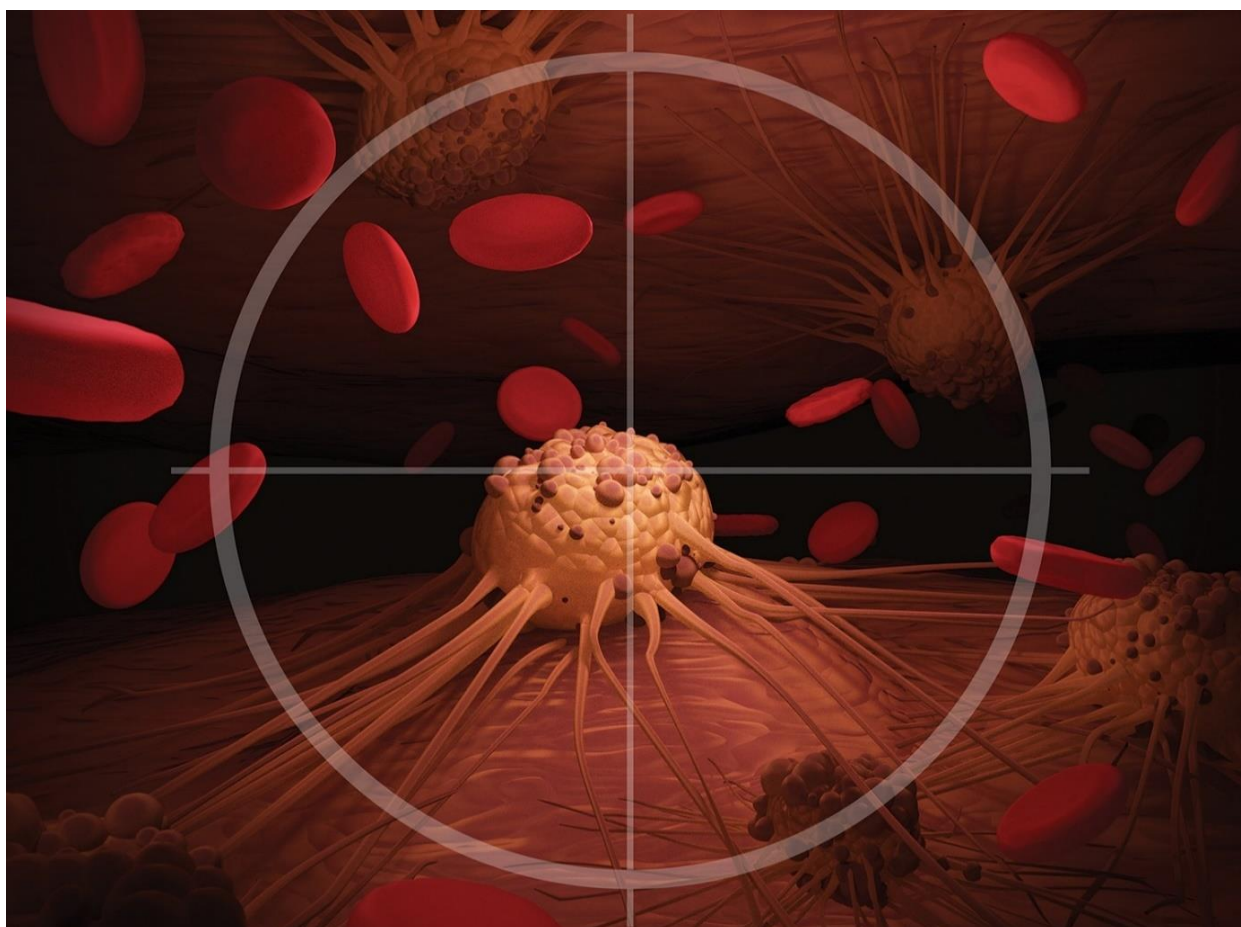


Farmakologická liečba onkologických ochorení



Vysokoškolské skriptá určené pre študentov všeobecnej medicíny

Autorský kolektív:

Prof. MUDr. Martina Šutovská, PhD.,

Ústav farmakológie JLF UK, Martin

MUDr. Juraj Šutovský, PhD.,

Neurochirurgické pracovisko Nemocnice Bory, Bratislava

Prof. RNDr. Soňa Fraňová, PhD.,

Ústav farmakológie JLF UK, Martin

Recenzenti:

Doc. MUDr. Richard Hrubý, PhD., MBA, MPH.,

líder pre onkológiu a primár Oddelenia klinickej onkológie Nemocnice Bory, Bratislava

Prof. MVDr. Ján Mojžiš, DrSc.,

vedúci Ústavu farmakológie LF UPJŠ, Košice

Šutovská M., Šutovský J., Fraňová S.

Farmakologická liečba onkologických ochorení

Elektronický dokument, 128 strán

Vydavateľ: Jesseniova lekárska fakulta v Martine Univerzity Komenského v Bratislave

Prvé vydanie

ISBN 978-80-8187-169-6

Martin, 2025

Publikácia vznikla s čiastočnou podporou grantov APVV-23-0261 a VEGA 1/0072/23.

Obsah

Úvod	11
Farmakológia protinádorovej liečby	14
1. Klasické cytostatiká	14
1.1 Alkylačné látky	14
1.1.1 Deriváty dusíkatého yperitu	15
1.1.2 Deriváty nitrózomočoviny	17
1.1.3. Azaridíny	18
1.1.4. Alkyl sulfonáty	18
1.1.5. Deriváty platiny	18
1.1.6. Netypické alkylačné liečivá	22
1.2 Antimetabolity	22
1.2.1 Inhibítory syntézy nukleotidov	23
1.2.2 Antagonisty pyrimidínov	24
1.2.3. Antagonisty purínov	28
1.2.4. Inhibítory ribonukleozidreduktázy	29
1.3. Inhibítory mitózy	30
1.3.1. Vinca alkaloidy	30
1.3.2. Taxány	32
1.3.3. Eptilóny	34
1.3.4. Ďalšie antimitotické liečivá	34
1.4. Inhibítory topoizomeráz	35
1.4.1. Inhibítory topoizomerázy I	36
1.4.2. Inhibítory topoizomerázy II	37
1.5. Cytotoxické antibiotiká	37
1.5.1. Antracyklíny	38
1.5.2. Antrachinóny	41
1.5.3. Iné cytotoxické antibiotiká	41
1.6. Ostatné, nezaradené cytostatiká	42
2. Hormonálne protinádorové liečivá	45
2.1. Analógy a agonisty hormónov	46

2.2. Antagonisty hormónov	47
3. Cílená protinádorová liečba	51
3.1. Protinádorové cytokíny a rastové faktory	60
3.2. Protinádorové monoklonálne protilátky (mAbs)	61
3.2.1. MAb proti receptorom rastových faktorov	65
3.2.1.1 Mabs proti HER receptorom	65
3.2.1.2. MAb proti VEGF receptorom	69
3.2.1.3. MAb proti PDGF	71
3.2.1.4. MAb proti ostatným receptorom pre rastové faktory	71
3.2.2. MAb proti CD antigénom	72
3.2.3. MAb proti ostatným povrchovým antigénom nádorových buniek	76
3.2.4. MAb proti iným štruktúram	78
3.2.5. MAb – regulátory kontrolných bodov	78
3.3. Protinádorové vakcíny a aktívna imunoterapia	82
3.4. Inhibítory s malou molekulou	85
3.4.1 Inhibítory tyrozínových proteínkináz (TKI)	86
3.4.1.1. Inhibítory kináz spojených s receptorom	86
3.4.1.2. Inhibítory vnútrobunkových kináz	91
3.4.2. Inhibítory proteínov regulujúcich bunkové delenie	97
3.4.2.1. Inhibítory cyklín-dependentných kináz (CDK)	97
3.4.2.2. Inhibítory ďalších enzýmov regulujúcich bunkový cyklus	98
3.4.2.3. Inhibítory farnezyltransferázy	100
3.4.2.4. Inhibítory hedgehog signálnej kaskády	101
3.4.2.5. Inhibítory telomerázy	102
3.4.2.6. Induktory apoptózy	103
3.4.3. Liečivá zasahujúce do mechanizmu opráv nukleových kyselín	105
3.4.3.1. Inhibítory poly(adenozíndifosforibózo)polymerázy (PARP)	105
3.4.3.2. Inhibítory proteazómov	106
3.4.4. Možnosti zásahu do epigenetických zmien regulujúcich expresiu génov	108
3.4.4.1. Inhibítory históndeacetyláz	109
Zoznam použitej literatúry	111

Zoznam skratiek

5-FdUMP	5-fluór-2'-deoxyuridylát, 5-fluór-2'-deoxyuridín-5'-monofosfát
5-FU	5-fluorouracil
5-FUTP	5-fluorouridíntрифосфát
6-MP	6-merkaptopurín
6-TGN	6-tioguanín nukleotid
ADCC	Antibody-dependent cell-mediated cytotoxicity
ADT	Androgén depriváčná terapia
AICAR	Aminoimidazolkarboxamid ribonukleotid
AIDS	Acquired Immune Deficiency Syndrome
ALK	Anaplastická lymfómová kináza
ALL	Akútna lymfoblastická leukémia
AML	Akútna myeloblastická leukémia
APL	Akútna promyelocytárna leukémia
BCL-2	B-cell chronic lymphoma 2, antiapoptotický proteín
BCMA	B Cell maturation antigen, povrchový antigén
BCR-ABL	Breakpoint Cluster Region – Abelson Leukemia
BRAF	BRAF serín-treonínová kináza
BRCA1/2	Gény karcinómu prsníka
BTk	Brutonova tyrozínkináza
CAR-T	Chimeric Antigen Receptor T-cell approach
CD	Cluster Of Differentiation, antigény imunitných buniek
CDC	Complement-dependent cytotoxicity
CDK 4/6	cyklín-dependentné kinázy
CEA	Karcinoembryonálny antigén
C-Kit	Stem Cell Factor Receptor
CLL	Chronická lymfocytárna leukémia
c-Met	Kináza receptora pre HGF
CML	Chronická myeloidná leukémia
CMML	Chronická myelomonocytárna leukémia
CNS	Centrálny nervový systém
CRAF	Cellular (RAF) Rapidly Accelerated Fibrosarcoma

CTLA-4	Cytotoxic T Lymphocyte-Associated Antigen 4
CTLA-4	Cytotoxic T-Lymphocyte-Associated protein 4
dCTP	Deoxycytidíntrifosfát
DHFR	Dihydrofolátreduktáza
DLBCL	Difúzny veľkobunkový B lymfóm
DNA	Deoxyribonukleová kyselina
dUMP	Deoxyuridínmonofosfát
EGFR, HER-1	Epidermal Growth Factor Receptor
EKG	Elektrokardiografia
EMA	Európska lieková agentúra
EPH	Ephrin Receptor
EÚ	Európska Únia
EZH2	Lyzín-N-metyltransferáza
FDA	Americký Food and Drug Administration
FGFR	Fibroblast Growth Factor Receptor
FL	Folikulárny lymfóm
FLT3	FMS-Like tyrozínkináza 3
FRα	Folate receptor α
GARFT	Glycínamidribonukleotidformyltransferáza
G-CSF	Faktor stimulujúci granulocytárne kolónie
GD2	Disialoganglioside
GIST	Gastrointestinálne stromálne nádory
GIT	Gastrointestinálny systém, gastrointestinálny (adj.)
GM-CSF	Faktor stimulujúci granulocytárne a makrofágové kolónie
GPRC5D	G protein–coupled receptor class C group 5 member D
HAT	Histónacetyltransferáza
HDAC	Históndeacetyláza
HER-2	Humánný epidermálny receptor 2
HGBCL	Vysoko malígny B lymfóm
HGF	Rastový faktor hepatocytov
Hh	Hedgehog signálna dráha
HPV	Human papilloma virus

HSV-1	Herpes simplex virus type 1
Ig (IgG1, IgG2)	Imunoglobulíny (trieda G)
IGF (1, 2)	Insulin-like Growth Factor
IL (IL-1, IL-2, IL-6)	Interleukíny (IL-1, IL-2, IL-6)
INFα,β,γ	Interferóny α,β,γ
JAK	Janusova kináza, (Janus associated kinase)
JNK	c-Jun N- terminal kináza
LAG3	Lymphocyte Activation Gene 3, antigén T lymfocytov CD223
LIMK	Lim kináza
LYN	Lck/Yes nová tyrozínkináza
mAb	Monoklonálna protilátka
MAPK	Mitogénom aktivovaná proteínkináza
MDS	Myelodysplastický syndróm
MEK	Mitogen-Activated Extracellular Signal-Regulated kináza
MET	Gén receptora mezenchymálno-epitelového prechodu pre HGF
MM	Mnohopočetný myelóm
MMAE	Monometyl auristatín E
mTOR	Mammalian Target of Rapamycin
NaCl	Chlorid sodný
NAD⁺/ NADPH	Nikotínamidadenínindinukleotid oxidovaná a redukovaná forma
Nectin-4	Adhézny proteín na povrchu buniek
NSCLC	Nemalobunkový karcinóm pľúc
NTRK	Neurotrofínová receptorová tyrozínkináza
NÚ	Nežiaduce účinky
p53	Tumor-supresorový gén
PARP	Poly(adenozylidifosforibozyl)polymeráza
PD-1	Programmed Death Receptor 1
PDGF/PDGFR	Platelet-Derived Growth Factor, receptor pre PDGF
PD-L1	Programmed Death Receptor Ligand 1
PD-L2	Programmed Death Receptor Ligand 2
PI3K	Fosfatidylinositol-3-kináza
PI3Kδ	Phosphoinositide 3-kinase

RAF	Rapidly Accelerated Fibrosarcoma kinázy
RANKL	Receptor Activator Of Nuclear Factor Kappa-B Ligand
RET	Rearranged during transfection, protoonkogén
RNA	Ribonukleová kyselina
ROS1	c-ros oncogene1
RR	Ribonukleotid reduktáza
ScFv	Single-chain variable fragment
SCLC	Malobunkový karcinóm pľúc
SdAb	Single-domain antibody
SFC	Faktor kmeňových buniek
SINE	Selective inhibitor of Nuclear Export, jadrový proteín
SLE	Systémový lupus erythematosus
STAT	proteín Signal Transducer and Activator of Transcription
TAA	S nádorom spojené antigény
TGF-α, β	Transforming Growth Factors
TIL	Tumor Infiltrating Lymphocytes
TIMP	Kyselina 6-tioinozínová
TLR7	Toll-like receptor 7
TMP	Tymidínmonofosfát
TNF-α	Tumor nekrotizujúci faktor α
tRNA	Transferová RNA
Trop-2	Trophoblast cell-surface antigen 2
TS	Tymidínsyntáza
TSA	Nádorovo špecifické antigény
VEGF/VEGFR	Vascular Endothelial Growth Factor, receptor pre VEGF
WHO	World Health Organization, Svetová zdravotnícka organizácia

Predhovor

Počet onkologických ochorení stúpa s vekom, a tak ako v ostatných európskych krajinách aj na Slovensku pozorujeme so starnutím populácie nárast ich počtu. Celosvetovo je diagnostikovaných približne 20 miliónov nádorových ochorení ročne. Do roku 2040 je očakávaný nárast na viac ako 30 miliónov prípadov ročne. Na základe predikcií Národného onkologického registra, ale tiež nedávno publikovanej analýzy Národného centra zdravotníckych informácií s využitím údajov zdravotných poisťovní, je na Slovensku diagnostikovaných okolo 40 000 zhubných nádorov ročne. Nádorové ochorenia sú po kardiovaskulárnych ochoreniach druhou najčastejšou príčinou hospitalizácií a druhou najčastejšou príčinou úmrtia obyvateľov. Umiera na ne asi štvrtina mužskej populácie (24 %) a približne každá piata žena (19 %).

Nárast incidencie onkologických ochorení bol príčinou spustenia preventívnych programov WHO, za základe ktorých boli vypracované národné onkologické programy, ktoré si kladú za cieľ zníženie výskytu a úmrtnosti na rakovinu, zlepšenie kvality života onkologických pacientov a racionalizáciu nákladov na diagnostiku a liečbu nádorových ochorení.

Okrem všeobecne akceptovanej úlohy prevencie, na ktorú sa v každom národnom onkologickom programe kladie dôraz, á významné postavenie aj skorá aplikácia najmodernejších terapeutických postupov, ktoré odrážajú aktuálnu mieru poznania nádorovej biológie a patofyziológie. Vďaka rýchlo pribúdajúcim vedeckým poznatkom je v súčasnosti paleta dostupných liečiv nesmierne široká a každoročne sa výrazne mení. V roku 2023 bolo Európskou liekovou agentúrou EMA schválených na použitie 39 nových liečiv, pričom viac ako polovica z nich v onkologických indikáciách. Podobná situácia bola aj v roku 2022. Dostupnejšími sa stávajú aj moderné diagnostické postupy, vďaka ktorým je možné skoršie začatie onkologickej terapie.

Starnutie populácie, lepšia diagnostika a liečba sú dôvodom skutočnosti, že onkologickí pacienti sa v rastúcej miere stávajú pacientmi chronickými. Starostlivosť o nich nespočíva len v hospitalizácii na vybraných pracoviskách, ako tomu bolo v minulosti. Podrobné poznatky o rizikách onkofarmakoterapie, možných interakciách a aj o vlastnostiach protinádorových liečiv sú preto potrebné pre takmer všetky medicínske profesie.

Uvedený študijný materiál je síce primárne určený študentom medicíny a jeho cieľom je ponúknuť vysoko aktuálny prehľad súčasných možností liečby založených na detailnom poznaní niektorých typov rakoviny, avšak užitočné informácie v ňom môžu nájsť aj lekári v príprave na špecializačnú skúšku z klinickej onkológie alebo špecialisti v tomto odbore. Text má štandardné farmakologické členenie liečiv do skupín podľa ich mechanizmu účinku, klinickej indikácie a najčastejších nežiaducich účinkov. V prípade niektorých liečiv je síce uvedené dávkovanie a spôsoby podávania, čo však v žiadnom prípade neznamená, že pre klinickú prax sú dôležité výlučne informácie uvedené v tomto texte.

Do prehľadu boli zaradené aj zatiaľ nepoužívané liečivá, u ktorých je však na základe dostupných informácií vysoký predpoklad ich skorého uvedenia do klinickej praxe. Tieto skutočnosti sú v texte jasne formulované.

Veríme, že text zjednoduší orientáciu študentov medicíny v danej problematike a mieru jej poznania.

Autori

Úvod

Zhubný nádor je definovaný ako heterogénne a multifaktoriálne ochorenie, pri ktorom séria genómových/molekulárnych zmien spôsobuje nekontrolovaný rast a proliferáciu buniek a tým rýchle zvýšenie hmoty tkaniva v postihnutých častiach tela. Každá bunka za normálnych podmienok dostáva vo vhodnom čase signály vedúce k jej prirodzenému zániku - apoptóze, ktorej cieľom je nahradiť túto bunku mladou a zdravšou. Nádorové bunky sú na tieto stimuly/signály menej citlivé, navyše sú schopné využívať nádorové mikroprostredie vo svoj prospech, čo im umožňuje prežívať a „oklamať“ imunitný systém.

Cytostatiká patria vďaka svojmu efektu a indikáciám medzi najdôležitejšie liečivá, o čom svedčí aj zaradenie niektorých z nich na aktualizovaný zoznamu esenciálnych liečiv WHO z roku 2023.

Vo všeobecnosti môžeme systémovú **protinádorovú farmakologickú liečbu** (chemoterapiu) rozdeliť na:

- **kuratívnu**, zameranú na vyliečenie pacienta (napr. pri akútnej lymfocytovej leukémii, rakovine semenníkov, Hodgkinovej chorobe, choriokarcinóme),
- **adjuvantné podávanie** cytostatík po chirurgickom odstránení nádoru s cieľom znížiť rozvoj mikrometastáz,
- **neoadjuvantnú**, s podávaním cytostatík pred operáciou na dosiahnutie operability (zmenšenie nádoru a jeho metastáz, napr. pri karcinóme prsníka s metastázami lymfatických uzlín v podpazuší),
- **paliatívnu**, ktorá vedie k zmierneniu príznakov spôsobených nádorom s cieľom zlepšiť stav a kvalitu života pacienta,
- **konkomitantnú** v prípade podávania cytostatík súčasne s rádioterapiou (rádiochemoterapia) s cieľom zvýšiť rádiosenzitivitu nádorových buniek; môže sa použiť aj *neoadjuvantne* alebo *adjuvantne*, zvyčajne sa cytostatikum podáva 8 - 48 hodín pred alebo po ožarovaní pacienta.

Na základe **odpovede pacienta** na podávanú cytostatickú liečbu rozlišujeme:

- **kompletnú remisiu**, keď dôjde k úplnému vymiznutiu nádoru podľa výsledkov všetkých súčasných diagnostických postupov;
- **čiastočnú remisiu** s približne 50 % zmenšením nádoru (nemusí byť spojená s predĺžením života);

Možnosť použitia chemoterapie ako kuratívnej liečebnej modality je podmienená **citlivosťou konkrétneho nádoru** na pôsobenie cytostatík, ktorá je daná:

- **miestom zásahu** cytostatika v cykle bunkového delenia;
- **fázou bunkového cyklu**, v ktorej sa väčšina nádorových buniek nachádza;
- **rastovou frakciou nádoru**, ktorou rozumieme pomer proliferujúcich a neproliferujúcich buniek nádoru (bunky vo fáze G_0 a bunky bez schopnosti rastu);
- **prírodnou rezistenciou** nádorových buniek voči chemoterapii;
- **získanou rezistenciou** - schopnosťou vyvinúť rezistenciu pri opakovanej expozícii.

Nádory s **vysokou citlivosťou** na chemoterapiu sa vyznačujú vysokou pravdepodobnosťou kuratívneho účinku chemoterapie. K typickým predstaviteľom patrí akútna lymfoblastická leukémia u detí, Hodgkinove lymfómy, karcinóm semenníkov, ovariálny karcinóm, Wilmsov tumor obličky u detí, Ewingov sarkóm atď. U nádorov so **strednou citlivosťou** chemoterapia indukuje prevažne remisiu

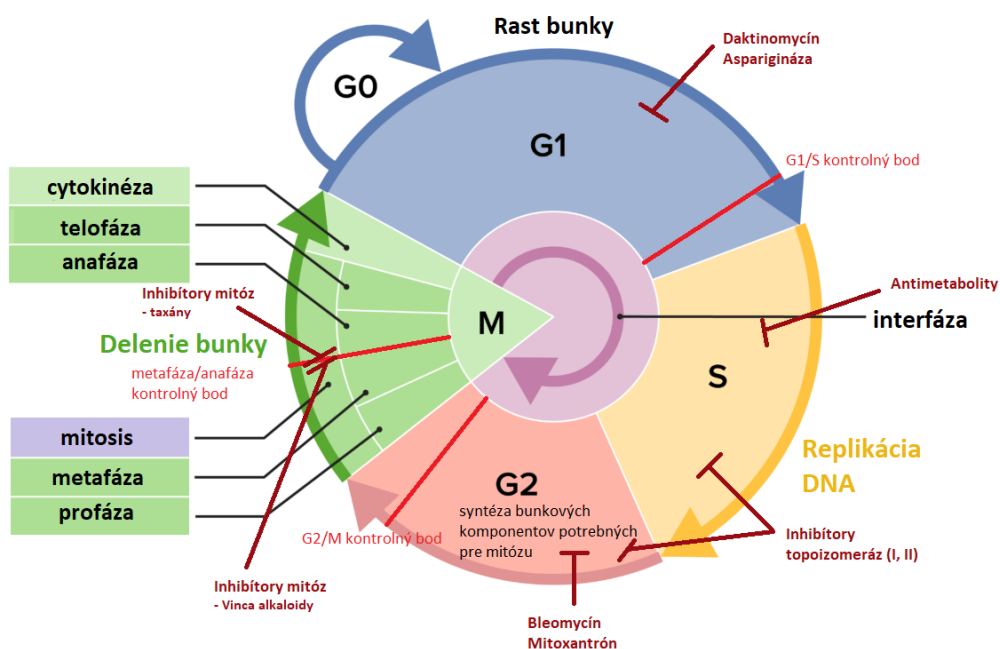
ochorenia a významne predlžuje život pacienta. Ide najmä o akútnu myeloblastickú leukémiu dospelých, mnohopočetný myelóm, lymfocytárny lymfóm, neuroblastóm, karcinóm prostaty, prsníka, endometria, osteosarkóm, kolorektálny karcinóm atď. V prípade nádorov s **nízkou citlivosťou** má spravidla podávaná chemoterapia paliatívny účinok. Príkladom nádorového ochorenia s nízkou citlivosťou na chemoterapiu je karcinóm pankreasu, žlčníka alebo karcinóm z renálnych buniek (predtým označovaný ako Grawitzov nádor).

Ako **asymptomatické obdobie pri cytostatickej liečbe** označujeme interval medzi ukončením liečby a opätovným objavením sa príznakov nádoru a ako **celkové prežívanie** definujeme obdobie od stanovenia diagnózy do smrti pacienta.

Z hľadiska **mechanizmu účinku** existujú nasledovné základné možnosti zásahu "konvenčného" cytostatiku do metabolismu, či biologického cyklu nádorovej bunky:

- **inhibícia syntézy nukleových kyselín** (antimetabolity);
- **narušenie funkcie už syntetizovaných nukleových kyselín** (alkylačné cytostatiká, inhibítory topoizomerázy, interkalujúce cytostatiká a látky štiepiace DNA);
- **inhibícia mitózy** - narušenie mikrotubulárnej štruktúry počas mitózy (inhibícia polymerizácie a depolymerizácie), narušenie syntézy proteínov alebo kombináciou týchto mechanizmov;
- **poškodenie bunkovej membrány**;
- **ovplyvnenie cytoplazmatických receptorov** (hormóny a ich antagonisty);
- **kombinácia** viacerých mechanizmov účinku.

Podľa vzťahu cytostatiku k jednotlivým fázam bunkového cyklu rozlišujeme (obr. 1):



Obrázok 1: Rozdelenie cytostatik podľa vzťahu ich mechanizmu účinku k fázam bunkového cyklu.

- **Cyklus – nešpecifické**, ktorých efekt nie je závislý na bunkovom cykle a proliferačnej aktivite bunky (efekt dosahujú aj v G₀ fáze);

- **Fázovo – nešpecifické, cyklus – špecifické**, ktoré účinkujú v ktorejkoľvek fáze cyklu bunky, okrem fázy G₀;
- **Fázovo – špecifické**, u ktorých je účinok viazaný špecificky na určitú fázu cyklu buniek.

Nové možnosti protinádorovej liečby predstavuje **cielená liečba** monoklonálnymi protilátkami, ktoré pôsobia na receptory exprimované na povrchu nádorových buniek, alebo antiangiogénna terapia, ktorá potláča tvorbu ciev potrebných na rast nádoru. Ďalšia možnosť je inhibícia enzýmov nízkomolekulárnymi perorálnymi inhibítormi. Cieľom sú enzýmy, ktorými nádorová bunka nadmerne disponuje, prípadne ich exprimuje s cieľom opraviť poškodenia spôsobené cytostatickou liečbou (napr. inhibícia cyklín dependentných kináz, proteazómov atď.) a úplne najnovším prístupom je využiť na protinádorovú liečbu vlastné imunitné mechanizmy hostiteľa (napr. regulátory kontrolných imunitných bodov).

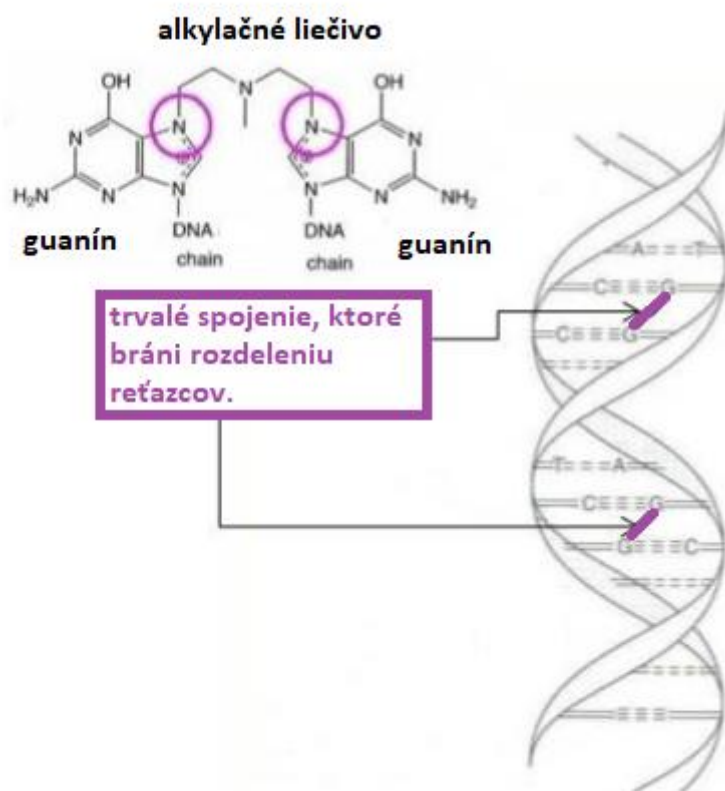
V nasledujúcich častiach sú sumarizované vysoko aktuálne poznatky z onkologickej farmakológie, analyzujú sa skupiny liečiv a konkrétne liečivá, ktoré našli svoje uplatnenie v humánnej medicíne. Cytostatiká, ktoré sú súčasťou textu, sa na liečbu onkologických ochorení buď bežne používajú, začínajú používať (sú krátko po schválení regulačnými agentúrami) alebo majú taký potenciál (pozitívne výsledky z klinických štúdií fázy III) a súhlas s ich používaním sa očakáva v blízkej dobe. V poslednom menovanom prípade je aktuálny status špecifikovaný v texte.

Farmakológia protinádorovej liečby

1. Klasické cytostatiká

1.1 Alkylačné látky

Alkylačné látky (tabuľka 1) reprezentujú pomerne širokú skupinu protinádorových liečiv. Zvyknú sa rozdeľovať na základe chemickej štruktúry na **deriváty dusíkatého yperitu**, **oxazafosforíny**, **deriváty nitrózomočoviny**, **deriváty platiny** a **netypické alkylačné látky** (prokarbazín, dakarbazín, temozolomid). V historickom kontexte rezonuje použitie dusíkatého yperitu, od ktorého štruktúry sú odvodené najstaršie liečivá zo skupiny, ako chemickej zbrane počas prvej svetovej vojny.



Obrázok 2: Mechanizmus účinku alkylačných cytostatík - reaktívna skupina v štruktúre molekuly (zvyčajne alkyl), ktorá sa kovalentne viaže na DNA a/alebo RNA, vedie k prerušeniu replikácie DNA a následne aj nadväzujúcej transkripcie a translácie.

Podstatou ich účinku je **kovalentná väzba alkylovej skupiny s nukleofilnými skupinami DNA (obr. 2)**. Po tejto interakcii reťazce DNA nie sú schopné sa rozdeliť, následne správne spárovať a tým je narušená replikácia DNA. Maximálny efekt liečiv sa dosahuje, keď je nádorová bunka zasiahnutá v neskorej G1 fáze bunkového cyklu. Tento proces zasahuje nádorové aj nenádorové bunky. Pretože nádorové bunky všeobecne proliferujú rýchlejšie a s menšou opravou chýb ako zdravé bunky, sú rakovinové bunky citlivejšie na poškodenie DNA alkyláciou.

Majú najširšie indikačné spektrum (sú súčasťou liečebných režimov pri hemoblastózach, Wilmsomom nádore, malígnych lymfómoch, zhubných nádoroch mozgu, karcinóme prostaty, semenníkov, prsníka, ai.).

