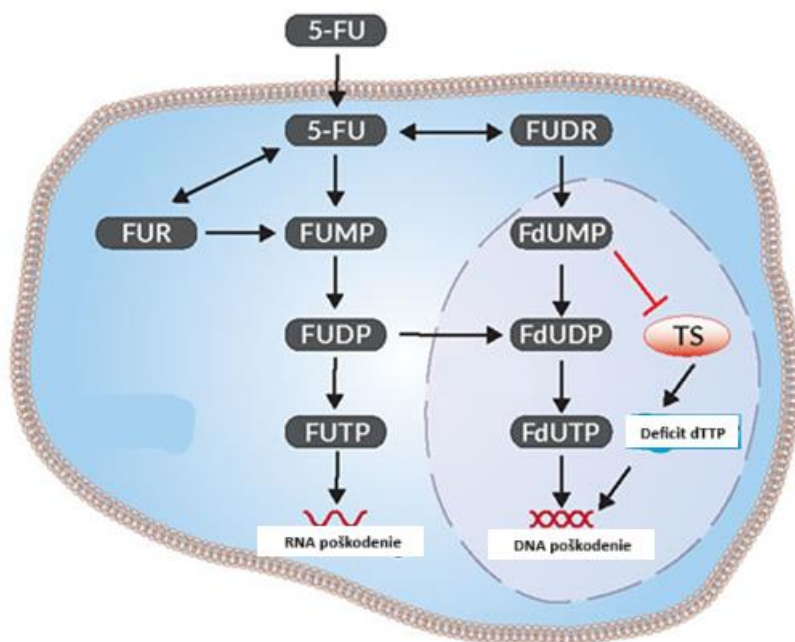
Antifoláty sú skupinou liekov, ktoré antagonizujú účinok kyseliny listovej, ktorá pôsobí v organizme ako kofaktor pri syntéze viacerých molekúl (serín, metionín, tymidín, purín). Vo výsledku lieky tejto skupiny inhibujú syntézu DNA, RNA aj proteínov. V praxi sú používané aj na liečbu infekčných ochorení napr. ako antimalariká (proguanil, pyrimetamín), trimetoprim s kombináciou so sulfametoxazolom (pneumocystická pneumónia, toxocara, listéria, šigelóza a pod.). V klinickej onkológii patril medzi najpoužívanejší **metotrexát**, N10-metylovaný derivát kyseliny listovej. Metotrexát je účinný inhibitor enzýmu dihydrofolátreduktázy, ktorá za fyziologických okolností redukuje kyselinu listovú na dihydrofolát (FH₂) a ten následne na tetrahydrofolát (FH₄). Má vyššiu afinitu k enzýmu ako pôvodný substrát. FH₄ potom katalyzuje metyláciu uracilu v 2-deoxyuridyláte (dUMP), vznik tymidylátu (dTMP) a syntézu DNA. Okrem toho zasahuje aj do syntézy purínov. Metotrexát je do buniek aktívne transportovaný pomocou „transportéra redukovaného folátu“ (RFC). Počas rozpadu trvá do 2 hodín, vylučuje

sa obličkami (ako glomerulárnou filtráciou, tak tubulárnou sekréciou). Alkalizácia moču pomocou bikarbonátu sodného zvyšuje jeho exkréciu a znižuje riziko precipitácie v tubuloch. Počas aplikácie je udržiavané v moči $\text{pH} > 7$. Vysoké dávky metotrexátu majú dobrý prienik hematoencefalickou bariérou, sú však spájané s vyššou mierou toxicity. Počas aplikácie je nutné pravidelne monitorovať jeho sérovú hladinu. Vysoké dávky metotrexátu sú už iniciálne podávať so záchrannou terapiou leukovorínom, ktorý slúži aj ako antidótum. Z chemického hľadiska je leukovorín 5-formyl-tetrahydrofolát. V prípade zhoršovania klinického stavu napriek aplikácii leukovorínu sa môže použiť aj karboxypeptidáza, ktorá premieňa metotrexát na neaktívny metabolit DAMPA (kyselinu 2,4-diamino-pteridylmetyl-metylamo benzoovú) a glutamát. Metotrexát sa kumuluje vo výpotkoch (periardiálny, fluidothorax, ascites), čo môže taktiež viesť k výraznému zvýšeniu toxicity. Najčastejšie spôsobuje mukozitídu, útlm kostnej drene a zlyhanie pečene.

V súčasnosti najpoužívanším antifolátom v onkológii solídnych nádorov je **pemetrexed**. Z chemického hľadiska je to pyrolopyrimidínový analóg. V porovnaní s ostatnými antifolátmi (metotrexátom ale aj dnes už nepoužívaným raltrexedom) je pre neho charakteristická prítomnosť 6-5 fúzovaného pyrolo-2,3-pyrimidínového jadra. Mechanizmus prieniku do bunky je totožný s metotrexátom. Intracelulárne sa vyskytuje v pentaglutamátovej forme, ktorá je viac než 60-násobne účinnejšia ako monoglutamátová forma. Mechanizmus jeho účinku spočíva v inhibícii dihydrofolátreduktázy, tymidilátsyntázy a glycínamid-ribonukleotid-formyltransferázy. Väzba na proteíny plazmy predstavuje 81%, vylučuje sa obličkami. V praxi je aplikovaný spolu s dennou perorálnou suplementáciou kyseliny listovej a vitamínom B12 podávaným intramuskulárne raz za 3 mesiace. Medzi najčastejšie nežiadúce účinky patrí útlm kostnej drene a hepatotoxicita. Typická je aj kožná toxicita má podobu difúzne makulopapulárneho výsevu predilekčne v oblasti trupu, ale premedikácia spolu s aplikáciou kortikoidov znížila výskyt tohto nežiadúceho účinku. Z hľadiska emetogénnosti má pemetrexed nízky potenciál. Alopécia je taktiež zriedkavá.

4.1.2. Pyrimidínové analógy

Pyrimidíny sú organické heterocyklické aromatické zlúčeniny, ktoré tvoria spolu s purínmi základ DNA a RNA. Z pyrimidínových báz sú v nukleových kyselinách obsiahnuté cytozín, tymín a uracil. Jedným z najčastejšie využívaných analógov v terapii solídnych nádorov je **5-fluorouracil**. Ten účinkuje v nádorovej bunke v troch úrovniach: inhibíciou tymidilátsyntetázy, inkorporáciou do DNA ako deoxyribonukleotid (5-FdUMP, 5-fluorodeoxyuridínmonofosfát) a inkorporovaním do RNA ako 5-fluorodeoxyuridíntrifosfát (5-FdUTP)- obrázok 1.



Obrázok 1 Metabolizmus 5-fluorouracilu

5-Fluorouracil je podávaný intravenózne vo forme bolusových infúzií alebo kontinuálnej aplikácie (trvajúcej 22, 24, 46 hodín). Biologický polčas v plazme predstavuje približne 15 minút. Obvykle sa aplikuje spolu s leukovorínom (administrovaný pred samotným 5-FU). Táto forma podávania je vhodná pre synergický efekt, nakoľko dochádza vplyvom leukovorínu k zosilneniu väzby tymidilátsyntetázy a 5-FdUMP prítomnosť folátu (z leukovorínu). Tento komplex je stabilnejší a pomalšie disociuje, čo vo finále zvyšuje účinok cytostatika. Metabolizovaný je dihydropyrimidín-dehydrogenázou (DPD), ktorú exprimuje najmä pečeň. Homozygotná (2%) alebo heterozygotná (5%) delécia, alebo bodová mutácia vedúca k inaktivácii, je obvykle sprevádzaná život-ohrozujúcou toxicitou. Medzi najčastejšie nežiadúce účinky patria hnačky, nevoľnosť, stomatitída, alopecia, útlm kostnej drene. V prípade aplikácie do periférnej žily vyvoláva najmä kontinuálny režim podávania flebitídy v mieste podania. Ojedinele môže aplikácia 5-FU viesť ku akútne koronárnemu syndrómu. Zriedkavo môže podávanie viesť k rozvoju akútneho cerebelárneho syndrómu (rozvoj ataxie, nystagmu a dysmetrie).

Ďalším preparátom je kapecitabín. Ten predstavuje perorálny prekursor, ktorý sa v prvom kroku mení pomocou karboxylesterázy na 5-deoxy-5-fluorocytidín v pečeni. Následne sa tento medziprodukt mení pomocou cytidindeaminázy na 5-dyoxi-5-fluorouridín (v pečeni a nádorovom tkanive). V poslednom kroku prebieha jeho premena na aktívny 5-fluorouracil pomocou tymidínfosforylázy alebo uridínfosforylázy, ktoré majú najvyššiu aktivitu

v nádorovom tkanive. Po perorálnom podaní sú dosiahnuté maximálne koncentrácie v plazme do 90 minút, polčas rozpadu je do 1 hodiny. Metabolizovaný je v pečeni (cestou DPD) a vylučovaný dominantne obličkami. V mnohých diagnózach predstavuje kapecitabín porovnateľnú alternatívu intravenózne aplikovanému 5-fluorouracilu. Medzi najčastejšie nežiadúce účinky patria hnačky, tzv. „hand-foot syndróm“ (palmo-plantárna erytrodysestézia), stomatitída a alopecia. Emetogénny potenciál je nízky.

V súčasnosti existuje aj nová forma perorálneho kombinovaného prekursora 5-FU: **trifluridín/tipiracil**. Prvá zložka je cytotoxická. Tipiracil je inhibítor tymidínfosforylázy. Trifluridín je úvodne fosforylovaný tymidínkinázou na TF-TMP, ktorý sa kovalentne viaže na aktívne miesto tymidilátsyntázy inhibujúc jeho aktivitu. Pri perorálnom príjme trifluridínu bol zaznamenaný veľký pokles aktivity kvôli tzv. „first-pass“ efektu pečeňou pre aktivitu tymidínfosforylázy. Po pridaní tipiracilu došlo k výraznému navýšeniu a dosiahnutiu terapeutických hladín v organizme. Metabolizuje sa v pečeni, vylučuje sa vo väčšej miere obličkami, v menšej stolicou. Medzi najčastejšie nežiadúce účinky patrí útlm kostnej drene a nechutenstvo.

Obdobným perorálnym preparátom je trojkombinácia: **tegafur/gimeracil/oteracil**. Tegafur predstavuje prodrug, ktorý sa mení na 5-fluorouracil. Gimeracil reverzibilne blokuje enzým dihydropyrimidíndehydrogenázu (DPD), čo vedie k zníženiu odbúravania cytotoxického agensu. Oteracil je zložka, ktorá má nízku vstrebateľnosť v čreve. Jeho úloha je blokáda orotát-fosforibozyltransferázy, čím sa znižuje obsah aktívneho 5-FU v čreve a tým aj gastrointestinálna toxicita. V súčasnosti je jeho použitie pomerne limitované v klinickej praxi. Z hlavných nežiadúcich účinkov podobne ako pri predošlej dvojkombinácii dominuje útlm kostnej drene a slabosť.

Ďalším pyrimidínovým analógom používaným v praxi je **gemcitabín**. Z chemického hľadiska je to deoxycytidínový analóg s dvoma atómami fluóru na pozícii 2 v sacharidovej jednotke. Je intracelulárne aktivovaný deoxycytidínkinázou do monofosfátového, ktorý je následne fosforylovaný do podoby trifosfátu- aktívneho metabolitu. Po jeho inkorporácii do DNA (ako deoxycytidíntrifosfát) dochádza k ukončeniu syntézy DNA. Okrem toho v bifosfátovej podobe inhibuje ribonukleotidreduktázu esenciálnu pre tvorbu nových deoxyribonukleotidov. Takto vzniknutá deplécia vedie následne k zvýšenému vstupu látok potrebných pre ich tvorbu do bunky, vrátane cytostatika. Metabolizovaný je pečeňou vylučovaný obličkami prevažne vo forme difluorodeoxyuridínu. Medzi najčastejšie nežiadúce účinky patria hnačky, útlm kostnej

drene, febrility po podaní (prvých 6-12 hodín), hepatotoxicita, alopecia. Ma nízky emetogénny potenciál. Medzi zriedkavé formy nežiadúcich účinkov patrí Syndróm reverznej posteriórnej encefalopatie. Prejavuje sa poruchami videnia, bolesťou hlavy a záchvatmi. Pri podozrení je nutné realizovať MRI, ktoré potvrdí edém v oblasti okcipitálneho a parietálneho laloku mozgu. Zriedkavo boli popísané trombotická trombocytopenická purpura, mikroangiopatická hemolytická anémia, pneumonitída a tzv. „capillary leak“ syndróm.

Ďalším pyrimidínovým analógom využívaným v praxi je **cytarabín**. Z chemického hľadiska je to 1 β -arabinofuranozylcytozín, teda deoxycytidín s arabinózou na miesto deoxyribózy. Do buniek vstupuje pomocou totožného transportéru ako deoxycytidín. Intracelulárne nasleduje v prvom kroku fosforylácia na cytozínarabinozid-monofosfát (Ara-CMP) pomocou deoxycytidínkinázy. Nasleduje jeho fosforylácia na di- a trifosfát (Ara-CTP), ktorý je inkorporovaný do DNA a tým zabráni jej ďalšej syntéze. Okrem toho interferuje priamo s DNA polymerázou α a β . Metabolizovaný je pečeňou (deaminovaný), vylučovaný obličkami. Po dosiahnutí maximálnej koncentrácie v krvi dosahuje aj zhruba polovičné koncentrácie v cerebrospinálnom moku, ale pre nízku aktivitu deamináz ostáva v tejto tekutine dlhšie v aktívnej podobe. Medzi najčastejšie nežiadúce účinky patria: útlm kostnej drene, vracanie a hnačky. K menej častým patrí „hand-foot“ syndróm. Neurologická toxicita sa môže prejavovať mozočkovou dysfunkciou (najčastejšie ataxia), menej letargiou alebo zmätenosťou. V prípade intratekálnej aplikácie boli pozorované aj prípady myelopatie. Vysoké dávky môžu viesť aj k rozvoju nekardiogénneho pľúcneho edému, ktorý sa prejaví ako ARDS. U pediatrických pacientov bol opísaná tzv. „Ara-C syndróm“. Charakteristický je začiatok približne 6-12 hodín od začatia aplikácie a sprevádzaný je horúčkami, myalgiami, bolesťou kostí, makulopapulárnym výsevom, konjunktivitídou a malátnosťou.

4.1.3. Purínové analógy

Ďalšou veľkou skupinou antimetabolitov sú analógy purínových báz adenínu a guanínu. Prvým predstaviteľom je **fludarabín**. Z chemického hľadiska je to fluorovaný analóg adenosínu, ktorý má na mieste sacharidovej zložky arabinozid. V ľudskom tele je v prvom kroku defosforylovaný na 2-fluoroarabinozidadenosín, ktorý vstupuje do buniek. Intracelulárne je následne refosforylovaný deoxycytidínkinázou na monofosfát a v ďalších krokoch až na trifosfát (F-ara-ATP), ktorý predstavuje aktívnu formu. V bunke interaguje s ribonukleotidreduktázou a DNA-polymerázou. Metabolizovaný je pečeňou, vylučovaný je obličkami. Najčastejším nežiadúcim účinkom je útlm kostnej drene. Okrem klasického útlmu

môže zriedkavo spôsobiť aj hemolytickú anémiu. Okrem toho kombinácia s pentostatínom výrazne zvyšuje riziko život-ohrozujúcej pneumonitídy, aktuálne teda je použitie tejto dvojkombinácie kontraindikované. Pre vysoké riziko hematologickej toxicity a s tým pridruženými ochoreniami (najčastejšie pneumocystická pneumónia, herpesové a fungálne infekcie) je vhodné zvážiť primárnu antibiotickú (sulfmetoxazol/tripetoprim), antivirotickú (ganciklovir) a antimykotickú (flukonazol) terapiu. Emetogénny potenciál tohto cytostatika je minimálny.

Ďalším purínovým analógom je **kladrabín**. V porovnaní s fludarabínom má atóm chlóru v totožnej pozícii, cukor v tomto prípade nie je nahradený arabinózou. Atóm chlóru v tomto prípade zabezpečuje zníženú afinitu k adenozáindeamináze, ktorá by ho za normálnych okolností inaktivovala. V bunke je rovnako ako fludarabín fosforylovaný na trifosfát (Cd-ATP), ktorý po inkorporovaní na miesto adenosínu v novovznikajúcom reťazci ukončuje syntézu DNA a tým aj proliferáciu. Väzba na proteíny plazmy predstavuje 20%, vylučuje sa obličkami. Nežiaduce účinky sú totožne s fludarabínom, rozdiel je len v incidencii.

Medzi puríne analógy zaraďujeme aj tiopuríny. Z chemického hľadiska predstavujú tioanalógy hypoxantínu (6-merkaptopurín) a guanínu (6-tioguanín). V oboch prípadoch sú aktivované hypoxantín-guanín-fosforyboziltransferázou do trifosfátovej (aktívnej) formy, ktorá je priamo inkorporovaná počas syntézy RNA. Metabolizmus v oboch prípadoch prebieha v pečeni, 6-merkaptopurín je vylučovaný obličkami, 6-tioguanín aj stolicou. Prienik cez hematoencefalickú bariéru je značne nízky. Najčastejšími nežiadúcimi účinkami sú útlm kostnej drene, nechutenstvo, vracanie, hnačky a stomatitída. V prípade 6-merkaptopurínu je nutná redukcia dávky v prípade užívania s alopurinolom (podávaný obvykle ako prevencia tumor lysis syndrómu), nakoľko je metabolizovaný xantínoxidázou.

4.2. Inhibítory ribonukleotidreduktázy

Ribonukleotidreduktáza je enzým katalizujúci premenu ribonukleotidov na deoxyribonukleotidy. V liečbe nádorových ochorení sa využíva hydroxyurea. Aplikovaná je v perorálnej podobe, s polčasom rozpadu 2-4 hodiny, rozkladá sa na CO₂ a ureu ureázami v čreve. Dobre preniká hematoencefalickou bariérou aj do tekutín v treťom priestore. K nežiadúcim účinkom patrí útlm kostnej drene, alopecia, vracanie, stomatitída, kožná toxicita (od erytému až po makulo-papulárny výsev) a neurologická toxicita (od bolesti hlavy a spavosti

až po záchvaty a halucinácie). V praxi sa využíva najmä na liečbu myeloproliferatívnych ochorení.

4.3. Alkylačné látky

Alkylačné látky predstavujú najstaršiu skupinu chemoterapeutík používaných v onkológii. Aj keď sa mechanizmus účinku môže mierne líšiť v rámci jednotlivých podskupín, spoločnou podstatou je tvorba kovalentných väzieb s DNA, čím ireverzibilne spájajú bázy intra-reťazcovými aj inter-reťazcovými väzbami, tzv. „cross-linking“. Týmto spôsobom dochádza k zastaveniu proliferácii a smrti bunky. Bifunkčné alkylačné látky formujú kovalentné väzby v dvoch nukleofilných miestach rozdielnych DNA báz. Monofunkčné látky majú len jednu alkylačnú skupinu. Najčastejšie miesta DNA alkylácie sú: N7 pozícia guanínu (menej O6 a N1), pozície adenínu: N7, N8 a N1, v prípade cytozínu pozícia N3, pri tymidíne O4 pozícia. Okrem toho pozitívne nabité medziprodukty (napr. v prípade derivátov nitrozourey ión $-N-CH_3-CH_2-$), ktorý sa efektívne viaže na časti rôznych molekúl bohatých na elektróny (zvyšky fosfátové, amínové, hydroxylové, karboxylové a iné).

4.3.1. Dusíkaté yperity

Yperit bol pôvodne bojový plyn používaný v I. svetovej vojne, ktorý spôsoboval dráždenie slizníc, očí, respiračného traktu a útlm kostnej drene. V roku 1942 začal vývoj použitia jeho derivátov v terapii hematologických malignít. Spoločnou vlastnosťou týchto liekov je bischlóretylová skupina predominantne alkylujúca N7 guanínu. Chlóretylová skupina po biotransformácii (po odstránení chloridového aniónu a preskupení) formuje azarídiový ión, ktorý interaguje s DNA. Najčastejšie používanými zástupcami v terapii solídnych nádorov je podskupina oxazofosforínov: cyklofosfamid a ifosfamid

Cyklofosfamid môže byť aplikovaný v perorálnej (u nás aktuálne nedostupný) aj intravenóznej podobe. Po perorálnej aplikácii je v pečeni (CYP2B) transformovaný na aktívny metabolit 4-hydroxycyklofosfamid, ktorý je v organizme oxidovaný na viaceré neaktívne produkty. Vylučovaný je obličkami, prechod cez hematoencefalickú bariéru je nízky. Z hľadiska nežiadúcich účinkov spôsobuje útlm kostnej drene, má stredný až vysoký emetogénny potenciál (v závislosti od dávky) a alopeciu. Typická je aj hemoragická cystitída spôsobená jedným z produktov oxidácie – akroleínom, ktorý irituje sliznicu močového mechúra. Táto toxicita je preventovateľná pri súčasnej intravenóznej aplikácii mesny (merkaptotánosulfonát sodný). Po intravenóznom podaní je oxidovaná na di-mesnu, ktorá je následne vylučovaná obličkami. 30-50% po odfiltrovaní glomerulami je redukovaná naspäť na mesnu pomocou glutatiónereduktázy tubulárneho epitelu. V tejto podobe dokáže s opätovne voľnými sulfhydrylovými skupinami

viazať na akroleín, za tvorby produktu, ktorý nepoškodzuje sliznicu močového mechúra. Okrem toho je opísaná aj pľúcna toxicita, ktorá je dávkovo závislá. V praxi sa môže prejaviť ako včasná pneumonitída (reverzibilná, liečená kortikosteroidmi) alebo neskorá pneumonitída (s pleurálnou reakciou a postupnou progresiou do pľúcnej fibrózy, obvykle bez odpovede na kortikoterapiu). Aplikácia vysokých dávok môže viesť aj k rozvoju SIADH, prípadne kardiálnej toxicite (od tachyarytmií, po kardiomyopatiu až multifokálnu myokarditídu s nekrózami).

Ifosfamid je druhým predstaviteľom oxazofosforínov. Mechanizmus účinku je podobný cyklofosfamidu, pričom ako prodrug je aktivovaný pečeňou (CYP450) na aktívny produkt izofosforamid. Polčas rozpadu sú približne 3 dni. Vylučovaný je obličkami, pričom jeden z jeho produktov je akroleín (mesna sa aplikuje spolu s ifosfamidom ako primárna prevencia hemoragickej cystitídy). Nežiadúce účinky sú podobné cyklofosfamidu, ale v signifikantnej miere je vyšší výskyt neurotoxicity (najmä centrálnej). Tá môže mať podobu miernu (slabosť a porucha koncentrácie) až po závažnú (kóma, ne-konvulzívny status epilepticus). Dôvodom je vysoká koncentrácia chlóracetaldehydu (CAA), ktorý vzniká pri rozklade ifosfamidu. Okrem toho je tento produkt ešte metabolizovaný v pečeni na 2-chlóretanol, ktorý spolu s CAA spôsobujú depleciu glutatiónu v CNS. Efektívnu terapiu predstavuje metylénová modrá. Medzi zriedkavé nežiadúce účinky patrí aj rozvoj Fanconiho syndrómu (dysfunkcia proximálneho tubulu obličky charakterizovaná fosfatúriou, renálnou glykozúriou, aminoacidúriou, tubulárnou proteinúriou a proximálnou renálnou tubulárnou acidózou).

Ďalším zástupcom je **melfalan**. Preferenčne alkyluje guanín. Aplikovaný môže byť v perorálnej aj intravenózne podobe. Väzba na proteíny plazmy je nízka, inaktivovaný je ne-enzymatickou hydrolýzou, polčas rozpadu je približne 90 minút. Vylučovaný je obličkami. Najčastejšími nežiadúcimi účinkami sú nevoľnosť a útlm kostnej drene, pričom trombocytopénia sa vyskytuje typicky oneskorene (2-3 týždne od podania, s reštitúciou do 6 týždňov od podania). Medzi závažné aj keď výrazne menej časté toxicity patrí anafylaktická reakcia pri podávaní a pľúcna fibróza. Z dlhodobého hľadiska je riziko výskytu sekundárnych leukémii o niečo vyššie v porovnaní s ostatnými alkylačnými látkami.

Chlorambulcil je alkylačná látka aplikovaná perorálne pre vysokú schopnosť absorpcie. Metabolizovaný je v pečeni a vylučovaný najmä obličkami. Najčastejším nežiadúcim účinkom je hematologická toxicita. Menej časté formy toxicity sú gastrointestinálna toxicita (nauzea, vracanie), neurotoxicita (od kŕčov, tremoru, ataxie až po halucinácie), hepatotoxicita, kožná toxicita. Aj v tomto prípade je relatívne vyššie riziko vzniku sekundárnych malignít (leukémie) pri dlhodobom užívaní.

Najmladším predstaviteľom tejto podskupiny liekov je **bendamustín**. Z hľadiska farmakologického je unikátny svojou štruktúrou aj funkciou (okrem alkylačnej látky plní aj funkciu purínového analóga). Po intravenóznej aplikácii je metabolizovaný pečeňou (CYP450) a hydrolyzovaný na 2 inaktívne metabolity. Charakteristická je aj vysoká väzba na bielkoviny plazmy (95% sa viaže na albumín, len voľná frakcia je aktívna). Eliminačný čas má bifázický priebeh, z toho druhá fáza prebieha po približne 30 minútach, vylučuje sa obličkami. Medzi najčastejšie nežiadúce účinky patrí útlm kostnej drene, vracanie, horúčka, vracanie. V porovnaní s ostatnými zástupcami tejto podskupiny je alopecia minimálna. Medzi závažné nežiadúce účinky patrí aj progresívna multifokálna leukoencefalopatia.

4.3.2. Alkylsulfónany

Alkylsulfónany predstavujú estery s charakteristickou skupinou $R-SO_2-O_2-R'$, predominantne alkylujúce N7 guanín. Najvýznamnejším predstaviteľom používaním v liečbe hematologických malignít je **busulfan**. Z chemického hľadiska je to 1,4-butándioldimetanosulfát. Môže byť aplikovaný v perorálnej aj intravenóznej podobe. Metabolizovaný je pečeňou, vylučovaný obličkami. Medzi najčastejšie nežiadúce účinky patrí hematologická toxicita (typická selektívna neutropénia 11-30 dní po aplikácii, trombocytopénia), anorexia, slabosť. Z vážnych ale výrazne menej častých patrí intersticiálna pľúcna fibróza, hepatotoxicita, kožné hyperpigmentácie a tzv. „syndróm podobný adrenokortikálnej insuficiencii“ (podobný Addisonovej chorobe: hyperpigmentácie, svalová slabosť, hypotenzia, bolesti brucha, nevoľnosť a hnačky).

4.3.3. Etylénimíny

Z podskupiny etylénimínov predstavuje najdôležitejšieho zástupcu **tiotepa**. Z chemického hľadiska je to N, N', N''-trietyléntiofosforamid, teda látka pozostávajúca z troch azaridínových kruhov. Tie sú podobné imóniovým iónom formovaným derivátom yperitu. Aplikované sú prevažne intravenózne (používaná bola v minulosti aj intratekálna, intravezikálna, intrapleurálna, prípadne aplikácia medzi listy perikardu). V tele môžu byť aktivované pečeňou (CYP450) alebo spontánne oxidáciou na aktívny metabolit TEPA. Tá je metabolizovaná pečeňou konjugáciou s glutatiónom pomocou glutatión-S-transferázy. Po následnom odstránení glutamylových a glycinových zvyškov podstupuje N-acetyláciu na finálny metabolit rozpustený vo vode, ktorý sa vylučuje močom, ale aj inými telovými tekutinami (napr. potom). Pre výraznú lipofilitu má dobrú biologickú dostupnosť a ľahko preniká hematoencefalickou bariérou. Najčastejšou toxicitou je útlm kostnej drene (dávkoovo-závislá toxicita, úvodne s poklesom bielej krvnej zložky, s neskorším klesaním hodnôt trombocytov), kožná toxicita (od

erytému, deskvamácie po hyperpigmentáciu), mukozitídy. Z hľadiska liekových interakcií zvyšuje efekt sukcinylcholínu (inhibíciou pseudocholínesterázy).

4.3.4. Deriváty nitrozourey

Deriváty nitrozourey predstavujú skupinu látok, ktoré alkylujú okrem N7 aj O6 guanínu cestou 2-chlóretylovej skupiny. Pri ich rozklade dochádza k tvorbe izokyanátov, ktoré spôsobujú substitúciu carbamoylových skupín na lyzínových zvyškoch proteínov. 2-chlóretylizokyanátová skupina karmustínu inhibuje opravu zlomov v DNA. V klinickej praxi sa najčastejšie stretávame s aplikáciou **lomustínu (CCNU)** a **karmustínu (BCNU)**. Pre oba je charakteristická lipofilita a dobrý prechod hematoencefalickou bariérou. Prvý z nich je aplikovaný perorálne. V priebehu prvého prechodu pečeňou je v značnej miere hydroxylovaný (na cis- alebo trans-4-hydroxy-CCNU). Polčas rozpadu je závislý od viacerých faktorov, ale vždy trvá do 48 hodín. Vylučovaný je obličkami. Medzi najčastejšie nežiadúce účinky patrí vracanie (bezprostredne po aplikácii), útlm kostnej drene a hepatotoxicita (obe s typickým výskytom 3 až 6 týždňov od aplikácie). Zriedkavým vážnym nežiadúcim účinkom je aj intersticiálna pľúcna fibróza (dávково závislá). **Karmustín** je pre porovnanie intravenózne liek, zložením aj mechanizmom účinku podobný lomustínu. Metabolizovaný pečeňou (CYP450), s krátkym polčasom rozpadu (15-30 minút), vylučovaný obličkami. Liečivá indukujúce mikrozomálnu aktivitu (barbituráty) antagonizujú efekt karmustínu, na rozdiel od cimetidínu, ktorý zvyšuje jeho efektivitu aj toxicitu. Druhý spomenutý efekt je pozorovaný aj v prípade lomustínu. Nežiadúce účinky sú rovnako podobné perorálnemu preparátu, ale s mierne vyšším výskytom intersticiálnej pneumonitídy a fibrózy (dávково-závislá toxicita).

Fotemustín predstavuje deriváty nitrozourey tretej generácie, ktorý sa líši od predošlých liečiv v minimálnej miere. Aplikovaný je intravenózne, väzba na proteíny je do 30% (prevažne albumín), vylučuje sa prevažne obličkami. Rovnako ako predošli zástupcovia prechádza hematoencefalickou bariérou. Porovnateľná je aj toxicita.

Streptozocín predstavuje pôvodne antibiotikum produkované *Streptomyces Achromogenes*. Z chemického hľadiska je to glukózamínový derivát nitrozourey. Zvláštnosťou je jeho výrazná toxicita na B bunky Langerhansových ostrovčekov pankreasu. Tento efekt je výsledkom indukovanej redukcie nikotínamid-adenín-dinukleotidových hladín intracelulárne. Aplikovaný je intravenózne. Pre podobnú štruktúru s glukózou sa do B buniek dostáva cez prenášač GLUT2. Polčas rozpadu je do 40 minút, vylučovaný je pečeňou a obličkami. V klinickej praxi

sa využíva najmä na liečbu inzulínómov, kedy okrem samotnej objektívnej liečebnej odpovede zmierňuje s ochorením asociovanú hypoglykémiu.

4.3.5. Triazíny

Triazíny predstavujú malé syntetické molekuly, ktoré v priebehu svojho rozkladu uvoľňujú vysoko-reaktívny ión diazónu, ktorý alkyluje DNA. Vzniknutý defekt v O6-alkylguaníne efektívne zastavuje bunkové delenie, Táto chyba však podlieha oprave pomocou enzýmu O6-metylguanín-metyltransferáza (MGMT). Mutácia MGMT je teda sprevádzaná s výrazne vyšším efektom týchto zlúčenín (vyšetrovaná najmä v terapii primárnych nádorov mozgu). Prvým významným predstaviteľom tejto skupiny je **dakarbazín**. Z chemického hľadiska je to imidazol-karboxamid. Po intravenózne aplikácii je aktivovaný v pečeni (nikrozomálnymi enzýmami CYP450) na monometyl-triazeno-imidazolcarboxamid (MTIC), ktorý spôsobuje alkyláciu. Aplikovaný je intravenózne, metabolizovaný pečeňou (CYP450). Polčas rozpadu predstavuje 5 hodín, vylučovaný je obličkami. Na svetle podlieha spontánnej fotodegradácii na 5-diazoimidazol-4-karboxyamid a dimetylamín. V prípade aplikácie je nutné ochrániť infúziu pred priamym svetlom, nakoľko prvý z medziproduktov môže viesť k iritácii aplikačnej vény za vzniku flebitídy s výraznou bolestivosťou. Je výrazne emetogénny. Medzi ďalšie nežiadúce účinky patrí útlm kostnej drene, tzv., flu-like“ syndróm, hepatotoxicita. Zvláštnosťou je reakcia po slnení. Tá sa môže dostaviť aj 1 týždeň po aplikácii a pozostáva zo začervenania pokožky (predovšetkým tváre), bolesti hlavy a horných končatín.

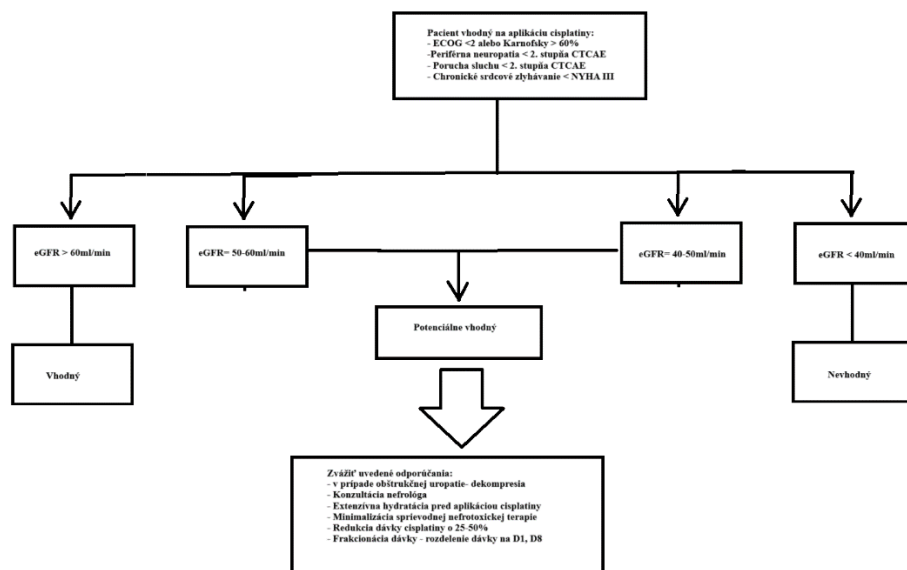
Ďalším chemoterapeutikom tejto skupiny je **prokarbazín**. Existuje v perorálnej aj intravenózne podobe. Mechanizmus účinku a metabolizmus je podobný dakarbazínu. Rovnako tak v rámci nežiadúcich účinkov dominuje jeho emetogénnosť a útlm kostnej drene. Okrem toho vedie jeho aplikácia k rozvoju periférnej neuropatie. V kombinácii s etanolom vyvoláva zmeny podobné disulfiramu (má antabusový efekt). V gastrointestinálnom trakte je slabý inhibítor monoaminoxidázy, teda v prípade zvýšeného príjmu potravy bohatej na tyramín môže viesť k hypertenznej kríze.

Práve fotoinstabilita viedla k vývoju nových liekov. Jedným, z nich je **temozolomid**. Aplikovaný je perorálne. Z čreva sa vstrebáva v 100%, polčas rozpadu sú necelé dve hodiny. Koncentrácia v cerebrospinálnom likvóre predstavuje približne 30% sérovej koncentrácie a je dostatočne efektívna k liečbe nádorov centrálného nervového systému. Metabolizmus je podobný dakarbazínu rovnako ako spektrum nežiadúcich účinkov.

4.3.6. Platinové deriváty

Platinové deriváty zaraďujeme medzi najpoužívanejšie alkylačné látky v onkológii. V klinickej praxi sú rutinne používané cisplatina, karboplatina a oxaliplatina.

Cisplatina bola prvým použitým zástupcom tejto podskupiny. Z chemického hľadiska je to cis-diamino-dichloroplatina. Do nádorovej bunky je transportovaná cestou CTR1 (copper transporter 1). Po vstupe do bunky dochádza k jej aktivácii- nahradeniu chloridových iónov za tvorby kationových hydrátov. Následne po slede reakcií v cytoplazme bunky dochádza k naviazaniu s DNA jedno- a dvoj- závitnice DNA (najmä v miestach s obsahujúci guanín), ktorá vedie k tvorbe zlomov. Tie vedú k zastaveniu bunkového delenia a apoptóze. Z farmakologického hľadiska je platina charakteristická vysoká väzba na plazmatické (cez 95%). Táto vlastnosť predlžuje polčas klirensu na viac než 5 dní. Vylučuje sa prevažne močom, kam je aktívne vylučovaná najmä renálnymi tubulmi. Vylučovanie žlčou alebo stolicou je minimálne. Aplikácia cisplatiny je spájaná s vysokou mierou nežiadúcich účinkov. Má vysoký emetogénny potenciál, vyžaduje si kombinovanú antiemetickú prípravu (obvykle kombinácia 5HT-3 inhibítor + NK1 inhibítor + kortikosteroid). Je výrazne nefrotoxická, s charakteristickou akumuláciou v mieste proximálneho tubulu obličky, kde vedie k poruchám intracelulárneho presunu, homeostázy vápnika, tvorbe ROS a prozápalových cytokínov a vyústi v akútnu tubulárnu nekrózu. Pri aplikácii cisplatiny je nutné podávať aj veľký objem tekutiny parenterálne (1,5-2,5 litra v závislosti od dávky, spolu s diuretikami), čo limituje jej použitie pri srdcovom zlyhávaní. V priebehu aplikácia a po nej je monitorovaná diuréza. Ďalším limitujúcim faktorom je neurotoxicita. Tá ma charakter periférnej neuropatie a dôvodom je interakcia s membránovo-viazaným mechano-senzitívnym transportérom NHE-1 (sodium-hydrogen antiporter 1). Táto toxicita je dávkovo-závislá. Okrem toho môže aplikácia cisplatiny viesť k zvýšeniu S1P (sfingozín-1-fosfátu) v CNS a spôsobiť kognitívnu dysfunkciu. Ototoxicita sa prejavuje približne u 36% pacientov. Môže byť vestibulárna aj kochleárna, prejavuje sa najmä tinitom, bolesťou v ušiach a stratou sluchu. Vzniká v dôsledku interakcie cisplatiny s melanínom vo vnútornom uchu za tvorby ROS. Okrem toho môže viesť cisplatina aj k útlmu kostnej drene a poruchám elektrolytov. Vzhľadom a početnú toxicitu bol vymedzený rozsah komorbidít definujúci vhodného pacienta na liečbu týmto cytostatikom- obrázok 2.



Obrázok 2 Zhodnotenie pacienta pred aplikáciou cisplatiny

Karboplatina je platinovým derivátom druhej generácie. Cieľom vývoja tejto molekuly bolo poskytnúť preparát s porovnateľnou efektivitou a výrazne menšou toxicitou. Z farmakologického hľadiska je to cis-diamino-1,1-cyklobutándikarboxyláto-platina. Mechanizmus účinku na úrovni DNA je totožný s cisplatinou. Z farmakokinetického hľadiska je karboplatina viac stabilná, v cirkulácii zostáva niekoľko hodín a kovalentná väzba na proteíny prebieha pomalšie. Z organizmu sa vylučuje intaktná obličkami a jej exkrécia je určená glomerulárnou filtráciou, od ktorej závisí aj aplikovaná dávka. Z hľadiska nežiadúcich účinkov je lepšie tolerovaná. Nevoľnosť a vracanie je výrazne menšia, typicky oneskorená (2.-4. deň po podaní cyklu). Z významných nežiadúcich účinkov je najmä hematologická toxicita a vyšší podiel akútnych alergických reakcií (v porovnaní s cisplatinou).

Oxaliplatina bola pôvodne vyvinutá na prelomenie rezistencie na cisplatinu a karboplatinu. V klinickej praxi sa však od predošlých líši spektrom účinku. Z chemického hľadiska je to 1,2-diaminocyklohexánoxaláto-platina. Mechanizmus účinku je podobný predošlým platinám. Oxaliplatina sa viaže na proteíny plazmy na 70-95%, hlavnou cestou eliminácie sú obličky. Z hľadiska nežiadúcich účinkov je typický útlm kostnej drene a neurotoxicita. Tá sa prejavuje najmä dysestéziami akrálnych častí tela a tváre. Mechanizmus vzniku je podobný cisplatinu, pričom je typická exacerbácia chladom alebo v priebehu aplikácie (vysvetlená excitáciou Na^+ -napät'ových kanálov). Má stredný emetogénny potenciál.

Vo svete je možné ešte vidieť používanie nedaplatiny a miriplatiny. V Európe nie je vzhľadom na aktuálne odporúčania odborných spoločností ich aplikácia odporúčaná.

4.4. Inhibítory Topoizomerázy 1

Topoizomeráza 1 je enzým nachádzajúci sa v jadre, ktorý katalizuje relaxáciu suprahelikálnej DNA, vytvárajúci prechodné 1-vláknové prechody v DNA duplexnom komplexe (tzv. „single-strand break“- SSB), je zodpovedný za rozdelenie dvojzávitnice a jej následnú ligáciu. Jej funkcia je udržať troj-dimenziálnu konformáciu DNA znížením torzného napätia (vytvoreného samotným komplexom DNA) počas replikácie a transkripcie vytvárajúc prechodný enzymatický mostík s DNA SSB (Topo-1 štepiteľný komplex: TOP1ccs). Bunková senzitivita na inhibítory topoizomerázy 1 je najvyššia v S-fáze bunkového cyklu a spôsobujú zastavenie v G2/M fáze.

Najvýznamnejšou skupinou inhibítorov topoizomerázy 1 sú deriváty kamptotecínu, pochádzajúce zo stromu *Camptotheca acuminata*. Tieto zlúčeniny interagujú s enzýmom, kovalentne viažu a stabilizujú TOP1ccs. Cytotoxicita je spôsobená zastavením replikácie stabilizáciou komplexu chemoterapeutikum-DNA-enzýmový komplex, s ukončením DNA syntézy. V klinickej praxi sa využívajú vo vode rozpustené preparáty: irinotékan a topotékan.

Irinotékan je semi-syntetický derivát kamptotecínu. Je chemického hľadiska je to prodrug, ktorý je v ľudskom tele aktivovaný carboxylesterázou v pečeni na aktívny metabolit: SN-38. Ten má v periférnych tkanivách anti-acetylcholinesterázovú aktivitu a dobrý prienik cez hemato-encefalickú bariéru. V pečeni je SN-38 aj inaktivovaný konjugáciou pomocou enzýmu UDP-glukuronosyltransferázy 1A1 (UGT1A1) a vo forme neaktívneho metabolitu sa vylučuje žlčou a obličkami. Mutácie tohto enzýmu vedú k horšej metabolizácii a signifikantne vyššej a život-ohrozujúcej toxicite (napr. UGT1a1*28 polymorfizmus vedie k zvýšeniu hladiny SN-38 až 6-násobne). Jeho znížená aktivita je prítomná aj u pacientov s Gilbertovým syndrómom.

Z hľadiska nežiadúcich účinkov sú najčastejšie vodnaté hnačky, a útlm kostnej drene. V prvých 24 hodinách sú hnačky súčasťou najmä tzv. „Irinotékanom-indukovaného cholinérgného syndrómu“. Ten vzniká v priebehu prvých hodín po aplikácii a prejavuje sa bolesťou brucha s kŕčmi, rozmazaným videním, zvýšením potením a saliváciou, hypotenziou, prípadne dyspnoe. Liečbou tejto komplikácie je podávanie atropínu, ktorý sa odporúča aplikovať aj profylakticky. Po 24-hodinách od aplikácie môže taktiež dôjsť k rozvoju hnačiek. Tie už nesúvisia s interakciou SN-38 a acetylcholinesterázou. Prejavujú sa vodnatou stolicou, liečené sú anti-diarhoikami (loperamidom).

V súčasnosti existuje aj forma **nanolipozomálneho irinotékanu**. V tejto podobe je molekula irinotékanu enkapsulovaná do lipidovej dvojvrstvy z fosfatidylcholínu, cholesterolu spolu s fosfatidyl-etanol-amínom. V tejto forme dochádza k výraznému predĺženiu polčasu rozpadu v porovnaní s konvenčným irinotékanom (10,7 hod. vs. 2,7 hod.). Rovnako tak dochádza k postupnej konverzii irinotékanu. V nádorovom tkanive dochádza k väčšej akumulácii liečiva. Z hľadiska nežiadúcich účinkov je zaznamenaná menšia miera gastrointestinálnej toxicity liečenej atropínom.

Ďalším významným predstaviteľom derivátov kamptotecínu je **topotékan**. Je to semi-syntetický derivát solubilný vo vode. Podlieha reverzibilnej hydrolýze v závislosti od Ph, pričom pri $\text{pH} \leq 4$ sa v roztoku nachádza len v laktónovej forme, ktorá je aktívna. Metabolizovaný je pečeňou (CYP3A) na N-desmetylovaný metabolit, s polčasom rozpadu 2-3 hodiny, vylučovaný je obličkami. Typická je aj dobrá penetrácia cez hematoencefalickú bariéru. Existuje v intravenóznej aj perorálnej forme (ktorá na Slovensku nie je dostupná). Najvážnejším nežiadúcim účinkom je útlm kostnej drene a asténia, z hľadiska emetogénosti je jeho aplikácia sprevádzaná s nízkym rizikom.

4.5. Inhibítory topoizomerázy 2

Topoizomeráza 2 je enzým zodpovedný za ATP-dependentnú indukciu rozštepovania DNA dvojzávitnice. Umožňuje relaxáciu suprahelikálnej štruktúry počas replikácie a transkripcie. Existuje v dvoch izoformách: α a β , pričom expresia prvej z nich je zvýšená 2- až 3- násobne počas G2/M fázy bunkového cyklu. Okrem toho je násobne vyššia u buniek, ktoré aktívne proliferujú. Inhibítory topoizomerázy 2 interagujú s alfa podjednotkou enzýmu stabilizujúc medziprodukt, v ktorom sú DNA reťazce oddelené a kovalentne viazané k tyrozínovým reziduám proteínov formujúcich komplex štiepenia. Takáto stabilizácia mení enzým v DNA-poškodzujúci agens, ktorý vytvára dvojlátkové zlomy. Tie sú kritickým signálom pre aktiváciu NF-kB a k indukcii apoptózy. Z hľadiska mechanizmu účinku môžeme túto skupinu rozdeliť na dve podskupiny: látky viažuce priamo topoizomerázu 2 (epipodofylotoxíny) a látky interkalujúce DNA (antracyklíny, aminoakridíny a antracénoidy).

4.5.1. Epipodofylotoxíny

Epipodofylotoxíny sú latky v prírode sa vyskytujúce v koreni *Podophyllum peltatum*. Existujú dva toxíny s preukázanou účinnosťou v onkológii: **etopozid** (VP16) a tenipozid (VM26). Prvý z nich je semisyntetický derivát. Samotný etopozid je zle rozpustný vo vode (ako rozpúšťadlo sa používala kombinácia polysorbátu, polyetylén glykolu a etanolu), jeho fosfátová podoba už nemá tento nedostatok. Môže byť aplikovaný v perorálnej aj intravenóznej podobe. V tele je

metabolizovaný pečeňou (CYP3A4). Vyznačuje sa vysokou väzbou na proteíny plazmy (97%) a nízkou penetráciou cez hematoencefalickú bariéru (približne 10%). Z tela je vylučovaný močom, stolicou. Z nežiadúcich účinkov je to najčastejšie alopecia, útlm kostnej drene. Výrazne menej časté sú anafylaktické reakcie po podaní. Z dlhodobého hľadiska predstavuje jeho aplikácia riziko k vzniku ne-lymfocytickej leukémie s typickou 11q23 chromozómovou translokáciou (v priemere do 32 mesiacov od ukončenia systémovej liečby). Toto riziko je dávkovo závislé. Tenipozid je zlúčenina podobná etopozidu. In vitro sa javí ako 10-násobne účinnejší inhibitor (pravdepodobne aj kvôli lepšiemu intracelulárnemu prieniku). Pre výrazne horšiu rozpustnosť vo vode sa ako rozpúšťadlo pri aplikácii používa kremofór, ktorý je zodpovedný aj za väčšinu akútnych alergických reakcií. Metabolizovaný je obdobne pečeňou a profil nežiadúcich účinkov je porovnateľný s etopozidom, pričom je častejší výskyt hypersenzitívnych reakcií v priebehu aplikácie (dyspnoe, bronchospazmus, erythrodermia, hypotenzia až anafylaktický šok). V klinickej praxi je jeho použitie v súčasnosti značne limitované.

4.5.2. Aminoakridíny

Zo skupiny aminoakridínov je najdôležitejším zástupcom amsakrín. Tento syntetický 9-aminoakridínový derivát je inhibitor s vysokou aktivitou práve pre schopnosť interkalácie (nekovalentnej väzby s báзовými pármami DNA). Táto schopnosť je dosiahnutá planárnou aromatickou konfiguráciou akridínového zvyšku. Ten dokáže pôsobiť ako donor aj recipient elektrónov z dvojzávitnice DNA, práve preto sa podieľa v širokom spektre transferov elektrónov asociovaných s tvorbou ROS. Aplikuje sa intravenózne. V plazme sa vyznačuje vysokou väzbou na proteíny (až do 98%). Metabolizovaný podľa výsledkov animálnych modelov v pečeni a vylučovaný je obličkami aj žľou. Z nežiadúcich účinkov je dominantný útlm kostnej drene a alopecia. Okrem toho jeho aplikácia môže byť v menšej miere sprevádzaná aj vracaním, hnačkami, stomatitídou, hepatotoxicitou a kardiotoxicitou (najmä prolongácia QT intervalu a arytmie). Využíva sa najmä v liečbe hematologických malignít.

4.5.3. Antracyklíny

Antracyklíny patria medzi chemoterapeutiká, pôvodne extrahované z kmeňov *Streptomyces peuceius*. Prvým objaveným zástupcom tejto podskupiny bol **daunorubicín**. V nádorovej bunke účinkujú na viacerých úrovniach, pričom za najdôležitejší sa považuje blokáda enzýmu DNA topoizomerázy II. Nimi vzniknutý komplex zamedzuje re-ligáciu dvojvláknových DNA zlomov. Okrem toho pomocou interkalácie inhibujú syntézu DNA aj RNA. Nimi vyvolané redoxné reakcie spôsobuje reaktívne substancie kyslíka (ROS- reactive oxygen species) za

prítomnosti enzýmov ako cytochróm-P450-reduktáza, NADH dehydrogenáza a xantín-oxydáza. Konverzia chinónov na semichinóny vedie k vzniku superoxidových, peroxidových a hydroxylových radikálov, ktoré vedú k poškodeniu DNA.

V klinickej praxi patria medzi najpoužívanejšie doxorubicín, epirubicín, mitoxantron a daunorubicín. Antracyklíny patria medzi cytostatiká so stredne vysokým až vysokým emetogénnym potenciálom. Ich aplikácia si vyžaduje optimalizáciu dávky pri zhoršenej funkcii pečene (elevácia AST, ALT, rovnako ako bilirubínu). Limitujúcou pri aplikácii je obvykle aj hematologická toxicita. Okrem toho sú antracyklíny charakteristické aj svojou kardiotoxicitou. Tá je spôsobená aktivitou ROS, pričom kľúčovú úlohu v tvorbe radikálov majú najmä ióny železa, pričom kardiomyocyty sú na pôsobenie týchto substancií výrazne citlivé (pre nízky obsah katalázy a superoxiddismutázy). V klinickej praxi existujú 4 základné typy kardiotoxicity (uvedené v tabuľke 7).

Typ toxicity	Výskyt	Symptómy
Akútna	Počas alebo bezprostredne po aplikácii	Vazodilatácia, hypotenzia, prechodné poruchy srdcového rytmu
Subchronická	1-3 dni po aplikácii	Myokarditída, perikarditída
Včasná chronická	Menej ako 1 rok po skončení terapie	Dilatačná kardiomyopatia, reštrikčná kardiomyopatia (zriedkavo), porucha kinetiky ľavej komory, chronické srdcové zlyhávanie
Neskorá Chronická	Viac ako 1 rok po skončení terapie	Reštrikčná kardiomyopatia, dilatačná kardiomyopatia (zriedkavo), chronické srdcové zlyhávanie

Tabuľka 7 Formy kardiálnej toxicity antracyklínov

V praxi predstavuje najmä chronická kardiotoxicita najvýznamnejší limitujúci faktor pre ich aplikáciu. Incidencia srdcového zlyhávania je závislá od kumulatívnej dávky (4,7% pri 400 mg/m², 26% pri 550 mg/m² a 48% pri 700 mg/m²). V praxi je ich aplikácia kontraindikovaná od dávky, v ktorej dlhodobé riziko srdcového zlyhávania presahuje 5% (pre doxorubicín 400-450 mg/m², pre epirubicín <900 mg/m², daunorubicín <550 mg/m², pre mitoxantron 200 mg/m²). Táto dávka môže byť ešte menšia v prípade kombinovania liečebných modalít (napr. pri použití adjuvantnej chemoterapie u pacientiek s karcinómom prsníka vľavo, u ktorých je indikovaná aj adjuvantná rádioterapia) Pred začatím a počas terapia antracyklínom je taktiež vhodná pravidelná echokardiografická kontrola aj u asymptomatických pacientov. V praxi je možné

použiť aj kombináciu antracyklínu s dexrazosanom. Jeho aplikácia je spájaná so signifikantne nižším rizikom rozvoja chronického srdcového zlyhávania, ale súčasne dochádza aj k zníženiu efektivity antracyklínu.

Významným problémom pri aplikácii antracyklínov je extravazácia. Tá sa vyskytuje u 0,1-6% liečených pacientov. V prvotnej fáze je sprevádzaná výrazným erytémom, edémom a bolestivosťou. Následne môže dôjsť k zintenzívneniu príznakov, deskvamácii kože. Antracyklíny patria medzi vezikanty, teda cytostatiká, ktoré pri extravazácii spôsobujú trvalé poškodenie tkaniva až rozsiahlu nekrózu. Tá sa vyskytuje v závislosti od objemu extravazálneho objemu u 25-50% postihnutých pacientov. Po lokalizácii a dokumentácii extravazácie je v prvom kroku indikovaná aplikácia studeného obkladu, lokálne hydrokortizónu (subkutánne injekčne, v prípade rozsiahlejších defektov aj intravenózne) a lokálne dimetylsulfoxid (pôsobí ako „scavenger“ voľných radikálov a urýchľuje odbúravanie extravazátu). V prípade vzniku nekrózy je však nutné konzultovať nekrektómiu s chirurgickým pracoviskom.