Tabuľka 1. Alkylačné liečivá - sumarizácia

Alkylačné látky		
Skupina	Podskupina	Liečivá
Deriváty dusíkatého yperitu		Mechlóretamín (chlormetín)
	Bis-β-chlóretylderiváty aminokyselín	Chlorambucil Melfalán
	Oxazafosforíny	Cyklofosfamid Ifosfamid Trofosfamid Palifosfamid
	Deriváty benzimidazolu	Bendamustín
Deriváty nitrózomočoviny		Karmustín Lomustín Fotemustín Uramustín
	Alkylačné cytostatiká odvođené od steroidných hormónov	Estramustín Prednimustín
Azaridíny		Tiotepa Mitomycín C
Alkyl sulfonáty		Busulfán Treosulfán Manosulfán
Deriváty platiny		Cisplatina Karboplatina Oxaliplatina Satraplatina Nedaliplatina Triplatina tetranitrát
Netypické alkylačné liečivá	Hydrazíny	Prokarbazín
	Triazény	Dakarbazín Temozolomid

1.1.1 Deriváty dusíkatého yperitu

Cyklofosfamid je jednou z najpoužívanějších látok zo skupiny oxazafosforínov (tabuľka 2). Je dostupný v perorálnej a parenterálnej forme. Perorálne liečivo sa metabolizuje v pečeni a vylučuje sa prevažne močom. Vedľajším produktom transformácie v pečeni je **akroleín**, ktorý poškodzuje povrchové (urotelové) bunky močových ciest, predovšetkým močového mechúra a vedie ku hemoragickej

cystitíde. Riziko výskytu tohto nežiaduceho účinku možno znížiť dostatočnou hydratáciou a súčasným podávaním uroprotektíva mesny. K ďalším nežiaducim účinkom cyklofosfamidu patrí myelotoxicita, nauzea a vracanie, z neskorej toxicity poruchy fertility a sekundárne malignity. Cyklofosamid v intravenóznej forme sa podáva pri liečbe **zhubných nádorov prsníka** a hematologických malignít. V prípade karcinómu prsníka je súčasťou všetkých používaných základných režimov*. Prehľad všetkých jeho schválených indikácií a zároveň indikácií ostatných liečiv z tejto skupiny uvádza tabuľka 2.

Ifosfamid sa podobne ako cyklofosamid metabolizuje v pečeni a vylučuje obličkami, pri transformácii v pečeni vzniká tiež akroleín zodpovedný za hemoragickú cystitídu ako nežiaduci účinok liečby. Pri rozvoji encefalopatie ako toxicity ifosfamidu sa ako antidotum používa metylénová modrá. Z ďalších nežiaducich účinkov je to najmä hematologická toxicita, nauzea, vracanie a vypadávanie vlasov (alopécia). Ifosfamid sa používa napr. v liečbe zhubných nádorov semenníkov, sarkómov a hematologických malignít.

Chlorambucil sa dobre absorbuje z gastrointestinálneho (GIT) traktu, metabolizuje sa v pečeni a vylučuje obličkami dominantne vo forme derivátov. K nežiaducim účinkom patrí myelosupresia, hepatotoxicita, GIT toxicita (ulcerácie v ústnej dutine, nauzea, vracanie, hnačka). Používa sa predovšetkým v liečbe nádorov mäkkých tkanív.

Melfalán sa najčastejšie aplikuje vo forme intravenózneho roztoku pri liečbe mnohopočetného myelómu (MM). K jeho ďalším indikáciám patria malígnny melanóm, karcinómy vaječníkov a vajcovodov a neuroblastóm. V perorálnej liekovej forme sa aplikuje v rámci komplexných predtransplantačných farmakoterapeutických režimov. K nežiaducim účinkom patrí najmä myelosupresia a GIT toxicita (stomatitída, nauzea, vracanie, hnačka) a alopécia (vypadávanie vlasov).

Mechlóretamín, alebo chlormetín patrí k najdlhšie používaným protinádorovým liečivám. Do klinickej praxe bol zavedený v roku 1947 a napriek svojim mnohým nevýhodám (ľahká hydrolýza, vysoká alkalita a toxicita) sa používa dodnes.

Trofosfamid je prodrug ifosfamidu určený na perorálne podávanie. Nemá schválenú klinickú indikáciu, je však klinicky testovaný v indikácii periférneho T-bunkového lymfómu.

Palifosfamid posledným oxazafosforínom, ktorý bol uvedený do klinickej praxe. Ide o soľ trishydroxymetylamínometánu s aktívnym metabolitom ifosfamidu. Bol schválený FDA na liečbu sarkómu mäkkých tkanív.

*Základné terapeutické režimy používané pri karcinóme prsníka sú:

- CMF: cyklofosamid, metotrexát, 5-fluorouracil;
- FAC: 5-fluorouracil, adriamycín (doxorubicín), cyklofosamid;
- AC: adriamycín, cyklofosamid;
- TAC: docetaxel, adriamycín, cyklofosamid;
- AC/T: adriamycín, cyklofosamid, paklitaxel (alebo docetaxel).

Tabuľka 2. Deriváty dusíkatého yperitu a ich schválené terapeutické indikácie.

<i>Liečivo</i>	<i>Schválená indikácia</i>
Cyklofosfamid	Malobunkový karcinóm pľúc (SCLC) Rabdomyosarkóm, osteosarkóm a Ewingov sarkóm Karcinóm prsníka, vaječníkov a vajíčkovodov Nádory semenníkov Neuroblastóm Lymfómy a leukémie
Ifosfamid	Sarkómy mäkkých tkanív, osteosarkóm, Ewingov sarkóm Karcinóm pankreasu a pľúc (NSCLC, SCLC) Rakovina prsníka, krčka maternice, vaječníkov a vajíčkovodov Nádory semenníkov Hodgkinov a non-Hodgkinov lymfóm
Chlorambucil	Hodgkinov a non-Hodgkinov lymfóm Chronická lymfocytárna leukémia (CLL)
Melfalán	Melanóm a sarkóm mäkkých tkanív obmedzený na končatinu Karcinóm vaječníkov a vajíčkovodov Neuroblastóm a mnohopočetný myelóm (MM)
Mechlórmetylín (chlormetylín)	T bunkový lymfóm typu <i>mycosis fungoides</i>
Trofosfamid	<i>Periférny T-bunkový lymfóm (klinická štúdia)</i>
Palifosfamid	Sarkóm mäkkých tkanív

SCLC – malobunkový a NSCLC – nemalobunkový karcinóm pľúc

1.1.2 Deriváty nitrózomočoviny

Okrem svojho alkylačného účinku inhibujú deriváty nitrózomočoviny aj opravu poškodenej DNA.

Karmustín je parenterálne, fázovo-nešpecifické cytostatikum s čiastočnou účinnosťou aj na bunky v G0 fáze. K nežiaducim účinkom patria hematologická toxicita, nauzea, vracanie, parestézie (pocit mravčenia, pálenia alebo necitlivosti kože), hepatotoxicita a encefalopatia (globálna dysfunkcia mozgu). K neskorým nežiaducim účinkom sa zaraďuje intersticiálna pľúcna fibróza a atrofia obličiek spojená s renálnym zlyhávaním. Je schválený na liečbu **malígneho melanómu** a **malígnych lymfómov** (Hodgkinov, non-Hodgkinov lymfóm a MM). Vzhľadom na dobrý prienik hematoencefalickou bariérou sa karmustín môže používať v liečbe zhubných nádorov mozgu alebo metastáz iných nádorov do mozgu.

Lomustín sa rýchlo vstrebáva z GIT traktu, užíva sa perorálne vo forme kapsúl. Je schválený na liečbu rovnakých ochorení ako karmustín. Býva označovaný skratkou CCNU. K nežiaducim účinkom patrí nauzea, vracanie a hematologická toxicita. Môže sa použiť v terapii zhubných mozgových nádorov.

Fotemustín je derivát nitrózomočoviny tretej generácie s ideálnym farmakologickým profilom. Podobne ako ostatné liečivá tejto skupiny dobre preniká hematoencefalickou bariérou, takže môže

použiť v liečbe pacientov s malígnym melanómom s mozgovými metastázami a gliómami mozgu. Cytotoxické účinky majú jeho metabolity, ktoré sa vylučujú obličkami. K nežiaducim účinkom fotemustínu patrí hematologická toxicita, nauzea, vracanie a prechodné zvýšenie hepatálnych testov.

Zaujímavé alkylačné cytostatiká odvodené od steroidných hormónov - **prednimustín** (ester prednizolónu a chlorambucilu) a **estramustín** (estradiol 3-bis-(2-chloroetylkarbamát)) alebo jeho rozpustnejší 17-fosfát - sú tiež profarmaká. Ich výhodou je selektívnejší účinok v porovnaní s inými alkylačnými cytostatikami - estramustín sa viaže na estrogénové receptory, prednimustín na glukokortikoidové receptory a až potom sa štiepia na účinné látky. Estramustín sa v klinickej praxi používa na liečbu karcinómu prostaty. Prednimustín nemá schválenú indikáciu, bol používaný len v rámci starších klinických štúdií zameraných na hodnotenie liečby malígnych lymfómov.

1.1.3. Azaridíny

V súčasnej protinádorovej liečbe sa zo syntetických aziridínov používa len **tiotepa**. Schválená je na liečbu solídnych a hematologických nádorov v kombinácii s ďalšími liečivami a celotelovou rádioterapiou pred transplantáciou krvotvorných kmeňových buniek. Používa sa aj pediatrickej populácii, pričom schválené indikácie sú rovnaké ako v prípade dospelých.

Alkylačné protinádorové antibiotiká mitomycíny a porfyromycíny majú vo svojej molekule tiež aziridínový kruh. Ako protirakovinové liečivo sa používa **mitomycín C** (viac kapitola 1.5.3.).

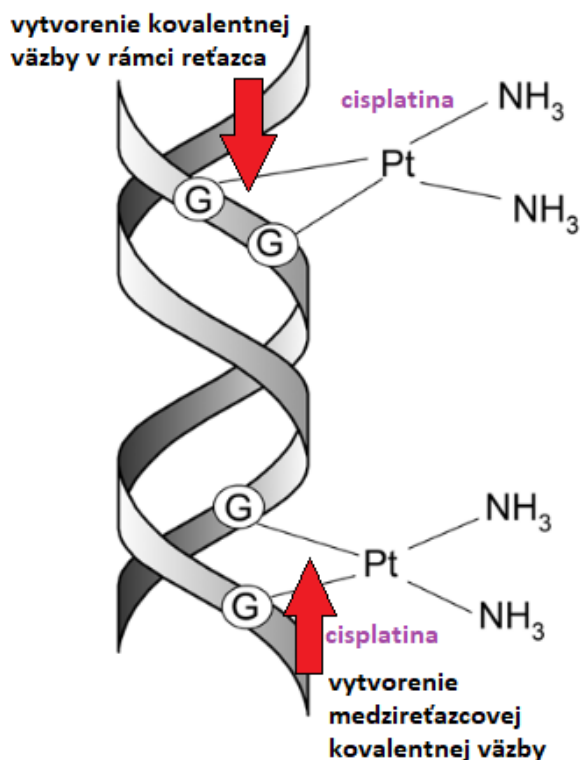
1.1.4. Alkyl sulfonáty

Busulfán patrí medzi estery kyseliny sulfónovej; vylučuje sa močom. Predstavuje fázovo nešpecifické cytostatikum, ktoré pôsobí aj na bunky v G₀ fáze, čím sa vysvetľuje ťažký útlm krvotvorby po jeho aplikácii. Je dostupný v perorálnej aj parenterálnej liekovej forme. V súčasnosti je schválený na použitie v kombinácii (s cyklofosfamidom alebo fludarabínom) ako prípravná liečba pred transplantáciou hematopoetických progenitorových buniek alebo ako paliatívna liečba chronickej myelocytárnej leukémie (CML). K ostatným nežiaducim účinku patria poruchy menštruačného cyklu, sterilita, strata libida, hnedá pigmentácia kože, zriedkavá je pľúcna toxicita. Po liečbe busulfánom boli zaznamenané častejšie sekundárne malignity, pretože tento liek spôsobuje chromozómové aberácie.

Rovnaké indikačné spektrum a podobné nežiaduce účinky sa spájajú s **treosulfánom**, ktorý sa podáva iba parenterálne.

1.1.5. Deriváty platiny

Platinové deriváty schválené na použitie v EÚ sú **cisplatina**, **karboplatina** a **oxaliplatina**. Ich mechanizmus účinku spočíva v inhibícii syntézy DNA následkom vytvárania medzireťazcových a vnútroreťazcových kovalentných väzieb (obr. 3). Majú veľmi široké použitie, avšak k ich nevýhodám patrí rýchly rozvoj rezistencie nádorovej bunky. Je známych viacero mechanizmov rezistencie na cisplatinu, napr. zmena transmembránového transportu liečiva a/alebo jeho zvýšené vylučovanie z bunky, zvýšená detoxikácia a zvýšenie frekvencie opráv DNA reparačnými enzýmami. Oxaliplatina bola v laboratórnych podmienkach efektívna aj pri ovplyvnení bunkových línií vysoko rezistentných na cisplatinu, avšak v klinických podmienkach, pri liečbe pacientov s rakovinou rezistentnou na cisplatinu, sa tento efekt presvedčivo nepotvrdil.



Cisplatina je schválená na liečbu zhubných nádorov semenníkov, močového mechúra, prostaty, prsníka, vaječníkov, krčka a tela maternice, karcinómu pľúc a viacerých malígnych lymfómov. K nežiaducim účinkom patrí **nefrotoxicita**, ktorá vzniká na podklade poškodenia obličkových tubulov (tubulárna nekróza). V rámci prevencie nefrotoxicity sa pacient hydratuje rehydratačnými roztokmi s obsahom KCl, MgSO₄ a 10% manitolom deň pred a v deň aplikácie cisplatiny. Z ďalších nežiaducich účinkov sa vyskytuje nauzea a vracanie, neurotoxicita a ototoxicita. Cisplatina sa aplikuje intravenózne v infúzii fyziologického roztoku.

Obrázok 3: Mechanizmus účinku cisplatiny.

Karboplatina je schválená na použitie pri **karcinóme pľúc (SCLC)** a pri liečbe **ovariálneho karcinómu epitelového pôvodu** ako prvá alebo druhá voľba. Tiež sa používa napr. v terapii zhubných nádorov vaječníkov, močového mechúra, prsníka, maternice a mozgu. Podáva sa intravenózne v najmenej hodinovej infúzii fyziologického roztoku alebo 5% glukózy.

Oxaliplatina sa najčastejšie používa v liečbe zhubných nádorov GIT traktu (hrubé črevo a konečník, žalúdok, pankreas). Hlavnou indikáciu je pokročilý alebo metastatický kolorektálny karcinóm, pri ktorom sa podáva ako súčasť kombinovanej **adjuvantnej chemoterapie s fluorouracilom (5-FU) a leukovorinom**. K nežiaducim účinkom patrí nauzea, vracanie a neurotoxicita, ktorej prvým príznakom bývajú parestézie (porucha citlivosti).

Terapeutický režim na báze platiny (predovšetkým **cisplatina**, menej karboplatina) je optimálnym a **doteraz neprekonaným liečebným režimom** pri **lokálne pokročilým nádoroch hlavy a krku**, z ktorých až 98% je reprezentovaných spinocelulárnym karcinómom. **Monoterapia vysokými dávkami cisplatiny** spolu s rádioterapiou preukázala najvýraznejší liečebný efekt v zmysle celkového prežívania pacientov.

Aj pri systémovej liečbe recidivujúceho a metastázujúceho karcinómu hlavy a krku sa ako prvolíniová liečba preferuje kombinácia **cisplatiny, 5-FU a cetuximabu**, alebo sa namiesto 5-FU podáva taxán – docetaxel. Tieto režimy prekonal hranicu jednoročného mediánu celkového prežívania a stali sa štandardom liečby rekurentnej a metastatickej formy ochorenia.

K novším molekulám (tabuľka 3) patrí **satraplatina**, perorálna platina, ktorá sa v kombinácii s prednizónom dostala do fázy III klinických štúdií na liečbu metastatického karcinómu prostaty, ktorý nereaguje na hormonálnu liečbu. Štúdie so satraplatinou odhalili toxicitu limitujúcu dávku podobnú toxicite karboplatiny s pozorovanou myelosupresiou (trombocytopenia a neutropénia), ale nebola hlásená výrazná nefro-, neuro- a ototoxicita.

Podobnú štruktúru má **adamplatina**. Výsledky však neboli uspokojivé, a preto spoločnosť stiahla svoju žiadosť o povolenie na uvedenie na trh.

Nedaplatina dosahuje v predklinických štúdiách lepšie výsledky ako cisplatina a oficiálne indikácie v Japonsku sú na liečbu rakoviny hlavy, krku, pažeráka, nemalobunkových pľúc, krčka maternice, semenníkov a prostaty. Je FDA schválená iba ako „orphan drug“ pre liečbu SCLC.

Lipoplatina je lipozomálna oxaliplatina a **triplatina tetranitrát** je nukleárny platinový komplex, obe sú liečivá s lepším prienikom do nádorovej bunky. Boli použité v rámci klinických štúdií.

Tabuľka 3. Deriváty platiny v súčasných a budúcich terapeutických stratégiách, aktuálny stav.

Názov liečiva	Charakteristika	Chemický názov	Pozícia v humánnej medicíne	Status podľa FDA/EMA
Cisplatina	Prvá generácia	cis-dichloro-diamín-platina $\text{Pt}(\text{NH}_3)_2\text{Cl}_2$	Klinické použitie	Áno/áno
Karboplatina	Druhá generácia Derivát cisplatiny	cis-diamín(1,1-cyklobután-dikarboxylát)-platina $[\text{C}_4\text{H}_6(\text{CO}_2)_2]\text{Pt}(\text{NH}_3)_2$	Klinické použitie	Áno/áno
Oxaliplatina	Druhá generácia Derivát cisplatiny	(trans-R,R-cyklohexán-1,2-diamín)oxalatoplatina [SP-4-2-(1R-trans)]-(1,2-cyklohexán-diamín-N,N')[etándioát(2--O,O')]-platina	Klinické použitie	Áno/áno
Nedaplatina	Druhá generácia Derivát karboplatiny	cis-diamín(glykolát)-platina $\text{C}_2\text{H}_8\text{N}_2\text{O}_3\text{Pt}$	Klinické použitie v Japonsku, v klinických štúdiách	*Áno/nie
Lobaplatina	Tretia generácia Derivát oxaliplatiny	1,2-diamino-1-metyl-cyklobután-platina-laktát $\text{C}_9\text{H}_{18}\text{N}_2\text{O}_3\text{Pt}$	Klinické použitie v Číne v klinických štúdiách	Nie/nie
Heptaplatina	Tretia generácia Derivát oxaliplatiny	cis-malonáto[(4R,5R)-4,5-bis(aminometyl)-2-izopropyl-1,3-dioxolán]-platina $\text{C}_{11}\text{H}_{22}\text{N}_2\text{O}_6\text{Pt}$	Klinické použitie v Kórey	Nie/nie

Pikoplatina	Nová generácia s vylepšenou kinetikou	cis-diamín-dichlór(2-metylpyridín)-platina $C_6H_{10}Cl_2N_2Pt$	V klinických štúdiách	Nie/nie
Fenántriplatina	Nová generácia s vylepšenou kinetikou	diamín-chlorido(fenantridín)-dusičnan platiny, cis- $Pt(NH_3)_2(fenantridín)Cl]N O_3$	Experimentálne štúdie	Nie/nie
Satraplatina	Komplexy Pt IV Nová generácia s vylepšenou kinetikou	bis-acetát-amín-dichlór-(cyklohexylamín)-platina $C_{10}H_{22}Cl_2N_2O_4Pt$	V klinických štúdiách	Nie/nie
Adamplatina	Nová generácia s vylepšenou kinetikou	trans- $[PtCl_2(CH_3COO)_2(NH_3)(1\text{-adamantylamín})]$ $C_{14}H_{26}Cl_2N_2O_4Pt$	Experimentálne štúdie	Nie/nie
Oxoplatina	Nová generácia s vylepšenou kinetikou	cis-diamín-dichlorido-trans-dihydroxy-platina $Cl_2H_8N_2O_2Pt$	Experimentálne štúdie	Nie/nie
Etakraplatina	Nová generácia s rozšíreným mechanizmom účinku	cis,cis,trans-diamino-dichlorido-bis(etakrynato)-platina	Experimentálne štúdie	Nie/nie
Lipoplatina	Lipozomálna platina	Kapsulovaná cis-diamín-dichlóro-platina	V klinických štúdiách	Nie/nie
Triplatina tetranitrát	Nukleárny platinový komplex	$((trans-PtCl(NH_3)_2)-(trans-Pt(NH_3)_2(NH_2(CH_2)_6NH_2)_2)NO_3)_4$ $C_{12}H_{50}Cl_2N_{14}O_{12}Pt_3$	V klinických štúdiách	Nie/nie

FDA – Food and Drug Administration; EMA – European Medical Agency; *orphan drug pre SCLC

Okrem toxicity je limitujúcim faktorom terapie s použitím platinových derivátov **rýchly rozvoj sekundárnej rezistencie**. Na prevenciu jej vzniku sa v rôznych liečebných režimoch sa aplikujú platinové látky s ožarovaním alebo v kombinácii s:

- **inými cytostatikami:** 5-FU, gemcitabín, fludarabín, pemetrexed, ifosfamid, irinotekan, topotekan, etopozid, amrubicín, doxorubicín, epirubicín, vinorelbín, docetaxel, paklitaxel a nab-paklitaxel;
- **modulátormi mechanizmov rezistencie;**

- **inhibítormi signálnych proteínov:** erlotinib, bortezomib a everolimus;
- **imunoterapeutikami:** atezolizumab, avelumab, bevacizumab, cemiplimab, cetuximab, durvalumab, erlotinib, imatinib, necitumab, nimotuzumab, nivolumab, onartuzumab, panitumumab, pembrolizumab, rilotumab, trastuzumab, tremelimumab a sintilimab.

1.1.6. Netypické alkylačné liečivá

Do tejto kategórie sa pravidelne zaraďuje **prokarbazín** a len niektoré zdroje uvádzajú ako netypické alkylačné liečivá aj **dakarbazín** a **temozolomid**.

Prokarbazín dosahuje svoj protinádorový efekt mechanizmom, ktorý nie je kompletne preštudovaný. Podáva sa perorálne, metabolizuje sa v pečeni na azo-derivát, ktorý spôsobuje alkyláciu DNA a H_2O_2 , ktorý poškodzuje bunkovú membránu. Zo špecifických nežiaducich účinkov liečiva je často pripomínaný najmä difulfirmový efekt a schopnosť inhibovať aktivitu enzýmu **monoaminooxidázy**. Nevhodné je preto súbežné podávanie **liečiv so sympatomimetickým účinkom a tricyklických antidepressív**. Je schválený FDA ako jedna z možností liečby Hodgkinovho lymfómu v pokročilom štádiu. Používa sa u dospelých a detí.

Dakarbazín sa v pečeni mení demetyláciou na diazometán, ktorý je alkylačným činidlom. Dakarbazín sa považuje za vysoko emetogénne cytostatikum a väčšina pacientov musí byť preto predliečená dexametazónom a antiemetikami s vysokým efektom, spravidla antagonistami $5-HT_3$ receptorov (napr. ondansetron) a/alebo antagonistami receptora NK1 (napr. aprepitant). Používa sa parenterálne v liečbe malígneho melanómu, lymfómov a sarkómov mäkkých tkanív. Bolo prvým cytostatikom schváleným na systémovú liečbu malígneho melanómu. Je vysoko účinný, avšak jeho použitie komplikuje nízka rozpustnosť a nepriaznivá farmakokinetika, najmä krátky biologický polčas. Z tohto dôvodu sa vyvíjajú nové liekové formy na lokálne použitie, príkladom je nanokrém s dakarbazínom. K ďalším nežiaducim účinkom patria pyretické reakcie (syndróm podobný chrípke) a hematologická toxicita, najmä leukopénia a trombocytopénia.

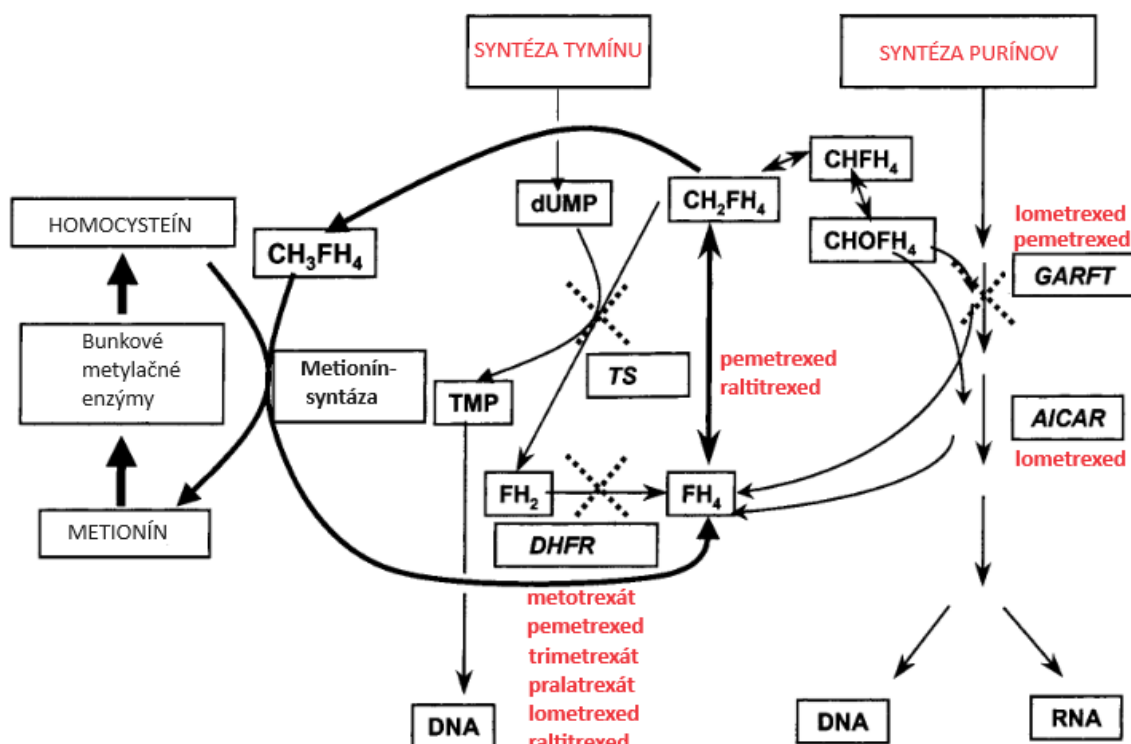
Temozolomid je perorálne proliečivo, ktoré sa rýchlo a takmer úplne vstrebáva z čreva. Mení sa na aktívny metabolit, ktorý je výrazne lipofilný a ľahko preniká hematoencefalickou bariérou, jeho koncentrácia v mozgovomiechovom moku je približne 30% koncentrácie v krvnej plazme. Temozolomid je schválený na liečbu multiformného glioblastómu súbežne s rádioterapiou a samostatne po ukončení iradiácie. Relatívne novou indikáciou, ktorá bola zatiaľ одобrená len FDA, je anaplastický astrocytóm u dospelých pacientov. K nežiaducim účinkom patrí nauzea, vracanie, hepatotoxicita a **hematologická toxicita** (neutropénia, trombocytopénia), ktorá je mnohokrát dávkovo-limitujúcim faktorom. Pri liečbe temozolomidom sa zaznamenal zvýšený výskyt zápalov pľúc spôsobených *Pneumocystis carinii*, preto sa najmä pri konkomitantnej liečbe odporúča antibiotická profylaxia tohto infekčného ochorenia.

1.2 Antimetabolity

Antimetabolity rôznym spôsobom interferujú so syntézou DNA a RNA. Pôsobia ako falošné metabolity, ktoré sú zabudované do reťazca DNA alebo blokujú základné enzýmy, ktoré sa podieľajú na syntéze DNA. Väčšina látok je preto špecifických pre S fázu. Sú najúčinnnejšie, keď sa používajú na liečbu malígnych nádorov, ktoré sú tvorené bunkami s vysokou proliferáčnou aktivitou. Menej efektívne je ich použitie v liečbe pomaly rastúcich nádorov. Hlavná toxicita sa vzťahuje na hematopoetický a GIT systém. Delia sa na niekoľkých hlavných tried:

- **antagonisty folátu alebo antifoláty**, ktoré interferujú s nukleotidovou syntézou;
- **purínové a pyrimidínové analógy**, ktoré sú ako falošné nukleotidy zabudované do DNA a ovplyvňujú bunkový cyklus;
- **inhibítory ribonukleotidreduktázy**, ktoré interferujú s rastom nádorových buniek blokováním tvorby deoxyribonukleotidov.

1.2.1 Inhibítory syntézy nukleotidov



Obrázok 4. Mechanizmus účinku jednotlivých inhibítorov syntézy nukleotidov.

TS – tymidylátsyntáza; DHFR – dihydrofolátreduktáza;

GARFT – glycínamidribonukleotidformyltransferáza;

AICAR – aminoimidazolkarboxamid ribonukleotid.

Mechanizmus účinku **metotrexátu** (analóg kyseliny listovej) spočíva v inhibícii enzýmu dihydrofolát-reduktázy, potrebného pre premenu kyseliny dihydrolistovej na kyselinu tetrahydrolistovú, ktorá je dôležitá pre tvorbu purínov. Výsledkom účinku je zastavenie tvorby **adenínu, guanínu a tymidínu**. Spolu s nukleotidmi sa takisto zastaví syntéza metionínu a serínu (obr. 1).

Do nádorovej bunky sa metotrexát dostáva membránovým folátovým transportérom. U nádorových buniek s porušeným transportným mechanizmom pre foláty dochádza ku rezistencii, ktorú možno prekonať podaním veľmi vysokej dávky liečiva, pri ktorej difunduje do buniek aj pasívne. Nežiaduce účinky (poškodenie obličiek, pečene a pľúc, nevoľnosť, vracanie, hnačka a myelosupresia) závisia na **podanej dávke a sú antagonistovateľné leukovorínom**.

Metotrexát patrí medzi najširokospektrálnejšie cytostatiká. Liečivo je schválené na použitie v liečbe leukémií, non-Hodgkinových lymfómov, sarkómov, zhubných nádorov močového mechúra, renálnej panvičky, močovodov a močovej rúry, karcinómu prsníka, zhubných nádorov v oblasti hlavy a krku.

Pemetrexed je novší antifolát schopný inhibovať viaceré enzýmy, ktoré sa zúčastňujú na syntéze nukleových kyselín, ktorý sa vyznačuje nižším výskytom získanej rezistencie. V porovnaní s metotrexátom má výhodnejšiu farmakokinetiku. Hlavným mechanizmom účinku je inhibícia tymidylátsyntetázy (TS), ktorá katalyzuje premenu deoxyuridínmonofosfátu (dUMP) na tymidínmonofosfát (TMP) za účasti kyseliny tetrahydrofolovej. Pemetrexed vstupuje do bunky uľahčenou difúziou a selektívnou endocytózou. Okrem TS a DHFR pemetrexed inhibuje dva ďalšie enzýmy zapojené do syntézy purínov, glycínamidribozylformyltransferázu (GARFT) a nepriamo aminoimidazolkarboxamid-ribozylformyltransferázu (AICARFT). Schválené klinické indikácie na jeho použitie sú **malígný mezotelióm pleury a nemalobunkový karcinóm pľúc (NSCLC)**.