4.5.3.1. Lipozomálne formy antracyklínov

K liečbe nádorových ochorení sa okrem klasických foriem antracyklínov využívajú aj formy enkapsulované do lipozómov. Koncept bol pôvodne vyvinutý najmä za účelom zmeny distribúcie cytostatika, čo malo viesť k zvýšeniu koncentrácie v mieste nádorového tkaniva a zníženiu miery toxicity. Medzi hlavné limitácie k jeho masívnej aplikácii v klinickej praxi bol pomerne vysoký klírens cestou retikulo-endoteliálneho systému (RES) pečene, sleziny a kostnej drene (spojený s metabolizmom cytostatika), únik cytostatika z lipozómu do cirkulácie. Zvýšená kumulácia enkapsulovaného cytostatika je lokalizovaná najmä v miestach so zvýšenou mikrovaskulárnou permeabilitou, teda priamo v nádorovom tkanive. Predĺženie cirkulácie v obehovom systéme zabezpečilo najmä pridaním tzv. „plášťa“ z polyetylénglykolu (PEG) za vzniku pegylovanej formy. V tejto podobe predstavuje PEG bariéru v interakcii s plazmatickými opsonínmi pomocou vysoko-hydratovaných skupín, ktoré inhibujú hydrofóbne a elektrostatické interakcie medzi komponentami krvi a RES, čo vedie k predĺženému plazmatickému polčasu rozpadu. Okrem toho táto forma poskytuje porovnateľné koncentrácie bez ohľadu na prítomnosť inhibítora p-glykoproteínu, čo vedie k výrazne vyššiemu účinku aj v prípade liečby multirezistentných nádorov.

V klinickej praxi existujú dve formy lipozomálneho doxorubicínu (pegylovaná a nepegylovaná) a jeden preparát daunorubicínu. Nepegylovaná forma doxorubicínu je zavzatá v molekule fosfatidylcholínu a cholesterolu. Pri porovnávaní oboch foriem je signifikantný

rozdiel v distribúcii dávky. Kým v prípade nepegylovanej formy je polovica cytostatika uvoľnená v priebehu 1 hodiny a 90% v priebehu jedného dňa, pri pegylovanej je v prvý deň uvoľnených len 10% dávky antracyklínu, pričom polčas rozpadu predstavuje 45-90 hodín. Rozdielny je aj profil nežiadúcich účinkov. Pegylované formy spôsobujú štatisticky významnejšie kardiomyopatie. V porovnaní s klasickým doxorubicínom sú menej emetogénne, s menším rizikom vzniku alopecie. Ich aplikácia vedie k výrazne vyššiemu riziku kožnej toxicity, prevažne v forme tzv. „hand-foot syndrómu“ (40% pacientov), difúzny folikulárny výsev (10%), impetigo-podobné vyrážky (8%) a formovanie melanotických makúl (5%). V prípade aplikácie nepegylovanej formy je v porovnaní s pegylovanou významne vyšší výskyt útlmu kostnej drene. Pegylovaný lipozomálny daunorubicín má polčas rozpadu 72 hodín, čo vedie taktiež k zvýšenému riziku rozvoja febrilnej neutropénie.

4.5.4. Antracénoidy

Antracénoidy sú inhibítory topoizomerázy 2 odvodené od 9,10 antrachinónu, pričom nie sú schopné tvoriť voľné radikály z chinolónu (zodpovedné za kardiotoxicitu). Najpoužívanším zástupcom tejto skupiny je mitoxantrón (dihydroantracendión). Aplikovaný je intravenózne, metabolizovaný je pečeňou (CYP2E1). Je charakteristický vyššou väzbou na proteíny plazmy (78%), jeho eliminácia má trifázický priebeh. Vylučovaný je prevažne stolicou, v menšej miere močom. Najčastejšie nežiadúce účinky sú vracanie, alopecia, mukozitídy, hančky a útlm kostnej drene. V porovnaní s klasickými antracyklínmi je výrazne menej kardiotoxický, kumulatívna dávka predstavuje 140 mg/m^2 , u ľudí s kardiálnymi rizikovými faktormi 120 mg/m^2 . Popísaným nežiadúcim účinkom je aj modrasté zafarbenie skléry, nechtov a moču po aplikácii (spontánne ustupuje).

4.6. Mitotické inhibítory

Mitotické inhibítory predstavujú skupinu látok, ktoré interagujú s mikrotubulami. Tie sú tvorené z polymerických filamentov pozostávajúcich z heterodimérov tubulínu (α , β , γ , δ a ζ), pričom α a β majú majoritné zastúpenie. V bunke formujú cylindrickú kostru stabilizovanú pomocou non-kovalentných väzieb. Tubuly majú viacero funkcií: formujú tvar a polarizáciu bunky, transportnú, ale najvýznamnejšiu zohrávajú v rámci mitotického delenia a rastu bunky. V procese eukaryotického delenia formujú mitotické vretienko, ktoré oddeľuje chromozómy a tým zabezpečuje genetickú výbavu novovzniknutej bunky. V klinickej onkológii existujú 3 podskupiny liečiv, ktoré zasahujú do mitózy a tým bránia proliferácii nádorových buniek: vinka alkaloidy, taxány a epotilóny.

4.6.1. Vinka alkaloidy

Vinka alkaloidy predstavujú zlúčeniny izolované z *Catharanthus roseus*. Predstavujú teda deriváty dvoch najvýznamnejších molekúl: vindolínu a katarantínu. V priebehu vývoja boli pôvodné alkaloidy prvej generácie (vinkristín a vinblastín) rozšírené o druhú generáciu semi-syntetických alkaloidov (vinorelbín a vindesín) a tretiu generáciu čisto syntetických alkaloidov (vinflunín). Z hľadiska mechanizmu účinku bránia polymerizácii tubulínu, čím bránia vzniku mitotického vretienka a kinetochóru. Tento dej vedie k zastaveniu delenia na úrovni G2/M fázy bunkového cyklu.

Vinblastín je metabolizovaný pečeňou, vylučovaný žľazou aj obličkami. Medzi najčastejšie nežiadúce účinky patrí alopecia, útlm kostnej drene, gastrointestinálna toxicita (vracanie, hnačky). Je to silný vezikant, takže pri paravazálnom podaní vedie k vzniku hlbokých vredov v mieste extravazácie. Vinkristín je rovnako metabolizovaný pečeňou, vylučovaný dominantne stolicou (80%) menej obličkami (20%). V porovnaní s predchodcom je výrazne menej emetogénny a zriedkavejšie vedie k život-ohrozujúcemu útlmu kostnej drene. Najčastejším nežiadúcim účinkom je neurotoxicita, ktorá má podobu periférnej neuropatie. Obvykle sprevádzaná parestéziami dolných končatín a v oblasti palma manus, zhoršujúcou sa v chlade. Okrem toho sa môže objaviť aj paréza súvisiaca s poruchou periférneho motoneurónu.

Zo semi-syntetických vinka alkaloidov je najvýznamnejší vinorelbín. Z chemického hľadiska je táto forma modifikovaná na katarantínovej podjednotke. Aplikovaný môže byť na rozdiel od zvyšných vinka alkaloidov aj v perorálnej podobe, pričom nedochádza k poklesu jeho efektivity. Metabolizovaný je v pečeni, vylučovaný najmä stolicou, menej močom. Z hľadiska nežiadúcich účinkov je alopecia zriedkavá, dominuje najmä neurotoxicita, nevoľnosť, vracanie a útlm kostnej drene. Benefit perorálnej formy je aj eliminácia rizika vzniku periférnej flebitídy v mieste aplikácie. Vinflunín je fluorinovaný syntetický vinka alkaloid. V porovnaní s predchádzajúcimi generáciami má výrazne nižšiu afinitu k tubulínu, teda má aj nižšiu aktivitu v blokade polymerizácie. V praxi vedie k signifikantne nižšej neurotoxícite v porovnaní s predchádzajúcimi generáciami, najčastejším a najvážnejším nežiadúcim účinkom je útlm kostnej drene.

4.6.2. Taxány

Taxány predstavujú deriváty alkaloidov produkovaných *Taxus brevifolia*. Z hľadiska mechanizmu účinku sa viažu na GDP-viažuci tubulín, čím bránia jeho depolimerizácii. Touto stabilizáciou mitotického vretienka, ktoré nie je schopné vstúpiť do metafázy, čo vedie vo finále k apoptóze alebo návratu bunky do G0 fázy. Prvé taxány použité v klinickej praxi boli

paklitaxel a docetaxel. Neskôr bol do klinickej praxe uvedený aj semi-syntetický cabazitaxel a paklitaxel viazaný na nano-častice albumínu: nab-paklitaxel.

Paklitaxel bol prvým taxánom použitým v klinickej praxi. Jeho úvodnú syntézu aj použitie limitovala najmä zlá rozpustnosť vo vode. Tento nedostatok bol vyriešený zmenou výrobného procesu (aktuálne výroba zo semi-syntetického prekursora) a pridaním rozpúšťadla kremofóru (polyoxyetylovaný ricínový olej). Paklitaxel je metabolizovaný pečeňou, vylučovaný stolicou aj močom. Kremofór je zodpovedný na vysoký výskyt akútnych hypersenzitívnych reakcií (od mierneho výsevu, po dyspnoe až anafylaktický šok), preto je nutná kombinovaná anti-alergická príprava (pozostávajúca z intravenózneho antihistaminika a kortikoidu). Z nežiadúcich účinkov je v klinickej praxi najviac limitujúca neurotoxicita prejavujúca sa najmä periférnou neuropatiou. K ďalším častým patrí útlm kostnej drene a alopecia.

Docetaxel je semi-syntetický analóg paklitaxelu. V porovnaní s predchodcom je solubilný vo vode, čím sa eliminovalo použitie kremofóru ako rozpúšťadla – nahradený bol polysorbátom 80. Táto vlastnosť výrazne znížila riziko akútnych alergických infúzných reakcií, napriek tomu jeho aplikácia vyžaduje premedikáciu kortikoidmi. Metabolizovaný je pečeňou, vylučovaný žlčou. Medzi najčastejšie nežiadúce účinky patrí alopecia, útlm kostnej drene a retencia tekutín s tvorbou periférnych edémov. V porovnaní s paklitaxelom je výrazne menej neurotoxický, častejšia je kožná toxicita, ktorá sa prejavuje od zmien na pokožke aj onycholýzou. Napriek výsledkom skúšaní in vitro, ktoré preukázali výrazne vyššiu účinnosť v porovnaní s paklitaxelom, pre vyššiu aktivitu v oblasti centrozómu mitotického vretienka, v klinickej praxi je vo väčšine indikácii efekt porovnateľný s paklitaxelom.

Cabazitaxel je semi-syntetický derivát taxánov. Jeho použitie v praxi je limitované vzhľadom na pomerne nízku afinitu k P-glykoproteínu v porovnaní s predchodcami. Na rozdiel od paklitaxelu a docetaxelu dosahuje vysokú penetráciu cez hematoencefalickú bariéru. Okrem toho je využívaná aj jeho vlastnosť znižovať aktivitu androgénového receptora cestou blokady proteínu dyneínu (asociovaný s mikrotubulami), čím zabraňuje translokácii androgénového receptora do jadra. Metabolizovaný je v pečeni, vylučovaný prevažne žlčou, v minimálnej miere aj obličkami. Hlavnými nežiadúcimi účinkami je útlm kostnej drene (81,7%) a hnačky, neurotoxicita rovnako ako riziko akútnej alergickej reakcie je v porovnaní s paklitaxelom a docetaxelom výrazne nižšie.

Nab-paklitaxel je paklitaxel viazaný na albumín. Pôvodným cieľom jeho vývoja bolo odstrániť rozpúšťadlá taxánov, čím by sa zvýšila ich bezpečnosť a skrátila čas aplikácie. Ireverzibilným

naviazaním paklitaxelu na albumín sa zmenila aj distribúcia liečiva a jeho koncentrácia v nádorovom tkanive. Albumín je v ľudskom organizme prirodzeným nosičom hydrofóbných molekúl. V periférnom tkanive sa viaže na receptory gp60 endoteliálnych buniek. Po naviazaní dochádza k transcytóze albumínu spolu s naviazaným paklitaxelom. Okrem toho dochádza aj k zvýšenej retencii a pomalšej degradácii albumínových komplexov v nádorovom mikroprostredí. Metabolizovaný je v pečeni a vylučovaný dominantne žľou. Z nežiadúcich účinkov dominuje najmä alopecia útlm kostnej drene, menej periférna neuropatia.

4.6.3. Epotilóny

Epotilóny sú pôvodne produkty pôdnej myxobaktérie *Sorangium cellulosum*. Mechanizmus účinku je podobný taxánom. Svojím naviazaním na $\alpha\beta$ heterodimér tubulín bránia jeho polymerizácii a vzniku mitotického vretienka, čo vedie k zastaveniu prechodu bunky z G2 do M fázy bunkového cyklu. V porovnaní s taxánmi je ich aktivita v nádorovom tkanive signifikantne nižšia. Prvé známe epotilóny (ixabepilón a estramustín fosfát) nemali v onkológii solídnych nádorov praktické využitie. **Eribulín** je syntetický analóg halinchondrínu B produktu riasy *Halimnion lobosum*. Okrem priameho účinku na mitotické vretienko in vitro štúdie poukázali aj na jeho efekt na nádorové mikroprostredie. Vplyvom na remodeláciu novovzniknutých ciev malého priemeru dochádza k zvýšeniu perfúzie tkaniva, čím sa zmierňuje hypoxia, ktorá podporuje epiteliálno-mezenchymálnu tranzíciu. Dôsledkom je zníženie invazivity, migrácia schopnosti metastázovania v nádorovej populácii. Metabolizovaný je pečeňou (predovšetkým CYP3A4), vylučovaný stolicou. Najčastejšie nežiadúce účinky sú útlm kostnej drene, alopecia a neurotoxicita charakteru periférnej neuropatie, menej často dochádza p predĺženiu QT intervalu.

4.7. Cytostatiká iných skupín

Okrem spomínaných liekových skupín existuje aj množstvo cytostatík, ktoré majú mechanizmus účinku rozdielny v porovnaní s predošlými skupinami. Jednou z týchto skupín sú aj antibiotiká s **cytotoxickým efektom**. Okrem už spomínaných antracyklínov sem patria aj bleomycín, mitomycín C a Actinomycín D.

Bleomycín. predstavuje zmes cytotoxických glykopeptidových antibiotík izolovaných z huby *Streptomyces verticillus*. Viaže sa na DNA, čím spôsobuje jedno- a dvoj-vláknové zlomy. Okrem toho inhibuje ďalšiu syntézu DNA, RNA a proteínov, účinný je najmä v G2/M fáze. Presný mechanizmus nie je známy, no predpokladá sa, že sa tak deje cestou tvorby chelátov s iónmi kovov (najmä železa), čím vedie k tvorbe ROS. Polčas eliminácie predstavuje 2 hodiny, inaktivovaný je hydrolázou, vylučovaný je obličkami. Aplikuje sa intravenózne (najčastejšie),

subkutánne aj intramuskulárne. Zriedkavo bola používaná aj intrapleurálna aplikácia. Vzhľadom na toxicitu je aplikácia limitovaná kumulatívnou dávkou 400 mg (v praxi aplikované maximálne dávky dosahujú 360mg). Z nežiadúcich účinkov býva triaška, alopecia, niekedy Flu-Like syndróm a Raynaudov fenomén. Degradálny enzým hydroláza má najnižšiu aktivitu v pľúcach a kožnom tkanive. Kožná toxicita má charakter dermatografizmu (obvykle bleomycínové pruhy, vyšetované škrabaním kože pri fyzikálnom vyšetrení). Limitujúcou býva najmä pľúcna toxicita. Prejavuje sa úvodne najmä neproduktívnym dráždivým kašľom, dyspnoe a pleurálnou bolesťou. RTG hrudníka v tomto prípade preukáže bazálne obojstranne subpleurálne opacifikácie. HRCT predstavuje preferovanú diagnostickú modalitu. Vo funkčnom vyšetrení pľúc sa prejavuje poklesom difúznej kapacity pľúc (DL_{CO}) a poklesom objemových parametrov. Riziko vzniku je vyššie u ťažkých fajčiarov, pacientov s COPD alebo intersticiálnym pľúcnym ochorením. V týchto prípadoch sa neodporúča jeho aplikácia. V prípade potvrdenia pľúcnej toxicity je indikovaná kortikoterapia (trvajúca niekoľko mesiacov). Bleomycín má minimálny emetogénny potenciál a nevedie k hematologickej toxicite (aplikácia je indikovaná aj v prípade výrazného poklesu ktorejkoľvek krvnej zložky, najmä v prípade terapie Germ cell tumorov testes za účelom zachovania dávkovej intenzity).

Mitomycín C predstavuje antibiotiku izolované zo *Streptomyces caespitosus*. Štruktúrou aj funkciou je podobné azaridínom. Z farmakologického hľadiska je to bifunkčná alkylačná látka. V klinickej praxi sa aplikuje intravenózne, ale aj topicky intravezikálne. Z neaktívnej formy sa mení na aktívnu redukciou (enzymatickou), prípadne kyslým pH. Metabolizovaný je pečeňou, vylučovaný pečeňou aj obličkami. Najviac limitujúcou toxicitou pre prax je útlm kostnej drene. Typicky sa vyskytuje neskôr po podaní (3. až 8. týždeň). Medzi menej časté, ale rovnako životohrožujúce nežiadúce účinky, patria: hemolyticko-uremický syndróm, renokardiálny syndróm (typicky po presiahnutí kumulatívnej dávky >50mg) a pneumonitída s prechodom do intersticiálnej pľúcnej fibrózy.

Aktinomycín D (resp. **daktinomycín**) predstavuje antibiotikum izolované zo *Streptomyces parvullus*. Mechanizmus účinku spočíva v interkalácii medzi pásmi guanín-cytozín. Tento proces vedie taktiež k inhibícii RNA polymerázy I. Aplikuje sa intravenózne, metabolizovaný je v minimálnej miere. Vylučuje sa močom aj stolicou, pričom tento proces trvá do 1 týždňa. Medzi najčastejšie nežiadúce účinky patrí útlm kostnej drene (typicky 1 až 3 týždne od aplikácie), vracanie, stomatitída s tvorbou slizničných ulcerácií. V prípade extravazácie je silný vezikant.

Trabektedín je produktom morskej riasy *Ecteinascidia turbinata*. V súčasnosti sa vyrába v semisyntetickom procese. Z farmakologického hľadiska pozostáva z troch tetrahydroisochinolónových zvyškov, ôsmich cyklov, ktoré zahŕňujú jeden 10-členný heterocyklický kruhu obsahujúceho cysteínové reziduum a 7 chirálnych centier. Hlavným mechanizmom účinku je inhibícia transkripcie aktivovaných génov, ale neovplyvňuje konštitutívnu transkripciu. Trabektedín inhibuje priamo RNA polymerázu 2 počas elongácie. Okrem toho jej blokovanie vedie rapidnej degradácii proteazómu. Pri voľbe miesta aktivity sa viaže na špecifické sekvencie lokalizované v oblasti promótoru. Druhým mechanizmom účinku predstavujú štrukturálne zmeny v usporiadaní DNA, ktoré môžu prekážať vo vyhľadaní špecifických sekvencií (bohatých na GC), zmenou ich polohy z oblasti promótoru.

Metabolizovaný je pečeňou (pomocou CYP3A4), vylučovaný prevažne stolicou. Pozoruhodný je pomerne dlhý polčas rozpadu (180 hodín v priemere). Medzi najčastejšie nežiadúce účinky patria nevoľnosť a vracanie (stredný emetogénny potenciál), útlm kostnej drene a hepatotoxicita. V prípade poslednej toxicity je typická vysoká senzitivita na kortikoterapiu.

Ďalším liekom používaným prevažne v terapii hematologických malignít je **L-asparagináza** (resp. aminohydroláza), ktorá bola pôvodne izolovaná z kmeňa *Escherichia coli*. Protinádorový efekt tohto lieku je rýchla a kompletná deplécia asparagínu v krvnom sére a extracelulárnom priestore. Takýto stav vedie k deprivácii aminokyseliny potrebnej pre syntézu bielkovín v nádorovej bunke (ktorej metabolické potreby mnohonásobne prekračujú štandardne proliferujúce tkanivo). Aplikuje sa parenterálne (intravenózne aj intramuskulárne). Tkanivová distribúcia je pomerne nízka, kvôli relatívne veľkej veľkosti molekuly a značne ionizovanému stavu. Táto látka je systémovo degradovaná, vylučovaná je obličkami aj žlčou len v minimálnej miere (najmä pri opakovanej aplikácii). V klinickej praxi sa využíva aj jej pegylovaná forma. Okrem toho jej aplikácia vedie aj tvorbe plazmatických protilátok proti asparagináze. Tento proces vedie k vysokému riziku vzniku alergických reakcií, ktoré sa vyskytujú u 20-35% pacientov. Častejšie sa vyskytujú po intravenózne aplikácii v priebehu podávania, ale môžu sa vyvinúť v prvých dňoch po podaní. Môžu mať rôznu podobu: od kožného výsevu, triaška, zimnica až po erytrodermiu a anafylaktický šok. V prípade hypersenzitívnej reakcie je vhodné zameniť preparát za asparaginázu izolovanú z *Erwinia chrysanthemi* (bez skríženej reaktivity). Ostatné nežiadúce účinky (vynímajúc útlm kostnej drene) vychádza z útľmu syntézy proteínov: hypoalbuminémia, hyperglykémia, pokles fibrinogénu, protrombínu, antitrombínu III, faktorov V a VIII. Tieto zmeny sa prejavujú edémami s ascitom, prejavmi koagulopatie (obvykle sprevádzaná súčasne s trombózou

intrakraniálnych žilových splavov). Okrem toho je pomerne častá aj hepatálna toxicita s prejavmi akútnej hepatálnej insuficiencie, pankreatitída (obvykle serózna, pri zachovaní fyziologických hodnôt amylázy a lipázy) a hyperkalcémia. V prípade použitia rekombinovanej formy z *Erwinia chrysanthemi* dominuje z hľadiska nežiadúcich účinkov hepatopatia, nevoľnosť, bolesť svalov a chrbta, útlm kostnej drene a pankreatitída. Asparagináza sa v súčasnosti používa v liečbe hematologických malignít.

Použitá literatúra

Adjei AA. Pharmacology and Mechanism of Action of Pemetrexed. Clinical Lung Cancer. 2004;5:S51-S55.

Angsutararux P, Luanpitpong S, Issaragrisil S. Chemotherapy-Induced Cardiotoxicity: Overview of the Roles of Oxidative Stress. Oxidative Medicine and Cellular Longevity. 2015;2015:1-13.

Azambuja E, Fleck JF, Batista RG, Menna Barreto SS. Bleomycin lung toxicity: who are the patients with increased risk? Pulmonary Pharmacology & Therapeutics. 2005;18(5):363-366.

Banyal A, Tiwari S, Sharma A, Chanana I, Patel SKS, Kulshrestha S, et al. Vinca alkaloids as a potential cancer therapeutics: recent update and future challenges. 3 Biotech. 2023;13(6).

Beauchesne P. Fotemustine: A Third-Generation Nitrosourea for the Treatment of Recurrent Malignant Gliomas. Cancers. 2012Feb.1;4(1):77-87.

Benny J. Evison, Brad E. Sleebs, Keith G. Watson, Don R. Phillips, Suzanne M. Cutts. Mitoxantrone, More than Just Another Topoisomerase II Poison. Medicinal Research Reviews. 2015;36(2):248-299.

Brandes AA, Tosoni A, Franceschi E, Blatt V, Santoro A, Faedi M, et al. Fotemustine as second-line treatment for recurrent or progressive glioblastoma after concomitant and/or adjuvant temozolomide: a phase II trial of Gruppo Italiano Cooperativo di Neuro-Oncologia (GICNO). Cancer Chemotherapy and Pharmacology. 2009;64(4).

Buchen S, Ngampolo D, Melton RG, Hasan C, Zoubek A, Henze G, et al. Carboxypeptidase G2 rescue in patients with methotrexate intoxication and renal failure. *British Journal of Cancer*. 2005;92(3):480-487.

Burness CB, Duggan ST. Trifluridine/Tipiracil: A Review in Metastatic Colorectal Cancer. *Drugs*. 2016;76(14):1393-1402.

Castleberry RP, Crist WM, Holbrook T, Malluh A, Gaddy D. The cytosine arabinoside (Ara-C) syndrome. *Medical and Pediatric Oncology*. 1981;9(3):257-264.

Dabbish E, Scoditti S, Shehata MNI, Ritacco I, Ibrahim MAA, Shoeib T, et al. Insights on cyclophosphamide metabolism and anticancer mechanism of action: A computational study. *Journal of Computational Chemistry*. 2023;45(10):663-670.

Demetri GD, von Mehren M, Jones RL, Hensley ML, Schuetze SM, Staddon A, et al. Efficacy and Safety of Trabectedin or Dacarbazine for Metastatic Liposarcoma or Leiomyosarcoma After Failure of Conventional Chemotherapy: Results of a Phase III Randomized Multicenter Clinical Trial. *Journal of Clinical Oncology*. 2016;34(8):786-793.

Desoize B, Madoulet C. Particular aspects of platinum compounds used at present in cancer treatment. *Critical Reviews in Oncology/Hematology*. 2002;42(3):317-325.

Dilruba S, Kalayda GV. Platinum-based drugs: past, present and future. *Cancer Chemotherapy and Pharmacology*. 2016;77(6):1103-1124.

Domènech M, Fabregat C, Hernández A, del Barco S, Panciroli C, Garcia-Illescas D, et al. P14.58 Efficacy and safety of lomustine versus fotemustine as first and second line treatment in relapsed glioblastoma patients. *Neuro-Oncology*. 2021;23(Supplement_2):ii49-ii49.

Emadi A, Jones RJ, Brodsky RA. Cyclophosphamide and cancer: golden anniversary. *Nature Reviews Clinical Oncology*. 2009;6(11):638-647.

Ewer MS, Ewer SM. Cardiotoxicity of anticancer treatments. *Nature Reviews Cardiology*. 2015;12(9):547-558.

Finocchiaro G. Actinomycin D: a new opening for an old drug. *Neuro-Oncology*. 2020;22(9):1235-1236.

Froudarakis M, Hatzimichael E, Kyriazopoulou L, Lagos K, Pappas P, Tzakos AG, et al. Revisiting bleomycin from pathophysiology to safe clinical use. *Critical Reviews in Oncology/Hematology*. 2013;87(1):90-100.

Furlanut M, Franceschi L. Pharmacology of Ifosfamide. *Oncology*. 2003;65(Suppl. 2):2-6.

Gabizon A, Shmeeda H, Barenholz Y. Pharmacokinetics of Pegylated Liposomal Doxorubicin: Review of Animal and Human Studies. *Clinical Pharmacokinetics*. 2003;42(5):419-436.

Ganatra S, Nohria A, Shah S, Groarke JD, Sharma A, Venesy D, et al. Upfront dexrazoxane for the reduction of anthracycline-induced cardiotoxicity in adults with preexisting cardiomyopathy and cancer: a consecutive case series. *Cardio-Oncology*. 2019;5(1).

Gionfriddo I, Brunetti L, Mezzasoma F, Milano F, Cardinali V, Ranieri R, et al. Dactinomycin induces complete remission associated with nucleolar stress response in relapsed/refractory NPM1-mutated AML. *Leukemia*. 2021;35(9):2552-2562.

Goede V, Eichhorst B, Fischer K, Wendtner CM, Hallek M. Past, present and future role of chlorambucil in the treatment of chronic lymphocytic leukemia. *Leukemia & Lymphoma*. 2014;56(6):1585-1592.

Goerne R, Bogdahn U, Hau P. Procarbazine – A Traditional Drug in the Treatment of Malignant Gliomas. *Current Medicinal Chemistry*. 2008;15(14):1376-1387.

Guchelaar HJ, Richel DJ, van Knapen A. Clinical, toxicological and pharmacological aspects of gemcitabine. *Cancer Treatment Reviews*. 1996;22(1):15-31.

Harrold BP. Syndrome Resembling Addison's Disease Following Prolonged Treatment with Busulphan. *BMJ*. 1966;1(5485):463-464.

Chattaraj A, Syed MP, Low CA, Owonikoko TK. Cisplatin-Induced Ototoxicity: A Concise Review of the Burden, Prevention, and Interception Strategies. *JCO Oncology Practice*. 2023;19(5):278-283.

Chen W, Liu I, Tomiyasu H, Lee J, Cheng C, Liao AT, et al. Imatinib enhances the anti-tumour effect of doxorubicin in canine B-cell lymphoma cell line. *The Veterinary Journal*. 2019;254:105398.

Joerger M. Treatment regimens of classical and newer taxanes. *Cancer Chemotherapy and Pharmacology*. 2015;77(2):221-233.

Jordan K, Behlendorf, Mueller, Schmoll H. Anthracycline extravasation injuries: management with dexrazoxane. *Therapeutics and Clinical Risk Management*. 2009;;361.

Judson I, Kelland LR. New Developments and Approaches in the Platinum Arena. *Drugs*. 2000;59(Supplement 4):29-36.

Kaina B. Temozolomide, Procarbazine and Nitrosoureas in the Therapy of Malignant Gliomas: Update of Mechanisms, Drug Resistance and Therapeutic Implications. *Journal of Clinical Medicine*. 2023;12(23):7442.

Kuwahara A, Yamamori M, Nishiguchi K, Okuno T, Chayahara N, Miki I, et al. Effect of dose-escalation of 5-fluorouracil on circadian variability of its pharmacokinetics in Japanese patients with Stage III/IVa esophageal squamous cell carcinoma. *International Journal of Medical Sciences*. 2010;;48-54.

Kwok WC, Cheong TF, Chiang KY, Ho JCM, Lam DCL, Ip MSM, et al. Haematological toxicity of pemetrexed in patients with metastatic non-squamous non-small cell carcinoma of lung with third-space fluid. *Lung Cancer*. 2021;152:15-20.

La Salvia A, Bellino S, Fanciulli G. Streptozotocin in pancreatic neuroendocrine tumors: a focus on efficacy and safety. *Expert Opinion on Pharmacotherapy*. 2024;26(2):115-118.

Laquerriere A, Raguenez-Viotte G, Paraire M, Bizzari JP, Paresy M, Fillastre JP, et al. Nitrosoureas lomustine, carmustine and fotemustine induced hepatotoxic perturbations in rats: Biochemical, morphological and flow cytometry studies. *European Journal of Cancer and Clinical Oncology*. 1991;27(5):630-638.

Larkin JMG, Kaye SB. Epothilones in the treatment of cancer. *Expert Opinion on Investigational Drugs*. 2006;15(6):691-702.

Larsen AK, Galmarini CM, D'Incalci M. Unique features of trabectedin mechanism of action. *Cancer Chemotherapy and Pharmacology*. 2015;77(4):663-671.

Li D, Zhang Y, Ni JQ, Zhu J, Lu WT, Chen YL, et al. Post-marketing risk analysis of bendamustine: a real-world approach based on the FAERS database. *Frontiers in Pharmacology*. 2024;15.

Lorusso D, Pietragalla A, Mainenti S, Masciullo V, Di Vagno G, Scambia G. Review role of topotecan in gynaecological cancers: Current indications and perspectives. *Critical Reviews in Oncology/Hematology*. 2010;74(3):163-174.

Madaan K, Kaushik D, Verma T. Hydroxyurea: a key player in cancer chemotherapy. *Expert Review of Anticancer Therapy*. 2012;12(1):19-29.

Martino E, Casamassima G, Castiglione S, Cellupica E, Pantalone S, Papagni F, et al. Vinca alkaloids and analogues as anti-cancer agents: Looking back, peering ahead. *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*. 2018;28(17):2816-2826.

Melgarejo-Segura MT, Zambudio-Munuera A, Arrabal-Polo MÁ, Lardelli-Claret P, Pareja-Vilchez M, Arrabal-Martín M. Long-Term Outcomes of Intravesical Mitomycin C Administered via Electromotive Drug Administration or Conductive Chemo-Hyperthermia in Non-Muscle-Invasive Bladder Cancer. *Cancers*. 2025;17(3):453.

Milosavljevic N, Durantón C, Djerbi N, Puech PH, Gounon P, Lagadic-Gossmann D, et al. Nongenomic Effects of Cisplatin: Acute Inhibition of Mechanosensitive Transporters and Channels without Actin Remodeling. *Cancer Research*. 2010;70(19):7514-7522.

Moore DH, Blessing JA, Dunton C, Buller RE, Reid GC. Dactinomycin in the Treatment of Recurrent or Persistent Endometrial Carcinoma: A Phase II Study of the Gynecologic Oncology Group. *Gynecologic Oncology*. 1999;75(3):473-475.

Mosca L, Ilari A, Fazi F, Assaraf YG, Colotti G. Taxanes in cancer treatment: Activity, chemoresistance and its overcoming. *Drug Resistance Updates*. 2021;54:100742.

Nicolao P, Giometto B. Neurological Toxicity of Ifosfamide. *Oncology*. 2003;65(Suppl. 2):11-16.

Pan X, Xiao X, Ding Y, Shu Y, Zhang W, Huang L. Neurological adverse events associated with oxaliplatin: A pharmacovigilance analysis based on FDA adverse event reporting system. *Frontiers in Pharmacology*. 2024;15.

Pasetto LM, D'Andrea MR, Rossi E, Monfardini S. Oxaliplatin-related neurotoxicity: How and why? *Critical Reviews in Oncology/Hematology*. 2006;59(2):159-168.

Peeters M, Cervantes A, Moreno Vera S, Taieb J. Trifluridine/Tipiracil: An Emerging Strategy for the Management of Gastrointestinal Cancers. *Future Oncology*. 2018;14(16):1629-1645.

Pinkel D. Intravenous mercaptopurine: life begins at 40. *Journal of Clinical Oncology*. 1993;11(9):1826-1831.

Podolak M, Holota S, Deyak Y, Dziduch K, Dudchak R, Wujec M, et al. Tubulin inhibitors. Selected scaffolds and main trends in the design of novel anticancer and antiparasitic agents. *Bioorganic Chemistry*. 2024;143:107076.

Pommier Y. Topoisomerase I inhibitors: camptothecins and beyond. *Nature Reviews Cancer*. 2006;6(10):789-802.

Rais T, Riaz R, Siddiqui T, Shakeel A, Khan A, Zafar H. Innovations in colorectal cancer treatment: trifluridine and tipiracil with bevacizumab for improved outcomes – a review. *Frontiers in Oncology*. 2024;14.

Reithmeier T, Graf E, Piroth T, Trippel M, Pinsker MO, Nikkhah G. BCNU for recurrent glioblastoma multiforme: efficacy, toxicity and prognostic factors. *BMC Cancer*. 2010;10(1).

de Rouw N, Piet B, Derijks HJ, van den Heuvel MM, ter Heine R. Mechanisms, Management and Prevention of Pemetrexed-Related Toxicity. *Drug Safety*. 2021;44(12):1271-1281.

Singh D, Kumari K, Ahmed S. Natural herbal products for cancer therapy. In: *Understanding Cancer*. Elsevier; 2022. pp. 257-268.

Sinha BK. Topoisomerase Inhibitors: A Review of their Therapeutic Potential in Cancer. *Drugs*. 1995;49(1):11-19.

Sinkule JA. Etoposide: A Semisynthetic Epipodophyllotoxin Chemistry, Pharmacology, Pharmacokinetics, Adverse Effects and Use as an Antineoplastic Agent. *Pharmacotherapy: The Journal of Human Pharmacology and Drug Therapy*. 1984;4(2):61-71.

Smith CJ, Bekaii-Saab TS, Cook KD, Eiring RA, Halfdanarson TR, Hanna M, et al. Nanoliposomal irinotecan (Nal-IRI)-based chemotherapy after irinotecan -based chemotherapy in patients with pancreas cancer. *Pancreatology*. 2021;21(2):379-383.

Squillace S, Niehoff ML, Doyle TM, Green M, Esposito E, Cuzzocrea S, et al. Sphingosine-1-phosphate receptor 1 activation in the central nervous system drives cisplatin-induced cognitive impairment. *Journal of Clinical Investigation*. 2022;132(17).

Stewart LA. Chemotherapy in adult high-grade glioma: a systematic review and meta-analysis of individual patient data from 12 randomised trials. *Lancet*. 2002 Mar 23;359(9311):1011-8

Šimůnek T, Štěřba M, Popelová O, Adamcová M, Hrdina R, Geršl V. Anthracycline-induced cardiotoxicity: Overview of studies examining the roles of oxidative stress and free cellular iron. *Pharmacological Reports*. 2009;61(1):154-171.

Tageja N, Nagi J. Bendamustine: something old, something new. *Cancer Chemotherapy and Pharmacology*. 2010;66(3):413-423.

Taub JW, Buck SA, Xavier AC, Edwards H, Matherly LH, Ge Y. The evolution and history of iVinca/i alkaloids: From the Big Bang to the treatment of pediatric acute leukemia. *Pediatric Blood & Cancer*. 2024;71(11).

Toschi L, Finocchiaro G, Bartolini S, Gioia V, Cappuzzo F. Role of gemcitabine in cancer therapy. *Future Oncology*. 2005;1(1):7-17.

Tossey JC, Reardon J, VanDeusen JB, Noonan AM, Porter K, Arango MJ. Comparison of conventional versus liposomal irinotecan in combination with fluorouracil for advanced pancreatic cancer: a single-institution experience. *Medical Oncology*. 2019;36(10).

Vaishampayan U, Parchment RE, Jasti BR, Hussain M. Taxanes: an overview of the pharmacokinetics and pharmacodynamics. *Urology*. 1999;54(6):22-29.

Valencak J, Raderer M, Kornek GV, Henja MHL, Scheithauer W. Irinotecan-Related Cholinergic Syndrome Induced by Coadministration of Oxaliplatin. *JNCI: Journal of the National Cancer Institute*. 1998;90(2):160-160.

Van Mouwerik TJ, Caines PM, Ballentine R. Amsacrine Evaluation. *Drug Intelligence & Clinical Pharmacy*. 1987;21(4):330-334.

Visentin M, Zhao R, Goldman ID. The Antifolates. *Hematology/Oncology Clinics of North America*. 2012;26(3):629-648.

Wang X, Wang M, Cai M, Shao R, Xia G, Zhao W. Miriplatin-loaded liposome, as a novel mitophagy inducer, suppresses pancreatic cancer proliferation through blocking POLG and TFAM-mediated mtDNA replication. *Acta Pharmaceutica Sinica B*. 2023;13(11):4477-4501.

Wang T, Zhang SF, Qiu MQ, Li QL. Efficacy and safety of S-1 (tegafur, gimeracil, and oteracil potassium) concurrent with 3-dimensional conformal radiotherapy for newly diagnosed squamous cell carcinoma of the lung in elderly patients. *Cancer/Radiothérapie*. 2016;20(3):181-186.

Weatherstone K, Meyer T. Streptozocin-based chemotherapy is not history in neuroendocrine tumours. *Targeted Oncology*. 2012;7(3):161-168.

Xiang E, Ni J, Glotzbecker B, Laubach J, Soiffer R, McDonnell AM. Evaluating the adverse effects of melphalan formulations. *Journal of Oncology Pharmacy Practice*. 2018;25(7):1631-1637.

Yang H, Wan Z, Chen M, Zhang X, Cui W, Zhao B. A real-world data analysis of topotecan in the FDA Adverse Event Reporting System (FAERS) database. *Expert Opinion on Drug Metabolism & Toxicology*. 2023;19(4):217-223.

Yassine F, Salibi E, Gali-Muhtasib H. Overview of the Formulations and Analogs in the Taxanes' Story. *Current Medicinal Chemistry*. 2016;23(40):4540-4558.

Zhang C, Xu C, Gao X, Yao Q. Platinum-based drugs for cancer therapy and anti-tumor strategies. *Theranostics*. 2022;12(5):2115-2132.

Zijoo R, von Mehren M. Efficacy of trabectedin for the treatment of liposarcoma. Expert Opinion on Pharmacotherapy. 2016;17(14):1953-1962.

5. Hormonálna terapia v onkológii

Hormonálna terapia predstavuje efektívny spôsob liečby nádorov najmä prsníka, prostaty, dobre diferencovaných neuroendokrinných tumorov, limitovaný efekt bol pozorovaný aj u endometriálneho karcinómu, dobre diferencovaného karcinómu ovária alebo niektorých nádorov slinných žliaz.

V prípade karcinómu prsníka je indikované jej použitie v adjuvantnej terapii, systémovej liečbe metastatického ochorenia, v menšej miere aj neoadjuvantne. Liečba je indikovaná v adjuvantnej terapii u pacientov s pozitivitou hormonálnych receptorov (štandardne vyšetrovaný estrogénový a progesterónový receptor), v prípade Her-2 pozitívneho karcinómu prsníka má cieleňá terapia prednosť pred hormonálnou liečbou. Dĺžka trvania je závislá od rozsahu ochorenia a výsledku histológie a predstavuje 5-10 rokov. Liečba je indikovaná okrem invazívnych foriem aj u DCIS (duktálny karcinóm in situ), nie však LCIS (lobulárny karcinóm in situ). V prípade liečby metastatického karcinómu prsníka HR+, Her-2 negat. je v súčasnosti preferovaná kombinácia s inhibítorom CDK 4/6. Druh hormonálnej terapie určuje okrem samotného rozsahu ochorenia a miery rizika na základe histológie aj menopauzálny status.

V prípade progresie ochorenia (ev. recidívy alebo diseminácie) zohráva kľúčovú úlohu čas od poslednej liečby, resp. jej trvanie. Termínom **primárna hormonálna rezistencia** označujeme stav, ak u pacientky došlo k recidíve alebo progresii ochorenia počas prvých dvoch rokov adjuvantnej terapie, resp. do 6 mesiacov od začatia tejto liečby pre metastatické ochorenie. **Sekundárna hormonálna rezistencia (získaná)** predstavuje stav, keď dochádza k progresii ochorenia pri adjuvantnej terapii po viac ako 2 rokoch terapie, prípadne do 12 mesiacov od jej ukončenia. V prípade metastatického ochorenia pri získanej rezistencii dochádza u pacientiek k progresii po viac než 6 mesiacoch od začatia 1. línie liečby.

U mužov je najčastejšie využívaná hormonálna terapia pri karcinóme prostaty. Základným princípom je kastrácia. Pri chemickej kastrácii sa využívajú LHRH-agonisti aj LH-RH antagonisti. Kastrácia je indikovaná v adjuvantnej aj neoadjuvantnej terapii pri lokalizovaných formách ochorenia, je možné ju aplikovať v nadväznosti s radikálnou rádioterapiou aj chirurgickou terapiou (prostatektómiou). V neoadjuvantnej indikácii je dĺžka 4-6 mesiacov, v prípade adjuvantnej terapie v závislosti od rozsahu ochorenia, histologického nálezu a hodnoty PSA od 4 mesiacov do 3 rokov. V prípade metastatického ochorenia (alebo lokálne

pokročilého ochorenia u pacienta v zlom výkonnostnom stave alebo významnými komorbiditami) je aplikovaná terapia LH-RH agonistom alebo antagonistom do progresie ochorenia. V tejto indikácii je kľúčové **zhodnotenie kastráčnej rezistencie**. Tá vzniká v prípade ak pri kastráčnych hodnotách testosterónu (<50 ng/ml, resp. $1,7$ nmol/l) dochádza ku biochemickej progresii (tri po sebe nasledujúce zvýšené hodnoty PSA v odberoch s intervalom minimálne 7 dní, pričom vzostup aspoň $2\times$ o 50% nadir a hladina posledného testu je nad 2ng/ml) alebo rádiologickej progresii ochorenia (výskyt dvoch alebo viac kostných ložísk alebo progresia v iných mätko-tkanivových štruktúrach). V prípade jej potvrdenia je nutná zmena liečby a nádor stráca hormonálnu senzitivitu.

5.1. Použitie LH-RH agonistov a antagonistov

V prípade karcinómu prsníka je možné použitie LH-RH analógov. Tieto molekuly vznikli substitúciou L-glycínu v pozícii 6 a modifikáciou C-konca, pričom uvedené zmeny viedli k ich zníženej enzymatickej degradácii a zvýšenej afinite k GnRH receptorom. Začiatok terapie po naviazaní na receptory adenohipofýzy sprevádza prechode 2-4 týždne trvajúca zvýšená tvorba gonádotropínu (a s tým aj folikuly-stimulujúceho hormónu- FSH a luteinizačného hormónu- LH), ktorá je nasledovaná desenzibilizáciou receptorov na princípe spätnej väzby. V druhom kroku dochádza k zníženiu produkcie FSH a LH a tým aj k útlmu steroidogenézy. V klinickej praxi sa využívajú najmä preparáty leuproleínu, goserelínu a triptoleínu. Ich použitie je indikované u pacientov s karcinómu prsníka a prostaty. V prípade karcinómu prsníka sa používajú vždy u vysoko-rizikových pacientiek v adjuvantnej terapii, v prípade liečby metastatického ochorenia u pre- a peri-menopauzálnych pacientiek aj v 1. alebo vyššej línii liečby s kombináciou s inhibítorom aromatáz, prípadne aj inhibítorom CDK 4/6. V prípade karcinómu prostaty sa používajú v neoadjuvantnej, adjuvantnej terapii, aj pri metastatickom ochorení. Ich použitie v monoterapii v prípade orgánových metastáz je dnes už zriedkavé, preferovaná je kombinácia s chemoterapiou (docetaxelom), priamym blokátorom androgénov (tzv. „ARTA“, z anglického Androgene-receptor-targeted agents), eventuálne v trojkombinácii (pri vysokej náloži ochorenia). V úvode terapie je práve kvôli flare-efektu nutné začať terapiu v kombinácii s priamym androgénnym blokátorom (napr. bicalutamid). Z nežiadúcich účinkov dominujú najmä návaly tepla, pokles libida (u mužov erektilná dysfunkcia), svalová slabosť a atrofia, významný prírastok hmotnosti, akcelerovaná osteoporóza, artériová hypertenzia, hyperglykémia / diabetes, poruchy nálady až depresie, zvýšené riziko akútneho koronárneho syndrómu.

Druhou skupinou používanou v interakcii s touto osou sú LH-RH antagonisti. V porovnaní s agonistami predstavuje výhodu ich okamžitý nástup účinku (významné najmä pri symptomatických pacientoch v metastatickom ochorení) a absencia úvodného flare-efektu (aplikácia bez nutnosti priamych androgénnych blokátorov). V klinickej praxi sa používa **degarelix**, ktorý je syntetický lineárny dekaeptid obsahujúci 7 arteficiálnych aminokyselín. Z hľadiska mechanizmu účinku spôsobuje reverzibilnú kompetitívnu inhibíciu receptorov gonadoliberínu, čo vedie k rapídному poklesu FSH aj LH u 96% pacientov v prvých dňoch po podaní. Jeho nevýhodou je nutnosť pravidelnej mesačnej aplikácie (v porovnaní s depotnými formami LH-RH agonistov aplikovaných každé 3 resp. 6 mesiacov). Rovnako tak aplikácia je sprevádzaná s vyšším počtom lokálnych reakcií (najmä bolesťivosť, opuch a začervenanie). Nežiadúce účinky a dlhodobé riziko je porovnateľné s agonistami, až na riziko významných kardiovaskulárnych príhod, ktorých je pri použití LH-RH antagonistu signifikantnej menej.

5.2. Hormonálna terapia karcinómu prsníka

V liečbe hormonálne pozitívneho karcinómu prsníka sa používa viacero liekov, či už v monoterapii, v kombinácii s LH-RH, prípadne aj s použitím CDK 4/6 inhibítorov. Najpoužívanjšie preparáty sú: selektívne modulátory estrogénového receptora (tzv. SERMs z anglického), priame antagonisty estrogénového receptora, inhibítory aromatázy a progestíny (v súčasnosti skôr využívané v terapii endometroidného karcinómu).

5.2.1. Selektívne modulátory estrogénového receptora

Najvýznamnejším zástupcom tejto podskupiny je **tamoxifen**. Ten predstavuje tzv. „prodrug“, ktorý je v pečeni metabolizovaný na 2 produkty, pričom jeden z nich je endoxifen, ktorý má 100-násobne vyššiu afinitu k estradiolovému receptoru ako pôvodná zlúčenina. Antagonistický efekt tejto molekuly pozostáva z translokácie ale aj priamej väzby na estrogénový receptor. Kľúčovými enzýmami v jeho premene na aktívny metabolit sú CYP2D6 a CYP3A4. Tento fakt je dominantný vo viacerých liekových interakciách (napr. pri liečbe antikoagulačnej terapii kumarínovými preparátmi, antidepresívami zo skupiny SSRI a iné). Význam selektívnej modulácie spočíva v mechanizme účinku. Kým v tkanive prsnej žľazy pôsobí antagonisticky na estrogénový receptor, v tkanive endometria alebo pečeni pôsobí agonisticky. Tento účinok vedie pri dlhodobom užívaní k signifikantne vyššiemu výskytu endometriálneho adenokarcinómu. Účinok na hepatocyty sa prejavuje v praxi jeho toxicitou, ktorá prebieha vo forme od mierneho poliekového poškodenia až po veľmi zriedkavé fulminantné zlyhanie pečene. V kostnom tkanive inhibuje aktivitu osteoklastov a zmierňuje osteoporózu. Z hľadiska kardiovaskulárneho systému vedie užívanie tamoxifenu k signifikantne vyššiemu výskytu

trombembolických komplikácii a cievnych mozgových príhod. Pri život-ohrozujúcom predávkovaní je v popredí neurotoxicita tremor, ataxia a hyperreflexia, rovnako ako prolongácia QT intervalu.

5.2.2. Selektívne degradátory estrogénového receptora

Najvýznamnejším preparátom tejto podskupiny je **fulvestrant**. Po naviazaní molekuly na receptor sa komplex stáva viac hydrofóbny, pričom sa stáva takto nestabilným a následne degradovaným. Na rozdiel od tamoxifenu alebo inhibítorov aromatázy je aplikovaný intramuskulárne. Metabolizovaný je pečeňou (CYP3A4), vylučovaný prakticky úplne stolicou. Z hľadiska biologickej dostupnosti na nulovú penetráciu cez hemato-encefalickú bariéru. Medzi najčastejšie nežiadúce účinky patria: nevoľnosť, lokálna reakcia v mieste vpichu (bolestivosť, opuch, erytém), slabosť a elevácia AST a ALT. V menšej miere môže spôsobiť aj vracanie, hnačky a trombembolické príhody (menej než 1% prípadov). V klinickej praxi je využívaný v 2. a vyššej línii hormonálnej terapie (po predošlej liečbe inhibítorom aromatázy), prípadne v kombinácii s inhibítormi CDK 4/6.

Problémom 2. a vyššej línii hormonálnej terapie u metastatického karcinómu prsníka (HR+, Her-2 negat.) je získaná rezistencia. Jeden z kľúčových mechanizmov jej vzniku je mutácia ligand-viažucej domény estrogénového receptora 1 (ESR1) kódujúceho receptor alfa. Prevalencia tejto mutácie sa líši v závislosti od druhu aj trvania predošlej endokrinnnej terapie, celkovo však dosahuje takmer 50% všetkých prípadov. Približne 20-40% pacientov, ktorí dostávali inhibítor aromatázy v 1. línii liečby metastatického ochorenia má pozitívnu túto mutáciu v čase progresie ochorenia, pričom v prípade ukončenej adjuvantnej terapie AI je v prípade rekurencie prítomná len u 4-5%, 1,5-7% po neoadjuvantnej terapii AI a <1% u novo-diagnostikovaných pacientov s metastatickým karcinómom prsníka bez predošlej hormonálnej terapie. Prvým liekom, ktorý signifikantným spôsobom predĺžil prežívanie pacientov s touto mutáciou bol **elacestrant**, ktorý sa viaže s vysokou afinitou na estrogénový receptor alfa, metabolizuje sa v pečeni a vylučuje sa prevažne stolicou (v menšej miere aj obličkami. Medzi najčastejšie nežiadúce účinky patria nevoľnosť, vracanie, slabosť, bolesti chrbta a elevácia AST a ALT. Aktuálne je vo fáze výskumu viacero SERD v totožnej indikácii: vepdegestrant, imlunestrant, camizestrant.

5.2.3. Inhibítory aromatázy

Inhibítory aromatázy predstavujú skupinu liečiv blokujúcu premenu estrónu (E1) na estradiol (E2). Tento enzým je exprimovaný najmä v ováriách, no vo výrazne nižšej miere bola aktivita popísaná aj v tukovom tkanive, tkanive prsnej žľazy, mozgu, pečeni a svaloch. V prípade

postmenopauzálnych pacientiek (podľa definície NCCN pacientky vo veku ≥ 60 rokov, po bilaterálnej ovariectómii alebo pacientky s absenciou menštruačného krvácania min. 12 po sebe nasledujúcich mesiacoch pri absencii hormonálnej terapie alebo chemoterapie) predstavuje teda hlavnú cestu premeny estrónu na estradiol aromatizácia v periférnom tkanive.

Inhibítory aromatázy môžu byť nesteroidné alebo steroidné. Do prvej skupiny patrí **letrozol** a **anastrozol**, ktoré sa na enzým viažu reverzibilne. Medzi najčastejšie nežiadúce účinky patria artralgie a myalgie, slabosť, bolesti hlavy a návaly tepla. Metabolizované sú pečeňou. Pri už existujúcom ochorení pečene (ev. veľkom nádorovom postihnutí) je miera nežiadúcich účinkov vyššia. Významnou komplikáciou je akcelerovaná strata kostnej hmoty so zvýšeným rizikom patologických fraktúr. Napriek uvedenému býva terapia nesteroidným inhibítormi aromatázy v praxi obvykle dobre tolerovaná a pre neznášanlivosť zo strany pacienta býva ukončená v <3% prípadoch.

Zo steroidných inhibítorov aromatázy je v praxi používaný **exemestan**. Táto podskupina sa irreverzibilne viaže na aktívne miesto aromatázy, čo vedie k jeho degradácii. Štrukturálne je exemestan odvodený od androstendiónu. V porovnaní s nesteroidnými inhibítormi aromatázy sa vyskytuje častejšie vypadávanie vlasov a hirsutizmus.