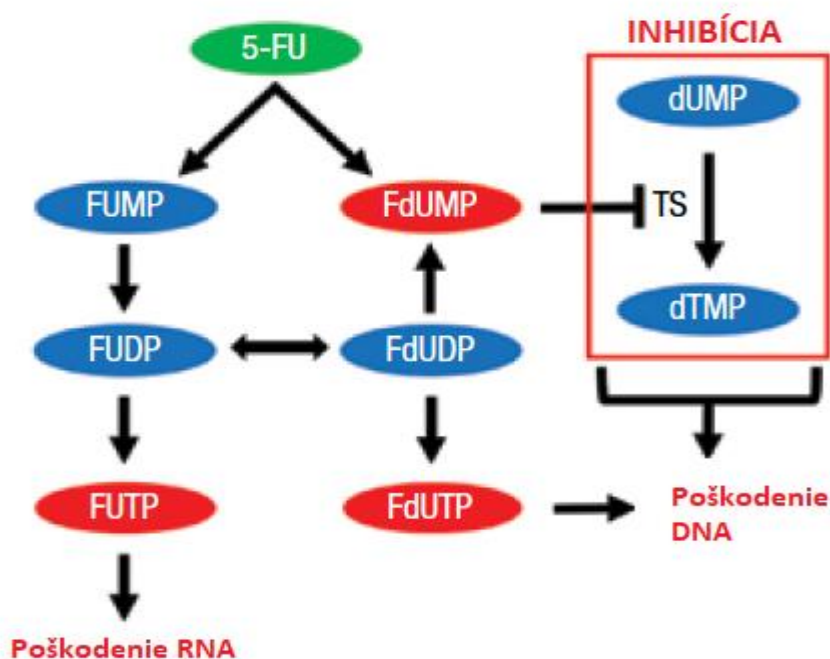
V klinických štúdiách boli hodnotené viaceré ďalšie syntetické antifoláty. **Trimetrexát** je novší liposolubilný analóg metotrexátu, ktorý je aktívny proti transportne deficitným nádorovým bunkám rezistentným na metotrexát. Prechádza dobre cez hematoencefalickú bariéru.

Pralatrexát má podobné vlastnosti ako trimetrexát, je indikovaný namiesto metotrexátu v prípade potvrdenej nízkej expresie folátového transportéra. V klinickej praxi našiel uplatnenie v liečbe relapsujúceho T bunkového lymfómu, na základe súhlasu FDA sa používa v USA. Patrí medzi najdrahšie liečivá.

Raltitrexed je chinazolínový analóg folátu schopný súbežnej inhibície DHFR a TS. **Lometrexol** má najkomplexnejší mechanizmus účinku, podobne ako pemetrexed inhibuje DHFR, GARFT a priamo aj AICAR. **Nolatrexát** je účinný pri liečbe nádorov pečene.

1.2.2 Antagonisty pyrimidínov

Sú najpoužívanejšou skupinou spomedzi antimetabolitov. Hlavným predstaviteľom je 5-fluorouracil. Ďalšími analógmi pyrimidínu sú kapecitabín, cytarabín. Novšími zástupcami triedy sú azacytidín a decitabín.



Obrázok 5: Metabolizmus a mechanizmy účinku 5-FU.

5-fluorouracil (5-FU) sa podáva parenterálne. Jeho prodrugs, najmä **floxuridín** (2'-deoxy-5-fluorouridín), **tegafur** (1-(tetrahydrofuran-2-yl)-5-fluorouracil), a **kapecitabín** (5'-deoxy-5-fluór-N-pentyloxykarbonylcytidín) sa môžu podávať perorálne.

5-FU sa v pečeni metabolizuje na dva aktívne metabolity (obr. 5):

- **fluorouridín trifosfát (5-FUTP)**, ktorý sa inkorporuje do RNA;
- **fluorodeoxyuridín monofosfát (5-FdUMP)**, ktorý je výrazným inhibítorom enzýmu tymidylátsyntázy (TS) a bráni tvorbe DNA.

V klinickej praxi sa liečivo najčastejšie indikuje pri pokročilom karcinóme prsníka, spinocelulárnom karcinóme hlavy a krku a kolorektálnom karcinóme (pri metastatickom karcinóme hrubého čreva a konečníka, aj ako adjuvančná, zaistovacia liečba kolorektálneho karcinómu). Je tiež schválený pri terapii pokročilého karcinómu žalúdka, pankreasu a pažeráka. Všetky indikácie 5-FU aj ostatných používaných pyrimidínových antagonistov sumarizuje tabuľka 4.

Liečba je sprevádzaná vysokou incidenciou nežiaducich účinkov, z ktorých dominujú **myelosupresia a závažné mukozitídy**, na zmiernenie alebo prevenciu výskytu ktorých sa odporúča jeho súbežné podávanie s leukovorínom – režimy FOLFIRI, FOLFOX (karcinóm prsníka). Incidencia myelosupresie dosahuje maximum na 10. deň po aplikácii. GIT toxicita (mukozitída - stomatitída, ezofagitída, faryngitída, proktitída; anorexia, vodnatá hnačka, nevoľnosť a vracanie) je veľmi častá a môže byť život ohrozujúca. K ďalším nežiaducim účinkom patrí alopecia a syndróm „ruky - nohy“ (z anglo-americkéj literatúry *hand-foot syndrome*), najmä pri protrahovanej a vysokodávkovej infúzii. Syndróm začína dysestéziou dlaní a chodidiel, pokračuje bolesťou, pripája sa symetrický opuch a erytém na ruke a chodidle, oneskorené hojenie rán, epistaxa, malátnosť, slabosť a únava.

Tabuľka 4. Pyrimidínové antagonisty (registrované v EÚ) a ich schválené indikácie. Podľa Modrej knihy, 2024.

	5-FU	TEGA	KACI	TRIF	CYTA	GECI	DECI	AZAC	SACI
Karcinóm hlavy a krku	+								
Karcinóm pažeráka	+								
Karcinóm žalúdka	+	+	+	+					
Karcinóm pankreasu	+					+			
Hepatocelulárny karcinóm	+								
Karcinóm hrubého čreva	+	+	+	+					
Karcinóm konečníka	+	+	+	+					
Karcinóm pľúc	+					+#			
Karcinóm prsníka	+		+			+			
Karcinóm krčka maternice	+								

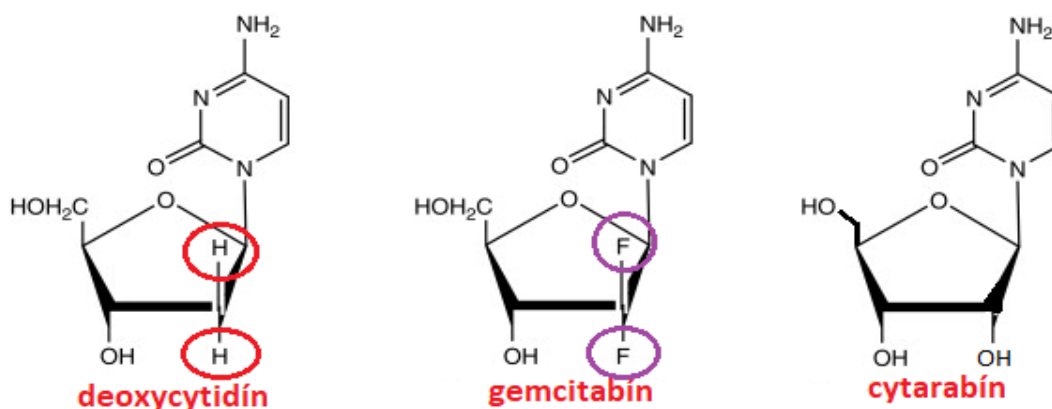
Karcinóm vaječníkov	+					+			
Karcinóm vajíčkovodov	+					+			
Karcinóm močového mechúra	+					+			
Karcinóm prostaty	+								
Lymfoproliferatívne ochorenia					+		+	*, ***	*, **

*MDS – myelodysplastický syndróm, **AML – akútna myeloidná leukémia, ***CMML – chronická myelomonocytárna leukémia, #NSCLC – nemalobunkový karcinóm pľúc; + - orphan drug.

5-FU – fluorouracil, TEGA – tegafur, KACY – kapecitabín, TRIF – trifluridín, CYTA – cytarabín, GECI – gemcitabín, DECI – decitabín, AZAC – azacytidín, SACI - sapacitabín.

Tegafur sa kombinuje s uracilom, gimeracilom alebo oteracilom, ktoré účinne brzdia metabolickú degradáciu 5-fluoruracilu, pri ktorej sa štiepi pyrimidínový kruh. K dispozícii je tiež fixná perorálna kombinácia tegafuru, uracilu a vápenatej soli leukovorínu. V klinických skúškach sa však nepreukázal jej benefit v porovnaní s injekčným 5-FU. Napriek tomu sa kombinácia tegafuru, uracilu a vápenatej soli leukovorínu schválila s odôvodnením, že perorálne cytostatikum je pre pacientov prijateľnejšie a kombinácia má menej vedľajších účinkov v porovnaní s injekčným antimetabolitom.

Kapecitabín je perorálne liečivo, prodrug, ktorý sa v pečeni transformuje na 5-FU. Mechanizmus účinku a toxicita sú takmer identické ako pri vnútrožilovo aplikovanom 5-FU. Kapecitabín užívajú pacienti najčastejšie v dvojtýždňových režimoch v dvoch denných dávkach, po čom nasleduje týždňová prestávka.

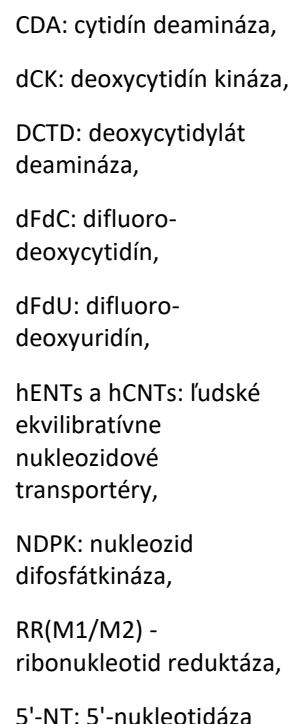


Obrázok 6. Štruktúrne rozdiely medzi deoxycytidínom a antimetabolitmi gemcitabínom a cytarabínom.

Trifluridín je ďalší pyrimidínový analóg, ktorý sa zabuduje do DNA a počas replikácie spôsobí jej poškodenie, pričom bráni proliferácii buniek. Samotný trifluridín je však pomerne rýchlo degradovaný enzýmom tymidínfosforyláza, preto je súčasťou zloženia komerčne dostupného lieku aj inhibítor tohto enzýmu tipiracil hydrochlorid. Kombinácia je účinná aj pri nádorových bunkách rezistentných na 5-FU,

Ďalšími dôležitými protinádorovými liekmi sú analógy cytidínu so zmenenou cukrovou časťou - najmä cytarabín a fluorovaný gemcitabín. **Gemcitabín** je analóg pyrimidínového nukleozidu deoxycytidínu, bežného substrátu v metabolizme nukleových kyselín, na ktorom boli dva atómy vodíka nahradené fluórom na 2'uhlíku deoxyribózy. Štruktúrou je podobný inému analógu cytidínu, **cytarabínu (cytozín arabinozidu, ara-C)**, kde je ribóza nahradená arabinózou (obr. 6).

Gemcitabín preniká cez bunkovú membránu ľahšie ako cytarabín. Je lipofilnejší, ale nie je jasné, či táto lipofilnosť zvyšuje afinitu k špecifickému transportéru cez bunkovú membránu, alebo či lipofilnosť uľahčuje prienik do membrány difúziou. V bunke sa ľahko fosforyluje na gemcitabín monofosfát (obr. 7) pomocou deoxycytidín kinázy. Fosforylácia je nevyhnutná pre biologický účinok gemcitabínu. Enzým, ktorý vykonáva druhú fosforyláciu zatiaľ nebol identifikovaný, gemcitabín trifosfát vzniká pôsobením ubikvitín špecifickej nukleozid difosfátkinázy. V mechanizme účinku dominuje inkorporácia nukleotidu gemcitabínu do DNA, maskovanie ukončenia DNA a samopotenciácia účinku. Po inkorporácii gemcitabínu do vlákna DNA syntéza DNA pokračuje inkorporáciou ešte jedného normálneho deoxynukleotidu a potom sa aktivita DNA polymerázy zastaví. Inkorporácia normálneho nukleotidu na koniec syntetizovaného reťazca tak vlastne maskuje gemcitabín, chráni pred aktivitou DNA polymerázy ϵ (kontroluje správnosť štruktúry DNA) a jeho odstránenie je veľmi ťažké.



Gemcitabín a jeho metabolity zasahujú do regulačných procesov v bunke spôsobom, ktorý zvyšuje cytotoxický účinok gemcitabínu (zvýšením koncentrácií liečiva a ich predĺženým zadržiavaním). Tento efekt sa označuje ako samopotenciácia účinku. Gemcitabín sa používa v liečbe karcinómov močového

mechúra, prsníka, vaječníkov, pankreasu a nemalobunkového karcinómu pľúc. Aplikuje sa intravenózne a pre vysokú myelotoxicitu a pľúcnu toxicitu (pľúcny edém, intersticiálna pneumonitída) sa štandardne volí premedikácia dexametazónom. Cytarabín a gemcitabín potrebujú na prienik do nádorových buniek transportný proteín hENT1 (ľudský ekvilibratívny nukleozidový transportér) a majú nižší efekt na nádorové bunky, na ktorých je tento proteín nedostatočne exprimovaný. Túto nevýhodu majú odstrániť ich lipidové konjugáty **elacytarabín** a **gemcitabín elaidát**, čo sú estery kyseliny elaidovej s cytarabínom, resp. gemcitabínom, ktoré sa preto môžu použiť na liečbu rezistentných nádorov. Sú však stále v štádiu klinických skúšok, dokonca v pediatrickej populácii. Najnovší analóg cytidínu – **sapacitabín**, testovaný pri liečbe leukémií a rakoviny pľúc, má už status orphan drug (EMA) pri myelodysplastickom syndróme (MDS) a akútnej myeloidnej leukémii (AML).

Viacere ďalšie nukleozidové antimetabolity sa skúmali alebo sa stále skúmajú. Osobitnú pozornosť si zasluhujú azaanalógy pyrimidinobáz a nukleozidov, ktoré boli vyvinuté v 60. rokoch 20. storočia v pražskom Ústave organickej chémie a biochémie AV. Pôvodne sa liečbe onkologických ochorení neujali, avšak štúdium epigenetických zmien sprevádzajúcich transformáciu nádorových buniek prinieslo oživenie záujmu o danú skupinu látok. Ukázalo sa, že 5-azacytozínové nukleozidy môžu blokovat metyláciu DNA, jeden z mechanizmov získanej rezistencie nádorových buniek. V roku 2002 po nových klinických skúškach schválila FDA a o rok neskôr EMA **decitabín** na liečbu MDS a v roku 2004 bol na liečbu rovnakého ochorenia schválený aj **5-azacytidín**. Podľa poslednej revízie EMA bolo indikačné spektrum 5-azacytidínu rozšírené aj o ďalšie lymfoproliferatívne ochorenia (AML a chronickú myelomonocytárnu leukémiu (CMML)).

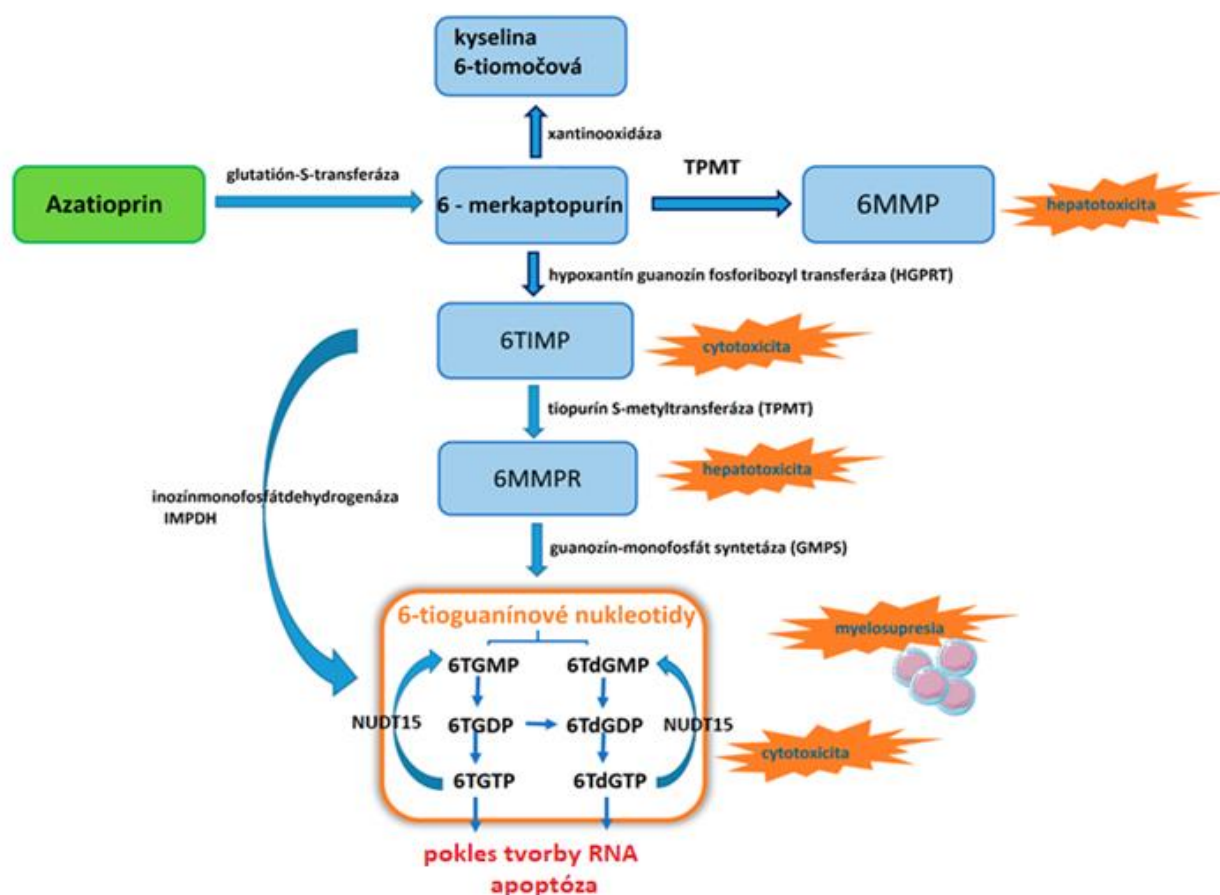
1.2.3. Antagonisty purínov

Prvými liečivami z tejto skupiny boli **6-merkaptopurín** a **6-tioguanín**. Obe látky sú analógy purínových báz nukleových kyselín, ktoré inhibujú syntézu purínových zložiek nukleových kyselín mechanizmom spätnej väzby; po metabolickej aktivácii (premena na deoxyribonukleozid 5'-trifosfát) sa môžu začleniť do DNA, kde potom môžu spôsobiť chyby v replikácii a transkripcii určitých génov. V súčasnosti sa používajú v obmedzenej miere.

6-merkaptopurín (6-MP) sa indikuje najmä pri malignitách vychádzajúcich z imunitných buniek (akútne leukémie: AML; akútna lymfoblastická leukémia, ALL; akútna promyelocytová leukémia, APL; u dospelých aj detí). Je dostupný na perorálne použitie, najčastejšie sa používa vo forme tabliet alebo perorálnej suspenzie. 6-MP sa premieňa na kyselinu 6-tioinozínovú (6TIMP), ktorá blokuje syntézu bunkových purínov (obr. 8). Ďalej môže byť samotná 6TIMP a jej následný metabolit **6-tioguanín** (6-TGN) začlenený do RNA. Útlm kostnej drene je častým nežiaducim účinkom spojeným s 6-merkaptopurínom, hoci aj žltacka v dôsledku hepatotoxicity sa vyskytuje asi u jednej tretiny pacientov. Vyskytujú sa aj nežiaduce účinky zo strany GIT, predovšetkým anorexia, vracanie a hnačky. Azatioprin známy ako imunosupresívne liečivo je neaktívna forma 6-MP, prodrug. 6-MP je metabolizovaný xantinoxidázou až na finálny metabolit, kyselinu 6-tiomočovú. Pri liečbe je pacient ohrozený hyperurikémiou a jej dôsledkami a na ich prevenciu sa zvykne podaním inhibítora xantinoxidázy (allopurinol) spomaliť metabolizmus liečiva.

6-TGN (obr. 8) sa podobne ako 6-MP používa v liečbe leukémií (AML, ALL- status orphan drug, EMA), zvyčajne v kombinácii s inými cytotoxickými liekmi uprednostňuje sa jeho perorálna forma. Podávanie je spojené s myelosupresiou, prejavmi GIT toxicity a poruchami funkcie pečene rôznej závažnosti, veľmi zriedkavo aj centrolobulárna nekróza pečene.

Novšími zástupcami podtriedy sú **klofarabín**, ktorá je schválený na použitie u detí s relapsujúcou refraktérnou formou ALL a analóg adenosínu – **kladribín** (trichocelulárna leukémia). Na liečbu leukémií a príbuzných hematologických malignít sa používa aj **nelarabín** a **fosfát fludarabínu**. Tieto liečivá sú analógmi purínových nukleozidov a nukleotidov, majú však kombinovaný mechanizmus účinku. Nelarabín a fludarabín fosfát sú vo vode rozpustné proliečivá. Nelarabín sa v tele rýchlo mení na arabinozid guanín, fosfát fludarabínu sa defosforyluje na fludarabín.



Obrázok 8: Metabolické dráhy tiopurínov. TPMT vedie k tvorbe neaktívnych hepatotoxických metylderivátov: 6-metylmerkaptopurínu (6MMP) a 6-metylmerkaptopurín nukleotidu (6MMPR). Druhý z nich sa môže metabolizovať na 6-TGN.

Kladribín sa aktivuje po vstupe do buniek (najmä lymfocytov a monocytov), začleňuje sa do nukleových kyselín a spôsobuje poruchu ich syntézy. Rovnako inhibuje aj opravu poškodenej DNA. Podáva sa intravenózne nariadený vo fyziologickom roztoku, dominantne sa vylučuje močom. Používa sa v liečbe leukémií. Z mechanizmu účinku je zrejmé, že kladribín môže znížiť obranyschopnosť imunitného systému organizmu a zvýšiť pravdepodobnosť výskytu infekcií ako napr. HIV, tuberkulózy a hepatitídy. Počas liečby kladribínom môže dôjsť k aktivácii latentných infekcií, preto je pred začatím terapie potrebné vykonať ich skrining. K nežiaducim účinkom liečby kladribínom patrí pyretická reakcia, nefrotoxicita, neurotoxicita, bolesti hlavy a výrazná kožná toxicita. Zaujímavou neonkologickou indikáciou na použitie je sclerosis multiplex, pričom ku schváleniu viedli výsledky štúdie CLARITY.

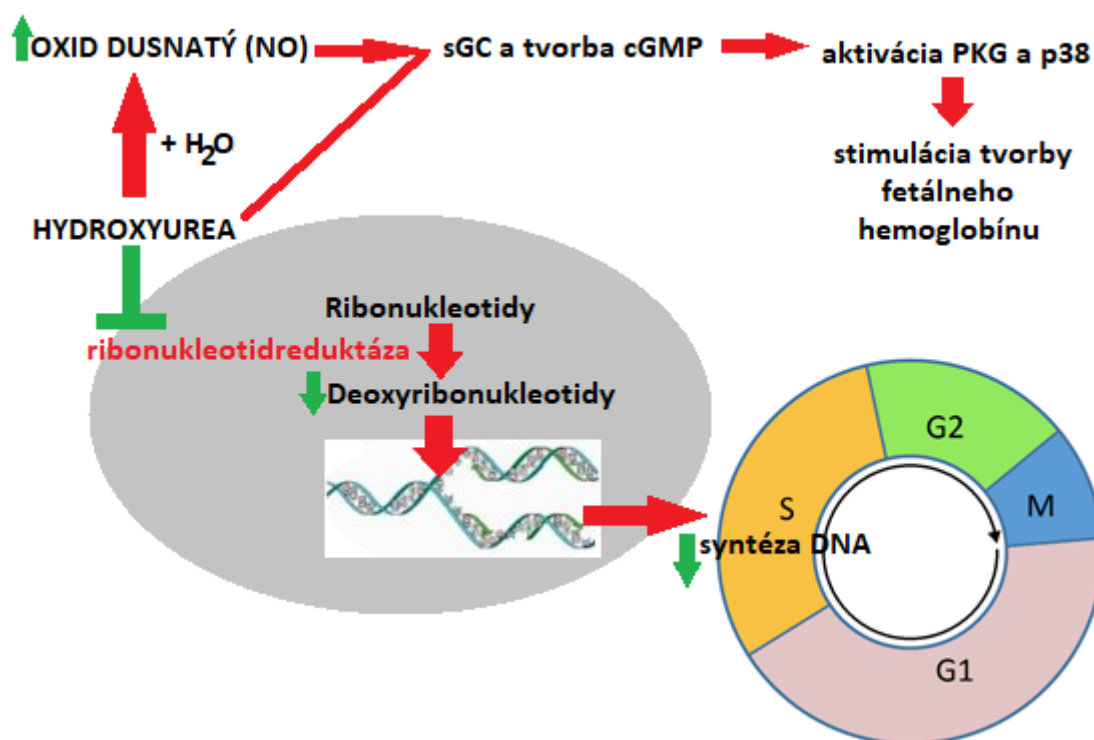
Fludarabín inhibuje syntézu DNA a opravu poškodenej DNA. Používa sa intravenózne v liečbe symptomatických pacientov s pokročilou chronickou lymfocytovou leukémiou (CLL) B-bunkového typu

s dostatočnou rezervou kostnej drene. K nežiaducim účinkom patrí hematologická toxicita (trombocytopénia a lymfocytopénia), ďalej GIT toxicita (nevoľnosť, vracanie, hnačka) a neurotoxicita.

1.2.4. Inhibítory ribonukleotidreduktázy

Ribonukleotidreduktáza je enzým obmedzujúci rýchlosť syntézy a opravy DNA. Inhibítory ribonukleotidreduktázy sa už viac ako 30 rokov študujú ako senzitizerý nádorových buniek na rádioterapiu. **Ribonukleotidreduktáza (RR)** katalyzuje premenu ribonukleotidov na deoxyribonukleotidy. Jej inhibítormi sú aj antimetabolity gemcitabín, klafarabín, kladribín a fludarabín.

Hydroxykarbamid (hydroxymočovina) je selektívny inhibítor aktivity tohto enzýmu. Keďže nie je štrukturálne podobná nukleotidom, neúčinkuje ako falošný prekursor. Inhibíciou RR sa v bunke zastaví syntéza DNA a zároveň sa zabráni reparácii poškodenej DNA. **Hydroxymočovina** sa po perorálnom podaní dobre absorbuje, metabolizuje sa na nitroperoxyd a transportuje sa difúziou do buniek, kde deaktivuje RR väzbou na jej aktívne miesto. Okrem inhibície RR sa zistilo, že hydroxymočovina zvyšuje tvorbu a tým aj plazmatickú hladinu fetálneho hemoglobínu (obr. 9). Tento účinok je potenciálne využiteľný pri kosáčikovitej anémii. Podanie hydroxymočoviny vedie k zníženiu výskytu vazookluzívnych kríz. V onkologickej praxi sa štandardne využíva v kombinácii s rádioterapiou (schválenou indikáciou je liečba karcinómu krčka maternice), alebo s alkylačnými látkami (CML).



Obrázok 9: Schematicky mechanizmus účinku hydroxymočoviny.

Bolo vyvinutých viacero derivátov s úmyslom rozšíriť ponuku uvedenej skupiny na onkologickú liečbu, ale výskum zlyhal z dôvodu vysokej toxicity alebo nepresvedčivej efektivity liečiv.

1.3. Inhibítory mitózy

1.3.1. Vinca alkaloidy

Antimitotické alkaloidy pochádzajú z rastlín rodu *Vinca* a taxánov (taxolov) a zaraďujú sa k nim tiež bakteriálne produkty a ich deriváty epotilóny. Spoločnou črtou ich mechanizmu účinku je schopnosť

narušiť mechanizmus montáže a demontáže tubulínových mikrotubulov, ktoré spolu s chromatínom tvoria mitotické vretená. Tieto vnútrobunkové štruktúry sa pripájajú k centroméram chromozómov a zodpovedajú za správne rozdelenie novo replikovanej DNA z rodičovskej bunky do dvoch dcérskych buniek počas anafázy v eukaryotickom delení buniek.

Vinca alkaloidy zahŕňajú **vinkristín** a **vinblastín**, čo sú štruktúrne príbuzné zlúčeniny pôvodne izolované z madagaskarského *Catharanthus roseus* (starší názov *Vinca rosea*), a **vinorelbín** a **vinflunín**, ktoré reprezentujú novšie, menej toxické polosyntetické analógy. Všetky tri majú rovnaký spôsob účinku: viažu sa na mikrotubulárny proteín **tubulín** a blokujú jeho **schopnosť polymerizovať** (obr. 10). Namiesto toho sa vytvárajú nefunkčné **tubulínové agregáty**. Výsledkom pôsobenia je nefunkčný vretenový aparát, zmrazený v metafáze, čo zabraňuje chromozomálnej segregácii a následnej bunkovej proliferácii. Chromozómy zostávajú nepravidelne rozptýlené. Aj keď majú Vinca alkaloidy podobnú štruktúru, ich terapeutické indikácie sú odlišné. Najčastejšie sa po ich podaní vyskytujú celkové nežiaduce účinky ako nauzea, vracanie, hnačky a alopecia, najšpecifickejším z nich je neurotoxicita - periférna neuropatia (vrátane parastézií a ataxie), flebitída a závažná myelosupresia. Všetky Vinca alkaloidy sa podávajú v rámci kombinácii s inými cytostatikami.

Vinkristín je schválený na použitie v liečbe nasledovných onkologických ochorení detí a dospelých:

- solídnych nádorov (pľúc, kostí, kože, Ewingov sarkóm, Wilmsov nádor, karcinóm vaječníkov, mozgu);
- lymfoproliferatívnych ochorení (ALL, Hodgkinove a non-Hodgkinove lymfómy, MM)

Neurotoxicita je najčastejším nežiaducim účinkom vinkristínu. Je známe, že príznaky sa objavujú do 1 týždňa od začatia liečby a trpia ňou najmä dospelí (prevalencia neuropatie vyvolanej vinkristínom je 1,36 % v mladšej populácii a až 30 % v dospeljej populácii). Nižšia expresia cytochrómov CYP3A4 a CYP3A5, zodpovedných za metabolizmus vinkristínu, je spojená so zvýšeným rizikom periférnej neuropatie. Vinkristín sa nemá podávať do žily končatiny so slabým obehom krvi, pretože zvyšuje riziko trombózy (napr. varikozita, flebitída, invazívne neoplazmy). Farmakokinetické limitácie a lokálna toxicita boli dôvodom vývoja nanomedicínskych liekových foriem (lipozomálny vinkristín, lipidové a polymérne nanonosiče s liečivom), ktoré sú aktuálne klinicky hodnotené.

Vinblastín sa môže použiť buď ako monoterapia, prípadne v kombinácii s inými cytostatikami na liečbu solídnych nádorov (prsník, semenníky) a malígnych lymfómov (Hodgkinove aj non-Hodgkinove). Miera incidencie neurotoxicity je nižšia v porovnaní s vinkristínom (2-4% liečených pacientov). K nežiaducim účinkom patrí GIT toxicita, ktorá sa manifestuje prechodným zvýšením hladín transamináz a myelosupresia, ktorá je v prípade vinblastínu frekventnejšia ako pri vinkristíne. Najčastejšie sa vyskytuje u pacientov na režime ABVD (doxorubicín, bleomycín, vinblastín a dakarbazín) pre Hodgkinov lymfóm (febrilná neutropénia u takmer 10 %, výskyt ľahších foriem neutropénie u takmer 21%).

Vinorelbín sa klinicky používa v liečbe nemalobunkového karcinómu pľúc, pokročilého karcinómu prsníka a kastračne-rezistentného karcinómu prostaty. Je dostupný ako perorálna aj parenterálna forma. Vinorelbín sa metabolizuje dominantne v pečeni, pri poškodení funkcie obličiek nie je potrebná úprava dávky. K nežiaducim účinkom vinorelbínu patrí alopecia, hematologická (neutropénia, anémia) a GIT toxicita (stomatitída, nauzea, vracanie) a neurotoxicita.

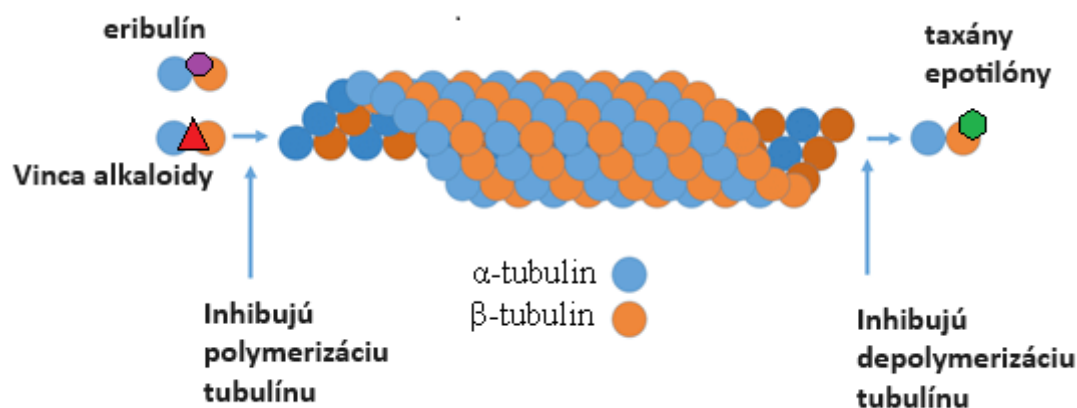
Vinflunín je polosyntetický Vinca alkaloid tretej generácie, chemicky ide o fluorovaný derivát vinorelbínu. Používa sa v liečbe pokročilých urotelových karcinómov (renálna panvička, močový

mechúr, močovody a močová rúra) po progresii na kombinovaných chemoterapeutických režimoch na báze platínového derivátu. Po nariadení v 250 ml fyziologického roztoku sa aplikuje intravenózne v trojtýždňových intervaloch. K nežiaducim účinkom terapie patrí hematologická (anémia, neutropénia) a GIT toxicita (stomatitída, anorexia, nauzea, zápcha alebo obštipácia). Jeho aktivita prevyšuje vinkristín aj vinblastín, je však nižšia ako má vindesín: nespornou výhodou je takmer nulová incidencia neuropatie.

Z novších semisyntetických analógov našiel uplatnenie v klinickej praxi aj **vindesín**, ktorý sa používa k liečbe ALL u detí, rezistentnej k iným chemoterapeutikám. Vyznačuje sa vysokou antimitotickou aktivitou, ale tiež aj vyššou neurotoxicitou.

1.3.2. Taxány

Taxány sa viažu na β podjednotku tubulínu, stimulujú jeho polymerizáciu so vznikom stabilných mikrotubulov a bránia jeho depolymerizácii spojenú s poklesom voľného tubulínu (obr. 2). Tým vznikajú nefunkčné proteínové štruktúry, čo vedie k zastaveniu bunkového cyklu v G2/M fáze. Zníženie počtu neutrofilov v dôsledku podania taxánov je najvážnejšou nežiaducou reakciou a v prípade jej výskytu je potrebné liečbu prerušiť.



Obrázok 10: Mechanizmy účinku inhibítorov mitózy, vrátane upresnenia väzby liečiva na tubulínových podjednotkách.

Paklitaxel bol pôvodne izolovaný z kôry *Taxus brevifolia* Nutt. – tisu tichomorského (*Taxaceae*). Je schválený na liečbu solídnych zhubných nádorov pankreasu, NSCLC, karcinómu prsníka a vaječníkov (tabuľka 5). Pred samotným podaním paklitaxelu sa vyžaduje premedikácia kortikosteroidmi (dexametazón), antihistaminikami (bisulepín) a antagonistami H₂ receptorov (ranitidín alebo famotidín) pre hypersenzitívne reakcie. Vzhľadom na to, že paklitaxel sa metabolizuje v pečeni, nemal by sa podávať pacientom so závažným poškodením jej funkcie. K nežiaducim účinkom paklitaxelu patrí alopecia, hematologická a neurologická toxicita (periférna neuropatia), GIT toxicita (mukozitída, nauzea, vracanie, hnačka), bolesti kĺbov (artralgie) a svalov (myalgie).

Tabuľka 5. Schválené terapeutické indikácie podľa EMA na použitie taxánov v klinickej praxi.

<i>Liečivo zo skupiny</i>	<i>Schválená terapeutická indikácia</i>	<i>Charakteristika liečby</i>
Paklitaxel	Karcinóm pankreasu	S gemcitabínom, prvá línia
	Karcinóm prsníka	Zlyhanie/nevhodné antracyklíny
	NSCLC	Pokročilé štádium, s karboplatinou
Docetaxel	Karcinóm hlavy a krku	+ cisplatina a 5-FU, pokročilý
	Karcinóm žalúdka	+ cisplatina a 5-FU, pokročilý
	NSCLC	Monoterapia/s platinou, pokročilý
	Karcinóm prsníka	Monoterapia – pokročilý, druhá línia Kombinácie <ul style="list-style-type: none"> • DDC – operabilný • Trastuzumab – HER-2 pozit.
	Karcinóm prostaty	Hormonálne senzitívny – + ADT Hormonálne rezistentný – + prednizón
Kabazitaxel	Karcinóm prostaty	Hormonálne rezistentný, predtým liečený docetaxelom – +prednizón/prednizolón
Nab-paklitaxel	Karcinóm prsníka	Triple negatívny, + atezolizumab
	Karcinóm pankreasu	S gemcitabínom, pokročilý
	NSCLC	Metastatický, bez EGFR/ALK mutácie

DDC – docetacel, doxorubicín, cyklofosfamid; HER-2 – humánný epidermálny receptor 2; ADT – androgén deprivácia; EGFR – receptor pre epidermálny rastový faktor; ALK – anaplastická lymfómová kináza.

Docetaxel a **kabazitaxel** patria medzi semisyntetické taxány. Docetaxel poškodzuje mikrotubulárnu sieť potrebnú nielen pre mitotické, ale aj medzifázové bunkové funkcie. Má najširšie schválené indikačné spektrum (tabuľka 5). K najčastejším nežiaducim účinkom docetaxelu patrí neutropénia, ďalej anémia, alopecia a GIT ťažkosti v zmysle nauzey, zvracania, stomatitídy a hnačky. Hlavnou indikáciou na použitie kabazitaxelu je liečba hormonálne refraktérneho karcinómu prostaty (podáva sa spolu s prednizolónom) a veľkou prednosťou je pomalší rozvoj rezistencie, nakoľko liečivo odoláva účinku P glykoproteínu. Ide o jednu z najvýznamnejších foriem rezistencie proti rôznym v súčasnosti používaným antineoplastickým látkam. P glykoproteín patrí do skupiny membránových proteínov, ktoré odstraňujú cytotoxické molekuly z bunky, pričom udržiavajú koncentráciu intracelulárneho liečiva pod terapeutickou hranicou. Medzi najčastejšie nežiaduce účinky kabazitaxelu sa zaraďuje neurotoxicita (únava, periférna neuropatia, periférna senzorická neuropatia), GIT toxicita (hnačka, nauzea, vracanie), hematória, hematologická toxicita (anémia, neutropénia, trombocytopenia), slabosť, artralgie a pľúcna toxicita.

Nab-paklitaxel je paklitaxel naviazaný na albumín so schopnosťou dosiahnuť vyššie koncentrácie účinného cytostatika v nádorových bunkách. Používa sa napr. v liečbe karcinómov pankreasu a prsníka

(tabuľka 5). K nežiaducim účinkom patrí alopecia, vysoký krvný tlak (hypertenzia), venózne (žilový) tromboembolizmus (hlboká žilová trombóza a pľúcna embolizácia), opuchy (edémy), dušnosť (dyspnoe), poruchy srdcového rytmu (supraventrikulárna tachykardia), hematologická (neutropénia) a GIT toxicita (hnačka alebo zápcha, nauzea, vracanie). V porovnaní s paklitaxelom spôsobuje viazaná molekula menej alergických reakcií.

Vo fáze II klinických skúšok sa momentálne nachádza **ortataxel**, ktorý preukázal aktivitu aj u nádorov rezistentných k paklitaxelu a docetaxelu a ktorý je podobne ako kabazitaxel rezistentný voči pôsobeniu P glykoproteínu. Zatiaľ nie je schválený na použitie v žiadnej indikácii.

Larotaxel je ďalšie semisyntetické výrazne lipofilné liečivo zo skupiny taxánov, ktoré sa vyznačuje dobrým prienikom do CNS. Klinicky bol hodnotený jeho efekt v liečbe pokročilých nádorov pankreasu a močového mechúra so vzdialenými metastázami. V štádiu predklinických aj klinických skúšok je niekoľko ďalších cytostatík s taxánovým skeletom.

1.3.3. Epotilóny

Podobne ako taxány blokujú depolymerizáciu mikrotubulov späť na tubulín. Sú produkované myxobaktériami, takže sa dajú pripraviť fermentáciou a oproti taxánom majú výhodu v rozpustnosti vo vode a vyššej odolnosti voči pôsobeniu P glykoproteínu. Z chemického hľadiska ide o makrolidy (makrocyclické laktóny) so 16-členným kruhom, ktoré boli izolované z kultúr *Sorangium cellulosum*, baktérií rozkladajúcich celulózu. Prvýkrát boli synteticky pripravené v roku 1996. Prirodzene sa vyskytujú epotilón A a epotilón B.

Ixabepilón je syntetický pripravený derivát epotilónu B, ktorý je v USA registrovaný na liečbu metastatického karcinómu prsníka rezistentného na taxány. Podáva sa intravenózne, v rámci premedikácie sa aplikuje kortikosteroid a H2 antagonista. K najčastejším nežiaducim účinkom patrí neurotoxicita (senzorická neuropatia, neuropatická bolesť) a hematologická toxicita (neutropénia a trombocytopenia).

V mnohých indikáciách sa hodnotili sa aj ďalšie liečivá odvodené od štruktúry epotilónu B – patupilón, dehydrolón a najmä sagopilón. Výsledky štúdií však neboli natoľko presvedčivé, aby viedli k ich zavedeniu do klinickej praxe.

1.3.4. Ďalšie antimitotické liečivá

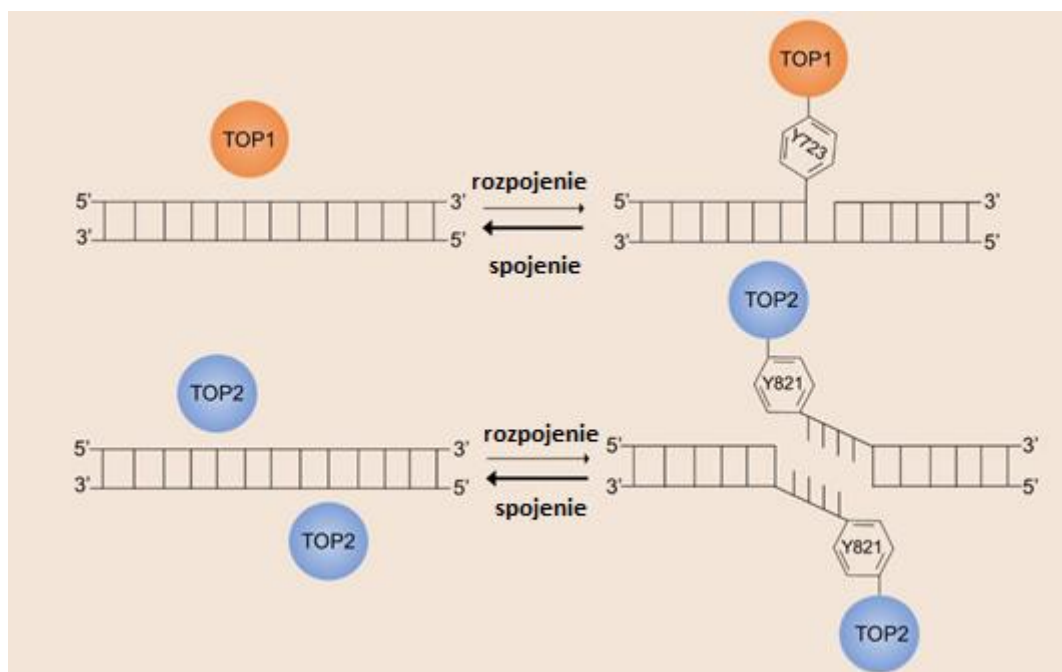
Eribulín je syntetický analóg halichondrínu B, prírodného produktu izolovaného z morskej huby *Halichondria okadai*, ktorého mechanizmus účinku spočíva v inhibícii dynamiky výstavby mikrotubulov. Eribulín sa viaže na kladne nabitú koncu existujúcich mikrotubulov a potom zabraňuje ich predlžovaniu. Používa sa na liečbu **pokročilej rakoviny prsníka** (ako liečba 3. voľby po zlyhaní terapie antracyklínmi a taxánmi), a **liposarkómu** po progresii na minimálne jednej inej terapii. K nežiaducim účinkom patrí alopecia, hematologická a GIT toxicita (nauzea, vracanie, hnačka alebo obstipácia), periférna neuropatia a metabolické odchýlky (hypokaliémia, hypomagneziémia, hypofosfatémia a hypoglykémia).

Lipozomálny eribulín (E7389-LF) bol vytvorený s cieľom zlepšiť intracelulárny prienik liečiva do nádorových buniek a tak vylepšiť terapeutický potenciál liečiva. V rámci štúdie fázy I sa potvrdil farmakodynamický efekt vylepšeného liečiva pri viacerých typoch malignít a synergický protinádorový efekt s nivolumabom pri karcinóme žalúdka.

Polymerizáciu tubulínu blokujú aj mnohé iné prírodné látky a analógy pripravené modifikáciou ich molekúl alebo synteticky. Patrí k nim makrolid **maytansín** izolovaný z etiópskeho kríka *Maytenus serrata* a jeho derivát **mertansín**, fenolový derivát **kombretastatín** z kôry juhoafrickej vrbý *Combretum caffrum*, z ktorého Zuluovia pripravovali šípový jed, pentapeptidový derivát **dolastatín 10** izolovaný z morského mäkkýša *Dolabella auricularia*, ktorý je však v skutočnosti produktom siníc, ktoré mäkkýš konzumuje, príbuzný **auristatín E** a jeho monometyléster **vedotín**. Niektoré z týchto látok sú vysoko toxické. Preto sa pripravujú a testujú ich **konjugáty s protilátkami**, ktoré ich nasmerujú na rakovinové bunky (pozri kapitola 3.2.1.).

1.4. Inhibítory topoizomeráz

Predpokladom bunkového delenia je replikácia DNA, duplikácia genetického materiálu bunky, pri ktorej sa vzniknuté dve vlákna DNA musia oddeliť. Aby sa tak stalo, musí sa uvoľniť torzné napätie v štruktúre, do ktorej je stočená dvojité špirála DNA v bunkách, za čo sú zodpovedné topoizomerázy (obr. 11).



Obrázok 11: Fyziologická biologická úloha topoizomeráz.

Topoizomeráza 1 (TOP1) sa naviaže na jedno vlákno DNA, rozviaže ho a po uvoľnení torzného napätia v priestorovej štruktúre DNA ho opäť spojí fosfodiesterovou väzbou. Enzým teda generuje v DNA jednoreťazcové zlomy, ktoré umožňujú rotáciu štiepeného vlákna okolo osi dvojitej špirály a nanovo liguje štiepené vlákno, aby sa obnovila intaktná duplexná DNA.

Topoizomeráza 2 (TOP2) sa viaže na oba reťazce dvojitej špirály, dočasne ich preruší a potom ich opäť spojí. TOP2 týmto spôsobom odstraňuje uzly a spleti, ktoré vznikajú počas replikácie.

V rakovinových bunkách je koncentrácia topoizomeráz zvýšená, čo súvisí s ich mitotickou aktivitou. Inhibítory topoizomerázy sa viažu na komplex enzým-DNA a zabraňujú opätovnému spojeniu prerušených reťazcov. Tým sa zablokuje replikácia DNA, DNA sa fragmentuje a delenie buniek sa zastaví.

1.4.1. Inhibitory topoizomerázy 1

Topoizomerázu 1 inhibuje alkaloid kamptotecín a jeho deriváty. Kamptotecín izoloval v 60. rokoch 20. storočia M. E. Wall z kôry čínskeho stromu *Camptotheca acuminata* (obr.12). Kamptotecín je však vysoko toxický a zle rozpustný. Preto sa v terapii uplatňovali skôr jeho deriváty topotekán a irinotekán pripravené z kamptotecínu parciálnou syntézou, ale v poslednom čase sa do klinických štúdií posunuli konjugáty - kamptotecín viazaný na nanočastice kopolyméru (aktuálne so štatútom orphan drug od FDA pre ovariálny karcinóm) a podobný konjugát kamptotecínu s biodegradovateľným polymérom.



Topotekan je syntetický, vo vode rozpustný analóg prírodného kamptotecínu. Topotekan sa dobre znáša, nie je spojený s orgánovou toxicitou, najmä kardiotoxicitou a neurotoxicitou, a podávanie sa zaobíde bez potreby rutínnej antiemetickej premedikácie. Dostupný je v parenterálnej aj perorálnej liekovej forme. Používa sa v liečbe recidívy malobunkového karcinómu pľúc (monoterapia metastázujúceho nádoru po zlyhaní predchádzajúcej liečby alebo monoterapia recidívy, keď opakovaná liečba prvej voľby nie je vhodná), u pacientiek s karcinómom krčka maternice v kombinácii s cisplatinou pri recidíve po rádioterapii alebo pri ochorení v štádiu IV. Môže sa tiež použiť pri liečbe nádorov priedušiek, pohrudnice a týmusu, kostí, prípadne nádoroch vaječníkov a vajíčkovodov.

Obrázok 12: *Camptotheca acuminata*. Nazýva sa aj strom rakoviny a strom života.

Irinotekan je profarmakum so zvýšenou rozpustnosťou, ktoré sa premiešťa v tele na aktívny derivát označovaný ako SN-38. Irinotekan má veľmi dôležité postavenie pri liečbe **kolorektálneho karcinómu**, kde sa používa na kombinovanú liečbu prvej línie alebo druholíniovú monoterapiu. K nežiaducim účinkom irinotekanu patria najmä hnačka a hematologická toxicita. Základom podpornej terapie hnačky je hydratácia pacienta a perorálne podávanie loperamidu. Vzhľadom na to, že irinotekan inhibuje acetylcholinesterázu, k nežiaducim účinkom patrí cholinergický syndróm prejavujúci sa hnačkou, slzením, nadmernou tvorbou slín a miózou, ktorý vyžaduje liečbu atropínom.

Pegylovaný lipozomálny irinotekan, nanolipozomálny irinotekan (nal-irinotekan) bol vyvinutý s cieľom maximalizovať prienik cytostatika do nádorových tkanív a minimalizovať jeho toxicitu. Používa sa v liečbe pokročilých štádií adenokarcinómu pankreasu. Pred intravenóznou aplikáciou sa odporúča premedikácia kortikoidmi spolu s antiemetikom. Nal-irinotekan je kontraindikovaný pri **závažnom poškodení pečene**, prípadne ak sú prítomné metastázy v pečeni a **závažnom poškodení obličiek** (ak klírens kreatinínu je < 30 ml/min).

Ďalším derivátom kamptotecínu je **belotekan**, ktorý preukázal efekt pri liečbe malobunkového pľúcneho karcinómu a ovariálneho karcinómu, ale používa sa len niektorých krajinách Ázie.

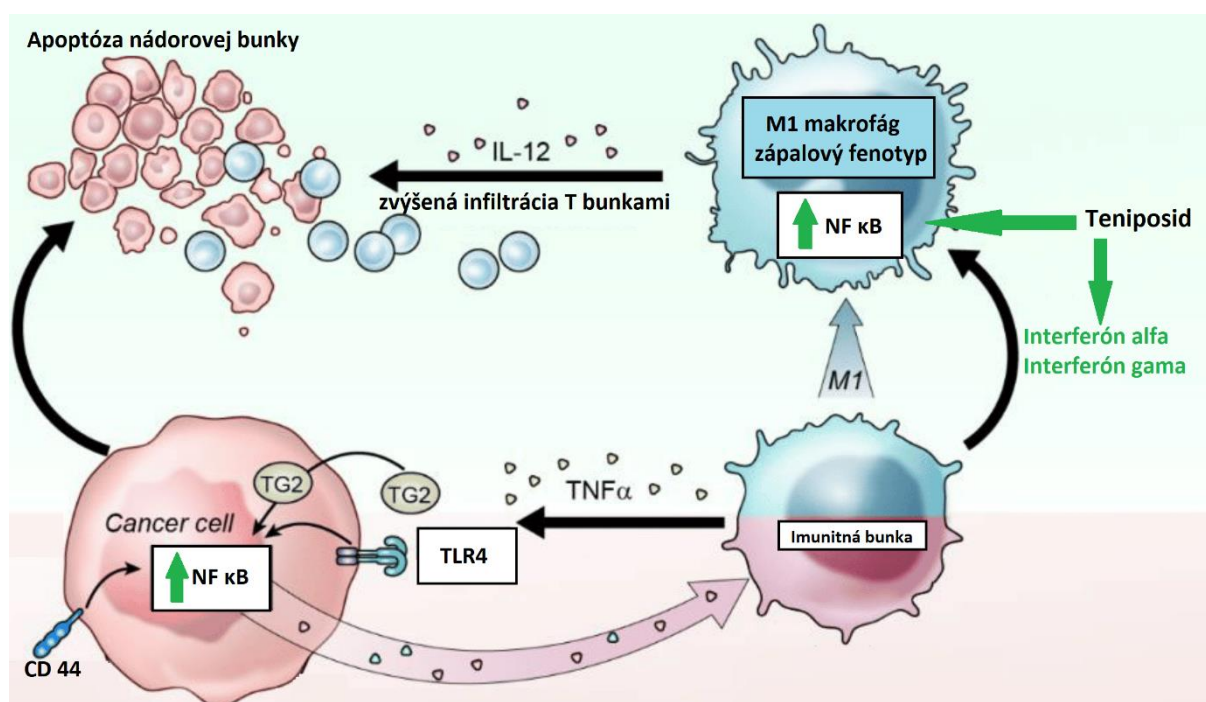
Perorálne podávaný derivát **gimatekan** získal EMA štatút orphan drug v prípade glioblastómu.

Napriek účinnosti najmä pri prvom použití sú kamptotecíny indikované zriedkavejšie ako iné cytostatiká. Bránia tomu **najmä NÚ** (nauzea, vracanie, urputné hnačky a neutropénia, ktoré vyžadujú podanie nižšej dávky), **rýchla spontánna inaktivácia liečiv v krvi a rýchly rozvoj rezistencie** (rýchla reparácia poškodenej DNA v nádorovej bunke, zvýšená transkripcia membránových eliminačných proteínov).

1.4.2. Inhibitory topoisomérázy II

K inhibítorm topoizomerázy 2 patrí **etopozid** a **teniposid**. Obe látky okrem toho, že samy pôsobia protinádorovo, synergicky zosilňujú účinok iných cytostatík. Preto sa používajú v kombinácii s inými liekmi (najmä platinovými cytostatikami a cytarabínom) pri liečbe rakoviny pľúc, rakoviny semenníkov, lymfómov a leukémií.

Teniposid je veľmi často indikovaný v liečbe lymfoproliferatívnych ochorení detského veku. Je schválený v rovnakých onkologických indikáciách ako etoposid, je však oveľa potentnejší. Nedávne štúdie potvrdili, že **teniposid** aktivuje signalizáciu NF- κ B aj tvorbu interferónov v nádorových bunkách, stimuluje imunogenicitu nádoru a aktivuje mikroprostredie nádoru, čím zvyšuje senzitivitu nádoru na súbežne podávané cytostatiká a imunoterapiu (obr.13).



Obrázok 13: Teniposid a jeho stimulačný účinok na NF- κ B signalizáciu ako mechanizmus, ktorým cytostatikum zvyšuje senzitivitu nádoru na súbežne podávanú liečbu.

Etopozid je derivát alkaloidu (podofylotoxínu) himalájskej rastliny *Podophyllum peltatum*, ktorý inhibuje enzým TOP2, čím spôsobuje rozštiepenie dvojitého a jednoduchého reťazca DNA s následnou apoptózou. K nežiaducim účinkom etopozidu patrí myelosupresia, GIT ťažkosti (nauzea a vracanie), alopecia a hypersenzitivita (infúzne reakcie, anafylaxia niekedy spojená s hypotenziou). Etopozid je spravidla spolu s platinovým derivátom indikovaný ako **prvá línia terapie primárneho SCLC** a pri neuroendokrinnnej diferenciácii adenokarcinómu prostaty. Jeho ďalšie schválené indikácie zahŕňajú solídne zhubné nádory (žalúdok, vaječníky, semenníky, močový mechúr, prostata) a lymfoproliferatívne ochorenia (AML, lymfómy).

1.5. Cytotoxické antibiotiká

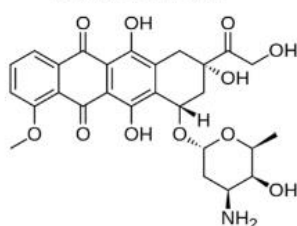
Podľa mechanizmu protinádorového pôsobenia možno cytostatické alebo cytotoxické antibiotiká rozdeliť na alkylačné látky, medzi ktoré patria mitomycíny s aziridínovou skupinou, rádiomimetiká, ako je bleomycín, t. j. látky, ktoré podobne ako žiarenie môžu produkovať voľné radikály, a tak spôsobovať rozpad dvojzávitnice DNA a napokon interkalačné látky, antracyklínové antibiotiká.

1.5.1. Antracyklíny

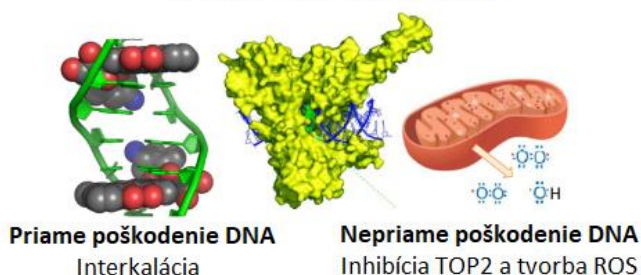
Streptomyces Peucetius



Doxorubicin



Mechanizmus účinku



Antracyklíny patria medzi najefektívnejšie cytostatiká používané v onkologickej praxi, majú najširšie spektrum účinku.

Ich hlavným rizikovým faktorom je kardiotoxicita, ktorá značne obmedzuje ich použitie. V ich účinku sa uplatňujú viaceré mechanizmy.

Pôsobia hlavne interkalačným mechanizmom, čím interferujú s tvorbou DNA a RNA (obr.14). Cytotoxicita je primárne spôsobená inhibíciou TOP2, ale participuje na nej aj antracyklínmi výrazne zvýšená tvorba kyslíkových radikálov.

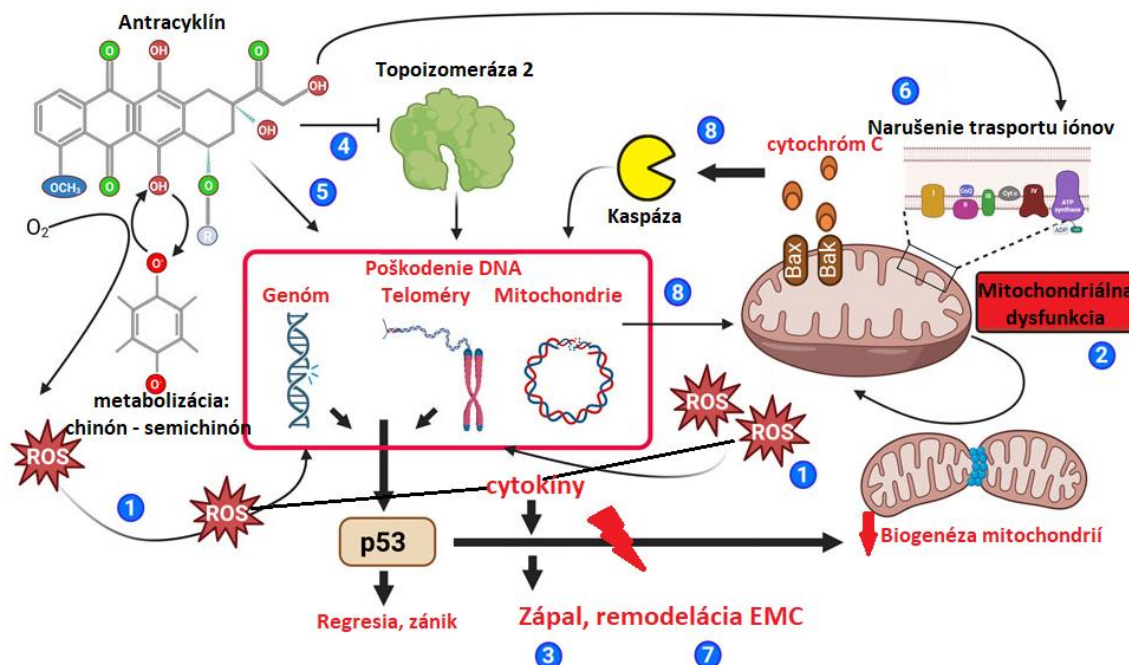
Obrázok 14: Mechanizmus účinku antracyklínových antibiotík.

Antracyklínová kardiotoxicita je závislá od dávky, má kumulatívny charakter, poškodenie srdca sa vyskytuje už pri prvej dávke a potom sa zhoršuje s každým antracyklínovým cyklom. Z klinického hľadiska sa stále rozlišujú tri formy antracyklínovej toxicity:

- **akútna:** vyvinie sa v priebehu 2 týždňov po ukončení antracyklínovej liečby, nekoreluje s podanou dávkou, prejavuje sa poruchami kontraktility a je zvyčajne reverzibilná;
- **chronická so skorým nástupom:** rozvíja sa zvyčajne do 1 roka od ukončenia liečby, výrazne koreluje s podanou dávkou, prejavuje sa ako dilatačná/hypokinetická kardiomyopatia, je ireverzibilná a rezistentná na štandardnú liečbu a má zlú prognózu;
- **chronická s neskorým nástupom:** podobá sa predchádzajúcej, rozvíja sa však neskôr, zvyčajne s odstupom viac ako 1 rok od ukončenia cytoterapie.