5.2.4. Progestíny

Progestíny predstavujú skupinu liekov, ktorí je v súčasnosti využívaná len **megestrol acetát**. Pôvodne boli aplikované u pacientov s metastatickým karcinómom prsníka v pokročilej línii liečby (obvykle po SERMs a AI) a karcinómu prostaty, v súčasnosti sa využíva najmä pri liečbe dobre diferencovaného metastatického endometroidného karcinómu, bez významných klinických symptómov. Megestrol acetát je progestagén, s vysokou afinitou k progesterónovému receptoru. Jeho efekt je anti-gonádotropný, nakoľko po naviazaní na receptor dochádza k jeho aktivácii a následnej spätno-väzobnej inhibícii sekrécie gonadoliberínu. Okrem toho jeho aplikácia vedie k stimulácii tvorby neuropeptidu Y, čo vedie k zvýšenému apetítu, čo sa využíva aj v rámci symptomatickej terapie na liečbu nádorovej kachexie. Okrem toho má aj anti-kortikotropný efekt. Metabolizovaný je v pečeni, vylučovaný vo väčšej časti močom, menej stolicou. Medzi najčastejšie nežiadúce účinky okrem zvýšenej chuti do jedla patria opuchy dolných končatín (pre retenciu tekutín), zvýšenie krvného tlaku, vaginálne krvácanie, nevoľnosť, ojedinele bolesti brucha a hnačky.

5.3. Terapia karcinómu prostaty- antiandrogény

Antiandrogény (ARTA – Androgene Receptor Targeted Agents) predstavujú priame kompetitívne inhibítory androgénového receptora, ktoré po naviazaní na receptor zabráňujú jeho translokácii z cytoplazmy do jadra bunky. Využívajú sa najmä v liečbe karcinómu prostaty.

Androgénová syntéza je regulovaná hypotalamo-pituitárno-gonadálnou osou, kontrolovaná negatívnou spätnou väzbou. Hypotalamus vylučuje LH-RH, ktorý stimuluje tvorbu LH adenohipofýzy, čo vedie k produkcii androgénov v testes. Taktiež v dôsledku LH-RH dochádza v adenohipofýze k tvorbe ACTH, čo stimuluje produkciu androgénov v nadobličke (dôvod pridania nízkej supresívnej dávky kortikoidov k chemoterapii pri liečbe metastatického kastrát-rezistentného karcinómu prostaty). Po naviazaní androgénu na receptor na povrchu bunky, čo vedie k disociácii HSP (heat shock proteins), následnej migrácii receptora do jadra a následnému naviazaniu na androgén-responzívne gény. Táto cesta môže byť blokovaná na úrovni LH-RH (agonistami aj antagonistami), priamou blokádou receptora (ARTA), prípadne na úrovni od tubulínu-závislej translokácii androgénového receptora do jadra (taxány).

V súčasnosti existuje viacero predstaviteľov tejto podskupiny. Používaným v praxi je **abiraterón** acetát. Po aktivácii (na abiraterón esterázou) inhibuje CYP17A1, čo vedie k blokáde 17 α -hydroxylázy (premena pregnenolónu a progesterónu na ich 17-hydroxylované produkty) a 17,20-lyázy (tvorba dehydroepiandrosterónu -DHEA a androstendiónu) exprimovaných v tkanive testes, nadobličke a prostaty. Svojou aktivitou znižuje množstvo cirkulujúcich androgénov ako DHEA, testosterón a dihydrotestosterón (DHT). Kvôli inhibícii biosyntézy glukokortikoidov musí byť aplikovaný spolu s nízkou dávkou prednizonu. Predchádza sa tým aj zvýšenej tvorbe mineralokortikoidov (častý zdroj nežiadúcich účinkov). Z hľadiska farmakokinetiky je aplikovaný perorálne. Podávanie spolu s jedlom zvyšuje jeho absorpciu a vedie k častejším nežiadúcim účinkom. V plazme sa takmer kompletne viaže na proteíny, metabolizovaný je v pečeni (CYP3A4 a SULT2A1), inaktivované metabolity sú vylučované najmä stolicou. Medzi najčastejšie nežiadúce účinky patria: nevoľnosť až vracanie, slabosť, návaly tepla, zhoršenie artériovej hypertenzie, bolesti svalov, flu-like syndróm, bolesti hlavy, retencia tekutín s tvorbou edémov. Jeho aplikácia môže viesť k výraznému zhoršeniu funkcie pečene a zvyšuje riziko patologických zlomenín.

Ďalším používaným je **enzalutamid**. Tento liek je nesteoridný anti-androgén 2. generácie a funguje ako antagonist androgénového receptora. V porovnaní s prvou generáciou (flutamid, bicalutamid) bráni translokácii androgénového receptora do jadra, rovnako ako jeho väzbe

s koaktivačnými proteínmi (a tým znemožňuje väzbu s DNA). Po perorálnej aplikácii sa metabolizuje prevažne v pečeni (CYP2C8, CYP3A4), eliminuje sa najmä obličkami. Dobre prechádza hematoencefalickou bariérou. Medzi najčastejšie nežiadúce účinky patria: gynekomastia, slabosť, hnačka, svrbenie kože, návaly tepla, bolesti hlavy, psychiatrické poruchy (od miernej kognitívnej dysfunkcie, anxiety, až po halucinácie). Ojedinele sa môžu prejaviť záchvaty spôsobené inhibíciou GABA receptoru v mozgu (dobré odpovedajúce na benzodiazepíny). Zriedkavo sa môže vyskytnúť aj syndróm posteriórnej reverzibilnej encefalopatie. V súčasnosti existujú aj ďalšie ARTY- **apalutamid**, **darolutamid**. Oba preparáty majú podobný mechanizmus účinku aj indikáciu ako enzalutamid, líšia sa len nižším výskytom neurologickej toxicity.

5.4. Somatostatinové analógy

Somatostatín je cyklický peptidový hormón, ktorý svojou aktivitou reguluje a znižuje sekréciu gastrínu, inzulínu, glukagónu, cholecystokinínu, vazoaktívneho intestinálneho peptidu a sekretínu, reguluje aciditu žalúdka, znižuje sekréciu pankreatickej amylázy, má anti-proliferačný a protizápalový účinok. Mechanizmus účinku je sprostredkovaný cestou 5 opísaných somatostatínových receptorov, po ktorých navedenie dochádza najmä k inhibícii exocytózy najčastejšie alteráciou druhých poslov v dráhe (napr. cAMP) alebo aktivovaním iónových kanálov, ktoré modulujú hodnoty intracelulárneho kalcia. Pre potreby klinickej onkológie sú kľúčové receptory SSTR 2 a SSTR 5.

Somatostatinové analógy sa využívajú v liečbe neuroendokrinných tumorov (NET). Prvou indikáciou na ich použitie je terapia symptómov základného ochorenia. Asi u 20% pacientov je v čase stanovenia diagnózy prítomný aj **karcinoidový syndróm** charakterizovaný prítomnosťou vodnatých hnačiek, erytému (tzv. „hot-flushing“), zriedkavejšie bronchokonstrikcia. Okrem týchto príznakov vedie k štrukturálnej zmene srdca- endokardiálnej fibróze. Z patofyziologického hľadiska je to lokalizovaná fibrotická reakcia najmä v okolí trikuspidálnej, pulmonálnej chlopne, pravej komory, ale môže zasahovať až do vena cava, artéria pulmonalis prípadne koronárneho sínu. Klinicky sa prezentuje najčastejšie ako pravostranné srdcové zlyhávanie, prípadne ako uvedeným syndróm v dôsledku závažnej chlopňovej chyby pravého srdca. Okrem klasického existuje aj forma tzv. **atypického karcinoidového syndrómu**. Ten vzniká vyplavením iných mediátorov (najčastejšie histamín, bradykinín, substancia P, prostaglandínov a pod.). Trvanie tohto syndrómu je obvykle kratšie (minúty až hodiny), bronchokonstrikcia býva výrazne častejšie v porovnaní s typickou formou.

Okrem uvedených existuje niekoľko ďalších syndrómov v závislosti od lokalizácie primárneho dobre diferencovaného tumoru NET – tabuľka 8.

GEP NET	Klinický prejav
Gastrinóm	Zollinger-Ellisonov syndróm
VIP-óm	Verner-Morrisov syndróm (WDHA- watery diarrhoea, hypokaliemia, achlorhydria)
Inzulínóm	Protrahovaná hypoglykémia
Glukagonóm	Syndróm hyperglykémie a nekrolytického migrujúceho erytému

Tabuľka 8 Formy syndrómov asociovaných s NET gastrointestinálneho traktu

V niektorých situáciách môžu klinické prejavy vyústiť až do **karcinoidnej krízy**. Tá je výsledkom nadmerného vyplavenia biogénnych substancií (najmä serotonín, histamín, kalikreín, histamín), najčastejšie ako reakcia na stresový podnet (napr. operácia alebo rádioterapia, intravenózna aplikácia adrenergnych agonistov alebo inhibítorov monoaminoxidázy). Najčastejší výskyt je opísaný najmä u tzv. „foregut tumorov“ (NET pľúc, týmu, žalúdka a pankreas). Prejavuje sa začervenaním kože (často takmer celého povrchu tela), hypotenziou, bronchospazmom, srdcovými arytmiami, profúznymi hnačkami s následným vnútorným rozvratom vnútorného prostredia (hypokaliémia, metabolická acidóza).

V liečbe príznakov aj samotného nádorového ochorenia (antiproliferačný účinok) sa uplatňujú analógy somatostatínu. Pred začatím terapie je nutné vyšetrenie PET/CT pomocou 68Gárium-DOTA-peptidu (pre potvrdenie zvýšenej expresie). Prvým používaným liekom je oktreotid – oktapeptid podobný somatostatínu. Metabolizovaný je pečeňou, vylučovaný pečeňou a obličkami. Z nežiadúcich účinkov bývajú najčastejšie nevoľnosť, obštipácia, bolesti hlavy, nafúknuté brucho, zvyšuje tvorbu žlčkových kameňov a pre zníženú tvorbu inzulínu vedie obvykle k hyperglykémii. Zriedkavo môže byť jeho aplikácia spájaná s bradykardiou, hypertenziou pruritom, hyperbilirubinémiou alebo viesť k hypotyreóze. Ďalším somatostatínovým analógom používaným v praxi je **lanreotid**. Metabolizovaný je pečeňou takmer v celom rozsahu vylučovaný žľazou. Nežiadúce účinky sú porovnateľné s oktreotidom, pričom nevoľnosť, vracanie a kardiálne nežiadúce účinky sú častejšie, hypertenzia a bolesti hlavy výrazne zriedkavejšie.

Použitá literatura

Andreu Y, Soto-Rubio A, Ramos-Campos M, Escriche-Saura A, Martínez M, Gavilá J. Impact of hormone therapy side effects on health-related quality of life, distress, and well-being of breast cancer survivors. *Scientific Reports*. 2022;12(1).

Bardasi C, Benatti S, Luppi G, Garajová I, Piacentini F, Dominici M, et al. Carcinoid Crisis: A Misunderstood and Unrecognized Oncological Emergency. *Cancers*. 2022;14(3):662.

Bardia A, Cortés J, Bidard FC, Neven P, Garcia-Sáenz J, Aftimos P, et al. Elacestrant in ER+, HER2– Metastatic Breast Cancer with iESR1/i-Mutated Tumors: Subgroup Analyses from the Phase III EMERALD Trial by Prior Duration of Endocrine Therapy plus CDK4/6 Inhibitor and in Clinical Subgroups. *Clinical Cancer Research*. 2024;30(19):4299-4309.

Berruti A, Bracarda S, Caffo O, Cortesi E, D'Angelillo R, Del Re M, et al. NmCRPC, a look in the continuous care of prostate cancer patients: state of art and future perspectives. *Cancer Treatment Reviews*. 2023;115:102525.

Brett JO, Spring LM, Bardia A, Wander SA. ESR1 mutation as an emerging clinical biomarker in metastatic hormone receptor-positive breast cancer. *Breast Cancer Research*. 2021;23(1).

Burguin A, Diorio C, Durocher F. Breast Cancer Treatments: Updates and New Challenges. *Journal of Personalized Medicine*. 2021;11(8):808.

Caffo O, Maines F, Kinspergher S, Veccia A, Messina C. To treat or not to treat: is it acceptable to avoid active therapies in advanced prostate cancer today? *Expert Review of Anticancer Therapy*. 2020;21(4):389-400.

Clinton TN, Woldu SL, Raj GV. Degarelix versus luteinizing hormone-releasing hormone agonists for the treatment of prostate cancer. *Expert Opinion on Pharmacotherapy*. 2017;18(8):825-832.

Del Rivero J, Perez K, Kennedy EB, Mittra ES, Vijayvergia N, Arshad J, et al. Systemic Therapy for Tumor Control in Metastatic Well-Differentiated Gastroenteropancreatic Neuroendocrine Tumors: ASCO Guideline. *Journal of Clinical Oncology*. 2023;41(32):5049-5067.

Fox DJ. Carcinoid heart disease: presentation, diagnosis, and management. *Heart*. 2004;90(10):1224-1228.

Marchetti A, Tassinari E, Rosellini M, Rizzo A, Massari F, Mollica V. Prostate cancer and novel pharmacological treatment options—what's new for 2022? *Expert Review of Clinical Pharmacology*. 2023;16(3):231-244.

Murčić J. Role of Androgen Receptor-Targeted Agents in Localized Prostate Cancer. *Acta Clinica Croatica*. 2022;.

Nabieva N, Fasching P. Endocrine Treatment for Breast Cancer Patients Revisited—History, Standard of Care, and Possibilities of Improvement. *Cancers*. 2021;13(22):5643.

Pavel M, Öberg K, Falconi M, Krenning EP, Sundin A, Perren A, et al. Gastroenteropancreatic neuroendocrine neoplasms: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Annals of Oncology*. 2020;31(7):844-860.

Puhalla S, Bhattacharya S, Davidson NE. Hormonal therapy in breast cancer: A model disease for the personalization of cancer care. *Molecular Oncology*. 2012;6(2):222-236.

Saatci O, Huynh-Dam KT, Sahin O. Endocrine resistance in breast cancer: from molecular mechanisms to therapeutic strategies. *Journal of Molecular Medicine*. 2021;99(12):1691-1710.

Saif MW, Parikh R, Ray D, Kaye JA, Kurosky SK, Thomas K, et al. Medical record review of transition to lanreotide following octreotide for neuroendocrine tumors. *Journal of Gastrointestinal Oncology*. 2019;10(4):674-687.

Vitale G, Dicitore A, Sciammarella C, Di Molfetta S, Rubino M, Faggiano A, et al. Pasireotide in the treatment of neuroendocrine tumors: a review of the literature. *Endocrine-Related Cancer*. 2018;25(6):R351-R364.

Wang Y, Minden A. Current Molecular Combination Therapies Used for the Treatment of Breast Cancer. *International Journal of Molecular Sciences*. 2022;23(19):11046.

Wang J, Wu SG. Breast Cancer: An Overview of Current Therapeutic Strategies, Challenge, and Perspectives. *Breast Cancer: Targets and Therapy*. 2023;15:721-730.

Wong YNS, Ferraldeschi R, Attard G, de Bono J. Evolution of androgen receptor targeted therapy for advanced prostate cancer. *Nature Reviews Clinical Oncology*. 2014;11(6):365-376.

Yalcin S, Keskin. A review of the use of somatostatin analogs in oncology. *OncoTargets and Therapy*. 2013;:471.

6. Biologická liečba

Biologická liečba, alebo tiež tzv. „cielená terapia“, predstavuje efektívny a inovatívny spôsob terapie nádorových ochorení. Jej podstatou je interakcia priamo s aktivovanou dráhou pre delenie, ktorá vedie k vzniku nádorového ochorenia, novotvorbe ciev v nádorom tkanive, prípadne sa zúčastňuje na oprave DNA. Z farmakologického hľadiska existujú tri skupiny molekúl: monoklonálne protilátky, tyrozínkinázové inhibítory a nové formy konjugátov (tzv. „ADC- antibody-drug conjugate“) pozostávajúce z protilátky a cytotoxického lieku.

Monoklonálne protilátky (MAB) predstavujú najstaršiu formu cielenej terapie. Od začatia vedenia prvej monoklonálnej protilátky – rituximabu do klinickej praxe v roku 1997 bolo v predklinickej fáze skúšaných viac než 1 000 terapeutických molekúl, z ktorých približne 15 % bolo aj uvedených do klinickej skúšobnej praxe. Z chemického hľadiska sú to obrovské glykoproteíny patriace do skupiny imunoglobulínov. Ich základná štruktúra pozostáva z dvoch ťažkých a dvoch ľahkých reťazcov usporiadaných do tvaru písmena Y. Tieto formy reťazcov sa líšia počtom aminokyselín, molekulovou hmotnosťou. Reťazce sú navzájom pospájané disulfidickými mostíkmi. Protilátky obsahujú dva antigén-viažuce fragmenty (fragment antigen-binding- Fab), ktorý sú zodpovedné za rozpoznanie antigénu a jeden konštantný fragment (Fc). Ten je zodpovedný za naviazanie protilátky na efektorový mechanizmus imunitného systému (väzbou na Fc receptor). Podľa typu ťažkého reťazca sú všetky protilátky delené do piatich tried: IgA, IgG, IgM, IgD a IgG, pričom posledná skupina je delená na podskupiny podľa Fc regiónu na IgG1 až IgG4. Monoklonálna protilátka reprezentuje klonálnu verziu určitého protilátkového izotypu, ktorý viaže jeden unikátny epitop. V klinickej onkológii sa využívajú protilátky triedy IgG.

Existuje viacero možností, ktorými protilátky napomáhajú k usmrčovaniu nádorových buniek. Prvým z nich **protilátkovo-závislá bunková toxicita**. V momente naviazania protilátky na antigén nádorovej bunky dochádza k spojeniu s Fc receptom na povrchu imunitnej efektorovej bunky. Existuje viacero identifikovaných skupín týchto receptorov

charakteristických pre cieľové populácie buniek imunitného systému. Napríklad ľudské neutrofile napr. exprimujú FcγRI (CD64), FcγRII (CD32) a B (v lipidoch ukotvenú) izoformu of FcγRIII (CD16). NK bunky exprimujú iba A (transmembránovú izoformu) receptora CD16.

Druhým spôsobom je **komplement-dependentná cytotoxicita**. V aktivácii komplementu sú najúčinnšie protilátky typu IgM, tie však nie sú vhodné na použitie v klinickej onkológii nakoľko nie sú schopné dostatočnej extravazácie v organizme. Z triedy IgG sú najúčinnšie IgG1 a IgG3. Tie aktivujú komplement tzv. „klasickou cestou“. V tejto dráhe formácia komplexu antigén-protilátka vedie k odmaskovaniu viacerých miest viažucich C1q. V tomto momente sa zvyšuje afinita C1q ku IgG, aktivuje sa kaskáda, ktorá vedie k uvoľneniu C3 a C5a (chemotaktické a aktivačné agensy pre efektorové bunky). Výsledkom je aj formácia membrány-atakujúceho komplexu, ktorý tvorí v bunkovej membráne póry umožňujúce voľný influx vody do bunky.

Ďalším mechanizmom účinku monoklonálnych protilátok sú **zmeny v signálnej transdukcii**. Viaceré z cieľových tumor-asociovaných rastových faktorov, ktoré sú v nádorovej bunke vo výrazne vyššej expresii. Ich aktivácia vedie k bunkovému deleniu a ich zvýšená expresia môže byť dôsledkom zníženej senzitivity na chemoterapeutickú liečbu. Priamou bloádou týchto receptorov, bez následného spustenia delenia, teda dochádza k normalizácii bunkového cyklu, prípadne aj k zvýšeniu citlivosti na chemoterapiu.

Prvé monoklonálne protilátky, ktoré boli skúšané v predklinických a klinických skúšaníach (murínové), boli myšacie. Ich nedostatok bol ale rýchly klírens a veľmi vysoké riziko akútnych, obvykle život ohrozujúcich alergických reakcií (anafylaktický šok). Pre možné použitie v klinickej praxi muselo teda dôjsť k vzostupu ľudskej časti látky. **Chimérické monoklonálne protilátky** pozostávajú z humánnej časti (konštantné regióny), pričom oblasť viažuca antigén zostáva myšacia. Ich aplikácia je spájaná so signifikantne vyšším rizikom alergických reakcií a vyžaduje si výraznú profylaxiu (štandardne pri 1. podaní kortikoterapia 24 hod, antihistaminíka H1-H3, paracetamol ako inhibítor cyklooxygenázy). Ich názvy majú koncovku -ximab (napr. cetuximab). **Humanizované monoklonálne protilátky** predstavujú ďalší krok vo vývoji. Väčšinu ich molekuly tvorí ľudská sekvencia, pričom myšacia je rezervovaná na malú časť komplemetaritu-determinovaného regiónu. Ich názvy končia -zumab (napr. bevacizumab). Riziko nežiadúcich účinkov je výrazne nižšie v porovnaní s chimerickými, závažné alergické reakcie vedúce k anafylaktickému šoku sú zriedkavé. V rámci premedikácie je možná aplikácia kortikoidu a H1 antihistaminíka pred prvým podaním. Treťou skupinou sú **plne ľudské monoklonálne protilátky**. Tieto sú v celom rozsahu tvorené štruktúrami ľudskej

protilátky (konštantne aj celé variabilné regióny). Ich názvy končia koncovkou -umab (napr. panitumumab). Riziko život-ohrozujúcej alergickej reakcie je nulové, ani pri prvom podaní si rutínne nevyžadujú antialergickú prípravu. Monoklonálne protilátky sú v onkológii aplikované intravenózne alebo subkutánne. Spektrum nežiadúcich účinkov závisí najmä od dráhy, ktorá je inhibovaná.

Druhou skupinou látok sú **tyrozínkinázové inhibítory**. Receptorové tyrozínkinázy sú kľúčové regulátory mnohých procesov v bunke (metabolizmus, delenie bunky, regulácia signálnych molekúl exprimovaných extracelulárne a pod.). V ľudskom tele je v súčasnosti známych približne 20 rôznych podskupín zapojených do týchto procesov. Napriek rozdielnej funkcii majú podobnú molekulárnu štruktúru. Prvou časťou je extracelulárna doména (ligand-viažuci receptor) a jeden transmembránový helix. Cytoplazmatický región pozostáva z proteínov tyrozínkináz, karboxy-C-konca a juxtamembránových regulátorových regiónov. Extracelulárnou aktiváciou receptora (naviazaním ligandu) dochádza k stabilizácii monomérnych (resp. oligomérnych) receptorov, k dimerizácii (môže byť homológna aj heterológna), čo aktivuje intracelulárnu tyrozínkinázu. Ďalším krokom je už aktivita samotných tyrozínkináz, ktoré sa kaskádovito aktivujú (najmä fosforyláciou) až dochádza k ovplyvneniu procesov v jadre bunky (deleniu). Tyrozínkinázové inhibítory sú teda malé molekuly, ktoré intracelulárne zabráňujú prenosu signálu z vonkajšieho prostredia. Okrem toho interagujú taktiež s proteínmi, ktoré vznikajú v dôsledku nadmernej aktivácie génu (teda blokujú efektorový mechanizmus mutácie, ktorá vedie k vzniku nádorového rastu). Tyrozínkinázové inhibítory môžu účinkovať rôznymi mechanizmami: kompetenčná inhibícia s ATP, fosforylujúcou zložkou, substrátom (prípadne obomi) alebo väzbou na tyrozínkinázu mimo aktívneho miesta -alosterický mechanizmus (naviazanie vedie k zmene konformácie, čo narúša aktivitu enzýmu). Aplikované sú vždy perorálne. Nežiadúce účinky, miera účinnosti závisí od dráhy, s ktorou interagujú. V súčasnosti sú často kombinované aj s chemoterapiou, imunoterapiou alebo hormonálnou terapiou.

Samostatnú skupinu predstavujú **PARP inhibítory**, teda inhibítory poly-ADP-ribózapolymerázy. Tento enzým obsahuje 4 domény: DNA viažucu doménu (pozostávajúcej z dvoch tzv. zinkových prstov), kaspázou-štiepená doména, auto-modifikačná doména a katalitická doména. Úlohou tohto enzýmu je asistencia pri oprave 1-vláknových DNA zlomov. Pomocou zinkových prstov sa viaže na N-terminálny koniec zlomu, napomáha k interakcii s XRCC1, Dna ligázou III a DNA-polymerázou v oprave (base excision repair). PARP inhibítory sú molekuly blokujúce túto aktivitu (konkrétne naviazanie na DNA reťazec

a katalitickú podjednotku), čo vedie zvýšeniu počtu zlomov v DNA a následnej smrti bunky. Aplikované sú v perorálnej podobe.

Najväčší význam majú PARP inhibítory v liečbe BRCA mutovaných nádorov. BRCA pozostáva z dvoch génov: BRCA 1 (nachádzajúci sa na dlhom ramene 17. chromozómu, pozostávajúci z 24 exónov) a BRCA 2 (lokalizovaný na dlhom ramene 13. chromozómu, pozostávajúci z 27 exónov). Nositelia patologických mutácií týchto génov majú výrazne vyšší výskyt karcinómu ovária, prsníka, pankreasu a prostaty.

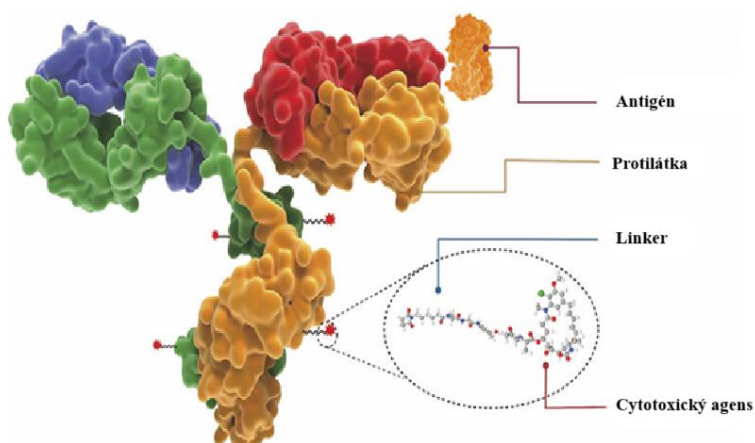
V mechanizme účinku je najdôležitejší enzým PARP1, ktorý je zodpovedný za opravu 85-90% všetkých jednovláknových zlomov a reguluje aj funkciu viacerých proteínov zodpovedných za opravu dvojitých zlomov dráhou homológnej rekombinácie. V druhom spomenutom prípade proteínkinázy ATM, ATR a DNA-PKcs fosforylujú viacero proteínov vrátane histónu H2AX, ktorý je na tieto zlomy vysoko senzitívny (využíva sa aj ako diagnostický marker dvojitých zlomov-DSB). V oprave sa zúčastňuje ATM kináza a MRN komplex, pozostávajúci z proteínov nutných k signalizácii, stabilizácii a oprave DSB. BRCA 1 sa v tomto prípade viaže aj na miesto dvojitých zlomov, interaguje s MRN komplex aj BRCA 2 (cestou premošťujúceho proteínu PALB2) počas influxu RAD51 (zodpovedný za rozpoznanie nepoškodenej DNA a tvorby nového reťazca na základe templátu). RAD51 je na miesto chybné DNA „dopravený“ za pomoci BRCA2. PARP1 v tomto procese reštartuje replikáciu, prináša MRN komponenty do miesta replikácie a moduluje schopnosť BRCA1 viazať sa na DNA.