Na vzniku kardiotoxicity sa podieľajú viaceré molekulárne cesty, avšak presné mechanizmy, ktoré sú jej základom, nie sú dodnes úplne objasnené. V súčasnosti sa všeobecne uznáva, že kľúčovým prvkom je **nárast tvorby voľných kyslíkových radikálov**, ktoré sú medziproduktami pri intracelulárnom metabolizme antracyklínov a **inhibícia TOP2 v kardiomyocytoch** (obr. 15). Len nedávno boli popísané aj ďalšie mechanizmy, napr. akumulácia mitochondriálneho železa, peroxidácia lipidov, nitrozylácia proteínov a abnormality vnútrobunkového transportu vápnika, čo znamená, že kardiotoxicita vyvolaná antracyklínmi má multifaktoriálne pozadie. Najmä novšie poznatky spochybňujú zaužívanú klasifikáciu a skôr naznačujú, že kardiotoxicita vyvolaná antracyklínmi je potenciálne kontinuálny jav, ktorý sa začína na úrovni buniek myokardu, po ktorom nasleduje postupný funkčný pokles, ktorý postupne

vedie k zjavnému zlyhaniu srdca. Poškodenie srdca, ku ktorému dôjde v reakcii na úvodné dávky antracyklínu, je možné zistiť zvýšením hladiny troponínu ihneď po podaní. Na prevenciu alebo zníženie antracyklínovej kardiotoxicity sa používajú inhibítory angiotenzín konvertujúceho enzýmu, sartany, betablokátory, antagonisti aldosterónu, statíny a chelatačné látky železa (napr. dexrazoxán).



- 1- **Tvorba ROS:** Komplexy železa a antracyklínu produkujú ROS, ktoré spôsobujú peroxidáciu lipidov a ich poškodenie;
- 2- **Mitochondriálna dysfunkcia:** Narušenie funkcie mitochondrií vedie k nedostatku energie a smrti buniek;
- 3- **Zápal:** Zvýšená zápalová reakcia zhoršuje poškodenie srdca
- 4- **Interkalácia:** Priame poškodenie štruktúry a zánik kardiomyocytu;
- 5- **Inhibícia TOP2β:** Inhibícia spôsobuje poškodenie DNA a smrť kardiomyocytov
- 6- **Poruchy metabolizmu vápnika:** Narušená homeostáza vápnika ovplyvňuje funkciu srdcového svaly;
- 7- **Remodelácia extracelulárnej matrix:** Nepriaznivá remodelácia extracelulárnej matrix (ECM) ovplyvňuje štruktúru a funkciu srdca;
- 8- **Aktivácia kaspáz:** Mitochondriálna dysfunkcia vedie ku uvoľneniu cytochrómu C aktivujúceho kaspázu v množstve, ktoré nevyvoláva apoptózu, ale ďalej poškodzuje DNA.

Obrázok 15: Mechanizmy podieľajúce sa na antracyklínovej kardiotoxicite.

Z hľadiska chemickej štruktúry je základom antracyklínových antibiotík antrachinónové jadro. Do tejto skupiny cytostatík patria doxorubicín a jeho lipozomálne formy (pegylovaný a nepegylovaný), epirubicín, idarubicín a daunorubicín. Schválené indikácie (FDA a EMA) na použitie antracyklínov, o ktorých bolo rozhodnuté na základe významných klinických štúdií, sú nasledovné:

Leukémie: ALL, AML;

Lymfómy: Hodgkinov a non-Hodgkinov;

Karcinóm močového mechúra

- Skorá recidíva alebo *in situ* karcinóm z prechodných buniek

- Neoadjuvantná liečba
- Metastatický karcinóm z prechodných buniek

Karcinóm prsníka

- Adjuvantná liečba po resekcii axilárnych lymfatických uzlín pri primárnom karcinóme prsníka
- Neoadjuvantná liečba
- Metastatický karcinóm prsníka

Iné metastatické karcinómy

- Karcinóm vaječníkov
- Osteogénny sarkóm, Ewingov sarkóm, sarkóm mäkkých tkanív
- Rakovina štítnej žľazy
- Neuroblastóm
- Wilmsov nádor
- SCLC

Doxorubicín sa navyše používa aj v liečbe ďalších solídnych nádorov (zhubné nádory hlavy a krku, žalúdka, endometria). Vzhľadom na kardiotoxicitu je potrebné pred a počas liečby monitorovať funkcie srdca pomocou EKG a echokardiografie. Pre daunorubicín je stanovená celková kumulatívna dávka 500 mg/m², ktorú sa neodporúča prekročiť pre riziko vzniku kardiomyopatie a srdcového zlyhávania. Doxorubicín sa podáva v krátkej infúzii s premedikáciou (dexametazón, antiemetiká). K nežiaducim účinkom liečby patrí okrem spomínanej kardiotoxicity aj poškodenie pečene, alopecia, GIT toxicita (mukozitída, nauzea, vracanie), pri paravenóznom úniku môže vzniknúť nekróza kože s potrebou chirurgického ošetrenia postihnutého miesta.

Lipozomálny pegylovaný doxorubicín je doxorubicín uzavretý v lipozómoch s lepším prienikom do nádorových buniek a menším rizikom poškodenia zdravých (nenádorových) buniek.

Lipozomálny nepegylovaný doxorubicín sa používa v monoterapii metastatického karcinómu prsníka alebo v kombinácii s iným cytostatikom (cyklofosfamid). Metabolizuje a vylučuje sa hepatobiliárnou cestou, nemal by sa preto podávať pri závažnej hyperbilirubinémii. Aplikuje sa intravenózne pomaly, pri rýchlejšom podaní boli zaznamenané akútne reakcie, ku ktorým patria návaly horúčky, dušnosť, horúčka, opuch tváre, bolesti hlavy a chrbta, triaška, a hypotenzia. GIT toxicita (nauzea, vracanie) je menej častá ako pri doxorubicíne.

Epirubicín sa okrem všeobecných antracyklínových indikácií používa aj pri karcinóme žalúdka. Podobne ako doxorubicín je kardiotoxický, takže je potrebné monitorovať funkciu srdca pred a počas liečby, celková kumulatívna dávka je stanovená na 900 mg/m². Metabolizuje a vylučuje sa hepatobiliárnym traktom, takže je potrebná obozretnosť u pacientov s poškodením funkcie pečene. K nežiaducim účinkom patrí okrem spomínanej kardiotoxicity a hepatotoxicity aj alopecia, či prijateľná GIT (mukozitída, nauzea a vracanie) a hematologická toxicita.

Daunorubicín sa používa v liečbe akútnych leukémií, najmä AML. **Idarubicín** sa podobne používa vo forme perorálne podávaných kapsúl pri hemoblastózach – AML, ALL a akútnej non-lymfocytárnej leukémii (ANLL). Pred a počas liečby dauno- a idarubicínom je potrebné monitorovať funkcie srdca pre kardiotoxicitu, k rizikovým faktorom ktorej patria ochorenia kardiovaskulárneho systému (liečené alebo zatiaľ nediagnostikované), predchádzajúca externá rádioterapia na oblasť mediastína alebo okolia perikardu, súčasná liečba inými kardiotoxickými liekmi ako je napr. trastuzumab (anti-HER2

monoklonálna protilátka používaná v liečbe žien s karcinómom prsníka, u ktorých sú na povrchu nádorových buniek receptory HER2).

Novšími antracyklínmi s menším využitím v klinickej praxi sú **zorubicín, aklarubicín, amrubicín, pirarubicín a valrubicín**, ktorý sa vyznačuje nízkou systémovou absorpciou a podáva sa intravezikálne pri karcinóme močového mechúra. Trendom v tejto oblasti výskumu je vývoj nových antracyklínom s nízkym alebo žiadnym kardiotoxickým efektom, napr. **aldoxorubicín a camsirubicín**.

1.5.2. Antrachinóny

Mitoxantrón má štruktúru aj mechanizmus účinku podobný antrachinónovým antibiotikám. Mitoxantron inhibuje syntézu DNA a RNA, spôsobuje vytváranie zhlukov nukleových kyselín a indukuje vznik chromozómových aberácií (zlomov). Medzi najčastejšie nežiaduce účinky mitoxantronu sa zaraďuje hematologická toxicita, najmä neutropénia a leukopénia, ale aj sekundárna leukémia. Febrilná neutropénia sa vyskytuje u menej ako 10% pacientov. Charakteristickou je kardiotoxicita, ktorá sa pri mitoxantróne pozoruje po dosiahnutí celkovej dávky vyššej ako 600 mg na m² (u rizikových pacientov 140 mg na m²). Pred aplikáciou prvého cyklu mitoxantronu sa odporúča echokardiografické vyšetrenie srdca a pred každou aplikáciou EKG.

Pixantrón je cytotoxický azaantracéndión s dobrým efektom najmä na hematologické malignity (hlavnou indikáciou liečby je non-Hodgkinovský lymfóm) a tiež výraznou kardiotoxicitou, hematologickou toxicitou, hyperurikémiou (zvýšené hodnoty kyseliny močovej v plazme) a rizikom vzniku sekundárnych malignít (AML, MDS).

Z novších liečiv v tejto kategórii vyniká **voreloxín**, ktorý bol v roku 2009 schválený ako "orphan drug" na liečbu AML (FDA rozhodnutie) a testuje sa pri liečbe nádorov vaječníkov rezistentných na platinové cytostatiká a **amonafid**, ktorý bol schválený rovnako, ako "orphan drug" na liečbu sekundárnej AML (EMA).

1.5.3. Iné cytotoxické antibiotiká

Bleomycín sa používa v liečbe epidermoidného karcinómu v oblasti hlavy a krku, vonkajších genitálií, krčka maternice, Hodgkinovho lymfómu, Non-Hodgkinových lymfómov, zhubných nádorov z germinatívnych buniek (seminómy a neseminómy) a na intrapleurálnu terapiu malígneho pleurálneho výpotku. Mechanizmus jeho účinku, konkrétne schopnosť liečiva štiepiť reťazce DNA nie je vyriešený, predpokladá sa však, že bleomycín reaguje s kovovými iónmi (predovšetkým železom) za vzniku voľných radikálov (superoxidu a hydroxidu), prípadne sa môže viazať na špecifických miestach reťazca DNA a vyvolávať štiepenie abstrakciu atómu vodíka z nukleotidu. Bleomycín sa najčastejšie podáva intravenózne. K nežiaducim účinkom patrí zimnica s triaškou po aplikácii (ako premedikácia sa podáva hydrokortizón intravenózne, pri výskyte zimnice s triaškou napriek kortikosteroidu sa dávka hydrokortizónu zvýši), kožná toxicita, alopecia a pľúcna toxicita (intersticiálna pneumónia, pľúcna fibróza). Pľúcna fibróza sa manifestuje závažnou poruchou funkcie, zvyšuje sa toxický efekt kyslíka. Fibróza po bleomycíne sa výrazne zhoršuje pri použití umelej pľúcnej ventilácie. Počas liečby bleomycínom sa pacientom neodporúča potápanie. V mechanizme poškodenia pľúc hrajú úlohu cytokíny IL-8, IL-17 a IL-1β.

Mitomycín C je produkt mikrobiálnych kultúr *Streptomyces caespitosus*. Patrí medzi antibiotiká s antimikrobiálnou a antineoplastickou aktivitou. Metabolicky sa aktivuje v pečeni. Mechanizmus účinku spočíva v alkylačnej väzbe na adenín a guanín, čím zabraňuje v replikácii DNA. Používa sa intravenózne v **liečbe solídnych nádorov** (zhubné nádory prsníka, nemalobunkové karcinómy pľúc, nádory pažeráka,

žalúdka a pankreasu, kolorektálny karcinóm, zhubný nádor konečníka v kombinácii s ožarovaním, zhubný nádor krčka maternice, močového mechúra), ako v terapii **chronických hemoblastóz** – CLL a CML. Medzi nežiaduce účinky systémového podania patrí alopecia, hematologická toxicita (leukopénia, trombocytopénia), hepatotoxicita, poškodenie obličiek (hemolyticko-uremický syndróm), GIT toxicita, pľúcna toxicita (intersticiálna pneumónia) a kardiotoxicita (kardiomyopatia).

Daktinomycín alebo aktinomycín D bolo prvým antibiotikom, u ktorého sa preukázala protirakovinová aktivita. Komplexným spôsobom inhibuje transkripciu. Má povolenie FDA pri liečbe nefroblastómu a choriokarcinómu.

Streptozocín je antibiotikum, ktoré prirodzene produkuje *Streptomyces achromogenes*. Z chemického hľadiska je derivátom nitrózomocoviny. Rovnako ako aj iné liečivá tejto triedy spôsobuje alkylačné poškodenie DNA. Vzhľadom na svoju podobnosť s molekulou glukózy je preň charakteristická schopnosť vo zvýšenej miere prenikať do buniek pankreasu glukózovým transportným proteínom GLUT2. Ostatnými transportérmi glukózy však liečivo neprechádza. Jeho hlavnou indikáciou je liečba karcinómu pankreasu.

1.6. Ostatné, nezaradené cytostatiká

Z chemického hľadiska najjednoduchšie "nové" cytostatikum je **oxid arzenitý**. Používa sa na liečbu akútnej promyelocytovej leukémie a testuje sa aj pri iných typoch leukémie a MM. Na zastavení rastu nádorových buniek pomocou oxidu arzenitého sa podieľa niekoľko mechanizmov - vyvolanie tvorby cytotoxických voľných radikálov, zásah do bunkového cyklu, indukcia apoptózy atď. Je zaujímavé, že oxid arzenitý bol používaný na liečbu leukémie už v roku 1865. Potom ho však nahradili iné lieky alebo liečebné postupy (rádioterapia), na konci 20. storočia zažil renesanciu. Predpokladá sa, že v tele sa oxid arzenitý enzymaticky premieňa na dimetylarzinoderivát glutatiónu, **darinaparsín**, ktorý je účinnejší pri vyvolávaní apoptózy ako oxid arzenitý a je účinnejší na rezistentné nádorové bunky.

V roku 2011 sa začali klinické skúšky ďalšej jednoduchej anorganickej zlúčeniny, **oxidu hafnatého**, ktorá zvyšuje účinok žiarenia pri rádioterapii. Po intratumorálnej aplikácii a ožiarení vyžarujú nanočastice kryštalického HfO_2 elektróny, ktoré indukujú tvorbu voľných radikálov v nádorových bunkách v oveľa väčšej miere ako samotné žiarenie.

Podobne možno klasifikovať aj **alfaradín**, chlorid rádnatý, derivát ^{223}Ra , ktorý predstavuje pre pacientov s metastatickým kastračne rezistentným karcinómom prostaty, s potvrdenými kostnými metastázami, jednu zo súčasných liečebných možností. Rádium môže nahradiť v kostiach vápnik. Liečivo je známe od prvej polovice 20. storočia, potom záujem klesol, pretože nevýhodou vtedy používaného izotopu rádia ^{228}Ra bol príliš dlhý polčas rozpadu. ^{223}Ra , ktorý sa testuje v súčasnosti, má polčas rozpadu len 11,4 dňa, čo je na terapiu ideálne. Pri injekčnom podaní sa prednostne zachytáva v kostných metastázach, nezachytený chlorid rádnatý sa z tela rýchlo vylučuje. ^{223}Ra vyžaruje žiarenie α , ktoré má veľmi krátky dosah - pôsobí len na 2 - 10 okolitých buniek, takže zdravé bunky poškodzuje oveľa menej ako žiarenie β alebo γ .

Mitotan, jeden z izomérov insekticídu DDD, blokuje glukózo-6-fosfát dehydrogenázu, a tým aj tvorbu NADPH, koenzýmu, ktorý sa podieľa na hydroxylácii steroidov, a zohráva tak dôležitú úlohu v biosyntéze kortikoidov. Používa sa na liečbu nádorov kôry nadobličiek.

Histamín dihydrochlorid bol v roku 2008 schválený v EÚ na liečbu akútnej myeloidnej leukémie (AML). V kombinácii s cytokínom IL-2 znižuje riziko recidívy ochorenia. V USA zatiaľ nebol schválený a

dôvodom môžu byť nežiaduce účinky histamínu, ktorý je jedným z kľúčových prozápalových a mediátorov.

Medzi ďalšie nezaradené cytostatiká patria fosfolipidové analógy **alkyllyzofosfolipidy**. Tieto látky sa v normálnych bunkách rozkladajú alkylglycerolmonooxygenázou, ktorá však v nádorových bunkách chýba alebo je nedostatočná. To vedie k hromadeniu lyzofosfolipidov v bunkách a následne k zmenám a narušeniu integrity bunkovej membrány. Okrem toho lyzofosfolipidy inhibujú aj fosfolipázu C a tým ovplyvňujú bunkovú signalizáciu iniciovanú rastovými faktormi a tiež aktivujú imunitný systém organizmu. Výsledkom je potlačenie rastu a delenia rakovinových buniek. V protinádorovej liečbe sa však zatiaľ uplatnil len najjednoduchší z nich - **miltefosin** - ako lokálny prípravok používaný pri paliatívnej liečbe kožných metastáz nádorov prsníka; testujú sa **perifosin, edelfosin a ilmofosin**.

Ako protinádorové liečivá sa používajú aj niektoré enzýmy. **Asparagináza** katalyzuje štiepenie L-asparagínu na kyselinu asparágovú. Asparagín je prekursorom purínových zložiek DNA a podieľa sa na stavbe niektorých proteínov. Nádorové bunky ho na rozdiel od normálnych buniek nie sú schopné syntetizovať v dostatočnom množstve. Intravenózne podávanie asparaginázy pri ALL preto zbavuje nádorové bunky prísunu látky potrebnej pre ich rast a ďalšie delenie. Asparagináza nemá toxické účinky ako bežné cytostatiká, ale na druhej strane môže spôsobiť nežiaducu imunitnú reakciu. **Pegaspargáza**, asparagináza z *E. coli* viazaná na polyetylén glykol, má nižšie imunogénne účinky. Je tiež stabilnejšia ako voľný enzým, takže sa môže používať vo forme injekcií. Ako „orphan drugs“ boli schválené ďalšie enzýmové prípravky - **pegylovaná arginín-deimidáza** na liečbu nádorov pečene, ktorých bunky nedokážu samy syntetizovať arginín, a **ranpirnáza**, ribonukleáza pôvodne izolovaná z oocytov žaby *Rana pipiens*. Pegylovaná arginín-deimidáza sa hodnotila aj ako súčasť kombinovanej liečby pri sarkómoch mäkkých tkanív s optimistickými výsledkami. Ranpirnáza vstupuje do buniek endocytózou, kde štiepi tRNA v cytoplazme. Fragmenty pôvodnej tRNA indukujú apoptózu nádorovej bunky. Je schválená na liečbu mezoteliómu a testuje sa pri ďalších indikáciách. **Glukarpidáza**, enzým detoxikujúci metotrexát, nie je protinádorovým liekom, ale pomocným liekom.

Deltanoidy a retinoidy odvodené od vitamínov D a A môžu takisto inhibovať proliferáciu rakovinových buniek, iniciovať ich bunkovú smrť, apoptózu, potlačiť transformáciu nádorových buniek vyvolanú karcinogénnymi látkami a naopak indukovať rediferenciáciu nádorových buniek. Hoci kalcitriol, 1,25-dihydroxyvitamín D₃ indukoval diferenciáciu nádorových buniek, jeho širšiemu použitiu v onkológii bráni **hyperkalcemický účinok**. Nedávno sa testoval v kombinácii s docetaxelom pri liečbe rezistentných nádorov prostaty, ale v klinických skúškach fázy III zlyhal. Bolo pripravených viac ako 3000 rôznych iných deltanoidov, niektoré so zvýšenou protinádorovou aktivitou a zároveň s redukovaným vplyvom na metabolizmus vápnika, ktoré boli alebo stále sú testované (najmä pri liečbe rakoviny prostaty), ale do štandardnej protinádorovej liečby zatiaľ neprenikli. Perspektívne výsledky priniesli nové predklinické testy analógov 1,25(OH)₂D₂ a 1 α ,25(OH)₂D₃.

Naopak, retinoidy majú oveľa širšie uplatnenie v protinádorovej liečbe. Z nich sa najviac používa **tretinoín**, kyselina all-trans-retinová. Podáva sa perorálne vo forme kapsúl pri liečbe akútnych leukémií; obzvlášť účinná je jeho kombinácia s oxidom arzenitým. (Hlavné použitie tretinoínu je však pri liečbe akné, keď sa aplikuje vo forme krému). Indikačné obmedzenia sú dané jeho nežiaducimi účinkami, predovšetkým teratogenitou. Geometrické izoméry tretinoínu - **izotretinoín**, resp. **alitretinoín** - majú tiež terapeutické účinky, ale majú aj viac nežiaducich účinkov. Izotretinoín sa používa len pri akné, alitretinoín pri liečbe kožných lézií spojených s Kaposiho sarkómom. Novými protinádorovými liekmi sú retinoidové analógy, **tamibarotén**, účinný proti AML a MDS (orphan drug,

EMA), a **bexarotén**, používaný pri liečbe kožného T-bunkového lymfómu. Na základe dobrého efektu v rámci skúšok fázy II/III pri rakovine pečene získal acyklický retinoid **peretinoín** status orphan drug (EMA) pre túto indikáciu.

2. Hormonálne protinádorové liečivá

Tradícia hormonálnej liečby (tabuľka 6) ako dôležitej zložky komplexnej systémovej liečby niektorých druhov rakoviny vychádza zo skutočnosti, že rast niektorých nádorov stimulujú hormóny. Je to predovšetkým prípad **nádorov prsníka, vaječníkov a ženských pohlavných orgánov a nádorov prostaty u mužov**. Pri ich liečbe sa preto používala najprv kastrácia, ktorú nahradilo podávanie ženských hormónov mužom a naopak: estrogén na liečbu nádorov prostaty, testosterón na liečbu nádorov prsníka. Rast nádorov závislých od hormónov sa tak potlačil, ale samotný účinok hormónov liečbu komplikoval. Ďalší vývoj v tejto oblasti preto priniesol prirodzené antagonisty hormónov, antiestrogény a antiandrogény, ktoré blokujú bunkové receptory pre hormóny, a tým aj prenos signálu, ktorý nesú, ale samy o sebe nemajú hormonálny účinok. Okrem nich sa začali používať látky, ktoré inhibujú syntézu prirodzených hormónov v nadobličkách a gonádach - analógy gonadoliberínu a inhibítory aromatázy.

Výrazne menej sa hormonálna liečba uplatňuje pri negonadálnych typoch zhubných nádorov (analógy somatostatínu pri nádoroch z enterochromafinných buniek, tyreotropín alfa pri rakovine štítnej žľazy, kortikoidy pri leukémiách a lymfoproliferatívnych ochoreniach).

Tabuľka 6. Prehľad jednotlivých skupín liečiv ovplyvňujúcich hormonálnu reguláciu

Hormonálna protinádorová liečba		
Podskupina	Liečivo	Mechanizmus účinku
Modulátory estrogénových receptorov	Tamoxifén	Parciálne antagonisty/agonisty
	Toremifén	
	Fulvestrant	Plný antagonista
Antiandrogény	Apalutamid	Antagonisty receptorov
	Bikalutamid	
	Darolutamid	
	Flutamid	
	Nilutamid	
	Enzalutamid	Antagonista receptorov aj inhibítor syntézy
Inhibítory biosyntézy androgénov	Abiraterón	Selektívne inhibuje enzým (CYP17), ktorý premieňa pregnenolón a progesterón na testosterónové prekurzory
Inhibítory aromatázy	Anastrozol	Zabraňujú finálnemu kroku pri konverzii androgénov na estrogény v periférnych tkanivách
	Letrozol	
	Exemestan	
Agonisty hormónu uvoľňujúceho luteinizačný hormón (LHRH)	Buserelín	Chronické užívanie vedie k zníženiu regulácie LHRH receptorov, čo vedie k
	Goserelín	

	Leuprorelín Triptorelín	zníženiu tvorby a vylučovania testosterónu u mužov a estrogénu u žien
Antagonisty hormónu uvoľňujúceho luteinizačný hormón (LHRH)	Abarelix Degarelix Triptorelix	Redukujú vylučovanie a tvorbu LH, FSH a následne aj testosterónu/estrogénov
Progestíny/progestogény	Medroxyprogesterón Megestrol	Potláča uvoľňovanie luteinizačného hormónu z hypofýzy a následne znižujú hladinu estrogénu. Ďalšie mechanizmy zahŕňajú väzbu na progesterónové, glukokortikoidné a androgénne receptory, čo vedie k zníženiu ich počtu a k zníženiu účinku estrogénu a progesterónu v cieľových tkanivách
Liečivá znižujúce hladinu prolaktínu	Bromokryptín Kabergolín Quinagolid	Sú agonisty dopamínu, ktorý účinkuje ako inhibítor syntézy prolaktínu. Tlmia rastovú aktivitu nádorových buniek závislých na prolaktíne
Kortikoidy	Dexametazón Prednizón	Indukujú apoptózu nádorových buniek.
Analógy somatostatínu	Oktreotid Lantreotid	Inhibujú exokrinnú a endokrinnú sekréciu viacerých hormónov. Medzi ďalšie mechanizmy patrí modulácia motility žľazových ciest, modulácia činnosti GIT a indukcia apoptózy nádorových buniek
Analóg tyrotropín stimulujuceho hormónu (TSH)	Tyrotropín alfa	Rekombinantný tyrotropín používaný na vyšetrenie zmien funkcie štítnej žľazy a tiež na zvýšenie vychytávania rádioaktívneho jódu pri liečbe rakoviny štítnej žľazy

2.1. Analógy a agonisty hormónov

Produkcia pohlavných hormónov je riadená z hypotalamu, v ktorom sa vylučuje peptidový hormón gonadoliberín. Ten potom prostredníctvom receptorov v hypofýze riadi vylučovanie gonadotropínu, ktorý ovplyvňuje vlastnú produkciu pohlavných hormónov. Analógy gonadoliberínu môžu ovplyvniť receptory v hypofýze tak, že zastavia vylučovanie gonadotropínu a tým aj produkciu steroidných hormónov v semenníkoch alebo vaječníkoch. Výsledkom je "farmakologická kastrácia", ktorá je (na rozdiel od chirurgickej) reverzibilná. Tento postup je v onkologickej praxi schválený pri karcinómoch prsníka a prostaty.

Analógy gonadoliberínu sú oligopeptidy, v ktorých je charakter molekuly zmenený vhodnými modifikáciami. Prvá generácia týchto látok, **goserelín, leuprorelín, buserelín a triptorelín**, má relatívne

málo modifikovanú molekulu a pôsobia na receptor skôr ako agonisty, ktoré spočiatku prechodne zvyšujú sekréciu gonadotropínov a až potom ju mechanizmom spätnej väzby potláčajú. Prechodné zvýšenie produkcie gonadotropínu a následne pohlavných hormónov sa preto využíva pri liečbe genitálnych porúch, zatiaľ čo potlačenie produkcie gonadotropínu sa využíva najmä pri liečbe nádorov prostaty a prsníka. Analógy sú veľmi účinné, na mesačnú liečbu stačí prípravok s niekoľkými mg látky. Podávajú sa v depotnej forme rozptýlené v biodegradovateľných kopolyméroch kyseliny glykolovej a mliečnej. Kopolymér oligopeptidu sa implantuje pod kožu alebo do svalu vo forme valčeka alebo sa injekčne podáva ako suspenzia guľčiek alebo ako tekutá disperzia, ktorá stuhne po ochladení zo 42 °C na telesnú teplotu. Kopolymér sa v tele postupne rozkladá. Pritom sa účinná látka postupne uvoľňuje počas jedného mesiaca (pri nových typoch až štvrt alebo pol roka) v koncentrácii potrebnej na potlačenie tvorby pohlavných hormónov.

Z agonistov pohlavných hormónov sa v onkologickej praxi používajú progestogény, najmä **medroxyprogesterón acetát**, ktorý okrem iného inhibuje sekréciu gonadotropínov v hypofýze, čo následne vedie k potlačeniu produkcie estrogénov. **Megestrol acetát** má podobný účinok, ale rádovo kratší biologický polčas. Ako protinádorové lieky sa gestagény používajú až ako lieky tretej voľby. Našli však uplatnenie pre svoje vedľajšie účinky - podporu chuti do jedla, retenciu tekutín, zvýšenie telesnej hmotnosti, kontrolu bolesti, vyvolanie miernej eufórie a zmiernenie kachexie u pacientov v terminálnom štádiu rakoviny.

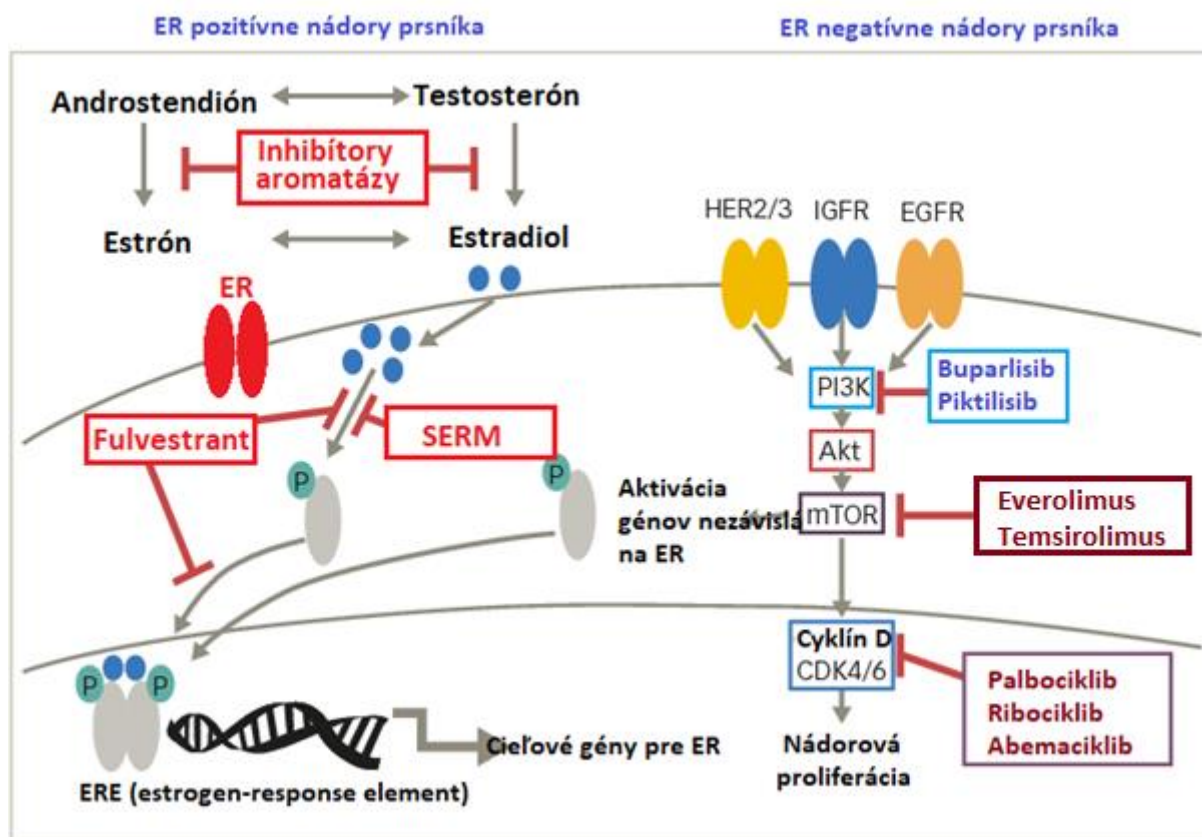
2.2. Antagonisty hormónov

Druhá generácia peptidov – analógov gonadoliberínu sa od pôvodnej molekuly hormónu výrazne odlišuje, zhodujú sa vo výskyte 3-4 aminokyselín. Peptidy 2. generácie sú antagonisty. Pôsobia okamžite inhibične a nespôsobujú prechodné zvýšenie produkcie gonadotropínov. Na liečbu onkologických ochorení doteraz boli schválené dva - **abarelix** a **degarelix**, podľa EMA v súčasnosti má platnú onkologickú indikáciu len degarelix (FDA schválila abarelix, degarelix aj triptorelix).

Farmakologická modulácia tvorby a účinku hormónov predstavuje pilier liečby karcinómu prsníka (obr. 16). Základným predpokladom jej účinnosti je prítomnosť hormonálnych receptorov na povrchu nádorových buniek. Pôsobenie estrogénov prostredníctvom komplexu estrogén-receptor vedie k transformácii a proliferácii nádorových buniek. Na karcinogéne sa podieľa aj narušená homeostáza aromatázy, najmä zvýšená premena adrostendiónu na estrón estragonadálnymi aromatázami. Hormonálna liečba je indikovaná pri pozitívite estrogénových a progesterónových receptorov v adjuvantnej liečbe aj v liečbe lokálne pokročilého alebo metastatického ochorenia.

Selektívne modulatory estrogénových receptorov sa používajú od 70. rokov 20. storočia. Najväčšie využitie našiel **tamoxifén** a jeho chlórderivát **toremifén**, ktorý má podobné antiestrogénne účinky. Tieto látky sú používané v tzv. adjuvantnej liečbe, t. j. po chirurgickom odstránení nádoru prsníka na potlačenie recidívy ochorenia. Používajú sa dlhodobo, približne 5 rokov, dlhšie podávanie už nie je prospešné. Primárnym liekom u je **tamoxifén**, ktorý na estrogénov receptory pôsobí kompetitívnym mechanizmom. Hormonálna liečba veľmi mladých rizikových pacientiek sa začína podávaním analógu LH-RH **goserelínu** s reverzibilnou ovariálnou abláciou.

Nedávno bol na adjuvantnú liečbu schválený čistý steroidný antiestrogén **fulvestrant**. Klinické skúšky fulvestrantu boli rozsiahle a výsledky veľmi pozitívne, ale skúsenosti s jeho dlhodobým podávaním ešte chýbajú.

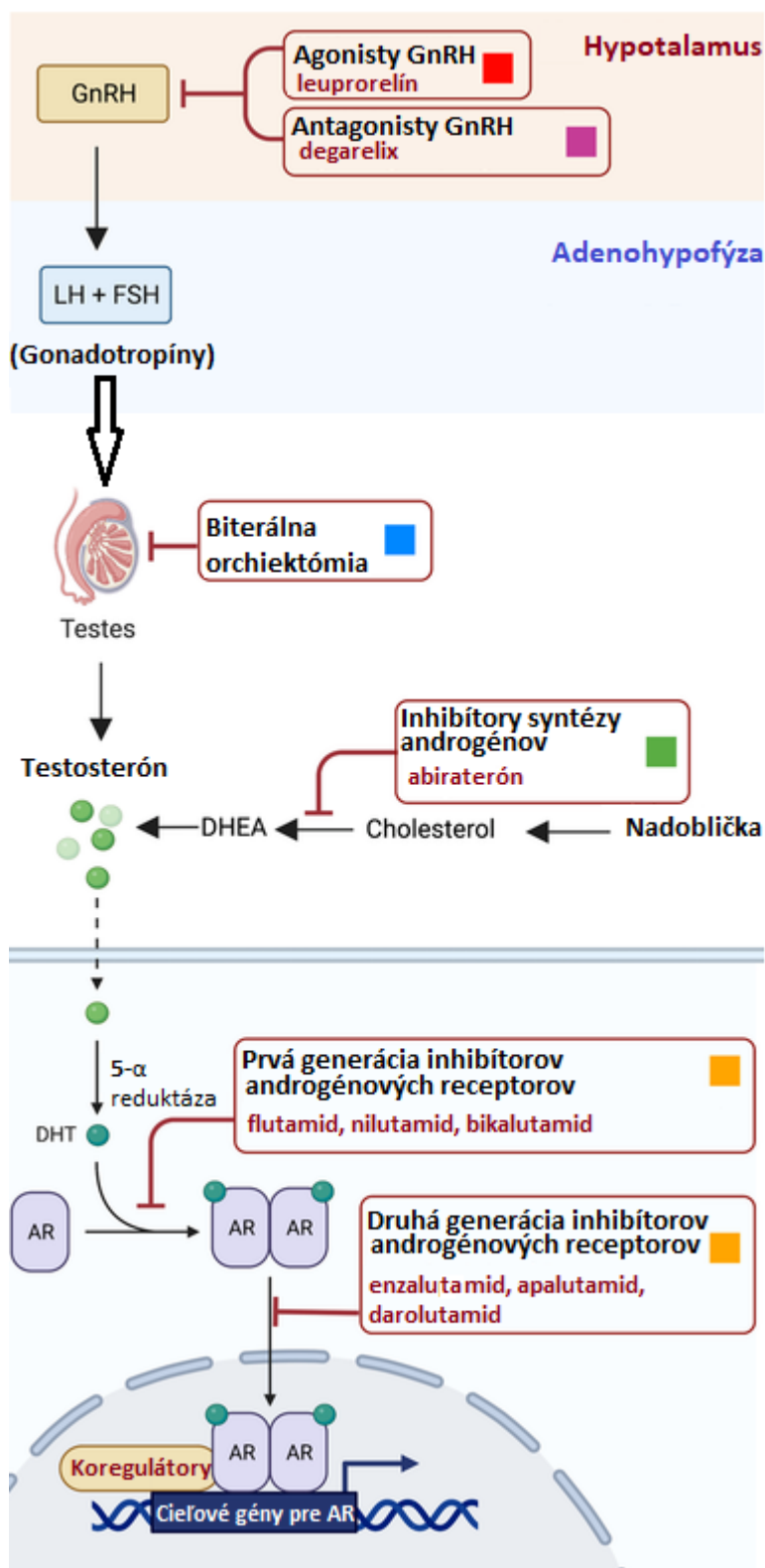


Obrázok 16: Mechanizmy účinku liečiv ovplyvňujúcich hormonálnu aktivitu a odpoveď a niektoré príklady cielej liečby používanej spolu s hormonálnymi liečivami na zvýšenie liečenej odpovede.

Tamoxifén bol pred niekoľkými rokmi testovaný na dlhodobú chemoprevenu rakoviny prsníka u rizikových žien. Ukázalo sa, že liečivo podstatne znižuje riziko vzniku rakoviny prsníka, ale zároveň mierne zvyšuje riziko vzniku nádorov vychádzajúcich z endometriálnej sliznice, pretože môže aktivovať estrogénové receptory v genitálnom trakte.

Prínosy tamoxifénu však výrazne prevážili nad rizikami, preto jeho preventívne používanie schválila FDA a neskôr aj EMA. Zároveň sa hľadali selektívnejšie a z hľadiska receptorového účinku v jednotlivých tkanivách aj výhodnejšie liečivá. Na takéto účely, teda na chemoprevenu karcinómu prsníka, bol testovaný aj **raloxifén**, pôvodne schválený na liečbu osteoporózy. Raloxifén sa vyznačuje priam ideálnou kombináciou účinkov: selektívne aktivuje estrogénové receptory v kostiach, ale v tkanive prsníka pôsobí ako estrogénový antagonist a na estrogénové receptory v ženských pohlavných orgánoch nepôsobí vôbec. Nedávno sa však zistilo, že dlhodobé podávanie raloxifénu zvyšuje počet smrteľných mozgových príhod.

Tretím, ale zatiaľ neschváleným liekom s podobnými preventívnymi účinkami je **lasofoxifén**. Aktuálne prebieha fáza II klinického skúšania liečiva ako alternatívy fulvestrantu pri liečbe hormonálne dependentných foriem karcinómu prsníka (ESR1-mutantný, ER-pozitívny, HER2-negatívny karcinóm).



Antiandrogény ako antagonisti androgénových receptorov, majú podobný účinok na nádory prostaty ako pôsobia antiestrogény a selektívne modulátory estrogénových receptorov na nádory prsníka. Antiandrogénová terapia (ADT – androgen deprivation therapy) je základom liečby v prípade progresie alebo rozvoja metastatického štádia rakoviny prostaty. Podstatou ADT je medikamentózna inhibícia tvorby testosterónu primárne aplikáciou agonistov alebo antagonistov LHRH alebo ich kombináciou s antiandrogénmi. Prvým antiandrogénom bol dnes už pomerne zastaraný steroidný derivát **cyproterón acetát**. Nesteroidné antiandrogény sú dnes preferovanou liečbou, k nim patria **flutamid**, **nilutamid** a novšie **bicalutamid**, **enzalutamid** a **darolutamid** (obr. 17).

Enzalutamid predstavuje novú triedu antiandrogénov, ktorá vykazuje vyššiu afinitu pre androgénové receptory v porovnaní s inými antiandrogénmi, napr. bicalutamidom, a pritom nemá účinky agonistov LHRH.

Obrázok 17: Súčasné možnosti ADT (androgen-deprivation therapy).

Enzalutamid účinkuje na úrovni rôznych signálnych dráh vnútri bunky, kde kompetitívne inhibuje väzbu androgénov na receptory, bráni translokácii aktivovaných receptorov do celulórného jadra a potláča spojenie aktivovaného receptora s DNA v bunkovom jadre. Týmto mechanizmami dochádza k deaktivácii transkripcie, ktorá je potrebná na proliferáciu nádoru a výsledkom je apoptóza buniek karcinómu prostaty s regresiou nádoru. Enzalutamid teda zabraňuje vnútrobunkovej signalizácii a to aj v kastračne rezistentnom štádiu, keď štruktúra, počet a funkcia androgénových receptorov sú zmenené

a liek dokonca funguje i v bunkách karcinómu prostaty rezistentných na staršie nesteroidné antiandrogény.

Ďalšou z možností ako zabrániť rastu hormonálne dependentných nádorov je inhibovať **určité enzýmy steroidného metabolizmu** a tým aj tvorbu hormónov. Tvorbu estrogénov možno znížiť inhibíciou aromatázy (obr. 16), enzýmu zo skupiny cytochrómov, ktorý katalyzuje oxidačnú premenu androgénov spojenú s premenou kruhu steroidného skeletu na aromatický. Nesteroidné inhibítory **aromatázy anastrozol a letrozol** a steroidný inhibítor **exemestan** blokujú estrogénmi stimulovaný rast nádoru účinnejšie ako tamoxifén, ale nemajú jeho vedľajšie účinky, sú však podstatne drahšie a podľa súčasných odporúčaní sú menej vhodné pre mladšie vekové kategórie ako iniciálna liečba. Podávajú sa najmä **u postmenopauzálnych žien** v prípade intolerancie alebo zlyhania tamoxifénu. Pribúdajú však výsledky porovnávacích štúdií a metaanalýz, v ktorých sa potvrdzuje prínos liečby inhibítormi aromatázy aj u premenopauzálnych žien s karcinómom prsníka.

Ovplyvnením aktivity enzýmov, ktoré sa podieľajú na tvorbe mužských pohlavných hormónov, možno potlačiť rast nádorov prostaty. Steroidný derivát **abiraterón** (obr. 17) blokuje produkciu testosterónu inhibíciou 17 α -hydroxylázy/17,20-lyázy, ktorá podobne ako aromatáza patrí do skupiny cytochrómov (CYP17A1). Abiraterón sa podáva vo forme 3-acetylderivátu, ktorý je prodrug, v tele sa mení na aktívny abiraterón. Klinické skúšky u pacientov s pokročilými nádormi prostaty, ktorí nereagujú na liečbu antiandrogénmi, boli tak úspešné, že etická komisia rozhodla o ich zastavení s tým, že abiraterón sa bude podávať všetkým pacientom. V apríli 2011 bol abiraterón schválený FDA a následne aj EMA. Najnovšie pribúdajú aj nové pozitívne vlastnosti abiraterónu, napr. jeho synergický efekt s cieľenou liečbou (inhibítory Plk-1) pri karcinóme prostaty. Androgény sú za fyziologických okolností prekursorami estrogénov. Preto sa efekt abiraterónu testuje aj pri pokročilých nádoroch prsníka. Ďalší inhibítor cytochrómu CYP17A1, **orteronel**, ktorý nemá steroidnú štruktúru, ale je derivátom naftalínu, je klinicky hodnotený.

Enzým 5 α -reduktáza, ktorý premieňa testosterón na dihydrotestosterón, je blokovaný **finasteridom** a **dutasteridom**. Ten je primárne určený na liečbu hyperplázie/hypertrofie prostaty a plešatosti, ale testoval sa aj na ako preventívne liečivo v prípade nádorov prostaty. Ukázalo sa, že v skupine pacientov, ktorým sa podával finasterid, sa výskyt nádorov prostaty znížil o 25-30% . Vyslovené však bolo aj podozrenie, že finasterid znižuje existujúce nádory, takže rakovina prostaty je potom diagnostikovaná neskoro, v pokročilejších štádiách. Hoci kauzálna súvislosť v tomto prípade nebola potvrdená, preventívne používanie finasteridu sa stále považuje za kontroverzné (podobne ako používanie tamoxifénu na prevenciu rakoviny prsníka).

3. Cielená protinádorová liečba

Cielená liečba predstavuje novú generáciu protinádorovej terapie. Tradičné cytostatiká inhibujú delenie buniek poškodením bunkových štruktúr alebo ovplyvnením bunkového metabolizmu, hlavne DNA syntézy. Ich efekt je nešpecifický, pôsobia rovnako na delenie zdravých i malígnych buniek. Neoddeliteľnou súčasťou ich liečebného účinku je preto aj poškodenie rýchlo proliferujúcich zdravých tkanív, čo sa v klinickom obraze prejaví toxicitou. Cielená liečba na rozdiel od tradičných cytostatík blokuje proliferáciu buniek ovplyvnením molekúl, ktoré sú nevyhnutné iba/predovšetkým pre vznik a rast nádoru. Niektoré z nich sa nachádzajú aj v zdravých tkanivách, ale v nádoroch býva zvýšená ich expresia alebo sa vyskytujú v zmutovanej podobe. Molekuly používané ako ciele protinádorovej liečby sa nemusia vyskytovať u všetkých pacientov s rovnakým histologickým typom nádoru. Použitie cielenej liečby je preto pri niektorých diagnózach podmienené dôkazom cieľovej štruktúry v nádorovom tkanive konkrétneho pacienta. Kompletný prehľad cieľov v nádorových bunkách s terapeutickým využitím uvádza tabuľka 7.

Cielená terapia používaná v súčasnosti sa z farmakologického hľadiska zvykne rozdeľovať na dve hlavné kategórie látok: **monoklonálne protilátky** (mAbs) a tzv. **inhibítory s malou molekulou** (originálny anglický názov: small molecule inhibitors). Cieľom mAbs sú štruktúry na povrchu buniek. Malé molekuly zasahujú do bunkových pochodov najčastejšie ovplyvnením enzýmov, predovšetkým tyrozínkináz. Tyrozínkinázy spúšťajú v bunke kaskádu molekulárnych zmien, ktorou sa prenášajú signály pre rast, proliferáciu, migráciu a angiogézu z receptorov lokalizovaných v bunkovej membráne alebo cytoplazme do bunkového jadra. Tyrozínkinázy sú aj súčasťou receptorov pre viaceré rastové faktory. Malé molekuly sa na rozdiel od mAbs podávajú perorálne (mAbs parenterálne, často intravenózne). Majú však krátky biologický polčas, je potrebná ich denná aplikácia, ich metabolizmus viazaný na cytochróm P450 a tým pádom je ich podávanie spojené s rizikom liekových interakcií.

Podávanie mAbs je aj jedným zo spôsobov **protinádorovej imunoterapie**. Nádorové bunky sú schopné inhibovať proliferáciu zdravých buniek tkanív, z ktorých vyrastajú a/alebo pôsobiť cytotoxicky na fyziologicky rýchlo proliferujúce bunky (napr. kostná dreň). To je aj jedným z dôvodov, prečo pri klasickej protinádorovej chemoterapii (ktorá *de facto* má na zdravé tkanivá podobný vplyv) signifikantne narastá morbidita a mortalita nositeľa ochorenia. Protinádorová imunoterapia je zameraná na stimuláciu vlastnej imunitnej schopnosti organizmu reagovať na nádorové bunky, je vysoko špecifická a menej nebezpečná pre normálne bunky materského tkaniva.

Protinádorová imunoterapia je definovaná ako liečba nádorových ochorení využitím prirodzených alebo špecifických imunologických prístupov. Je buď **pasívna** – ide o podávanie cytokínov, protilátok alebo buniek špecificky nebezpečných a toxických pre nádorové bunky, alebo **aktívna**, pri ktorej je cieľom generovať alebo zosilniť odpovede B a/alebo T buniek.

Tabuľka 7. Sumár dostupných biologických liečiv používaných aktuálne v onkologickej praxi a dominantný cieľ v ich mechanizme účinku.

Cielená (biologická) protinádorová liečba			
Cieľ	Plný názov cieľa	Biologický efekt	Liečivo
ALK	Anaplastic Lymphoma Kinase	Translokácie v tomto géne vedú k vzniku onkogénnych fúzných proteínov, ktoré zohrávajú	Alectinib Brigatinib

		úlohu pri mnohých druhoch rakoviny vrátane nemalobunkového karcinómu pľúc.	Ceritinib Crizotinib Lorlatinib
BCL-2	B-cell chronic lymphoma 2	BCL-2 je antiapoptotický proteín	
BCMA	B Cell maturation antigen	Je prednostne exprimovaný zrelými B lymfocytmi a jeho nadmerná expresia a aktivácia sú spojené s MM.	*Elranatamab Belantamab mafodotin
BCR-ABL	Breakpoint Cluster Region – Abelson Leukemia	Ide o fúzny proteín vytvorený abnormálnym filadelfským chromozómom, ktorý charakterizuje CML.	Bosutinib Dasatinib Imatinib Nilotinib Ponatinib Asciminib
BRAF	BRAF serín-treonínová kináza	BRAF zohráva úlohu pri raste, diferenciácii a prežívaní buniek.	Dabrafenib Enkorafenib Regorafenib
BTK	Brutonova tyrozínkináza	BTK sa podieľa na proliferácii, migrácii a prežívaní nádorov.	Acalabrutinib Ibrutinib
CD	Cluster Of Differentiation antigény	CD antigény sú skupinou antigénov prítomných na povrchu všetkých buniek v rôznych kombináciách, vďaka čomu sú užitočné na klasifikáciu buniek	
		<ul style="list-style-type: none"> • CD3 sa nachádza na T bunkách 	*Epkoritamab *Blinatumomab *Elranatamab *Globitamab *Mosunetuzumab *Talkvetamab

<ul style="list-style-type: none"> • CD19 sa nachádza na B bunkách 	*Blinatumomab
<ul style="list-style-type: none"> • CD20 sa nachádza na B bunkách 	*Eporitamab Ofatumumab Obinutuzumab Rituximab *Glofitamab *Mosunetuzumab
<ul style="list-style-type: none"> • CD30 je exprimovaný v bunkách Hodgkinovho lymfómu a anaplastického veľkobunkového lymfómu. 	Brentuximab vedotin
<ul style="list-style-type: none"> • CD38 je vysoko exprimovaný na myelómových bunkách, ale na normálnych lymfoidných a myeloidných bunkách je jeho expresia nízka. 	Daratumumab Isatuximab
<ul style="list-style-type: none"> • CD52 sa nachádza na povrchu B a T lymfocytov, väčšiny monocytov, makrofágov a NK buniek a niektorých granulocytov 	Alemtuzumab

		<ul style="list-style-type: none"> • CD105 (endoglin) je potrebný pre proliferáciu cievnych endotelových buniek. Zameranie sa na CD105 je novým prístupom k inhibícii angiogenézy v rakovinových bunkách 	Karotuximab
		<ul style="list-style-type: none"> • CD33 	Gemtuzumab ozogamicin
		<ul style="list-style-type: none"> • CD22 	Inotuzumab ozogamicin
		<ul style="list-style-type: none"> • CD79b 	Polatuzumab vedotin
CDK 4/6	Cyclin-dependent kinases, cyklín-dependentné kinázy	CDK4/6 vytvárajú komplexy s cyklínom D, fosforylujú Rb proteín a umožňujú progresiu bunkového cyklu.	Abemaciclib Palbociklib Ribociklib
C-Kit	Stem Cell Factor Receptor	C-Kit sa podieľa na onkogenéze. 95 % gastrointestinálnych stromálnych nádorov (GIST) má mutácie c-Kit.	Dasatinib Imatinib Nilotinib Pazopanib Ripretinib
CRAF	Cellular (RAF) Rapidly Accelerated Fibrosarcoma	Zohráva rozhodujúcu úlohu pri sprostredkovaní bunkových účinkov signálov rastových faktorov.	Enkorafenib
CTLA-4	Cytotoxic T Lymphocyte-Associated Antigen 4	CTLA-4 pôsobí ako kontrolný bod imunitnej odpovede tým, že vypína T-bunky. Látky, ktoré sú zamerané na CTLA-4, sa označujú ako regulátory kontrolných bodov.	Ipilimumab

EGFR	Epidermal Growth Factor Receptor (tiež sa označuje ako HER-1)	EGFR sa podieľa na proliferácii rakovinových buniek, blokuje apoptózu, mobilizuje bunky k podporuje metastázovanie a angiogézu.	Afatinib Erlotinib Amivantamab Brigatinib Cetuximab Dakomitinib Gefitinib Lapatinib Panitumumab Osimertinib
EPH	Ephrin Receptor	EPH sa môže podieľať na vzniku rezistencie na imatinib.	Dasatinib
FGFR	Fibroblast Growth Factor Receptor	FGFR prispieva k udržiavaniu mikroprostredia nádoru.	Lenvatinib Regorafenib
FLT3	FMS-Like tyrozínkináza 3	Podobne ako iné inhibítory tyrozínkináz, aj FLT3 súťaží o väzobné miesto ATP v aktívnej doméne kinázy, čo inhibuje schopnosť fosforylácie proteínu a následne znižuje aktivitu proteínu.	Brigatinib Gilteritinib Kabozantinib Fedratinib Midostaurin
FRα	Folate receptor α	TAA, overexpresia v nádorových bunkách, napr. ovariálny karcinóm	Mirvetuximab soravtansín
GD2	Disialoganglioside	GD2 je antigén, ktorý sa nachádza na povrchu neuroblastómových buniek.	Dinutuximab
GPRC5D	G protein–coupled receptor class C group 5 member D	Proteín GPRC5D bol identifikovaný na bunkách imunitného systému a v epiteliálnych štruktúrach kože a jazyka. Jeho expresia je abnormálne	*Talkvetamab

zvýšená na povrchu buniek MM.			
HER2	Human Epidermal Growth Factor Receptor 2	HER2 je nadmerne exprimovaný približne v 20 % prípadov rakoviny prsníka a spôsobuje nárast proliferácie, inhibíciu apoptózy a šírenie tumoru.	Afatinib Lapatinib Pertuzumab
Hh	Hedgehog signálna dráha	Táto dráha je v dospelých tkanivách normálne neaktívna, ale bazocelulárne karcinómy majú gén aktivujúci Hh dráhu, čo podporuje ich prežívanie a šírenie.	Sonidegib
IGF (1,2)	Insulin-like growth factor	V niektorých tkanivách vyvolávajú účinky podobné inzulínu, ale pri znižovaní koncentrácie glukózy v krvi sú oveľa menej účinné ako inzulín. Ich základným účinkom je stimulácia rastu.	Brigatinib
JAK	Janusova kináza (Janus associated kinase)	JAK je súčasťou signálnej dráhy cytokínov a rastových faktorov pre krvotvorbu a imunitné funkcie.	Fedratinib Ruxolitinib
JNK	c-Jun N- terminal kinase	(známa aj ako stresom aktivovaná proteínkináza, SAPK) je jedným z 3 hlavných členov skupiny mitogénom aktivovaných proteínkináz (MAPK).	Enkorafenib
LYN	Lck/Yes nová tyrozínkináza	LYN je zapojená do signalizácie BCR-ABL	Dasatinib
LIMK	Lim kináza	Sú aktín-viažuace kinázy, ktoré fosforylujú členov aktínovej rodiny	Enkorafenib

		ADF/kofilínu a proteínov viažucich filamenty.	
MEK	Mitogen-Activated Extracellular Signal-Regulated Kinase	MEK1 a MEK2 sa podieľajú na bunkovom raste, diferenciácii, zápale a apoptóze.	Binimetinib Kobimetinib Enkorafenib
MTOR	Mammalian Target of Rapamycin	Inhibuje bunkovú proliferáciu a angiogénu.	Everolimus
Nectin-4	Adhézný proteín na povrchu buniek	(Nectin Cell Adhesion Molecule 4) je gén kódujúci proteín. V konjugáte protilátky a liečiva je ľudská protilátka proti nektínu 4 spojená s cytotoxickou látkou narušujúcou mikrotubuly.	Enfortumab vedotin
NTRK	Neurotrophic Tyrosine Kinase, Neurotrofinová receptorová tyrozínkináza	Fúzie génov NTRK (NTRK1, NTRK2, NTRK3) sú onkogénnymi faktormi rôznych typov nádorov. Proteíny TRK sú receptorové kinázy, ktoré pomáhajú regulovať bunkovú signalizáciu a funkciu v zdravých tkanivách.	Entrectinib Larotrectinib
PARP	poly(ADP-ribóza) polymeráza	Väzba na PARP inhibuje opravu jednovláknovej bázy DNA a vytvára PARP-DNA komplexy, ktoré vedú k dvojvláknovému zlomu DNA a nakoniec spôsobujú smrť bunky.	Olaparib Niraparib
PD-1 PD-L1	Programmed Death Receptor 1, Programmed Death Receptor Ligand 1	Receptory PD-1 sa nachádzajú na T-bunkách. Keď sa ligandy naviažu na receptory PD-1, inhibujú aktivitu T buniek. Látky s účinkom na PD-1 sa označujú ako regulátory kontrolných bodov.	Atezolizumab Avelumab Cemiplimab Durvalumab Nivolumab Pembrolizumab

PDGF/PDGFR	Platelet-Derived Growth Factor, receptor pre PDGF	PDGF prispieva k udržiavaniu nádorového mikroprostredia.	Dasatinib Imatinib Lenvatinib Olaratumab Midostaurin Nilotinib Pazopanib Regorafenib Ripretinib
PI3Kδ	Phosphoinositide 3-kinase	Aktívne enzýmy zapojené v signálnych dráhach B-bunkových malignít	Idelalisib
Proteozómy		Proteozómy likvidujú poškodené bunkové proteíny. Inhibícia proteazómu vedie ku ich nahromadeniu, zastaveniu bunkového cyklu a apoptóze.	Bortezomib Karfilzomib
RAF	Rapidly Accelerated Fibrosarcoma (pozri BRAF a CRAF)	RAF kinázy sú rodinou troch serín/treonín špecifických proteínkináz zo skupiny TKL (tyrosine-kinase-like) kináz. Kinázy RAF sa zúčastňujú na signálnej kaskáde RAS-RAF-MEK-ERK, označovanej aj ako kaskáda mitogénom aktivovanej proteínkinázy (MAPK).	Regorafenib
RANKL	Receptor Activator Of Nuclear Factor Kappa-B Ligand	RANKL aktivuje osteoklasty, čo vedie k rezorbii kostí.	Denosumab
RET	Rearranged during transfection	Protoonkogén RET kóduje receptorovú tyrozínkinázu, ktorej zmeny sú zodpovedné za rôzne druhy ľudskej rakoviny. Receptory RET sú	Lenvatinib Pralsetinib Regorafenib

		fyziologicky aktivované ligandmi rodiny neurotrofických faktorov odvodených od gliových buniek (GDNF), ktoré sa viažu na zodpovedajúce koreceptory.	
ROS1	c-ros oncogene1	ROS je protoonkogén, ktorý môže mutovať a stať sa onkogénom.	Brigatinib Crizotinib Lorlatinib
SINE	Selective inhibitor of Nuclear Export	SINE sa zameriavajú na XPO1, zastavujú nádorové supresorové proteíny v jadre a vyvolávajú apoptózu. XPO1 je jadrový exportný receptor s pleiotropnou úlohou.	Selinexor
TLR7	Toll-like receptor 7	TLR7 stimuluje vrodenu a bunkami sprostredkovanú imunitu, aby vyvolala protinádorové účinky, ktoré zahŕňajú nárast produkcie zápalových cytokínov TNF α , INF α a IL-12.	
Trop-2	Trophoblast cell-surface antigen 2	Špecifický antigén prítomný na povrchu viacerých nádorových buniek, napr. prsníka, endometria, močového mechúra.	Sacituzumab govitecan
VEGF/VEGFR	Vascular Endothelial Growth Factor, receptor pre VEGF	VEGF a VEGFR sa výrazne podieľajú na angiogenéze a neoangiogenéze	Axitinib Bevacizumab Lenvatinib Pazopanib Ramucirumab Regorafenib Aflibercept

Ostatné	IL-6	Siltuximab Tocilizumab
	CCR4 (C-C chemokínový receptor 4)	Mogamalizumab

*označuje bisfunkčnú mAb

3.1. Protinádorové cytokíny a rastové faktory

Najstarším spôsobom protinádorovej pasívnej imunoterapie bolo podávanie regulačných proteínov cytokínov – najmä interferónov a interleukínov. Aktivujú niektoré bunky imunitného systému (makrofágy a tzv. NK bunky, „natural killers“), podieľajú sa na regulácii rastu a diferenciácie buniek a majú cytotoxický účinok na niektoré nádorové bunky.

Izolované boli 3 hlavné typy **interferónov** (niekedy sú rozoznávané 4 typy), ktoré majú množstvo podtypov. **Interferón α** (IFN- α) v organizme produkujú leukocyty. Obe regulačné agentúry v súčasnosti schválili dve formy rekombinantného IFN α na onkologické použitie, a to rekombinantný IFN- α 2a na liečbu vlasatobunkovej leukémie a chronickej fázy CML s pozitívnym filadelfským chromozómom po minimálnej predliečbe (do 1 roka od stanovenia diagnózy) a rekombinantný IFN- α 2b schválený na použitie u pacientov s folikulárnym lymfómom (FL), MM, vlasatobunkovou leukémiou, Kaposiho sarkómom súvisiacim s AIDS, melanómom, genitálnymi bradavicami (*condyloma acuminata*) a intraepiteliálnymi neopláziami krčka maternice.

IFN- α 2a sa používa aj pri liečbe malígneho melanómu. Pacientom s melanómom sa aplikuje ako podkožná injekcia najskôr 5x a potom 3x týždenne. Výhodnejší je „pegylovaný“ interferón α (naviazaný na polyetylén glykol), ktorý má predĺžený biologický polčas a môže sa preto aplikovať len 1x za týždeň. **Interferón β** (IFN- β) je produkovaný fibroblastmi a bunkami epitelu, **interferón γ** (IFN- γ) vzniká v lymfocytoch a jeho použitie v onkológii je však len okrajové.

Z interleukínov našiel praktické uplatnenie iba rekombinantný interleukín 2 (IL-2), rIL-2, **aldesleukín** (celmoleukín) tvorený 133 aminokyselinami. Medzi jeho účinky patrí aktivácia NK buniek, ktoré sa tak stávajú cytotoxickými a môžu zabíjať rakovinové bunky. Používa sa na liečbu malígneho melanómu a nádorov obličiek (kombinácia s 5-FU a IFN- α). Receptor pre IL-2 (IL-2R) propaguje aktívny signál prostredníctvom dvoch vnútrobunkových signálnych dráh: **MAPK** (mitogénom aktivovaná proteínkináza), výsledkom efektu ktorej je proliferácia imunitných buniek a **PI3K** (fosfatidyl-inozitol-3 kináza), ktorá predlžuje prežívanie imunitných buniek. Schválená je tiež kombinácia histamín dihydrochloridu na liečbu recidívy AML s IL-2 (histamín je mediátorom alergických reakcií, v kombinácii zvyšuje účinok interleukínu v imunitnom systéme). Závažným a limitujúcim nežiaducim účinkom pri podávaní rIL-2 je tzv. capillary leak syndróm. Ide o komplikáciu spôsobenú pľúcnyimi endotelovými bunkami exprimujúcimi vysokoafinitný IL-2R. Tieto bunky v dôsledku väzby rIL-2 na receptor zvyšujú vaskulárnu permeabilitu. Intravaskulárna tekutina teda presakuje do orgánov, predovšetkým do pľúc, čo vedie k život ohrozujúcemu pľúcnemu alebo mozgovému edému, hypotenzii a intravaskulárnej hypovolémii.