PARP inhibítory zohrávajú úlohu v blokade kľúčového enzýmu v oprave DNA. V procese majú nezastupiteľnú úlohu aj BRCA proteíny, preto v prípade patologickej mutácie (vedúcej k ich inaktivácii) dochádza k kumulácii zlomov a syntetickej letalite bunky. Efekt PARP inhibítorov bol ale pozorovaný aj u BRCA WT (Wild-Type, teda nemutovaných) pacientiek. V druhom kroku bol zavedený pojem tzv. BRCAness“, teda súbor génov, ktoré vedú k deficiencii homológnej rekombinácie (HRD). Sú to gény proteínov zúčastňujúce sa priamo v procese homológnej rekombinácie (RAD51, RAD54, DSS1, and RPA1), signalizujúce DNA poškodenie (ATR, ATM, CHK1, CHK2, and NBS1), alebo gény súvisiace s Fanconiho anémiou (FANCD2, FANCA, and FANCC). V súčasnosti je teda HRD považovaný za prediktívny faktor senzitivity na PAR inhibítory rovnako ako mutácia BRCA 1,2.

Ďalšou skupinou štrukturálne podobnou s TKI sú **inhibítory cyklín-dependentnej kinázy (CDK 4/6 inhibítory)**. Pre pochopenie mechanizmu účinku je nutné uviesť celú úvodnú fázu bunkového delenia. V bunkovom cykle je kľúčové načasovanie prechod z S fázy do mitózy.

Jeden z hlavných regulátorov je retinoblastový proteín (Rb proteín), ktorý sekvestruje E2F transkripčné faktory, čím bráni bunke k predčasnému vstupu do delenia. V tzv. „kanonickej ceste“ je mitotická stimulácia iniciovaná exprexiou cyklínu D, ktorý sa viaže a aktivuje cyklín-dependentné kinázy 4/6, formujúc s nimi aktívny komplex. Aktivované CDK4/6 fosforylujú retinoblastový proteín, čo vedie k uvoľneniu E2F transkripčných faktorov, pričom tzv. „pocket“ proteíny odvodené od retinoblastového: Rb1 (p107) a Rb2 (p130), ktoré za normálnych okolností udržiavajú represorové komplexy chromatinu, slúžia pre CDK4/6 ako substrát. Uvoľnenie E2F spúšťa transkripciu génov CDK2 aktivátorov (cyklínu E a A), pričom CDK2 ďalej pokračuje v fosforylácii Rb proteínu. Okrem toho E2F reguluje aj expresiu génov zahrnutých v biosyntéze nukleotidov (ako napr. DHFR, RRM1 a RRM2) a progresii mitózy (PLK1, BUB1, MAD217 a iných). CDK4/6 inhibítory teda blokujú aktivitu týchto enzýmov, čo vedie k zastaveniu bunkového cyklu v G1 fáze a indukuje celulórnú senescenciu. U pacientov s HR+/HER-2 negat. karcinómom prsníka nie je problém s retinoblastovým proteínom (či už množstvom alebo funkciou). Aktivácia CDK4/6 prebieha v tomto prípade priamo cestou stimulácie estrogénového receptora. Aktuálne sú v klinickej praxi používané 3 inhibítory CDK4/6: **palbociklib, ribociklib a abemaciklib**. Aplikované sú perorálne spolu s hormonálnou terapiou. Všetky uvedené je možné použiť v liečbe metastatického karcinómu prsníka, v prípade adjuvantnej terapie je možné pridanie abemaciklibu alebo ribociklibu. Spektrum potenciálnych nežiadúcich účinkov je podobné, ale jednotlivé preparáty sa líšia najmä v zastúpení (tento fakt je vysvetlený rôznou afinitou k cyklín-dependentným kinázam). Palbociklib a ribociklib vykazujú o niečo vyššie riziko hematologickej toxicity (najmä neutropénie). Ribociklib je okrem spájaný s vyšším výskytom hepatálnej toxicity, pneumonitídy a prolongácie Qtc intervalu. Pre abemaciklib je typická najmä gastrointestinálna toxicita (dominujú hnačky, obvykle menšieho stupňa). Závažná toxicita pri ich aplikácii je všeobecne vyššia u pacientov s prítomnosťou vzdialených metastáz. Rovnako tak býva vyšší výskyt nežiadúcich účinkov u postmenopauzálnych pacientiek.

Najnovšiu formu biologickej liečby reprezentujú **konjugáty protilátky s cytotoxickým liekom**. Tieto zlúčeniny pozostávajú z troch častí: protilátky, spájacej časti (tzv. „linker“) a cytotoxického lieku (tzv. „payload“) – obrázok 3.



Obrázok 3 Popis molekuly ADC

Protílátka obsiahnutá v ADC determinuje antigén, proti ktorému bude liečivo účinkovať. Je kľúčová pre endocytózu, teda pre prvý krok v aktivite týchto molekúl. Pri tvorbe ADC sa využívajú imunoglobulíny IgG. Najpreferovanejší je IgG1, nakoľko aj v sére má najvyššiu efektivitu. IgG3 býva použité zriedka, nakoľko má vysoký klírens a jeho polčas rozpadu predstavuje 7 dní (v prípade zvyšných podtypov je polčas približne 21 dní). IgG2 má tendenciu k agregácii a formovaniu dimérov, čo by viedlo k zníženiu koncentrácie ADC. IgG4 je z farmakologického pohľadu veľmi nestabilná protílátka, u ktorej dochádza k častej zmene časti Fab, čo výrazne znižuje efektivitu tejto podtypu.

Linker predstavuje časť spájajúcu protílátku s cytotoxickým liekom. Ich štiepiteľnosť tvorí jeden zo základov dostupnosti liečiva v nádorovom tkanive. Existujú dva typy štiepiteľných linkerov: chemicky-štiepiteľný linker (hydrazónová väzba alebo disulfidová väzba) alebo enzymaticky-štiepiteľný linker (glukuronidová väzba alebo peptidová väzba).

Hydrazón je pH-senzitívny linker, rozpúšťa sa v kyslom prostredí. V cirkulácii je stabilný a rozpúšťa sa (a tým uvoľňuje cytostatikum) v lyzozóme (pri pH=4,8) a endozóme (pH do 6,2). Jeho hlavným nedostatkom je, že minoritná časť sa rozpúšťa aj v krvnej plazme, čo môže viesť k zníženiu efektivity v periférnom tkanive. Tento linker je aj preto používaný v liekoch určených pre hematologické malignity (gemtuzumab- a inotuzumabozogamycín). Disulfidový linker je senzitívny na redukujúci glutatión. (GSH). Ten zohráva kľúčovú úlohu okrem iného aj v bunkovej proliferácii a v nádorovom tkanive je jeho intracelulárna koncentrácia signifikantne vyššia v porovnaní s normálnou bunkou. V krvi je pomerne stabilný. Peptidový linker je senzitívny na lyzozomálne proteázy. Tie bývajú v nádorovom tkanive viac exprimované (napr. katepsín B), čo vedie ku kompletnému rozpusteniu linkeru po endocytóze. V krvi predstavuje stabilný komponent, nakoľko v riečisku existuje pomerne vysoká aktivita proteázových

inhibítorov. Jeho použitím sa signifikantne znížili nežiadúce účinky (väčšina liekov zo skupiny ADC používa tento linker). Posledným možným β -glukuronidový linker. V bunke je rozrušený β -glukuronidázou, ktorej koncentrácie sú taktiež signifikantne vyššie v nádorovom tkanive.

Existujú aj ADC, ktoré používajú neštiepiteľný linker (tioéter). Ten je inertný z hľadiska chemického a enzymaticky nerozložiteľný. Jeho veľkou výhodou je menej častý výskyt necielenej toxicity a vysoká plazmatická stabilita. V tomto prípade je uvoľnenie cytotoxického lieku závislé od enzymatickej hydrolýzy protilátkového komponentu konjugátu proteázou, pričom uvoľňovaný je celý komplex linker-payload. Nevýhodou je, že iba málo molekúl, ktoré dobre tolerujú chemickú modifikáciu, je možné naviazať na uvedený linker (napr. adotrastuzumab-emtansine).

Poslednou časťou molekuly je tzv. „payload“, teda samotná cytotoxická látka. V ľudskom organizme, vzhľadom na farmakokinetiku, iba 2% celej podanej ADC látky dosiahne cieľové tkanivo. Práve preto musí byť cytotoxický agens veľmi efektívny. Okrem toho musí zostať za fyziologických podmienok stabilný a schopný zostať naviazaný na protilátku počas celého životného cyklu. Druh použitého cytostatika determinuje v značnej miere aj toxicitu celého ADC. Existuje viacero skupín. Prvou sú mitotické jedy: monometyl auristatín E (MMAE), monometyl auristatín F (MMAF) a mertansín.

Monometyl auristatín E je najčastejšie používaný. Metabolizovaný je pečeňou, vylučovaný obličkami aj stolicou. Medzi najčastejšie nežiadúce účinky patria nevoľnosť a vracanie, alopecia, hnačky, svrbenie pokožky. Charakteristikou je neurotoxicita (charakter periférnej neuropatie) a očná toxicita (od suchosti, konjunktivitídy, po zmeny na rohovke).

Govitecan predstavuje označenie pre payload SN38 (aktívny metabolit irinotékanu, inhibítora topoizomerázy 1). Toxicita je kvôli tomu totožná s irinotékanom, no oproti prekursoru sa po aplikácii vyskytuje vyšší výskyt hnačiek a útlmu kostnej drene. Deruxtékan je rovnako inhibítor topoizomeráza 1 (derivát exatékanu). Pri jeho aplikácii dominuje gastrointestinálna toxicita (vracanie), alopecia a útlm kostnej drene. Závažným nežiadúcim účinkom je aj pneumonitída.

N-acetyl- γ -kalicheamicín je cytotoxické antibiotikum odvodené produkované *Micromonospora echinospora*. Mechanizmus účinku je podobný antracyklínom. Najčastejšie nežiadúce účinky predstavuje útlm kostnej drene, gastrointestinálna toxicita (nauzea, hnačky), hyperglykémia a hepatotoxicita.

Prehľad liekov zo skupiny konjugátov, ktorý je používaný v súčasnej klinickej praxi je prezentovaný v tabuľke 9.

Názov lieku	Cieľ protilátky	Použitý payload	Využitie v praxi
Trastuzumab - emtansin	Her-2	DM1	Karcinóm prsníka, Her-2 pozit.
Trastuzumab-deruxtecan	Her-2	Deruxtecan	Karcinóm prsníka (karcinóm žalúdka, iné primárne origo) Her-2 pozit.
Sacituzumab-govitecan	Trop-2	SN38	Karcinóm prsníka, triplne-negatívny
Enfortumab-vedotin	Nektín-4	MMAE	Karcinóm močového mechúra
Mirvetuximab-soravtansín	FR α (folátový receptor)	Soravtansín	Karcinóm ovária a tuby
Tisotumab-vedotin	TF-tkanivový faktor	MMAE	Karcinóm krčka maternice
Gemtuzumab-ozogamycín	CD33	N-acetyl- γ -kalicheamicín	Akútna myeloidná leukémia
Brentuximab Vedotin	CD30	MMAE	Hodgkinov lymfóm, PTCL
Inotuzumab ozogamycín	CD22	N-acetyl- γ -kalicheamicín	B-prekurzorová ALL
Moxetumomab psudotox	CD22	N-acetyl- γ -kalicheamicín	Hairy-cell leukémia
Polatuzumab vedotin	CD79B	MMAE	DLBCL
Benlatamab mafodotin	Mc	MMAF	Mnohopočetný myelóm
Loncastuximab tesirín	CD19	PBD dimér	DLBCL

Tabuľka 9 Prehľad najčastejšie používaných ADC v klinickej praxi

6.1. Regulácia angiogenézy a dráhy pre vaskulárny endoteliálny rastový faktor

Neoangiogenéza predstavuje jeden z kľúčových faktorov pre rast nádorového tkaniva. Predstavuje komplexný proces vybalancovaný množstvom stimulačných peptidov (najmä vaskulárny-endoteliálny rastový faktor VEGF, fibroblastický rastový faktor FGF, interleukín 4, 8 a pod.) a endogénnych inhibičných faktorov (trombospondín, angiostatin, endostatin).

Nádorové tkanivo má vlastný špecifický metabolizmus, ktorý opisujeme ako Warburgerov efekt. Podstatou je, že preferencia glykolýzy v nádorovom tkanive nie je ovplyvnená dostupnosťou (teda parciálnym tlakom) kyslíka. Výsledkom je možná preferencia oxidatívnej fosforylácie za tvorby laktátu (teda anaerobná glykolýza) aj v prípade dostatočnej oxygenácie tkaniva. Nádorové tkanivo úvodne proliferuje avaskulárne (do maximálnej hrúbky tkaniva 1-2 mm). Následne sa hypoxia stáva hlavným spúšťačom neoangiogenézy. Deje sa tak v dôsledku aktivácia hypoxiou-indukovaného faktora 1 (HIF-1), ktorý reguluje angiogenézu, erytropoézu, anaerobný metabolizmus glukózy. Zložený je z dvoch podjednotiek: α a β , pričom prvá z nich podlieha za normoxémie degradácii komplexom, ktorého súčasťou je VHL proteín (Von Hippel-Lindau, tumor-supresor). V prípade hypoxie nedochádza k deštrukcii HIF-1, ale naopak k jeho translokácii do jadra bunky, čo vedie k zvýšenej transkripcii génov pre erytropoetín, VEGF, zvýšenie využitia glukózy (expresia GLUT-1 transportéru a pyruvátkinázy) a epiteliálno-mezenchymálnej tranzícií. VEGF α následne stimuluje cestou VEGFR endotelu za tvorby pohyblivých endoteliálnych buniek proliferujúcich z kapilár (tzv. „tip cells“) schopných prenikaniu a proliferácie proti gradientu VEGF α a tým tvorbe nových kapilár do nádorového ložiska.

Existujú 3 izoformy receptora pre VEGF, pričom kľúčová z hľadiska nádorovej proliferácie je VEGFR-2. Po naviazaní ligandu dochádza k aktivácii signálneho downstreamu (konkrétne Ras/Raf proteínkinázová dráha a PIK3-Akt dráha).

V klinickej praxi existuje viacero možností blokády tejto dráhy. Prvou je interakcia priamo s VEGF pomocou protilátky **bevacizumab**. Tá predstavuje rekombinovanú humanizovanú IgG1 protilátku. Druhou je protilátka proti VEGFR-2 **ramucrimuab**, plne ľudská IgG1 protilátka. Treťou je **aflibercept**, rekombinovaný fúzny proteín pozostávajúci s VEGF-viažucích miest VEGFR 1 a VEGFR 2, ktoré sú spojené s Fc lokusom IgG1 imunoglobulínu. Práve preto pôsobí ako tzv. „VEGF pasca“ („VEGF trap“). Okrem VEGF α inhibuje aj PGF (placentárny rastový faktor). Všetky protilátky majú podobný mechanizmus účinku, metabolizmus aj nežiadúce účinky. V liečbe onkologických ochorení sa aplikujú intravenózne. Medzi najčastejšie nežiadúce účinky patrí artériová hypertenzia, bolesti brucha, bolesti hlavy,

epistaxa a gastrointestinálne krvácanie. Medzi najväžnejšie patria perforácia gastrointestinálneho traktu, resp. život-ohrozujúce krvácanie z tejto lokality, zvýšené riziko trombembolických komplikácií, cievnych mozgových príhod (ischemických aj hemoragických), nefrotický syndróm. Často môže dôjsť aj k tvorbe fistúl (najmä v prípade terapie kolorektálneho karcinómu alebo karcinómu krčka maternice). Okrem toho je nutné dodržať dostatočný wash-out (4-6 týždňov) v prípade operačného zákroku, pre výrazne zhoršenie krvácania počas operácie a rozpad operačnej rany. Ich aplikácia môže viesť aj k RPLS. Jednotliví zástupcovia tejto podskupiny sa líšia len v incidencii nežiadúcich účinkov. Na druhej strane viaceré štúdie potvrdili aj priaznivý vplyv hypertenzie, ktorá je spájaná so signifikantne dlhším prežívaním. V klinickej praxi sa používajú samostatne pomerne zriedkavo, častejšie v kombinácii s chemoterapiou alebo imunoterapiou (bevacizumab).

Druhú liekovú formu interagujúcu s dráhou pre VEGF sú tyrozínkinázové inhibítory. V súčasnosti existuje množstvo zástupcov (sorafenib, sunitinib, lenvatinib, axitinib, pazopanib, regorafenib, cabozantinib, rivoceranib). Niektoré majú užšie spektrum účinku zamerané dominantne na túto dráhu (napr. sunitinib a sorafenib), iné predstavuje komplexné inhibítory intracelulárnych tyrozínkináz (napr. cabozantinib blokuje aj dráhy pre axl, ret a c-Met). Takéto rozšírenie spektra je obvykle sprevádzane aj s vyššou toxicitou. Po perorálnej aplikácii sú metabolizované prevažne pečeňou (obvykle CYP3A4, prípadne glukuronidáciou), vylučované stolicou (dominantne) a obličkami. Spektrum nežiadúcich účinkov je totožné so skupinou protilátok, z menej závažných sú ale časté hnačky, nevoľnosť, slabosť a kožný výsev (hand-foot syndrómu, výsev podobný akné). Výrazne častejšie sa vyskytuje aj hepatálna toxicita a stomatitída. Ich aplikácia môže viesť aj ku kardiálnej toxicite (od prolongácie QT intervalu po srdcové zlyhávanie). Často sú používané v monoterapii, pri kombinovaných režimov sa využívajú najmä s imunoterapiou.

6.2. Dráhy aktivujúce EGFR

Pre dráhu EGFR je typická aktivácia Ras-Raf-Mek-Erk tyrozínkinázovej dráhy. Prvý člen (Ras proteíny- **Rat Sarcoma virus**) sú lokalizované na vnútornej strane celulárnej membrány. Existujú v troch formách (K-Ras, N-Ras a H-Ras). Z chemického hľadiska sa jedná o molekuly malých GTPáz, ktorých úlohou je signálna transdukcia vnútri bunky. Tieto proteíny existujú len v dvoch podobách: „vypnutej“ (Ras naviazaný na GDP) a „zapnutej“ (Ras naviazaný na GTP). Extra fosfátová skupina v GTP vedie k ich konformačnej zmene (aktivácii), pričom po fosforylácii nasledujúceho člena tyrozínkinázovej dráhy dochádza opätovne k zmene na GDP, teda sa opätovne nachádzajú v inaktivovanej podobe. Obdobným spôsobom dochádza

k prenosu signálu na proteíny Raf, ktoré fosforylujú metyl-asociované proteínkinázy MAPK (v tomto prípade MEK), ktoré fosforylujú ERK, čím dochádza k ich dimerizácii. V tejto podobe sú schopné preniknúť do bunkového jadra a aktivovať transkripčné faktory (ELK1, ETS2 a SAP1).

Táto dráha môže byť blokována na viacerých úrovniach. Prvou možnosťou je použitie monoklonálnych protilátok proti receptoru pre EGF. Prvou z nich je **cetuximab** – chimérická anti-EGFR monoklonálna protilátka IgG1. Druhou je **panitumumab** – plne ľudská monoklonálna protilátka IgG2. Medzi najčastejší nežiadúci účinok patrí kožný výsev po aplikácii. Má charakter akné, postihuje najmä tvár a vlasatú časť hlavy, ďalej hrudník, brucho a chrbát. Výrazne sa zhoršuje najmä v prvých týždňoch terapie. Tento nežiadúci účinok je ale rovnako ako hypertenzia v prípade VEGF inhibítorov spájaný so signifikantne lepším prežívaním. Okrem toho ich aplikácia vedie často k hnačkám, stomatitíde a elevácii hepatálnych aminotransferáz. Zriedkavým nežiadúcim účinkom je aj pneumonitída. V prípade použitia cetuximabu je výrazne vyšší výskyt alergických reakcií, preto jeho aplikácia si vyžaduje antialergickú prípravu. Ich využitie je najmä v liečbe metastatického kolorektálneho karcinómu. Pred ich aplikáciou je nutné vyšetrenie K-Ras, N-Ras a B-Raf génov. V prípade pozitívnej hybnej mutácie vychádza pre nádorovú proliferáciu pod úrovňou receptora, ktorého vyblokovanie by teda vo výsledku nevedlo k zastaveniu proliferácie, len k zvýšenému výskytu toxicity a zhoršeniu prežívania pacientov. Používajú sa obvykle v kombinácii s chemoterapiou, vo vyšších líniiach terapie aj samostatne. V prípade cetuximabu je možná aj kombinácia s radikálnou rádioterapiou pri lokálne pokročilých nádoroch hlavy a krku.

Okrem toho môže mutácia nastať priamo v niektorom z exónov génov EGFR. Väčšinou sa vyskytuje delécia exónu 19 alebo mutácia L858R exónu 21. V tomto prípade dochádza k permanentnej aktivácii génu bez ohľadu na naviazanie rastového faktora na receptor, čo vedie k nádorovej proliferácii. Tieto mutácie sú rutinne vyšetrované v terapii nemalobunkového karcinómu pľúc, konkrétne adenokarcinómu. V terapii sa aplikujú **tyrozínkinázové inhibítory blokujúce EGFR**. Medzi prvé používané boli **gefitinib** a **erlotinib**. Metabolizované sú pečeňou (CYP3A4), vylučované dominantne stolicou. Pri perorálnom príjme je nutné vynechať inhibítory protónovej pumpy, H2 antagonistov, ich aplikácia nie je vhodná hneď po jedle. Vo všetkých prípadoch dochádza k zníženiu vstrebávania. Okrem toho nie je odporúčané zapíjanie citrusovou šťavou (zvyšuje sa frakcia voľného liečiva, čo spôsobuje zvýšenie nežiadúcich účinkov). Najčastejšou toxicitou je podobne ako v prípade monoklonálnych protilátok kožný výsev (rovnako ako pozitívny prognostický faktor), hnačky, stomatitída, elevácia hepatálnych

testov a konjunktivitída. Zriedkavým, ale závažným nežiadúcim účinkom je pneumonitída. V súčasnosti existujú aj modernejšie preparáty: **afatinib**, **osimertinib** a **lasertinib**. Okrem predĺženia prežívania pacientov priniesli aj dobrý prestup cez hematoencefalickú bariéru a účinnosť v prípade iných raritných mutácií (exónov 19, 20, 21, mimo inzercie exónu 20). V prípade získanej mutácie T790M exónu 20 (najčastejší dôvod) je indikované použitie osimertinibu pre zachovanú účinnosť. Ich aplikácia je dnes indikovaná aj v adjuvantnej terapii (osimertinib) a v konsolidačnej liečbe (osimertinib). V prípade systémovej terapie metastatického alebo lokálne pokročilého ochorenia bez možnosti loko-regionálnej terapie sa využívajú v monoterapii, v kombinácii s chemoterapiou (osimertinib), prípadne v dvojkombinácii lasertinib + amivantanab (bišpecifická monoklonálna protilátka proti EGFR a MET), zriedkavo sú kombinované aj anti-VEGFR (erlotinib + ramucirumab).

Ďalšou súčasťou sú **Raf proteíny**. Tie majú funkciu serín/treonínovej kinázy a vyskytujú sa v troch podobách: Raf1, A-Raf a B-Raf. Posledný mutovaný býva často mutovaný ako B-Raf V600E, teda keď v pozícii 600 valín nahradí kyselinu glutámovú. Najčastejšie môžeme túto hybnú mutáciu vidieť pri malígnom melanóme (3-50% v závislosti od populácie), ďalej kolorektálny karcinóm, nemalobunkový karcinóm pľúc, papilárny karcinóm štítnej žľazy a pod. Jedinou cestou interakcie predstavujú v tomto prípade tyrozínkinázové inhibítory, ktorých prvé použitie bolo definované práve v malígnom melanóme. Prvým skúšaným preparátom bol **vemurafenib**. Tento tyrozínkinázový inhibítor je metabolizovaný v pečeni (CYP3A4). Najčastejšími nežiadúcimi účinkami sú artralgia, kožný výsev, slabosť, alopecia a nevoľnosť. V súčasnosti je už preferovaná kombinácia B-Raf inhibítora a MEK inhibítora (ako ďalšieho člena v rámci dráhy). V liečbe malígneho melanómu sa uplatňujú tieto kombinácie: dabrafenib (B-Raf) + trametinib (MEK), Vemurafenib + cobimetinib, encorafenib + binimetinib. Ich aplikácia je sprevádzaná množstvom nežiadúcich účinkov zo strany gastrointestinálneho traktu (dominujú hnačky, okrem toho nechutenstvo, vracanie), vysoká telesná teplota, alopecia, artralgie a periférne edémy. Okrem toho je ich použitie spájané s veľkým počtom kožných nežiadúcich účinkov: aktinické keratózy, hyperkeratózy, panikulitída, hand-foot syndróm, seboroická keratóza až skvamocelulárny karcinóm kože. Posledný z menovaných má podobu keratoakantómu a vyskytuje sa približne u 25% dlhodoboliečených pacientov.

6.3. Dráha fosfatidylinozitol-3-kinázy

Aktivácia tejto dráhy závisí na fosforylácii fosfatidylinositoldifosfátu ukotveného bunkovej membráne pomocou kinázy PI3K, ktorý následne aktivuje serín/treonín proteínkinázu AKT

(známu aj ako proteínkináza B). Výrazným regulátorom tejto dráhy je fosfatáza PTEN . Následne aktivovaná proteínkináza B má vplyv na reguláciu glukózového metabolizmu (cestou fosforylácie GSK3), fosforyláciou mTOR (mammalian target of rapamycin) má vplyv na transkripciu a bunkovú proliferáciu, cestou fosforylácie BAD, kaspázy 9, FOXO1 a FOXO4 reguluje apoptózu. Okrem toho inaktivujú tumor-supresorové gény p21 a p27, ktoré inhibujú proliferáciu.

S touto dráhou je možné interagovať na viacerých úrovniach. Prvú skupinu látok predstavujú **inhibítory PI3K**. Prvým liekom uvedeným do klinickej praxe bol **alpelisib**, ktorý bol prvý krát použitý v terapii metastatického hormón-senzitívneho Her-2 negatívneho karcinómu prsníka spolu s hormonálnou terapiou. Tento perorálny preparát je predominantne metabolizovaný hydrolýzou, menej cestou hepatálneho CYP3A4, vylučovaný stolicou. Mechanizmom účinku je priama inhibícia izoformy alfa PI3K. Z nežiadúcich účinkov dominuje najmä gastrointestinálna toxicita (nauzea, vracanie, hnačky, stomatitída), hyperglykémia a kožný výsev. Medzi zriedkavé závažné nežiadúce účinky patrí pneumonitída a útlm kostnej drene. V súčasnosti existuje viacero liekov interagujúcich s touto dráhou. Druhým je **inavolisib**. Mechanizmom účinku aj metabolizmom je podobný alpelisibu, no v porovnaní s ním je pri jeho aplikácii menej častý kožný výsev a pneumonitída. Ďalším preparátom je **capivasertib**. Tento preparát inhibuje všetky izoformy PI3K 1-3, čím zasahuje aj do metabolizmu dráhy AKT1 a poskytuje efektívnu blokádu aj v prípade mutácie tumor-supresorového génu PTEN. Metabolizovaný je prevažne pečeňou (CYP3A4 a UGT2B7). Dominantnými nežiadúcimi účinkami sú kožný výsev, hnačka a hyperglykémia, ktoré typicky začínajú včasne po začatí terapie.