V súvislosti s IL-2 stojí za zmienku vývoj liečiva cergutuzumab amunaleukín, ktorý pozostáva z upraveného IL-2 a mAb proti karcinoembryonálnemu antigénu (CEA). Spojením IL-2v s protilátkou proti CEA vyvoláva cergutuzumab amunaleukín odpoveď T-buniek proti rakovinovým bunkám s CEA.

Ostatné cytokíny sa v onkologickej praxi používajú väčšinou ako podporná liečba na korekciu nežiaducich účinkov, najmä **myelotoxicity**. Faktory stimulujúce kolónie sú rastové faktory kmeňových buniek kostnej drene. Indukujú ich diferenciáciu, ovplyvňujú diferencované bunky v rôznych štádiách dozrievania, ale aj niektoré regulačné procesy organizmu. Používa sa rekombinantný **faktor stimulujúci kolónie granulocytov** (G-CSF) **filgrastim** a jeho derivát stabilizovaný nadviazaním polyetylénglykolu **pegfilgrastim**, jeho analóg s naviazaným metionínom **tbo-filgrastim**, glykozylovaný G-CSF **lenograstim** a glykozylovaný G-CSF s naviazaným polyetylénglykolom **lipegfilgrastim**. Ich hlavnou indikáciou na použitie je **neutropénia a febrilná neutropénia**.

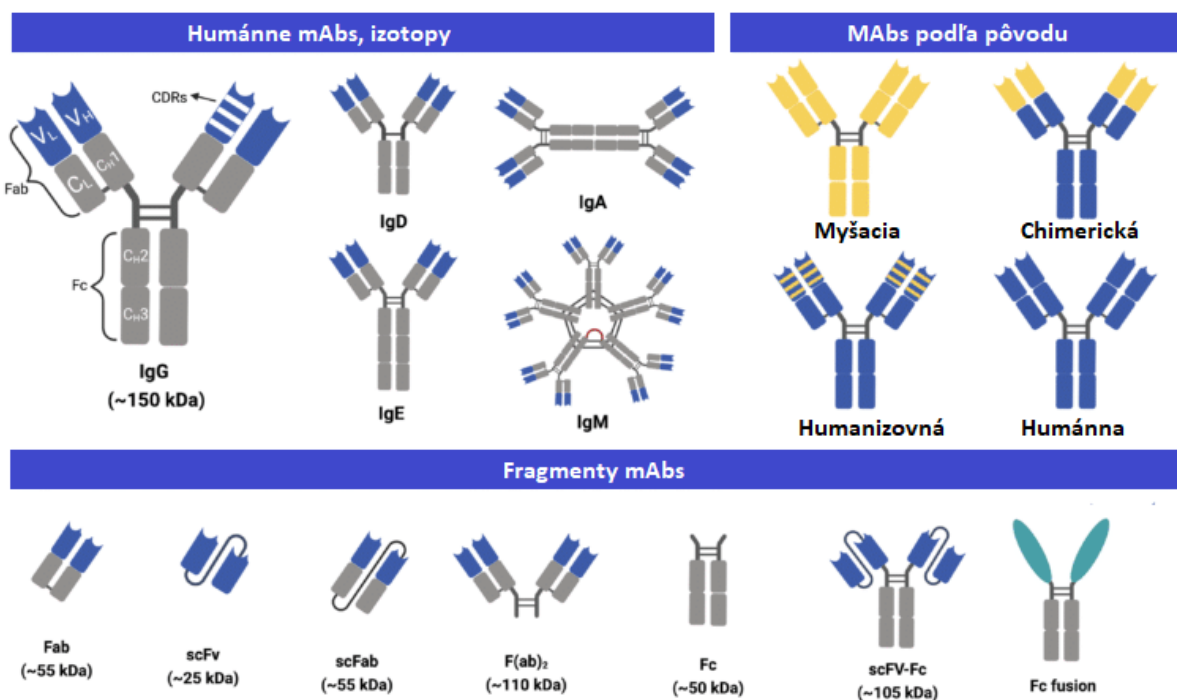
Z ďalších rastových faktorov bol skúšaný **faktor stimulujúci kolónie granulocytov a makrofágov**, GM-CSF **molgramostim**, ten ale bol schválený len pre neonkologickú indikáciu - liečbu syndrómu akútnej dychovej tiesne. Glykozylovaný GM-CSF **sargramostim** produkovaný geneticky upravenými kvasinkami bol schválený pre doplnkovú liečbu niektorých hematologických malignít liečených rizikovými skupinami liečiv z hľadiska frekvencie vzniku myelotoxicity (regulátory imunitných kontrolných bodov). U pacientov liečených rastovými faktormi sa však mierne zvyšuje riziko, že ako rastové faktory budú pôsobiť aj na nádorové bunky, najmä u pacientov s myelómami. Preto, ak sa po ich aplikácii zistí, že progresia ochorenia pokračuje, musia byť okamžite vysadené.

Okrem jednotlivých cytokínov sa v terapii nádorov hlavy a krku testovala aj ich zmes s firemným názvom Multikine obsahujúca IL-1, IL-2, IL-6, IFN- γ , TNF- α a GM-CSF v definovanom zložení a vzájomných pomeroch. Zmes má indukovať imunitnú odozvu na nádorovú infiltráciu tým, že mení typ imunitných buniek infiltrujúcich nádor na také, proti ktorým nemajú nádorové bunky vyvinutú toleranciu (zmena z fenotypu CD-8 na CD-4). Začiatkom roka bolo liečivo schválené FDA na použitie v humánnej medicíne.

Medzi rastové faktory patria **epoetíny, erytropoetíny**, glykoproteíny produkované v obličkách, ktoré regulujú proliferáciu erytrocytov a sú indikované pri ťažkej anémii. Rovnako ako v prípade iných rastových faktorov je ich použitie kontroverzné z dôvodu, že v literatúre sú údaje nielen o pozitívnom efekte v zmysle korekcie anémie, ale aj o urýchlení rastu nádorov a náraste mortality u pacientiek s rakovinou prsníka a krčka maternice po podávaní epoetínov. V liečbe sa používa **epoetín α** alebo stabilnejší **darbepoetín α** a **epoetín β** spojený s ω -metoxypolyetylénglykolom.

3.2. Protinádorové monoklonálne protilátky (mAbs)

MAbs sú plazmatické glykoproteíny s jednotnou štruktúrou a rovnakým vysoko špecifickým a selektívnym účinkom. V typických prípadoch napodobňujú štruktúru cirkulujúcich protilátok, prirodzene produkovaných najmä B lymfocytmi a plazmatickými bunkami, ktoré sú základom humorálnej imunity, tj. skladajú sa z 2 ťažkých reťazcov spárovaných s 2 ľahkými (obr. 18). **Nekonjugované mAbs**, nahé mAbs sú protilátky, ktoré fungujú samy. Nie je k nim pripojený žiadny liek alebo rádioaktívny materiál. Sú to najbežnejšie typy mAbs používaných v onkologickej praxi. Väčšina nahých mAb sa viaže na povrchové antigény na nádorových bunkách, niektoré fungujú tak, že sa viažu na antigény na nenádorových bunkách alebo dokonca voľne plávajúcich proteínoch, čím zvyšujú prirodzenú imunitnú odpoveď organizmu na prítomný nádor. MAbs spojené s cytostatikom, toxínom alebo s rádionuklidom sa nazývajú **konjugované mAbs**.



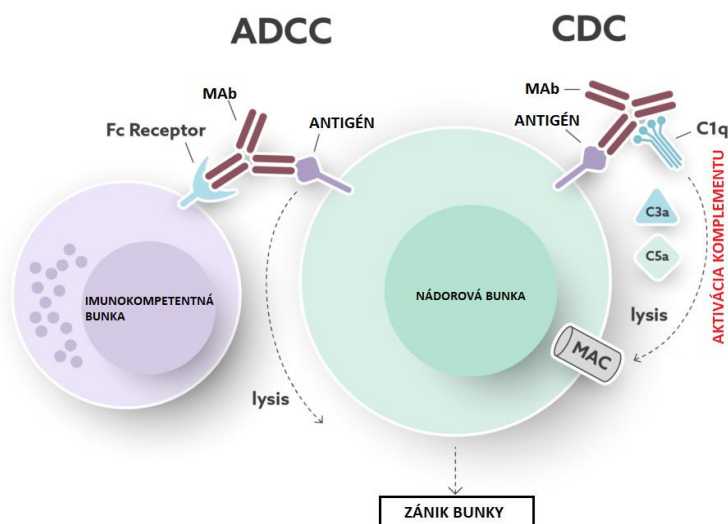
Obrázok 18: Jednotlivé typy mAbs a ich niektoré variácie.

Okrem klasických protilátok pozostávajúcich z ťažkých a ľahkých reťazcov existujú aj ďalšie variácie mAbs (obr. 18):

- fragmenty Fab - neobsahujú Fc zložku protilátky (zvyšok ťažkého reťazca), a preto nie sú schopné interakcie s Fc receptormi alebo aktivovať komplement. Samotné teda zvyčajne nie sú vhodné na indikácie, ktoré závisia od usmrtenia buniek;
- ScFv (single-chain variable fragment) pozostáva z ľahkého reťazca a variabilnej oblasti ťažkého reťazca spojených peptidom;
- SdAb (Single-domain antibody) je fragment protilátky pozostávajúci z variabilnej oblasti ľahkého reťazca alebo variabilnej oblasti ťažkého reťazca;
- bisfunkčné mAbs rozpoznávajú a spájajú 2 antigény;
- biosimilárne mAbs sú vysoko podobné klinickému účinku a toxicite referenčného produktu, ale môžu mať mierne rozdiely v zložkách, ktoré neovplyvňujú ich klinickú účinnosť alebo toxicitu;
- fúzne/fúzované proteíny neobsahujú oblasť viažucu komplement. Nevedú ku cytotoxicite závislej na komplement-fixačnej reakcii.

Terapia protinádorovými mAbs teda spôsobuje:

- **zviditeľnenie nádorovej bunky pre imunitný systém**. MAbs po väzbe na antigén nádorovej bunky vytvorí komplex, ktorý sa stane antigénom pre leukocyty a následne dochádza ku bunkami sprostredkovej cytotoxicite - **ADCC (antibody-dependent cell-mediated cytotoxicity)** a/alebo cytotoxicite závislej na komplement-fixačnej reakcii - **CDC (complement-dependent cytotoxicity)**, pri ktorej C5-C9 komplementu atakujú membránu nádorovej bunky, penetrujú dovnútra a spôsobia jej zánik (obr. 19);



Obrázok 19:
Mechanizmy ADCC
a CDC.

- **priame spojenie nádorovej bunky so zrelými T-lymfocytmí.** Tieto mAbs sa viažu na receptor CD3 na povrchu T-lymfocytov a na špecifický antigén prítomný na povrchu nádorových buniek. T-lymfocyty sa tak dostanú do bezprostrednej blízkosti nádorových buniek a uvoľnia špecifické látky, ktoré nádorovú bunku usmrťia;
- **blokádu rastových alebo aktivačných signálov.** Nádorové bunky disponujú schopnosťou tvoriť vo zvýšenej miere povrchové receptory pre rastové faktory. Vďaka tomu rastú rýchlejšie ako normálne bunky. MAbs môžu **kompetitívne** blokovať tieto receptory a zabrániť šíreniu rastového signálu;
- **cielený prísun** rádioaktívneho žiarenia, toxínov alebo chemoterapie do nádorových buniek. Takéto mAbs sa označujú ako imunokonjugáty. V typických prípadoch fungujú ako nosiče inej liečebnej modality, ktorá má terapeutický efekt. Kombináciou rádioaktívnej častice so špecifickou mAb môže žiarenie pôsobiť priamo a selektívne na vlastné nádorové bunky, nie je poškodená väčšina okolitých zdravých buniek. Imunokonjugáty s rádionuklidmi sú porovnateľne účinné ako vysokodávkové externé žiarenie;
- **blokádu mechanizmov, ktorými nádorová bunka inaktivuje imunitnú odpoveď T-lymfocytov.** Tieto liečivá sa nazývajú **regulátory kontrolných bodov**;

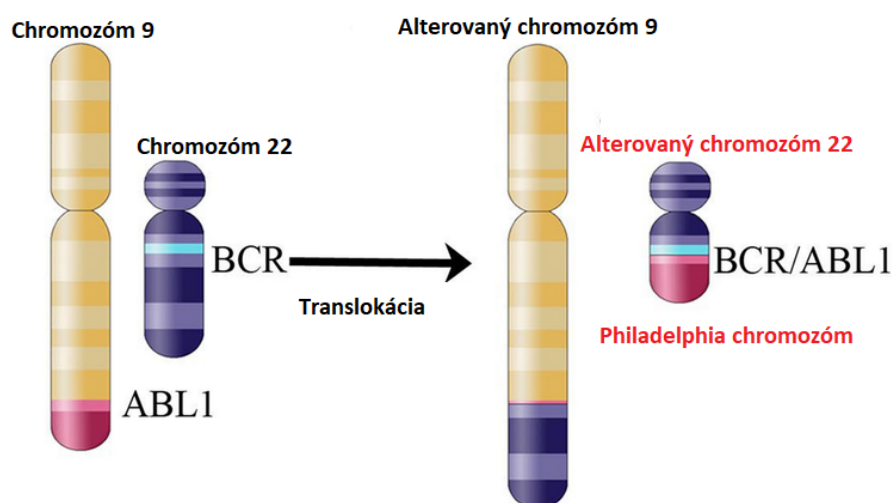
Pre uľahčenie globálneho rozpoznávania jedinečných názvov pre každý produkt bol vyvinutý systém tvorby názvov mAbs. Predpona sa označuje ako **náhodná** a jej účelom je poskytnúť jedinečný a zreteľný názov liečiva. Substémy (tiež nazývané infixy) označujú **cieľ** (napr. „ci“ pre kardiovaskulárny systém, „os“ pre kosť, „tu“ pre nádor) a **zdroj** (hostiteľ), v ktorom bola protilátka pôvodne vyrobená (napr. „u“ ak ide o humánnu mAb, „o“ ak ide o myšiaciu), **ako aj modifikácie** (napr. „xi“ pre chimérické obsahujúce 35% štruktúry myšacieho pôvodu a „zu“ pre humanizované mAbs, ktoré obsahujú menej ako 10% myšacej štruktúry). **Prípona** pre všetky mAbs je „mab“ (z anglického **monoclonal antibody**).

Myšacie protilátky (-omab) sa používajú najmä v diagnostike. Nie sú vhodné na terapiu, pretože ide o bielkoviny, ktoré sú ľudskému organizmu absolútne cudzie a vyvolávajú závažné nežiaduce imunitné reakcie. Používajú sa preto len vo výnimočných prípadoch. Hoci myšacia mAb bola schválená na použitie v humánnej terapii už v roku 1986, nemala prakticky žiadnych nástupcov. Bol to muromomab, protilátka proti receptoru CD3 na povrchu T-lymfocytov, ktorý sa používal na potlačenie rejekčnej posttransplantačnej reakcie. Testoval sa aj v protinádorovej liečbe, pri liečbe ALL vznikajúcej z T-buniek. V tejto indikácii však nebol úspešný. Účinný bol najmä pri prvom podaní, pri opakovanom podaní účinnosť výrazne klesla a dochádzalo k závažným reakciám, dokonca k anafylaktickému šoku. Myšacie mAbs boli neskôr povolené ako imunokonjugáty, kde predstavovali nosiče naviazaných rádioizotopov.

Riešenie problémov s nežiaducimi imunitnými reakciami, z ktorých najzávažnejší je cytokínový syndróm, prinieslo použitie rekombinantných mAbs. Tie sa získavajú tak, že sa pripraví segmenty DNA kódujúce určité časti protilátok rôzneho pôvodu. Reťazec DNA kódujúci variabilnú časť myšacej protilátky, ktorá rozoznáva antigén, sa potom spojí s ľudskou DNA kódujúca konštantnú časť protilátky. Produktom sú buď „chimérické“ mAbs (-ximab) s ľudskými ťažkými reťazcami a myšimi ľahkými reťazcami alebo „humanizované“ mAbs (-zumab), pri ktorých zostáva myšou len variabilný fragment ľahkého reťazca protilátky. Môže sa vykonať ďalšia riadená mutagenéza niektorých nukleotidov, ktorá zaistí ešte výraznejšiu „humanizáciu“ rekombinantnej protilátky. Pre humánnu terapiu sú však nepopierateľne najvhodnejšie „úplne ľudské“ protilátky (-umab).

Nádorové antigény ako potenciálne ciele pre imunoterapiu sa rozdeľujú na nádorovo špecifické (tumor-specific antigens, TSA) a s nádorom spojené (tumor-associated antigens, TAA).

Nádorovo špecifické antigény (TSA) sú pre nádorové bunky sú jedinečné a na normálnych bunkách sa nevyskytujú. Spravidla môžu indukovať imunitnú odpoveď vedúcu ku eliminácii nádoru. Typickým príkladom sú mutované onkogény alebo mutované tumor-supresorové gény. Príkladom mutovaného onkogénu je translokácia medzi chromozómami 9 a 22 a tvorba **Philadelphia chromozómu** (Haider a Anwer, 2023). Skrátený chromozóm 22 má gén Bcr fúzaný s génom Abl (BCR-ABL1). Translokácia sa vyskytuje u viac ako 90% pacientov s chronickou myeloidnou leukémiou (CML). Abl je tyrozínkináza, ktorá sa po fúzii s Bcr stáva **konštitutívne aktívnou** a vedie k permanentnej proliferácii, zvýšenému prežívaniu a motilite nádorových buniek. Príkladom mutovaného tumor-supresorového génu je mutácia p53, ktorý v zdravých bunkách funguje ako prevencia ich malígneho zvrhnutia (obr. 20).



Obrázok 20: Vznik Philadelphia chromozómu a konštitutívne aktívnej tyrozín kinázy

Antigény spojené s nádorom (TAA) sú nádorové antigény, ktoré sú tiež exprimované na normálnych bunkách. Typickým príkladom sú tzv. onkofetálne antigény, ktoré sú exprimované vo vyšších hladinách počas embryonálneho vývoja, neskôr sa netvoria vôbec alebo sa na zdravých bunkách vyskytujú sporadicky. CEA (karcinoembryonálny antigén) je glykoproteín exprimovaný vo vysokých hladinách na bunkách epitelu hrubého čreva vo vyvíjajúcom sa embryu. CEA funguje ako medzibunková adhézna molekula počas tvorby čriev, v normálnom dospelom tkanive hrubého čreva sa vyskytuje sporadicky, ale je nadmerne exprimovaný v mnohých karcinómoch (napr. hrubé črevo, pankreas, žalúdok, prsník). HER-1 a HER-2/neu receptory sú tiež typicky nadexprimované v bunkách karcinómu prsníka.

V protinádorovej terapii sa protilátky začali používať v r. 1997, kedy bol povolený **rituximab**. Jedným z prvých obrovských úspechov v oblasti cielenej liečby na báze mAbs je nesporne **trastuzumab**,

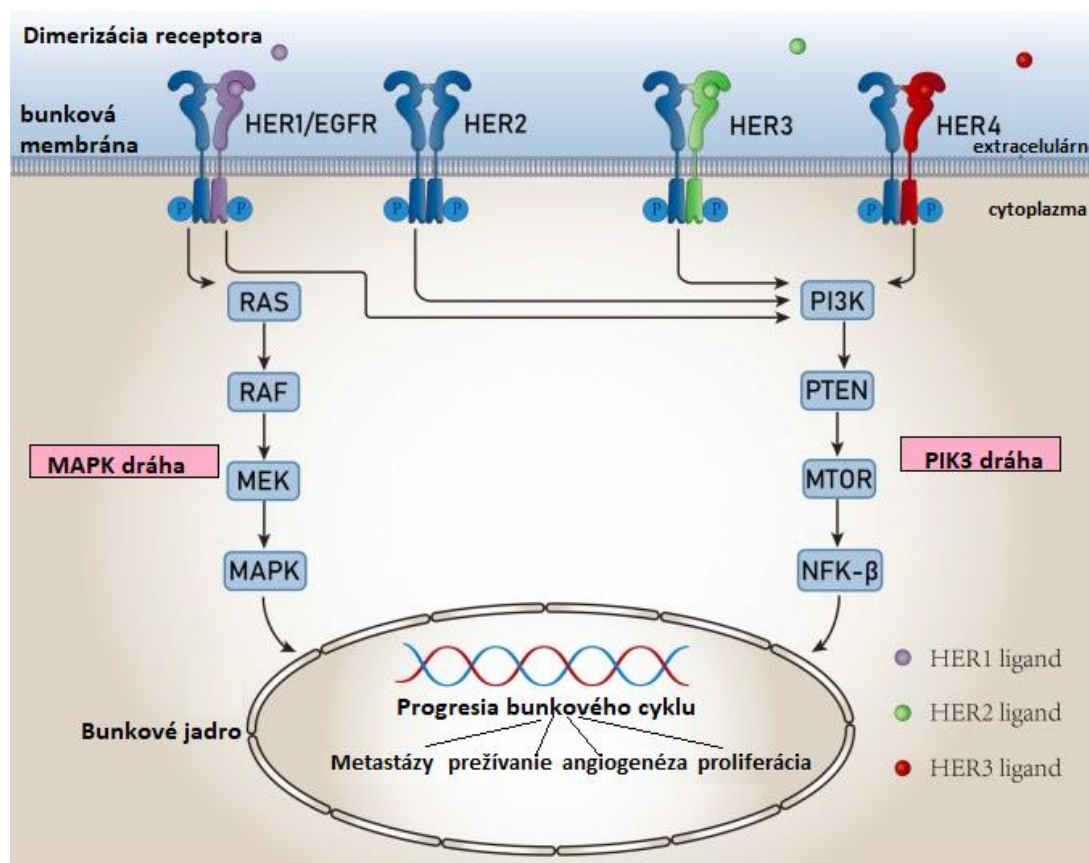
protilátka namierená voči ľudskému epidermálnemu rastovému faktoru 2 (HER-2), ktorý sa nachádza na povrchu buniek karcinómu prsníka. Všetky realizované klinické štúdie hodnotiace efekt liečiva potvrdili významné zlepšenie prežívania pacientov po liečbe trastuzumabom v kombinácii s paklitaxelom, prípadne s inou chemoterapiou.

3.2.1. MAbs proti receptorom rastových faktorov

Prehľad jednotlivých mAbs, vrátane indikácii na použitie a špecifikácie regulačnej agentúry sumarizuje tabuľka 8.

3.2.1.1 Mabs proti HER receptorom

HER receptory sú povrchové receptory spojené s tyrozínkinázovou aktivitou. Skupina obsahuje štyri podtypy, z ktorých ErbB-1 (HER-1, EGFR) zodpovedá za reguláciu normálneho rastu bunky. Jeho prirodzeným agonistom je EGF. Mutácia ErbB-1 vedie k neregulovanej proliferácii a potenciálnej malignizácii. ErbB-2 (HER-2) sa vyznačuje pozvoľnou aktiváciou a má dlhodobý vplyv na proliferáciu, Receptor c-ErbB-2 (HER-2) je proteín, ktorý bol prvýkrát identifikovaný a klonovaný z mamárnych a žalúdočných karcinómov. Receptor c-ErbB-2 patrí do skupiny tzv. "orphan" receptorov, u ktorých nie je známy prirodzený ligand. ErbB-3 a ErbB-4 majú schopnosť vytvárať diméry s inými ErbB receptormi, čo v prípade mutovaných foriem zvyšuje onkogénny potenciál. Dve hlavne dráhy aktivované EGFR sú RAS-RAF-MEK-MAPK a PI3K-Akt-mTOR (obr. 21).



Obrázok 21: HER receptory a ich signalizácia.

- **MAbs proti ErbB-1 (HER-1, EGFR)**

Receptory pre EGF kompetitívne blokuje aj chimérická mAb triedy IgG1 **cetuximab**. Zastavuje tak dimerizáciu receptora, fosforyláciu tyrozínkinázy a následnú vnútrobunkovú signalizáciu, ktorá je

v nádorových bunkách zapojená do kontroly ich prežívania, progresie bunkového cyklu, angiogenézy, bunkovej migrácie a bunkovej invázie/metastázovania. Kompetitívna inhibícia väzby EGF naopak stimuluje internalizáciu HER-1 receptora. Od júla 2004 je cetuximab schválený FDA na liečbu **nádorov konečníka a čriev a od roku 2006 na liečenie nádorov hlavy a krku**. V prípade metastázujúceho kolorektálneho karcinómu je cetuximab indikovaný len u nádorov so zvýšenou aktivitou receptora HER-1, KRAS wild-type (nemutovaná forma). Gén KRAS je onkogén, ktorý kóduje rovnomenný proteín s GTP-ázovou aktivitou. Mutácia KRAS génu má aktivačný charakter a znemožňuje prechod aktívnej formy KRAS proteínu na neaktívnu. Produkt mutovaného génu preto zostáva konštitutívne aktívny bez ohľadu na aktivačné alebo deaktivujúce signály prichádzajúce z membránových receptorov hierarchicky postavených nad génom KRAS. Pacienti s nádormi nesúcimi mutácie génu KRAS majú jednak horšiu prognózu a tiež minimálne odpoveď na HER-1 inhibítory a preto je vyšetrenie mutácií génu KRAS súčasťou štandardnej diagnostiky.

Tabuľka 8. Prehľad mAb atakujúcich rastové faktory, zeleno podfarbené sú imunokonjugáty s cytostatikom.

Cieľ	Liečivo	Schválená indikácia	Poznámka	EMA/FDA
HER-1	Cetuximab	Kolorektálny karcinóm	HER-1 pozit., Kras wild	EMA, FDA
		Karcinóm hlavy a krku	HER-1 pozit., Kras wild	EMA, FDA
	Nimotuzumab	Karcinóm pankreasu	Orphan drug	EMA
		Karcinóm hlavy a krku		FDA
	Necitumumab	NSCLC	Mutácia EGFR	EMA, FDA
	Zalutumumab	Karcinóm hlavy a krku	Klinické štúdie	
	Panitumumab	Kolorektálny karcinóm	HER-1 pozit., Kras wild	EMA, FDA
	Amivantanab	NSCLC	Mutácia EGFR	FDA
HER-2	Trastuzumab	Karcinóm prsníka	HER-2 pozit., 3. voľba	EMA, FDA
	Pertuzumab	Karcinóm prsníka	HER-2 pozit., 3. voľba	EMA, FDA
	Margetuximab	Karcinóm prsníka	HER-2 pozit., 3. voľba	FDA
	Trastuzumab emtansín	Karcinóm prsníka	HER-2 pozit., 2. voľba	EMA, FDA
	Trastuzumab deruxtekan	Karcinóm prsníka	HER-2 pozit., 3. voľba	EMA, FDA
		Karcinóm žalúdka	HER-2 pozit., 2. voľba	EMA, FDA
	Disitamab vedotín	Uroteliálny karcinóm	HER-2 pozit., 2. voľba	FDA
	Bevacizumab	Pokročilý karcinóm hrubého čreva	+ 5-FU,	EMA, FDA
		Pokročilý NSCLC	+Pt, 1. línia	EMA, FDA
		Pokročilý NSCLC, HER1+	+ erlotinib, 1. línia	

VEGF		Karcinóm prsníka	+ paklitaxel, 1. línia	EMA, FDA
		Renálny karcinóm	+ INF- α , 1. línia	EMA, FDA
		Karcinóm vaječníkov a adnex		EMA, FDA
	Ramucirumab	Pokročilý NSCLC	+ docetaxel, 2. línia	EMA, FDA
		Pokročilý NSCLC, HER-1 pozit.	+ erlotinib, 1. línia	
		Hepatocelulárny karcinóm	Orhan drug	EMA, FDA
	Aflibercept	Kolorektálny karcinóm	+ irinotekan, 5-FU, 2.línia	EMA, FDA
PDGF	Olaratumab	Sarkóm mäkkých tkanív	Klinické štúdie	
IGF-1	Cixutumumab	Karcinóm pažeráka	Klinické štúdie	
		Karcinóm prsníka	Klinické štúdie	
HGF	Telisotuzumab vedotin	NSCLC, EGFR wild type	Status prelomovej liečby	FDA

Inou monoklonálnou protilátkou proti receptoru EGFR pre EGF je **nimotuzumab**, FDA schválený na liečbu nádorov hlavy a krku a s EMA statusom orphan drug pre **karcinóm pankreasu**.

Skúšky **necitumumabu**, ďalšej protilátky proti EGFR pri liečbe melanómov neboli úspešné. Lepšie výsledky prinieslo jeho skúšanie u pokročilých štádií jedného typu nádoru pľúc. Necitumumab je plne humanizovaná, rekombinantná IgG1 monoklonálna protilátka, ktorá sa viaže na extracelulárnu doménu EGFR. Dôsledkom je potlačenie angiogenézy a navodenie bunkovej smrti (Thakur a Wozniak, 2017). Štúdia SQUIRE vykonaná u 1093 pacientov so skvamóznym typom pokročilého nemalobunkového karcinómu pľúc sledovala pridanie necitumumabu ku kombinovanej liečbe cisplatinou s gemcitabínom. Celkové prežitie bolo významne dlhšie v ramene s necitumumabom. Na základe tejto štúdie je necitumumab indikovaný na podávanie v kombinácii s cisplatinou a gemcitabínom u dospelých osôb s lokálne pokročilým alebo metastatickým **skvamóznym typom NSCLC s expresiou EGFR**, ktorí na liečbu tohto ochorenia doteraz neužívali chemoterapiu. Problematické sú však jeho vedľajšie účinky - tvorba krvných zrazenín. Pri nádorov hlavy a krku je skúšaný aj **zalutumumab**.

Panitumumab je plne ľudská IgG2 protilátka proti HER-1 receptoru. Monoterapia panitumumabom je indikovaná na liečbu pacientov s metastatickým **kolorektálnym karcinómom exprimujúcim EGFR**, u ktorých zlyhala liečba chemoterapeutickými režimami vrátane fluoropyrimidínu, oxaliplatiny a irinotekanu. Fluoropyrimidíny sú chrbtovou kosťou chemoterapeutických režimov pre liečbu karcinómu žalúdka. Kombinujú tegafur (prekurzor 5-FU) a dva biochemické modulátory: 5-chlór-2,4-dihydroxypyridín, silný, ale reverzibilný inhibítor dihydropyrimidíndehydrogenázy, ktorá bráni degradácii 5-FU a oxonát draselný, ktorý znižuje GIT

toxicitu 5-FU. Z ďalších potenciálnych indikácií panitumomabu stoja za zmienku napríklad lokálne pokročilé spinocelulárne karcinómy hlavy a krku alebo NSCLC.