Druhou možnosťou interakcie s touto dráhou sú mTOR inhibítory: temsirolimus, **everolimus**, takrolimus. Kým posledný je využívaný najmä ako imunosupresívu, everolimus je dominantne indikovaný na liečbu nádorových ochorení. Pôvodne boli odvodené od makrolidového antibiotika rapamycínu (sirolinus), izolovaného produktu baktérie *Spreptomyces hygroscopicus*. Katalitická podjednotka mTOR pozostáva z dvoch komplexov. mTOR komplex 1 a 2 (mTORC 1, 2). Aktivácia mTORC1 vedie k fosforylácii S6K1 (ribosomálna S6 kináza 1), ktorá napomáha translácii mRNA a syntéze proteínov. mTORC2 priamo fosforyluje Akt, čo vedie k zmene organizácii cytoskeletu (v rámci delenia) a napomáha k prežívaniu bunky. Rapamycínové analógy tvoria inhibičné komplexy s intracelulárnym receptorom FKBP12, ktorý sa viaže na mTORC1. Na rozdiel od predošlého mTORC2 k týmto derivátom nie je senzitívny. Everolimus je perorálny preparát, ktorého vstrebávanie nie je ovplyvnené potravou. Metabolizovaný je pečeňou (CYP3A4), vylučovaný žľazou. Medzi najčastejšie nežiadúce

účinky patrí hnačka, slabosť, stomatitída, zmeny v lipidovom metabolizme (obvykle zvýšenie hodnôt triglyceridov a cholesterolu v krvi), hyperglykémia, elevácia hepatálnych aminotransferáz a výskyt periférnych edémov. Menej často sa vyskytuje útlm kostnej drene (predominantne trombocytopenia) alebo intersticiálna pneumonitída.

6.4. Dráha receptora Her-2

Zvýšená expresia Her-2 je prítomná najmä pri karcinóme prsníka (15-30%) a adenokarcinómov žalúdka a gastro-ezofageálnej junkcie (15%). V menšej miere môže byť prítomná aj iných nádorov gastrointestinálneho traktu (najmä karcinóm hrubého čreva, žľníka a žlčových ciest) prípadne niektorých nemalobunkových karcinómov pľúc. Tento proteín je kódovaný ERBB2 génom. Receptor Her-2 patrí do rodiny tzv. „receptorov pre ľudský epidermálny rastový faktor“. Za normálnych okolností je aktivovaný heterodimerizáciou, ale v prípade amplifikácie génu dochádza k zvýšenej kumulácii Her-2 receptorov, čo vedie k homodimerizácii s aktiváciou. Tá následne vedie k fosforylácii intracelulárnych domén. Týmto spôsobom môže Her-2 receptor aktivovať viacero ciest (cesty PI3K/Akt, MAPK, Proteínkinázu C, STAT).

Prvým cieleným liekom použitý v terapii Her-2 pozitívnych nádorov bol **trastuzumab**, monoklonálna IgG1 humanizovaná protilátka anti-Her-2. Aplikácia je možná intravenózne alebo subkutánne. Metabolizovaný je väčšinou opsonizáciou cestou retikuloendoteliálneho systému. Aplikácia je niekedy sprevádzaná infúznou reakciou (triaška, dyspnoe, teploty), zriedkavo však dochádza k systémovej reakcii a anafylaktickému šoku. Medzi častejšie nežiadúce účinky patri nevoľnosť, Flu-like syndróm a hnačka. Závažným nežiadúcim účinkom je kardiálna toxicita. Trastuzumab znižuje expresiu neuregulínu-1, ktorý je nevyhnutný k udržaniu srdcovej funkcie (kontraktility) a viacerých metabolických funkcií. Táto molekula aktivuje dráhy MAPK a PI3K/Akt a fokálne kinázy adhézie (FAK), ktoré sú zodpovedné za dysfunkciu myokardu. Obvykle sa prejavuje ľavo-komorovým srdcovým zlyhávaním (do 7%). Pacienti liečení týmito preparátmi sú pravidelne kontrolovaní echokardiograficky (prípadne MUGA scanom). Kvôli riziku rozvoja kardiotoxicity sa v praxi upúšťa od ich aplikácie spolu s antracyklínmi. Na rozdiel od poškodenia srdca antracyklínom je tento nežiadúci účinok reverzibilný. Medzi zriedkavé nežiadúce účinky patria pneumonitída a akútne obličkové poškodenie (forma akútnej nefritídy prejavujúca sa proteinúriou, eleváciou renálnych parametrov).

Druhou významnou cielenou molekulou je **pertuzumab**, humanizovaná monoklonálna protilátka IgG1 anti-Her-2. V klinickej praxi je aplikovaná spolu s trastuzumabom. Epitopom pre pertuzumab je miesto, kde sa doména Her-2 spája s doménou Her-3 (teda zabraňuje

heterodimerizácii a aktivácii receptora). Použitie dvojkombinácie protilátok oproti samotnému trastuzumabu viedlo k vyššiemu výskytu hnačiek a zvýšeniu rizika kardiálnej toxicity.

Lapatinib bol prvý tyrozínkinázový inhibítor interagujúci s touto dráhou. Jeho účinok bol sprostredkovaný blokovaním ATP-viažuceho miesta EGFR/Her-2 proteínkinázovej domény, čím zabráňoval jej fosforylácii a aktivácii ďalším členov dráhy. Po perorálnej aplikácii je metabolizovaný najmä pečeňou (cestou CYP3A4, v menšej miere CYP2C19 a 2CB), vylučovaný je stolicou. Najčastejšími nežiadúcimi účinkami dominujú hnačky (2/3 všetkých liečených pacientov), nauzea a zvracanie, slabosť, kožný výsev slabosť a hepatálna toxicita. Kardiálna toxicita je pri jeho aplikácii podobná ako v prípade monoklonálnych protilátok, je však zriedkavá (približne 4%), rovnako ako pneumonitída. Používaný bol v kombinácii s hormonálnou terapiou aj chemoterapiou. V súčasnosti existujú nové možnosti tyrozínkinázových inhibítorov: tucatinib a neratinib. V porovnaní s lapatinibom majú podobný mechanizmus účinku aj nežiadúce účinky (líšiace sa najmä v incidencii).

Použitá literatúra

Adams GP, Weiner LM. Monoclonal antibody therapy of cancer. *Nature Biotechnology*. 2005;23(9):1147-1157.

Amaral T, Ottaviano M, Arance A, Blank C, Chiarion-Sileni V, Donia M, et al. Cutaneous melanoma: ESMO Clinical Practice Guideline for diagnosis, treatment and follow-up. *Annals of Oncology*. 2025;36(1):10-30.

Byrum AK, Vindigni A, Mosammaparast N. Defining and Modulating 'BRCAness'. *Trends in Cell Biology*. 2019;29(9):740-751.

Cortesi L, Rugo HS, Jackisch C. An Overview of PARP Inhibitors for the Treatment of Breast Cancer. *Targeted Oncology*. 2021;16(3):255-282.

Desai A, Small EJ. Treatment of Advanced Renal Cell Carcinoma Patients with Cabozantinib, an Oral Multityrosine Kinase Inhibitor of MET, AXL and VEGF Receptors. *Future Oncology*. 2019;15(20):2337-2348.

Faraoni I, Graziani G. Role of BRCA Mutations in Cancer Treatment with Poly(ADP-ribose) Polymerase (PARP) Inhibitors. *Cancers*. 2018;10(12):487.

Fu K, Xie F, Wang F, Fu L. Therapeutic strategies for EGFR-mutated non-small cell lung cancer patients with osimertinib resistance. *Journal of Hematology & Oncology*. 2022;15(1).

Gadd M, Pranavan G, Malik L. Association between tyrosine-kinase inhibitor induced hypertension and treatment outcomes in metastatic renal cancer. *Cancer Reports*. 2020;3(5).

García-Foncillas J, Sunakawa Y, Aderka D, Wainberg Z, Ronga P, Witzler P, et al. Distinguishing Features of Cetuximab and Panitumumab in Colorectal Cancer and Other Solid Tumors. *Frontiers in Oncology*. 20;9.

Gennari A, André F, Barrios CH, Cortés J, de Azambuja E, DeMichele A, et al. ESMO Clinical Practice Guideline for the diagnosis, staging and treatment of patients with metastatic breast cancer. *Annals of Oncology*. 2021;32(12):1475-1495.

Grothey A, Galanis E. Targeting angiogenesis: progress with anti-VEGF treatment with large molecules. *Nature Reviews Clinical Oncology*. 2009;6(9):507-518.

Jin S, Sun Y, Liang X, Gu X, Ning J, Xu Y, et al. Emerging new therapeutic antibody derivatives for cancer treatment. *Signal Transduction and Targeted Therapy*. 2022;7(1).

Khan PS, Rajesh P, Rajendra P, Chaskar MG, Rohidas A, Jaiprakash S. Recent advances in B-RAF inhibitors as anticancer agents. *Bioorganic Chemistry*. 2022;120:105597.

Lai Y, Zhao Z, Zeng T, Liang X, Chen D, Duan X, et al. Crosstalk between VEGFR and other receptor tyrosine kinases for TKI therapy of metastatic renal cell carcinoma. *Cancer Cell International*. 2018;18(1).

Li ZN, Zhao L, Yu LF, Wei MJ. BRAF and KRAS mutations in metastatic colorectal cancer: future perspectives for personalized therapy. *Gastroenterology Report*. 2020;8(3):192-205.

Murai J, Pommier Y. BRCAness, Homologous Recombination Deficiencies, and Synthetic Lethality. *Cancer Research*. 2023;83(8):1173-1174.

Oh DY, Bang YJ. HER2-targeted therapies — a role beyond breast cancer. *Nature Reviews Clinical Oncology*. 2019;17(1):33-48.

Onesti CE, Jerusalem G. CDK4/6 inhibitors in breast cancer: differences in toxicity profiles and impact on agent choice. A systematic review and meta-analysis. *Expert Review of Anticancer Therapy*. 2020;21(3):283-298.

Patel SA, Nilsson MB, Le X, Cascone T, Jain RK, Heymach JV. Molecular Mechanisms and Future Implications of VEGF/VEGFR in Cancer Therapy. *Clinical Cancer Research*. 2022;29(1):30-39.

Pavlovic D, Niciforovic D, Papic D, Milojevic K, Markovic M. CDK4/6 inhibitors: basics, pros, and major cons in breast cancer treatment with specific regard to cardiotoxicity – a narrative review. *Therapeutic Advances in Medical Oncology*. 2023;15.

Petrelli F, Borgonovo K, Barni S. The predictive role of skin rash with cetuximab and panitumumab in colorectal cancer patients: a systematic review and meta-analysis of published trials. *Targeted Oncology*. 2013;8(3):173-181.

Rahhali N, Chalem Y, Arkoub H, Chollet J, Bobrowska A, Drane E, et al. Epidemiology of BRAFV600-Mutated Metastatic Melanoma In Europe: A Systematic Review. *Value in Health*. 2017;20(9):A413.

Reddy PM, Martin JM, Montero AJ. CDK 4/6 Inhibitors: Evolution and Revolution in the Management of ER+ Metastatic Breast Cancer. *JCO Oncology Practice*. 2022;18(5):329-330.

Ribatti D. Tumor refractoriness to anti-VEGF therapy. *Oncotarget*. 2016;7(29):46668-46677.

Riccardi F, Dal Bo M, Macor P, Toffoli G. A comprehensive overview on antibody-drug conjugates: from the conceptualization to cancer therapy. *Frontiers in Pharmacology*. 2023;14.

Rugo HS, Oliveira M, Howell SJ, Dalenc F, Cortes J, Gomez HL, et al. Capivasertib and fulvestrant for patients with hormone receptor-positive advanced breast cancer: characterization, time course, and management of frequent adverse events from the phase III CAPItello-291 study. *ESMO Open*. 2024;9(9):103697.

Shanabag A, Armand J, Son E, Yang HW. Targeting CDK4/6 in breast cancer. *Experimental & Molecular Medicine*. 2025;57(2):312-322.

Shuptrine CW, Surana R, Weiner LM. Monoclonal antibodies for the treatment of cancer. *Seminars in Cancer Biology*. 2012;22(1):3-13.

Shyam Sunder S, Sharma UC, Pokharel S. Adverse effects of tyrosine kinase inhibitors in cancer therapy: pathophysiology, mechanisms and clinical management. *Signal Transduction and Targeted Therapy*. 2023;8(1).

Sia D, Alsinet C, Newell P, Villanueva A. VEGF Signaling in Cancer Treatment. *Current Pharmaceutical Design*. 2014;20(17):2834-2842.

Swain SM, Baselga J, Kim SB, Ro J, Semiglazov V, Campone M, et al. Pertuzumab, Trastuzumab, and Docetaxel in HER2-Positive Metastatic Breast Cancer. *New England Journal of Medicine*. 2015;372(8):724-734.

Teixido C, Castillo P, Martinez-Vila C, Arance A, Alos L. Molecular Markers and Targets in Melanoma. *Cells*. 2021;10(9):2320.

Wang R, Hu B, Pan Z, Mo C, Zhao X, Liu G, et al. Antibody–Drug Conjugates (ADCs): current and future biopharmaceuticals. *Journal of Hematology & Oncology*. 2025;18(1).

Wang Y, Jing F, Wang H. Role of Exemestane in the Treatment of Estrogen-Receptor-Positive Breast Cancer: A Narrative Review of Recent Evidence. *Advances in Therapy*. 2022;39(2):862-891.

Wang X, Zhao S, Xin Q, Zhang Y, Wang K, Li M. Recent progress of CDK4/6 inhibitors' current practice in breast cancer. *Cancer Gene Therapy*. 2024;31(9):1283-1291.

Yoon J, Oh DY. HER2-targeted therapies beyond breast cancer — an update. *Nature Reviews Clinical Oncology*. 2024;21(9):675-700.

Zahavi D, Weiner L. Monoclonal Antibodies in Cancer Therapy. *Antibodies*. 2020;9(3):34.

Zeng Y, Arisa O, Peer CJ, Fojo A, Figg WD. PARP inhibitors: A review of the pharmacology, pharmacokinetics, and pharmacogenetics. *Seminars in Oncology*. 2024;51(1-2):19-24.

Zirlik K, Duyster J. Anti-Angiogenics: Current Situation and Future Perspectives. *Oncology Research and Treatment*. 2018;41(4):166-171.

7. Imunoterapia v liečbe onkologických ochorení

Imunoterapia predstavuje modalitu liečby, pri ktorej aplikácii dochádza k interakcii s imunitným systémom pacienta. Imunoterapia nezasahuje priamo do proliferácie nádorových buniek alebo nádorovej neoangiogenézy. Existuje viacero foriem používaných v onkológii: od imunomodulačných liekov (IL2, Interferón α 2B/2A) po terapeutické vakcíny (talimogen laherparepvec v terapii malígneho melanómu). V súčasnej dobe sú v onkológii solídnych nádorov najrozšírenejšie blokátory tzv. „kontrolných bodov“ (**check-point inhibítory**). Druhou výrazne napredujúcou modalitou je CAR-T terapia, ktorá sa stáva súčasťou terapie hematologických malignít, pričom liekový výskum začína prebiehať aj v liečbe solídnych nádorov.

Inhibítory kontrolných bodov imunitnej odpovede predstavujú prelom v liečbe nádorových ochorení. Tieto látky ovplyvňujú celulárnu špecifickú imunitnú odpoveď. Po pohltení antigénu antigén-prezentujúcou bunkou dochádza k jej migrácii k najbližšej lymfatickej uzline. V nej prechádza v prvom kroku prezentácia antigénu cestou MHC glykoproteínov II. triedy B-lymfocytom (a tvorbe polyklonálnych protilátok, ktoré majú len limitovaný efekt). Následne dochádza k prezentácii cytotoxickým lymfocytom. Pre tento krok je nutná spolupráca s Th₁. Prvým krokom je naviazanie CD28 na povrchu naivnej Th bunky s antigénom CD80/86 na povrchu APC. Následne dochádza k polarizácii naivnej Th bunky na Th₁ a produkcii TNF- α a IL-2. Následne dochádza k prezentácii antigénu za pomoci MHC glykoproteínov I. triedy cytotoxickým CD8⁺ T-lymfocytom (pri prezentácii s MHC glykoproteínmi II. triedy bol pre lymfocyty nečitateľný). Tie následne migrujú do periférneho tkaniva, cielene antigén vyhľadávajú a zabíjajú (perforín, granzým, kaspázy). Tento proces je v organizme podstatne zložitejší (najmä v interakcii s inými bunkami imunitného systému, kostimulačné molekuly a pod.). V jeho priebehu existujú dva kľúčové kontrolné body. Prvý je v rámci prezentácie antigénu. Po určitom čase dochádza k ukončeniu prezentácie, obvykle za pomoci Tregs, nesúce CTLA-4. Ten nahrádza molekulu CD28 vo väzbe s CD 80 resp. CD86 (jeho afinita je 11x vyššia) a tým ukončuje prezentáciu antigénu. Prvou možnosťou je teda blokáda CTLA-4 monoklonálnou protilátkou. Druhý kontrolný bod sa nachádza v efektorovej fáze imunitnej odpovede. Potom ako T-lymfocytu CD8⁺ bol antigén prezentovaný (v uzline) ho selektívne vyhľadáva a zabíja. Nádorová bunka môže na povrchu exprimovať antigén PD-L1 (programmed death ligand 1), receptor pre tento ligand sa nachádza na povrchu cytotoxického

lymfocyty. Po spojení PD-L1 s receptorom nedochádza k aktivácii eliminačného mechanizmu CD8⁺ T-lymfocyty. Podstatou terapie je použitie monoklonálnej protilátky (anti-PD-1 alebo anti-PD-L1), ktorá by zabránila v tomto spojení, teda ovplyvnila efektorovú fázu imunitnej odpovede.

V súčasnosti existuje viacero check-point inhibítorov. Prehľad najpoužívanejších v onkológii predstavuje tabuľka 10.

Cieľový kontrolný bod	Účinná látka
CTLA4	Ipilimumab, Tremelimumab
PD-1	Pembrolizumab, Nivolumab, Serplulimab, Tislelizumab, Cemiplimab, Camrelizumab, Toripalimab
PD-L1	Avelumab, Atezolizumab, Durvalumab

Tabuľka 10 Prehľad check-point inhibítorov používaných v klinickej praxi

Imunoterapia je z veľkej časti indikovaná na základe prediktívnych faktorov. Prvým a najpoužívanejším je PD-L1 expresia na nádorových bunkách. Tá môže byť hodnotená v podobe TPS alebo CPS skóre. TPS (**T**umor **P**roportion **S**core) predstavuje percentuálne zastúpenie nádorových buniek vykazujúcich PD-L1 expresiu vo vzorke. CPS (**C**ombined **P**ositive **S**core) opisuje celkový počet PD-L1 pozitívnych buniek vo vzorke. Vypočítava sa ako počet všetkých PD-L1 pozitívnych buniek (nádorových aj imunitného systému) delený počtom viabilných nádorových buniek. Okrem týchto prediktívnych faktorov potvrdzovaných imunohistochemicky existujú aj genetické. Prvým je **MSI-High** status, teda mikrosatelitová nestabilita. Tá vzniká v dôsledku **deficitu MMR proteínov** (mismatch repair proteíny). Sú zodpovedné za opravu chýb (zlé zaradenie bázy, krátke inzercie alebo delécie), ktoré vznikajú spontánne počas replikácie DNA. V ľudskom tele je opísaných 7 proteínov: MLH1, MLH3, MSH2, MSH3, MSH6, PMS1 a PMS2. Proteíny tejto skupiny sa viažu na chybnú sekciu, formujú s ňou komplex, dochádza k excízii chybného miesta a následnej náhrade správnou sekvenciou. Bunky s abnormálnou funkciou nie sú schopné tejto korekcie, čo vedie ku kumulácii chýb počas každého bunkového cyklu. Výsledkom je tvorba nových mikrosatelitových fragmentov. Mikrosatelity sú repetitívne sekvencie DNA pozostávajúce z 1-6 báзовých párov nekódujúcej sekvencie. Vysoký výskyt chýb vedie k zvýšenej **tumorovej mutačnej náloži TMB** (Tumor Mutational Burden). Ako vysokú nálož definujeme ≥ 10 mutácii na megabázu. Všetky uvedené prediktívne faktory sú asociované s lepšou odpoveďou na imunoterapiu. Voľba vyšetrenia prediktívneho biomarkera sa líši v závislosti od lokalizácie primárneho tumoru, jeho histologického typu a voľby liečebnej stratégie

(adjuvantná/neoadjuvantná terapia resp. liečba metastatického ochorenia). V klinickej praxi sa môžu požiť v monoterapii, v kombinácii s chemoterapiou alebo biologickou liečbou.

Dôležitým aspektom aplikácie imunoterapie je jej toxicita, teda **IRAE (Immune-related adverse events)**. Jej výskyt je pomerne častý (udáva sa v závislosti od použitého lieku resp. kombinácie 35-98% subjektov). Majú charakter autoimunitného ochorenia a teda môže postihnúť prakticky každý orgán a tkanivo, pri ktorom je opísaná dysfunkcia spôsobená týmto patofyziologickým mechanizmom (prakticky každý orgán). Ich incidencia a závažnosť sa vyvíja v čase. Niektoré formy toxicity sú závislé od dĺžky terapie (napr. hypotyreóza), iné sú najčastejšie v úvode terapie (napr. myokarditída). Základom ich liečby je imunosupresívna terapia – v prvom kroku obvykle kortikoterapia, Imunosupresíva majú byť aplikované v čo najkratšom čase a čo najnižšej dávke. Dlhodobá dávka presahujúca dávkový ekvivalent 10mg prednizónu denne výrazne znižuje efekt imunoterapie.

Najčastejšie bývajú **kožné reakcie** (>50% liečených subjektov). Forma je rôznorodá: od svrbenia bez eflorescencií, po výsevy (lichenoidné, psoriatické a bulózne dermatózy) až zriedkavé život-ohrozujúce formy (Stevens-Johnson resp. Lyellov syndróm, DRESS syndróm a Sweet syndróm). Medián výskytu kožnej toxicity sú 4 týždne a obvyklou terapiou sú antihistaminiká (v prípade svrbenia) a topické kortikosteroidy. Druhou najčastejšou formou nežiadúcich účinkov sú **endokrinné IRAEs**, z ktorých dominuje najmä porucha štítnej žľazy. Môže mať charakter hypotyreózy (6%-9% pacientov), hypertyreózy (2-5%) alebo bifázický priebeh (úvodná hypertyreóza u 40% s prejavmi tyreotoxikózy nasledovaná hypofunkciou). Obvykle sa tento nežiadúci účinok objaví už v prvých troch mesiacoch terapie, no možný výskyt je v priebehu celej doby trvania aplikácie imunoterapie. Liečba v prípade hypotyreózy je substitučná, pri hyperfunkcii sa užívajú betablokátory (propranolol alebo atenolol) s možným pridaním tiamazolu. Systémová kortikoterapia je indikovaná zriedkavo. Ďalším nežiadúcim účinkom tejto kategórie je hypofyzitída, typická pre duálnu blokádu check-point inhibítormi (9%-10%), menej anti-CTLA-4 (2%-6%). Najvyšší výskyt je pozorovaný v 3.-4. mesiaci terapie. Prvými príznakmi obvykle býva mierna slabosť a nevoľnosť, s postupným zhoršovaním bolesti hlavy a poruchou videnia. Až v nasledujúcom kroku sa objavuje deficit endokrinnnej funkcie najčastejšie v podobe Addisonskej krízy. Prvou voľbou je kortikoterapia, ktorá pokračuje pri centrálnej adrenálnej insuficiencii v substitučnej dávke dlhodobo. Medzi zriedkavé IRAE patrí aj rozvoj diabetu mellitus. Z laboratórneho hľadiska vo väčšine prípadov býva nízky C-peptid a v 50% bývajú pozitívne aj protilátky. Častejší výskyt tejto toxicity je asociovaný s HLA-DR4. Pacienti sú po diagnostike odkázaní na terapiu inzulínom.

Hepatotoxicita predstavuje ďalší významný IRAE. Vyskytuje sa u 5%-10% pacientov liečených monoterapiou a 15%-30% liečených duálnou blokádou. Najčastejšie má charakter lobulárnej hepatitídy s nekrózami, v prípade CTLA-4 protilátok sa vyskytuje častejšie forma so sínusoidálnou histiocytózou, depozíciou fibrínu a endoteliózou centrálnej vény. Základ liečby predstavuje kortikoterapia, ktorá môže byť pri nedostatočnom efekte rozšírená o mykofenolát mofetil, tocilizumab (anti-IL6), takrolimus a pod. Kontraindikované je použitie infliximabu (anti-TNF α), nakoľko sám môže viesť k hepatálnej insuficiencii, prípadne zhoršiť jej priebeh. Najčastejším IRAE gastro-intestinálneho traktu je **enterokolitída**. Môže sa vyvinúť kedykoľvek v priebehu terapie, ale v prípade anti-CTLA-4 je to obvykle mesiac po začatí liečby. U 40% pacientov s pre-existujúcim IBD (zápalovým ochorením čreva) dochádza pod vplyvom imunoterapie k jej vzplanutiu, častejšia je v prípade anti-CTLA-4. Klinicky sa prejavuje najmä hnačkami a bolesťou brucha, enterorágia je menej častá. Závažná kolitída môže viesť k pokročilej dehydratácii a vzniku toxického megakolon (v tomto prípade je kolonoskopia kontraindikovaná), zriedkavo môže stav viesť k perforácii gastrointestinálneho traktu. V prípade včasnej diferenciálnej diagnostiky môže byť kolonoskopický obraz úplne negatívny (tzv. IR-mikroskopická kolitída len s histologicky potvrdeným zápalom), v pokročilejších štádiách zápalu je možné vidieť erytematóznu sliznicu s eróziami (ulceráciami), zriedkavo s intraluminálnym krvácaním. V terapii je úvodne odporúčaná len symptomatická terapia - antidiaroeiká (loperamid), v prípade pokročilého a symptomatického zápalu indikujeme kortikoterapiu, prípadne infliximab alebo vedolizumab (protilátka viažuca $\alpha 4\beta 7$ integrín). **Pneumonitída** patrí medzi menej častú, ale obvykle život-ohrozujúcu komplikáciu charakterizovanú fokálnym alebo difúznym zápalom pľúcneho parenchýmu. Incidencia nepresahuje 4% liečených pacientov. Častejšia je u fajčiarov a pacientov, ktorí podstúpili rádioterapiu v oblasti hrudníka. Klinickými prejavmi sú suchý a dráždivý kašeľ so zhoršujúcim dyspnoe. Pri vyšetrení HRCT pľúc môže mať obraz od intersticiálnej pneumonitídy až po organizujúcej sa pneumónie s difúznym alveolárnym poškodením. Na zobrazovacích metódach jej obraz nie je patognomický, z diagnostického hľadiska je to diagnóza získaná per exclusionem (po vylúčení postradiačnej a infekčnej príčiny). Základom terapie sú kortikosteroidy, s možným rozšírením o cyklofosfamid, mykofenolát mofetil, infliximab alebo tocilizumab. V zriedkavých prípadoch si táto toxicita vyžaduje aj dlhodobú imunosupresívnu terapiu (≥ 12 týždňov). **Reumatologické IRAE** sa vyskytujú do 10% liečených pacientov. Najčastejšími sú artralgie a myalgie, ktoré obvykle dobre odpovedajú na terapiu nesteroidnými antiflogistikami (NSAID). Ďalšou sú artritídy sprevádzané stuhnutosťou a opuchom kĺbu. Môžu mať podobu mono-, oligo- alebo polyartritídy, taktiež s dobrou

odpoveďou na NSAID, DMARDs (hydroxychlorochin, sulfasalazín alebo nízke dávky metotrexátu) prípadne kortikoterapiu (aj fokálnu). Pri nedostatočnej odpovedi je preferovaný tocilizumab. Polymyalgia rheumatica predstavuje akútny stav charakterizovaný bilaterálnou bolesťou ramenných kĺbov, bedrových kĺbov, sprevádzaný rannou stuhnutosťou a opuchom v oblasti rúk a kolien. V liečbe je indikovaná kortikoterapia, pri nedostatočnej kontrole taktiež tocilizumab. Myozitída je zriedkavý (do 1% liečených pacientov), ale často život-ohrozujúci stav, vyžadujúci si obvykle dlhodobú kortikoterapiu (4 a viac týždňov). Klinicky sa manifestuje myalgiou axiálneho svalstva spolu so slabosťou danej lokality a končatinových svalov, bulbárnych a okohybných svalov. Patofyziologickým mechanizmom je rhabdomyolýza. Laboratórne sa prejavuje eleváciou kreatínkinázy (CK), s EMG zmenami. Život-ohrozujúcou sa stáva v prípade postihnutia bulbárnych svalov (prejavuje sa ako dysartria, dysfágia, dysfónia) alebo myokardu (obe v rámci tzv. „overlap syndrómu“). Základom terapie je včasná terapia intravenóznymi kortikoidmi, v prípade bulbárneho syndrómu alebo myokarditídy je indikované pridanie intravenózneho imunoglobulínu, tocilizumabu, prípadne plazmaferéza (najmä overlap syndróm). V prípade myozitídy sprevádzanej dominantne fascitídou je preferovaný infliximab.

Zriedkavé sú **neurologické IRAE**. Vyskytujú sa u menej než 5% pacientov a môžu postihovať centrálny nervový systém (charakter encefalitídy alebo aseptické meningitídy) aj periférny nervový systém (akútna alebo chronická imunitná demyelinizačná polyneuropatia, myastenický syndróm a pod.). Syndróm podobný myasténii gravis sa prejavuje typickou svalovou slabosťou proximálnych svalov končatín závislou od aktivity a očnými príznakmi (ptóza a diplopia). U symptomatických pacientov má 2/3 pozitívne protilátky proti acetylcholínovému receptoru. V prípade diagnostiky bulbárneho syndrómu, parézy faciálnych svalov alebo proximálnej tetraparézy je potrebné myslieť aj na možnú myokarditídu (elevácia CK-MB, troponínu T alebo I). V tomto prípade je nutné kortikoterapiu často navýšiť o intravenózny imunoglobulín alebo podstúpiť plazmaferézu. Druhou závažnou a zriedkavou komplikáciou je akútna polyradikuloneuritída (podobná Guillain-Barrého syndrómu). Prejavuje sa úvodne bilaterálnou slabosťou proximálnych svalov, ataxiou, senzorickou neuropatiou a poruchou autoimunitného nervového systému. Pozitívny býva aj klasický obraz opuchu miechových koreňov (MRI) a cytoalbumínová disociácia v cerebrospinálnom likvóre. Anti-gangliozydárne protilátky sú negatívne. Život-ohrozujúce býva postihnutie koreňov v oblasti krčnej chrbtice (rozvoj respiračnej insuficiencie). V porovnaní s klasickým GBS obvykle dobre reaguje na kortikoterapiu, v prípade nedostatočného efektu sa rozširuje terapia o intravenózny imunoglobulín. **Kardiologická toxicita** je pri liečbe imunoterapiou zriedkavá. Jej mortalita je

však aj pri včasnej diagnostike vysoká. Môže byť charakter perikarditídy, arytmii, akútneho koronárneho syndrómu, ale najčastejšou formou je myokarditída. Vrchol výskytu je 30 deň od začatia terapie, ale môže sa vyskytnúť kedykoľvek v jej priebehu. Charakteristický je úvodne diskrepantný nález: symptomatický pacient (bolesť na hrudníku, palpitácie, synkopa, edémy dolných končatín, dyspnoe) s výrazne elevovaným sérovým troponínom a normálnym echokardiografickým vyšetrením. V takomto prípade je indikované gadolíniové kardio-MRI prípadne Gárium-68-DOTATOC PET/CT, na ktorých má patognomický obraz. Terapiu predstavuje vysoká dávka kortikosteroidov, pri nedostatočnom poklese TnT na 3. deň rozšírená o tocilizumab, mykofenolát mofetil, anti-tymocytárny globulín, alemtuzumab (anti-CD52) alebo abatacept.

CAR-T terapia predstavuje najmodernejší cielený prístup systémovej onkologickej liečby. Podstatou sú T-bunky obohatené o chimerický antigénový receptor (CAR). Efektorovú fázu vykonávajú cytotoxické lymfocyty cestou perforínu a granzýmu.

Príprava liečby pred jej aplikáciou predstavuje zložitý proces. Prvým krokom je izolácia ľudských T buniek (autológna terapia, možná aj alogénna v prípade použitia buniek zdravého donora), obvykle od liečeného pacienta z periférnej krvi pomocou leukaferézy. Takýto produkt mononukleárov je následne transportovaný do zberného centra, kde sú bunky následne stimulované k proliferácii (cestou interleukínu 2 a protilátok anti-CD-3). V ďalšom kroku sú tieto bunky purifikované a transdukované génom (receptorového cieľa, ktorý majú ničiť) pomocou retrovírusového vektora (najčastejšie γ -retrovírus alebo lentivírus). Druhou možnosťou je použitie CRISPR/Cas9 (región DNA bakteriofága). V tomto momente sú CAR-T bunky pripravené na aplikáciu. Pacient musí pred týmto krokom podstúpiť lymfodeplečnú chemoterapiu (obvykle fludarabín s cyklofosfamidom alebo bendamustín), po ktorej dochádza k aplikácii CAR-T preparátu. V súčasnosti sa využívajú v liečbe hematologických malignít. Nevýhodou je toxicita liečby. Medzi najčastejšie patrí tzv. „cytokine-release syndróm“. Po naviazaní T buniek na antigén dochádza k produkcii rady cytokínov a cytotoxických molekúl. Po zničení cieľovej bunky dochádza k uvoľneniu cytokínov do cirkulácie (najmä interferón γ , GM-CSF, interleukín 6 a 10), ktoré majú dopad na viaceré orgánové systémy. Zvyšujú cievnu permeabilitu, čím dochádza k úniku tekutiny do tretieho priestoru. Okrem toho vedie k vzniku „cytokínovej búrky“, ktorá vedie k periférnej vazodilatácii, znižuje srdcový výdaj, prehĺbuje deficit intravaskulárneho objemu. Zriedkavo môže viesť aj k fulminantnej hemofagolymfohistiocytóze (makrofágy-aktivačný syndróm). Obvykle je CRS asociovaný s horúčkami, hypotenziou, hypoxiou s následným poškodením iných orgánových sústav (najmä obličky

a pečeň). Najčastejšie je pozorovaný v prvý týždeň po aplikácii CAR-T buniek, najneskôr do 3. týždňa. Základom liečby je symptomatická terapia, volumová resuscitácia, vysoké dávky kortikosteroidov a tocilizumab. Ďalším problém sú neurologické nežiadúce účinky. Tie sa prejavujú najčastejšie zmätenosťou, agitáciou a delíriom. V ťažších prípadoch môže dôjsť k rozvoju receptívnej alebo expresívnej afázie, soporom, záchvatmi s prejavmi intrakraniálnej hypertenzie (diplopia, bolesti hlavy a vracanie) kvôli edému mozgu. Základom terapie je symptomatická liečba, v prípade opuchu mozgu antiedémová terapia (dexametazón, manitol). Tocilizumab je účinný len v prípade sprievodného CRS, v prípade záchvatov je indikovaná antikonvulzívna terapia. Z dlhodobých dôsledkov je typická hypogamaglobulinémia (v dôsledku aplázie B-lymfocytov) s nutnosťou trvalej substitučnej liečby intravenóznym imunoglobulínom G raz mesačne.

Použitá literatúra

Adkins, RN, MSN, ANP-C S. CAR T-Cell Therapy: Adverse Events and Management. Journal of the Advanced Practitioner in Oncology. 2019;10(4).

Alturki NA. Review of the Immune Checkpoint Inhibitors in the Context of Cancer Treatment. Journal of Clinical Medicine. 2023;12(13):4301.

Arafat Hossain M. A comprehensive review of immune checkpoint inhibitors for cancer treatment. International Immunopharmacology. 2024;143:113365.

Desai I, Thakur S, Pagariya P. Current advances in immunotherapy for cancer. Oral Oncology Reports. 2024;12:100652.

Gougis P, Jochum F, Abbar B, Dumas E, Bihan K, Lebrun-Vignes B, et al. Clinical spectrum and evolution of immune-checkpoint inhibitors toxicities over a decade—a worldwide perspective. EClinicalMedicine. 2024;70:1025

Haanen J, Obeid M, Spain L, Carbonnel F, Wang Y, Robert C, et al. Management of toxicities from immunotherapy: ESMO Clinical Practice Guideline for diagnosis, treatment and follow-up. Annals of Oncology. 2022;33(12):1217-1238.

Iranzo P, Callejo A, Assaf JD, Molina G, Lopez DE, Garcia-Illescas D, et al. Overview of Checkpoint Inhibitors Mechanism of Action: Role of Immune-Related Adverse Events and Their Treatment on Progression of Underlying Cancer. Frontiers in Medicine. 2022;9.

Jayathilaka B, Mian F, Franchini F, Au-Yeung G, Ijzerman M. Cancer and treatment specific incidence rates of immune-related adverse events induced by immune checkpoint inhibitors: a systematic review. *British Journal of Cancer*. 2024;132(1):51-57.

Lee L, Gupta M, Sahasranaman S. Immune Checkpoint inhibitors: An introduction to the next-generation cancer immunotherapy. *The Journal of Clinical Pharmacology*. 2015;56(2):157-169.

Li B, Chan HL, Chen P. Immune Checkpoint Inhibitors: Basics and Challenges. *Current Medicinal Chemistry*. 2019;26(17):3009-3025.

Liu B, Zhou H, Tan L, Siu KTH, Guan XY. Exploring treatment options in cancer: tumor treatment strategies. *Signal Transduction and Targeted Therapy*. 2024;9(1).

Meng L, Wu H, Wu J, Ding P'an, He J, Sang M, et al. Mechanisms of immune checkpoint inhibitors: insights into the regulation of circular RNAs involved in cancer hallmarks. *Cell Death & Disease*. 2024;15(1).

Naimi A, Mohammed RN, Raji A, Chupradit S, Yumashev AV, Suksatan W, et al. Tumor immunotherapies by immune checkpoint inhibitors (ICIs); the pros and cons. *Cell Communication and Signaling*. 2022;20(1).

Patel KK, Tariveranmoshabad M, Kadu S, Shobaki N, June C. From concept to cure: The evolution of CAR-T cell therapy. *Molecular Therapy*. 2025;33(5):2123-2140.

Raskov H, Orhan A, Christensen JP, Gögenur I. Cytotoxic CD8⁺ T cells in cancer and cancer immunotherapy. *British Journal of Cancer*. 2020Sep.15;124(2):359-367.

Yin Q, Wu L, Han L, Zheng X, Tong R, Li L, et al. Immune-related adverse events of immune checkpoint inhibitors: a review. *Frontiers in Immunology*. 2023;14.

Zugasti I, Espinosa-Aroca L, Fidyk K, Mulens-Arias V, Diaz-Beya M, Juan M, et al. CAR-T cell therapy for cancer: current challenges and future directions. *Signal Transduction and Targeted Therapy*. 2025;10(1).

8. Paliatívna starostlivosť a symptomatická terapia

Systémová liečba metastatického ochorenia je v podstate už od úvodu terapie aplikovaná za účelom predĺženia prežívania pacienta, nie vyliečenia. V širšom slova zmysle je pacient v IV. štádiu odkázaný na aktívnu ale paliatívnu systémovú terapiu. Po vyčerpaní možnosti aktívnej onkologickej liečby predstavuje jedinou možnosť symptomatická terapia – BSC (Best Supportive Care). Jej cieľom je zmiernenie klinických príznakov, bolesti a strachu súvisiacich s umieraním. Paliatívna starostlivosť je na Slovensku realizovaná cestou Oddelení paliatívnej medicíny, Oddelenia dlhodobo chorých a hospicovej starostlivosti.

Podľa Kübler-Rossovej bolo opísaných 5 fáz umierania (popieranie, hnev, vyjednávanie, depresia, zmierenie). Pacient sa môže nachádzať v ktorejkoľvek z nich (v závislosti od dĺžky trvania paliatívnej aktívnej terapie). Psychologickú a duchovnú pomoc si vyžaduje okrem samotného pacienta aj rodina.

Z medicínskeho hľadiska je cieľom eliminácia utrpenia. Aktívnu onkologickú terapiu by pacient v posledných dňoch života už dostávať nemal. Rádioterapia je indikovaná len v rámci úľavy symptómov (najmä bolesť a krvácanie). Do úvahy pripadá aj paliatívna chirurgická terapia (zavedenie drenáže veľkoobjemového ascitu, pleurálneho výpotku, odl'ahčujúce stómie pri obštrukčnom ileu a pod.).

Aplikácia liečiv sa posudzuje individuálne v závislosti od pacienta. V prípade absencie centrálného žilového prístupu sa uplatňuje periférna intravenózna kanyla. Ak jej zavedenie nie je možné alternatívu predstavuje subkutánna aplikácia (bolusovo do 2 ml, v rámci kontinuálnej infúzie do 50ml/min, aj objem 500ml). Takáto kanyla môže zostať aplikovaná do 7 dní. Z hľadiska hydratácia a alimentácie sa musíme snažiť maximalizovať komfort pacienta. Podľa možnosti využiť maximálne schopnosť perorálneho príjmu pri zvolení vhodnej diéty. Parenterálna nutričná podpora u pacientov s odhadovanou dĺžkou života menej ako mesiac nemá racionálne opodstatnenie. Perorálny príjem tekutín maximalizovať podľa schopnosti pacienta, v prípade nutnosti parenterálnej hydratácie aplikovať dostatočné množstvo tekutín, aby pacient netrpel neprijemným smädom (pri silných opiátoch bude tento pocit pretrvávajúť). Aplikácia transfúzie nezlepšuje celkové prežívanie v posledných dňoch života, môže len zmierniť symptómy anémie a nesie so sebou riziká (transfúzne reakcie, objemové preťaženie). Aplikácia trombocytov je vhodná len pri aktívnom krvácaní. Únava (fyzická aj emocionálna) je opísaná u 88% pacientov v priebehu posledných týždňov a 98% pacientov v posledných dňoch pred úmrtím. Z hľadiska paliatívy pomáha len krátkodobá kortikoterapia

dexametazónom alebo metylprednizolónom, pričom u pacientov v preterminálnom stave sa neodporúča. Bolesť sprevádza väčšinu pacientov v posledných dňoch života. Onkologickí pacienti sú dlhodobo liečení aj algeziológom, teda ich bolesti sú udržateľné a dlhodobo kontrolované. V posledných dňoch sa nároky na opiátovú terapiu môžu navýšiť. Preferované sú transdermálne formy (ako udržiavacia analgetická dávka) v kombinácii s perorálnymi formami fentanylu (krátkodobo-účinkujúce) na úľavu od tzv. prelomovej bolesti. Alternatívu predstavuje aj intravenózna alebo subkutánna aplikácia morfia.

Ďalším častým problémom u umierajúceho pacienta je vracanie. Tento symptóm môže mať viacero dôvodov: medikácia (opiáty), po recentnej chemoterapii alebo rádioterapii, psychologický dôvod (strach) biochemické dôvody (hyperkalcémia, hyponatriémia, urémia) zvýšenie intrakraniálneho tlaku, neutíchajúci kašeľ, malígna črevná obštrukcia a pod. Každý z uvedených stavov si vyžaduje úpravu medikácie. V prípade biochemických príčin je indikovaná úprava mineralogramu do miery úľavy pacienta (nemusí byť nutne fyziologická hodnota). Rovnako tak je doporučená antiemetická terapia (najčastejšie metoklopramid, ondasetrogen, haloperidol, olanzapín). V prípade opiátmi- indukovaného vracania je vhodná zmena z perorálnej na subkutánnu formu (signifikantne lepšie tolerovaná). Metoklopramid aj setróny majú v tejto indikácii len limitovaný benefit. U pacientov s príznakmi intrakraniálnej hypertenzie (bolesti hlavy, profúzne vracanie, poruchy vízu) je vhodné navýšenie antiedémnej terapie (dexametazón a manitol). Pri malígnej črevnej obštrukcii býva obvykle prvý krok zavedenie nazogastrickej sondy. Tento krok ale predstavuje obvykle len krátkodobé riešenie. Odporúčaným postupom je aplikácia oktreotidu, s možným pridaním antiemetika haloperidolu.

Dyspnoe pociťuje v posledných dňoch života približne 70% pacientov a predstavuje jeden z príznakov, ktorý najviac znižuje kvalitu ich zostávajúceho života. U pacientov sa v prvom kroku snažíme vylúčiť iné než pľúcne príčiny (kardiálne, metabolické), rovnako tak hypostatickú pneumóniu. Inak postupuje v zmysle navyšovania symptomatickej terapie (oxygenoterapia, kortikoterapia, xantíny). Ďalšou možnosťou je aplikácia opiátov parenterálne, ktorá zmierňuje tento príznak, v prípade pacientov liečených opiátmi v rámci chronickej analgetickej terapie sa odporúča navýšenie dávky o 20%-25%. U úzkostných pacientov je indikované navýšenie terapie benzodiazepínmi.

Hlasné dýchanie sa vyskytuje takmer u 80% umierajúcich pacientov v posledných dňoch života. Je spôsobené akumuláciou tracheobronchiálneho sekrétu, zhoršenou schopnosťou prehĺtania a zníženou schopnosťou reflexného čistenia orofaryngu kvôli zhoršenej neurologickej funkcii. Aktívne odsávanie neprináša signifikantné zlepšenie a spôsobuje

pacientovi dyskomfort. Najlepší efekt má u pacientov polohovanie, mierne zlepšenie za cenu nežiadúcich účinkov prináša aplikácia glykopyródium bromidu, hyoscín hydrobromidu alebo atropínu. Rutinne však tieto lieky nie je možné paušálne odporučiť.

V prípade ak pacient trpí akýmkoľvek neutíšiteľným príznakmi refraktérnymi na všetky vyskúšané formy ošetrovateľskej aj lekárskej starostlivosti, je indikovaná paliatívna sedácia. Tento postup je v praxi realizovaný len zriedkavo. Najčastejšie sa k nemu pristupuje pri neutíšiteľnom dyspnoe, bolesti alebo delíriu. Na sedáciu pacientov sa obvykle používajú lieky v podobe kontinuálnej infúzie (intravenózne alebo subkutánnej) a zvyčajne je aplikovaná kombinácia benzodiazepínov (midazolam), antipsychotika (levopromazín, chlórpromazín), barbiturátu (fenobarbital), menej často sa používa propofol. Napriek sedácii sa pokračuje v aktívnej kontrole a medikácii bolesti. Uvedenie pacienta do sedovaného stavu kvôli psychickému dyskomfortu (anxieta) je zriedkavo indikované. Okrem toho býva náročné najmä pre rodinných príslušníkov (nemožnosť poslednej komunikácie s pacientom).

8.1. Analgetická terapia v onkológii

Podľa Asociácie pre štúdiu bolesti je bolesť definovaná ako nepríjemný pocit alebo emocionálny zážitok spojený so skutočným alebo potenciálnym poškodením tkaniva, alebo popisovaný termínmi takéhoto poškodenia. Predstavuje jeden z najčastejších príznakov sprevádzajúcich nádorové ochorenie. U pacientov s lokálne pokročilým alebo metastatickým ochorením sa vyskytuje u viac než 70% subjektov. Okrem samotného postihnutia orgánovej nádorovým ochorením môže vzniknúť aj v dôsledku terapiou-indukovaných zmien (napr. post-embolizačný syndróm po TACE pri hepatocelulárnom karcinóme, kožná dermatitída alebo mukozitída po rádioterapii a pod.) prípadne ako dôsledok zlého emočného rozpoloženia pacienta. U pacientov s včasným ochorením po kuratívnej terapii sa vyskytuje približne u tretiny pacientov. U pacientov na určitých špecifických lokalitách sa vyskytuje v prípade včasného štádia pred začatím terapie (typicky nádory pankreasu a nádory hlavy a krku). Napriek závažnosti tohto problému je u viac než 56% pacientov tento symptóm nedostatočne kontrolovaný. Pri liečbe onkologických ochorení sa stretávame najmä s dvoma základnými typmi bolesti. Prvou z nich je **nocireceptívna bolesť** - spôsobená prebiehajúcim poškodením tkaniva (môže byť somatická alebo viscerálna). Ďalšou je **neuropatická bolesť** - spôsobená útlakom nádoru na štruktúry nervového systému. Obe formy sa môžu vyskytovať aj súčasne. Zásadnú úlohu vo vnímaní a interpretácii bolesti má aj psychologický stav pacienta (úzkosť, depresia, delírium a pod.). V prípade onkologických pacientov je definovaný aj termín **celková bolesť** (tzv. total pain), ktorý spája dôsledky nocireceptívnej bolesti s vnímaním

psychologickým, sociálnym a spirituálnym. Manažment bolesti v súčasnosti podlieha multidisciplinárnemu prístupu.

Základom efektívnej terapie bolesti je zhodnotenie štyroch základných parametrov: príčina bolesti, typ bolesti, časový priebeh, psychologické vplyvy modifikujúce jej vnímanie. Pre stratifikáciu pacientov a objektivizáciu jej vývoja existuje viacero škál. V praxi sa najčastejšie používajú vizuálna analógová škála (VAS) verbálna hodnotiaci škála (VRS) a numerická hodnotiaci škála (NRS, obvykle 10-bodového rozsahu).

Okrem paliatívnych chirurgických výkonov, použitia rádioterapie, prípadne cielenej systémovej terapie (napr. aplikácia denosumabu alebo bisfosfonátov pri kostnom postihnutí) je v praxi pre onkológa možné aj ordinovať analgetiká viacerých skupín. WHO definovala trojstupňový rebríček analgetík. Základnom sú **analgetiká 1. stupňa**. Tie sú indikované v liečbe miernej alebo stredne silnej bolesti. V prípade nedostatočnej kontroly za 2 dni je vhodné zvoliť analgetikum vyššieho stupňa. Táto skupina zahŕňa antipyretika (paracetamol, metamizol) neselektívne inhibítory COX- 2 (ibuprofén, diklofenak, naproxén a indometacín), selektívne inhibítory COX- 2 (nimesulid). Vhodná je aj kombinácia paracetamolu a nesteroidného antiflogistika (NSAID), ktorá zvyšuje analgetický efekt. Kombinácia dvoch prípravkov NSAID je kontraindikovaná pre vyššie riziko nežiadúcich účinkov. **Analgetiká 2. stupňa** sú indikované v liečbe stredne silnej bolesti. Vhodná je aj ich kombinácia s analgetikom 1. stupňa (zníženie efektívnej dávky za zlepšenia analgetického efektu), prípadne ko-analgetikom (antikonzulzíva alebo antidepresíva). Najčastejšie používané preparáty sú dihydrokodeín a tramadol. **Analgetiká 3. stupňa** sú základom na pretrvávajúcu nereagujúcu alebo silnú nádorovú bolesť. Ich dávka sa v priebehu terapie v závislosti od kontroly bolesti. V prípade nutnosti eskalácie sa obvykle navyšuje o 30-50%. Základom terapie je kombinovaná terapia dlhodobou-účinkujúcim opiátom (pre stabilnú kontrolu) s krátkodobým preparátom (na zmiernenie akútne zhoršenej tzv. „prelomovej“ bolesti). Vhodná je ich kombinácia s ne-opioidnými analgetikami. Najčastejšie nežiadúce účinky vyžadujúce si úpravu dávky sú nevoľnosť a vracanie, zápcha, retencia moču a nadmerná sedácia. Pri zmene opiátu vychádzame z tzv. ekvianalgetickej dávky s obvyklou úvodnou redukciou o približne tretinu. Opiáty môžu byť aplikované v perorálnej (morfín, oxykodón, fentanyl, hydromorfón, metadon, tapentadol), transdermálnej náplasti (fentanyl, buprenorfin) ale aj v parenterálnej podobe (v liečbe nádorovej bolesti najmä morfín). Vhodná je aj ich kombinácia s ko-analgetikami. V liečbe refraktérnej viscerálnej bolesti je možné použiť aj neurolyzu nervových štruktúr

aplikáciou etanolu do príslušnej oblasti pod CT alebo RTG kontrolou. Najčastejšie je indikovaná v oblasti plexus coeliacus, plexus hypogastricus superior a ganglion impar.

Použitá Literatúra

Astara G, Lai E, Tolu S, Mascia R, Impera V, Dessì M, et al. Medical management of malignant bowel obstruction: our center experience. *Annals of Oncology*. 2017;28:vi15.

Breivik H, Cherny N, Collett B, de Conno F, Filbet M, Foubert AJ, et al. Cancer-related pain: a pan-European survey of prevalence, treatment, and patient attitudes. *Annals of Oncology*. 2009;20(8):1420-1433.

Caraceni A, Cherny N, Fainsinger R, Kaasa S, Poulain P, Radbruch L, et al. Pain Measurement Tools and Methods in Clinical Research in Palliative Care. *Journal of Pain and Symptom Management*. 2002;23(3):239-255.

Cleary JF. Cancer Pain Management. *Cancer Control*. 2000;7(2):120-131.

Crawford GB, Dzierżanowski T, Hauser K, Larkin P, Luque-Blanco AI, Murphy I, et al. Care of the adult cancer patient at the end of life: ESMO Clinical Practice Guidelines. *ESMO Open*. 2021;6(4):100225.

Crombeen AM, Lilly EJ. Management of Dyspnea in Palliative Care. *Current Oncology*. 2020Jun.1;27(3):142-145.

Fabi A, Bhargava R, Fatigoni S, Guglielmo M, Horneber M, Roila F, et al. Cancer-related fatigue: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis and treatment. *Annals of Oncology*. 2020;31(6):713-723.

Fallon M, Giusti R, Aielli F, Hoskin P, Rolke R, Sharma M, et al. Management of cancer pain in adult patients: ESMO Clinical Practice Guidelines. *Annals of Oncology*. 2018;29:iv166-iv191.

Klein C, Voss R, Ostgathe C, Schildmann JA. Sedation in palliative care—a clinically oriented overview of guidelines and treatment recommendations. *Deutsches Ärzteblatt international*. 2023.

Kwon JH. Overcoming Barriers in Cancer Pain Management. *Journal of Clinical Oncology*. 2014;32(16):1727-1733.

Redondo Elvira T, Ibáñez del Prado C, Cruzado JA. Psychological well-being in palliative care: A systematic review. *OMEGA - Journal of Death and Dying*. 2021May26;87(2):377-400.

Schütte K, Middelberg-Bisping K, Schulz C. Nutrition and gastroenterological support in end of life care. *Best Practice & Research Clinical Gastroenterology*. 2020;48-49:101692.

Smith TJ, Saiki CB. Cancer Pain Management. *Mayo Clinic Proceedings*. 2015;90(10):1428-1439.

Základy všeobecnej klinickej onkológie

Učebnica pre vysoké školy

Autor: MUDr. Dominik Šafčák, PhD.

Vydavateľ: Univerzita Pavla Jozefa Šafárika v Košiciach
Vydavateľstvo ŠafárikPress

Rok vydania: 2025

Počet strán: 100

Rozsah: 6,32 AH

Vydanie: prvé

DOI: <https://doi.org/10.33542/ZVK-0461-3>

ISBN 978-80-574-0461-3 (e-publikácia)