Amivantamab je humánna bisfunkčná mAb typu IgG1 zameraná na EGFR a receptor mezenchymálno-epitelového prechodu (c-Met). Amivantamab sa viaže na obe štruktúry na povrchu nádorových buniek, čím narúša bunkové signálne dráhy EGFR a c-Met a zabraňuje rastu a progresii nádoru. Po jeho väzbe sa taktiež aktivujú mechanizmy ADCC. Amivantamab je indikovaný v monoterapii na liečbu dospelých pacientov s **pokročilým NSCLC s aktivačnou mutáciou na exóne 20 génu pre EGFR**, u ktorých zlyhala liečba založená na platine a najnovšie v kombinácii s karboplatinou a pemetrexedom ako liečba prvej voľby dospelých s rovnakou indikáciou. Amivantamab môže spôsobiť závažné imunologické reakcie a preto sa pred jeho podaním štandardne používa premedikácia kortikosteroidmi, antihistaminikami a analgetikami.

- **MAbs proti ErbB-2 (HER-2)**

Trastuzumab bol druhou mAb zavedenou do onkologickej praxe. Je to humanizovaná monoklonálna protilátka typu IgG1 proti receptoru HER-2 (Her2/neu resp. erbB-2), ktorý patrí do rodiny receptorov pre ľudský epidermálny rastový faktor EGF. Zvýšená expresia HER-2 bola zistená približne u 20 % - 30% u primárnych nádorov prsníka. Trastuzumab sa viaže na receptor, zablokuje ho a tým bráni prenosu signálu k bunkovému deleniu. Okrem toho potláča angiogénu a môže svojou väzbou na receptor nasmerovať imunitný systém na likvidáciu buniek s naviazanou protilátkou. Používa sa na liečbu pokročilých metastázujúcich **nádorov prsníka** u pacientiek **s pozitívnym nálezom receptoru HER-2**, ktoré nereagovali na dva predchádzajúce režimy chemoterapie. Je aplikovaný intravenózne alebo subkutánne. Klinická štúdia HannaH preukázala, že spôsob podania trastuzumabu subkutánnou injekciou prináša porovnateľnú účinnosť a bezpečnosť ako intravenózna aplikácia a navyše aj väčšie pohodlie a lepšiu kvalitu života pacientiek. Hoci trastuzumab patrí medzi napoužívanéjšie liečivá, jeho rizikovým faktorom je závažná kardiotoxicita, ktorá sa manifestuje ako zníženie ejekčnej frakcie ľavej komory či závažné srdcové zlyhanie. Vznik kardiomyopatie je naďalej potenciován ďalšími rizikovými faktormi (diabetes, nízky alebo vysoký BMI, fajčenie a poruchy štítnej žľazy), terapiou antracyklínmi a prípadne rádioterapiou.

Trastuzumab je aj súčasťou dvoch imunokonjugátov: **trastuzumab emtansín** a **trastuzumab deruxtekan**.

Trastuzumab emtansín je monoklonálna protilátka (trastuzumab) cielená proti HER-2 receptorom, na ktorú je viazaný mikrotubulárny inhibítor emtansín. Väzba emtansínu na trastuzumab zaistuje selektívny účinok cytostatika na nádorové bunky s expresiou HER-2 receptorov, čím sa zvyšuje intracelulárny prienik cytostatika do nádorových buniek. Trastuzumab emtansín sa po naviazaní na HER-2 receptory dostáva dovnútra bunky a následne dochádza k jeho degradácii v lyzozómoch, pri ktorej sa uvoľňujú cytotoxické katabolity obsahujúce emtansín.

Trastuzumab emtansín je indikovaný na liečbu **HER-2-pozitívneho karcinómu prsníka**:

- ako adjuvantná monoterapia v prípade reziduálneho invazívneho karcinómu po predchádzajúcej neoadjuvantnej liečbe pozostávajúcej z taxánov a anti-HER2 liečiva;
- pri metastatickom/neresekovateľnom type po rovnakej predchádzajúcej liečbe.

Môže sa použiť aj pri nádoroch hlavy a krku (slinné žľazy). Liek sa musí rozpustiť, riediť a podávať vo forme intravenózneho infúzie, pričom hlavne po prvej dávke sa odporúča sledovať pacienta najmenej 90 min, keďže po prvej aplikácii je najvyššie riziko výskytu imunologickej reakcie z náhleho uvoľnenia

cytokínov. K nežiaducim účinkom patrí **hematologická toxicita** (neutropénia, trombocytopenia), **kardiotoxicita**, **neurotoxicita** (periférna neuropatia) a **hepatotoxicita** (charakterizovaná najmä eleváciou transamináz a hyperbilirubinémiou).

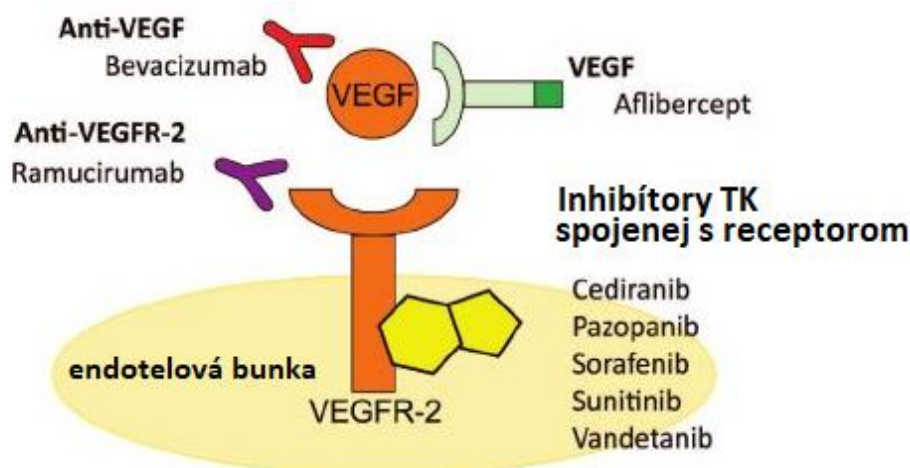
Trastuzumab deruxtekan obsahuje cytostatikum deruxtekan, ktorý je inhibítorom topoizomerázy I a po väzbe na tento enzým zabráni oprávam DNA a indukuje apoptózu bunky. Schválené indikácie na použitie imunokonjugátu sú **HER-2-pozitívny metastatický karcinóm žalúdka** po predchádzajúcej liečbe trastuzumabom a recidivujúci a pokročilý **karcinóm prsníka** (nízko alebo výrazne HER2-pozitívny).

V r. 2012 v USA a v r. 2013 v EÚ povolený **pertuzumab** je ďalšou protilátkou proti HER-2 receptoru. S receptorom interaguje na inom mieste ako trastuzumab, pri súčasnom podaní pôsobia obe protilátky synergicky. Koncom roku 2020 FDA odobril používanie **margetuximabu**, rovnako protilátky proti HER-2, v kombinácii s chemoterapiou na liečbu dospelých pacientov s metastatickým HER-2 pozitívnym **karcinómom prsníka**, ktorí v minulosti dostali dva alebo viac anti HER-2 režimov, z ktorých aspoň jeden bol pre metastatické ochorenie.

Disitamab vedotín je imunokonjugát, ktorý obsahuje mAb proti receptoru HER-2 konjugovanú prostredníctvom štiepiteľného spojovacieho článku s monometyl auristatínom E. Disitamab vedotín sa vyvíja na liečbu solídnych nádorov vrátane rakoviny žalúdka. V júni 2021 získal disitamab vedotín prvé schválenie v Číne na liečbu pacientov s lokálne pokročilým alebo metastatickým karcinómom žalúdka (vrátane adenokarcinómu gastroezofageálneho spojenia) s expresiou HER2, ktorí dostali najmenej dva režimy systémovej chemoterapie. FDA mu udelila označenie prelomovej terapie pri liečbu druhej línie pacientov s lokálne pokročilým alebo metastatickým HER-2 pozitívnym uroteliálnym karcinómom, ktorí predtým dostávali aj chemoterapiu obsahujúcu platínu.

3.2.1.2. MAbs proti VEGF receptorom

Vaskulárny endotelový rastový faktor (VEGF) je silný proangiogénny mediátor, ktorý sa zvykne definovať ako základný rastový faktor pre vaskulárne endotelové bunky (obr. 22).



Obrázok 22: VEGF a jeho signalizácia, možnosti farmakologického oplyvnenia.

VEGF je up-regulovaný v mnohých nádoroch a jeho úloha nádorovej angiogenézy (neoangiogenézy) je všeobecne známa. Bezprostredným stimulátorom jeho tvorby je hypoxia (HIF, hypoxia-induced factor). Okrem endotelových buniek sú receptory VEGF exprimované na mnohých neendotelových bunkách vrátane nádorových buniek, ktoré takisto majú schopnosť VEGF syntetizovať. Skupinu VEGF tvoria

ligandy VEGF-A, VEGF-B, VEGF-C, VEGF-D, rastový faktor odvodený od placenty (PlGF), a receptory VEGFR-1, VEGFR-2 a VEGFR-3. Najlepšie charakterizovaným členom rodiny VEGF je **VEGF-A, ktorého väzba na VEGFR-2** je prevládajúcim aktivačným mechanizmom angiogenézy. **VEGFR-3** stimuluje lymfangiogenézu a angiogenézu.

Protilátka proti vaskulárnemu endotelovému rastovému faktoru VEGF je **bevacizumab**. Ten sa viaže na rastový faktor, ktorý potom nemôže interagovať so svojím receptorom. V dôsledku toho je blokovaný prenos signálov pre rast ciev zásobujúcich nádor.

Bevacizumab bol na základe presvedčivých klinických štúdií oboma regulačnými agentúrami schválený na liečbu nasledovných ochorení:

- **metastázujúceho kolorektálneho karcinómu** (v kombinácii s 5-fluorouracilom);
- **NSCLC**
 - v kombinácii s cytostatickým režimom na báze platiny v prvej línii pri pokročilom, metastatickom alebo recidivujúcom ochorení iných histologických typov ako prevažne skvamocelulárny;
 - v kombinácii s erlotinibom v prvej línii pri pokročilom, metastatickom alebo recidivujúcom ochorení s aktivačnou mutáciou EGFR iného histologického typu ako prevažne skvamocelulárneho);
- **karcinómu prsníka** ako liečba prvej línie pri metastatickom ochorení v kombinácii s paklitaxelom alebo v kombinácii s kapecitabínom, ak nie je vhodná iná chemoterapia;
- **karcinómu krčka maternice, vaječníkov, vajčíkovodov alebo peritoneálneho traktu**;
- **karcinómu z obličkových buniek** ako liečba prvej línie pri pokročilom alebo metastatickom ochorení s kombináciou s INF α -2a.

Predlžuje život pacientov s mezoteliómom a používa sa aj v oftalmológii. Najčastejšie sa vyskytujúce nežiaduce reakcie (> 10% a najmenej dvojnásobok v porovnaní s kontrolnou skupinou v klinických štúdiách) sú epistaxa, bolesti hlavy a hypertenzia, kvôli ktorej sa štandardne odporúča pravidelný monitoring krvného tlaku, dočasné pozastavenie liečby pri nekontrolovanej hypertenzii a ukončenie podávania bevacizumabu pri hypertenznej encefalopatii.

Ramucirumab je plne ľudská mAb IgG1. Na rozdiel od bevacizumabu sa ramucirumab viaže na receptor pre VEGF 2, čím inhibuje väzbu VEGF A, VEGF C a VEGF D. Kľúčovou klinickou skúškou hodnotiacou účinnosť a bezpečnosť ramucirumabu bola štúdia fázy III REVEL, ktorá porovnávala ramucirumab v kombinácii s docetaxelom v porovnaní so samotným docetaxelom v druhej línii liečby pacientov **s recidívou NSCLC**. Ramucirumab je v tejto indikácii schválený. V roku 2019 bola zverejnená štúdia fázy III RELAY. Do tejto štúdie boli zaradení pacienti s karcinómom pľúc, s dôkazom aktivačnej mutácie génu EGFR. Po stanovení diagnózy boli pacienti liečení erlotinibom s ramucirumabom v jednom ramene a erlotinibom s placebom v druhom ramene. V ramene s kombináciou erlotinibu a ramucirumabu sa pozoroval štatisticky významne dlhší interval prežívania ako v ramene s erlotinibom a placebom. Na základe tejto štúdie bola klinická indikácia rozšírená aj o použitie ramucirumabu v kombinácii s erlotinibom pre pacientov s **karcinómom pľúc a aktivačnou mutáciou EGFR**.

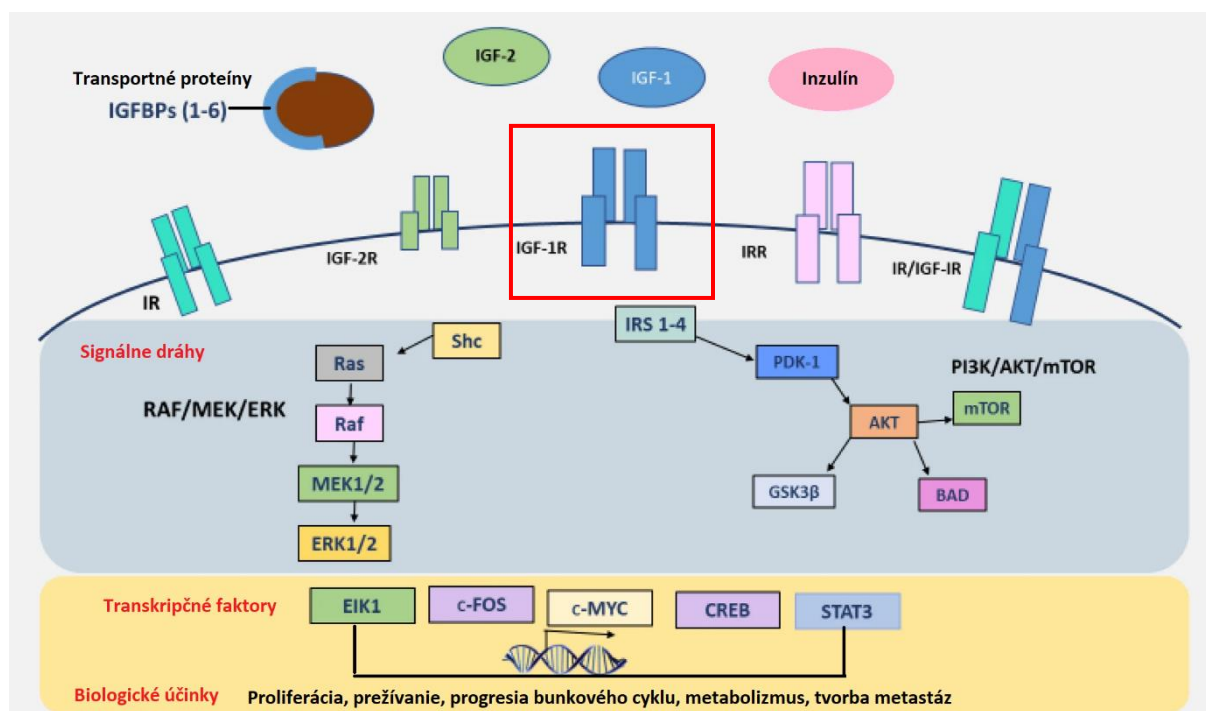
Aflibercept je rekombinantný **fúzny proteín**, ktorý obsahuje ligand-viažuce domény 2 a 3 ľudského VEGFR1 a 2. Aflibercept sa viaže na VEGF-A s vyššou afinitou a inhibuje väzbu VEGF-A na receptor VEGF 2 pri nižšej koncentrácii ako bevacizumab. Okrem VEGF-A sa aflibercept viaže aj na VEGF-B a PlGF. Je schválený na liečbu karcinómom hrubého čreva a konečníka.

3.2.1.3. MAb*s* proti PDGF

Olaratumab bol v kombinácii s doxorubicínom pôvodne schválený na liečbu sarkómov mäkkých tkanív, avšak po prehodnotení kompletných výsledkov štúdie ANNOUNCE bola táto indikácia zrušená. Viac optimistickej údajov neprinášajú ani výsledky štúdie ANNOUNCE 2, v rámci ktorej sa hodnotil benefit trojkombinácie docetaxel, gemcitabín a olaratumab v tej istej indikácii.

3.2.1.4. MAb*s* proti ostatným receptorom pre rastové faktory

Cixutumumab je ľudská monoklonálna protilátka IgG1 namierená proti receptoru pre ľudský inzulínu podobný rastový faktor 1 (IGF-1R) s potenciálnou antineoplastickou aktivitou na liečbu solídnych nádorov. Skupina IGF zohráva kľúčovú úlohu pri raste a vývoji mnohých tkanív a regulácii celkového rastu a metabolizmu. Tento systém pozostáva z troch receptorov – inzulínový receptor, IGF-1 receptor (IGF-1R) a IGF-2/manózo-6-fosfátový receptor (M-6-PR), troch ligandov (inzulín, IGF-1 a IGF-2) a šiestich známych typov cirkulujúcich proteínov viažucich IGF (IGFBP1-6). IGF-1R je receptor s tyrozínkinázovou aktivitou, ktorý reguluje prežívanie buniek a progresiu bunkového cyklu prostredníctvom signálnej dráhy PI3K/Akt a Ras/Raf/MEK/Erk (obr. 23).



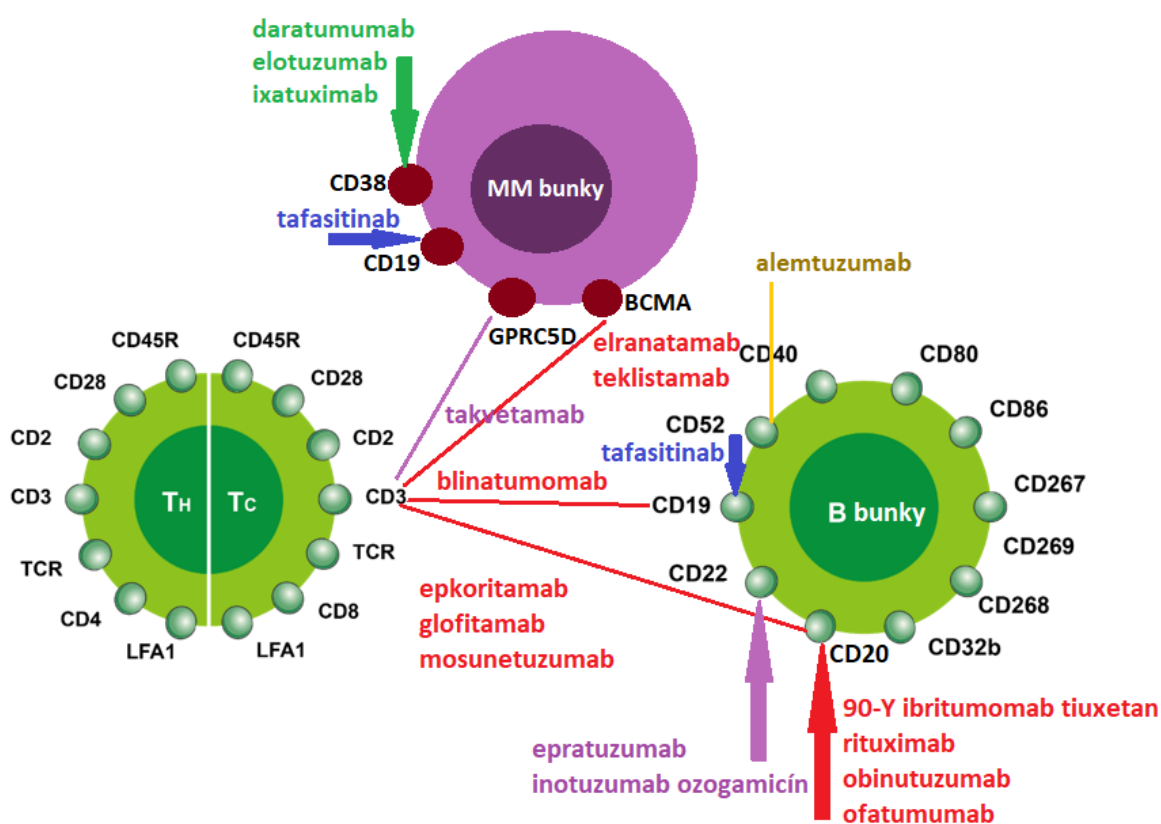
Obrázok 23: Signálna dráha IGF a s ňou súvisiace onkogénne signálne dráhy. IGF signálna dráha zahŕňa ligandy (inzulín, IGF1 a IGF2), receptory (IR, IGF2R, IGF1R, IRR, hybridný IR/IGF1R) a transportné proteíny (IGFBP 1 - 6). Signálne kaskády iniciované najmä prostredníctvom aktivácie IGF1R sú dráha RAF/MEK/ERK, dráha JAK/STAT a dráha PI3K/AKT/mTOR.

Zdá sa, že IGF-IR je exprimovaný vo väčšine ľudských nádorových ochorení. Aktivujú ho dva ligandy: IGF-1 a IGF-2. Väzba cixutumumabu na IGF-1R vedie k internalizácii a degradácii receptora. Keďže cixutumumab je monoklonálna protilátka IgG1, môže indukovať ďalšiu cytotoxicitu prostredníctvom ADCC. V súčasnosti je cixutumumab skúšaný do dvoch klinických štúdií – testuje sa jeho efekt pri liečbe pokročilých nádorov pažeráka (adenokarcinóm, dlaždicobunkový karcinóm, adenokarcinóm gastroezofageálneho spojenia) a prsníka (HER2/Neu pozitívny, recidivujúci karcinóm prsníka).

FDA udelila **telisotuzumabu vedotinu** označenie prelomovej liečby na použitie u pacientov s pokročilým alebo metastázujúcim **NSCLC s wild type EGFR**, ktorí majú nadmernú expresiu c-Met a ktorých ochorenie progredovalo pri chemoterapii na báze platiny alebo po nej. Kináza c-Met na povrchu buniek, ktorá je kódovaná protoonkogénom MET, viaže rastový faktor hepatocytov (HGF). Aberantná aktivácia osi c-Met/HGF (amplifikácia MET, konštitutívna aktivácia) bola zaznamenaná u viacerých druhov rakoviny a je spojená so zlou prognózou. Podobne ako interakcia ligandu s IGF1R vedie väzba HGF na c-Met receptor k aktivácii vnútrobunkových signálnych dráh PI3K/AKT, Ras/MAPK a JAK/STAT.

3.2.2. MAbs proti CD antigénom

CD je skratka pre „cluster of differentiation“. Molekuly CD sú povrchové bunkové markery, ktoré sú veľmi užitočné na identifikáciu a charakterizáciu leukocytov a ich rôznych subpopulácií (obr. 24).



Obrázok 24: CD antigény na imunokompetentných a nádorových bunkách, ktoré majú diagnostický alebo terapeutický význam.

Niektoré z CD antigénov sa vyskytujú výlučne na nádorových bunkách. Z tejto skupiny sú veľmi známe CD138, ktorý je exprimovaný na bunkách MM a CD33 exprimovaný na bunkách myeloidnej línie.

- **CD3**

Blinatumomab je bisfunkčná mAb, ktorá sa špecificky viaže na antigén CD19 ktorý sa nachádza na niektorých leukemických a lymfómových bunkách a na antigén CD3 na povrchu zreých T-lymfocytov. Väzbou liečiva na oba proteíny sa spúšťa proces selektívneho rozpoznania a imunocytolyzy nádorovej CD19-pozitívnej bunky. Medzi najdôležitejšie indikácie patrí ALL u dospelých aj detí. Používa sa ako kontinuálna intravenózna infúzia trvajúca celkovo 28 dní. Liečivo vedie u viac ako polovice pacientov

k prejavom syndrómu z náhleho uvoľnenia cytokínov, preto sa ako prevencia podáva dexametazón a antipyretikum. Veľmi časté sú aj neurologické nežiaduce účinky, môže sa vyskytnúť zmätenosť a dezorientácia, poruchy koordinácie a rovnováhy, riziko epileptických záchvatov a poruchy vedomia. Závažných je približne 16%.

Elranatamab je bisfunkčná mAb vyvinutá na liečbu MM. Elranatamab prepája CD3 na T-bunkách s BCMA exprimovaným na bunkách MM, čím vyvoláva cytotoxicitu sprostredkovanú T-bunkami proti myelómovým bunkám. Elranatamab sa podáva subkutánne. Medzi najčastejšie vedľajšie účinky patrí syndróm z uvoľnenia cytokínov, únava, hnačka, infekcie horných dýchacích ciest, muskuloskeletálna bolesť, pneumónia, znížená chuť do jedla, vyrážka, kašeľ, nevoľnosť a pyrexia. Elranatamab bol schválený na lekárske použitie v USA v auguste 2023, v EÚ v decembri 2023.

Rovnaký mechanizmus účinku i indikáciu na použitie má ďalšia mAb **teklistamab**. Je indikovaný vtedy, ak pri MM došlo najmenej trikrát k zlyhaniu liečby.

Epkoritamab je bisfunkčná humanizovaná IgG1 protilátka s väzbou na epitop CD20 B lymfocytov a CD3 T lymfocytov. Liek spája patologické B lymfocyty s cytotoxickými T lymfocytmi, ktoré uvoľňujú špecifické látky, ktoré ničia nádorovú bunku. Liek koncom minulého roka získal podmienenú registráciu v indikácii relabujúceho alebo refraktérneho difúzneho veľkobunkového B-lymfómu (DLBCL) v monoterapii dospelých pacientov po viac ako 2 líniách systémovej liečby.

Glofitamab, ďalšia bisfunkčná mAb spájajúca CD3 a CD20, je schválený na liečbu relabujúceho alebo refraktérneho DLBCL po najmenej 2 líniách inej systémovej liečby. Na liečbu FL je schválený **mosunetuzumab**, humanizovaná bisfunkčná mAb s rovnakým mechanizmom účinku ako glofitamab a epkoritamab.

Talkvetamab je protilátka, ktorá sa viaže jednak na receptor CD3 na povrchu T-lymfocytov, jednak na antigén GPRC5D (G-protein-coupled receptor class 5 member D) prítomný na povrchu nádorových buniek. GPRC5D je bunkový povrchový receptor, ktorý bol pôvodne objavený v keratinizovaných tkanivách, ako sú nechty a vlasy. Analýza vzoriek kostnej drene pacientov s MM preukázala vysoké hladiny GPRC5D v plazmatických bunkách, ktoré zodpovedali závažnosti ochorenia. Talkvetamab je schválený pri relabujúcom/refraktérnom MM u pacientov, ktorí podstúpili aspoň 3 predchádzajúce terapie, vrátane imunomodulátora, inhibítora proteazómu a anti-CD38 mAb.

- **CD19**

Tafasitamab je Fc-modifikovaná, humanizovaná monoklonálna protilátka, ktorá sa viaže na antigén CD19 exprimovaný na povrchu nezrelých a zreých B-lymfocytov. Po väzbe sa bunka stáva cieľom imunitných mechanizmov (bunkovej cytotoxicity závislej od protilátok, ADCC). Väzba tafasitamabu tiež indukuje apoptózu. Schválenou indikáciou je liečba recidivujúceho alebo refraktérneho DLBCL nevhodného na transplantáciu krvotvorných kmeňových buniek. Podáva sa vo forme i.v. infúzie v kombinácii s lenalidomidom. Tafasitamab znižuje počet nádorových kmeňových buniek, ktorých počet niekedy po predchádzajúcej liečbe narastá, čo môže spôsobiť relaps ochorenia. **Inebilizumab** účinkuje rovnakým spôsobom ako tafasitamab, avšak bol schválený ako imunosupresívna liečba pri neonkologických ochoreniach.

Lonkastuximab tesirin je imunokonjugát mAb proti CD19 a alkylačného cytostatika pyrolobenzodiazepínu. Táto molekula s relatívne dobrým bezpečnostným profilom bola schválená na monoterapiu pacientov s relabujúcim alebo refraktérnym **DLBCL a vysokomaligným B-lymfómom**

(**HGBCL**) po dvoch alebo viacerých líniiach systémovej liečby. Kombinácia imunokonjugátu s ibrutinibom sa aktuálne klinicky testuje.

- **CD20**

Rituximab bol vôbec prvou schválenou mAb v onkologickej indikácii. Je to chimérická protilátka, ktorá sa viaže na antigén **CD20** nachádzajúci sa na povrchu zreých B-lymfocytov aj na povrchu > 95 % ne Hodgkinských lymfómov z B-buniek. Je schválený na liečbu **FL** (v kombinácii s chemoterapiou alebo v monoterapii ako udržiavacia liečba po indukčnej liečbe alebo po druhom a ďalšom relapse), **CD20 pozitívneho non-Hodgkinovho veľkobunkového B-lymfómu, DLBCL** (v kombinácii s chemoterapiou cyklofosamid, doxorubicín, vinkristín, prednizolón) u dospelých i detí do 18 rokov, **CLL** v kombinácii s chemoterapiou a tiež na ne onkologické použitie (reumatoidná artritída, *pemfigus vulgaris*). Presný mechanizmus účinku nie je úplne známy, ale zdá sa, že kombinuje niekoľko účinkov vedúcich k eliminácii buniek, vrátane CDC. Medzi závažné nežiaduce účinky rituximabu patria prípady progresívnej multifokálnej leukodystrofie (predovšetkým u pacientov s predchádzajúcou predĺženou cytotoxickou alebo imunosupresívnou liečbou), reaktivácia hepatitídy B, útlm krvotvorby a kardiotoxicita. Podáva sa i.v. alebo s.c. Na prevenciu imunitnej reakcie spojennej s masívnym uvoľnením cytokínov po i.v. aplikácii sa podávajú kortikosteroidy, antipyretiká a antihistaminiká, podľa typu nádoru tiež antiuratiká.

Pred pár rokmi bol na liečbu chronickej myeloidnej leukémie schválený **ofatumumab**, čisto humánna protilátka proti **CD20**, antigénu, ktorý je cieľovou štruktúrou aj pre rituximab. V súčasnosti už nemá onkologické uplatnenie, javí sa však ako sľubné liečivo pri *sclerosis multiplex*.

Úspech rituximabu a ofatumumabu viedol k vývoju aj ďalších liečiv proti CD20 antigénu. Z onkologického hľadiska sú zaujímavé **atumumab, ocaratuzumab, ublituximab,veltuzumab** a **obinutuzumab**, ďalšia anti-CD20 protilátka ocrelizumab je schválená na liečbu sklerózy multiplex.

Obinutuzumab je najnovšou schválenou mAb na liečbu pacientov s chronickou lymfocytárnou leukémiou, ktorá je najčastejšie sa vyskytujúcim typom leukémie v západnej populácii, liečbu folikulárnej leukémie a FL. Ide o humanizovanú mAb proti CD20 II. typu, podtriedy IgG1 s cielene zmenenou glykozyláciou v oblasti Fc fragmentu, čo výrazne zvyšuje jej ADCC. Táto protilátka zároveň pôsobí ako potentnejší induktor priamej bunkovej smrti (v porovnaní s protilátkami I. typu, ako je rituximab), a to aj v prítomnosti antiapoptických signálov.

90-Y ibritumomab tiuxetan je imunokonjugát, ktorý pozostáva z mAb, na ktorú je naviazaný rádioaktívny izotop 90-yttrium. Protilátka sa viaže na antigén CD20. Predchádzajúce podanie rituximabu odstráni cirkulujúce B-bunky, čo umožní tiuxetanu [⁹⁰Y] ibritumomabu špecifickejšie zacieliť svoje žiarenie na B-bunky lymfómov. Schválený bol na liečbu **folikulárneho lymfómu (FL)** v remisii ako konsolidačná liečba po predchádzajúcej indukčnej liečbe a pri relapse ochorenia po liečbe rituximabom. Platnosť povolenia pre liečivo vydaná EMA však uplynula z dôvodu, že liečivo nebolo uvedené na trh v EÚ viac ako 3 roky.

- **CD22**

Epratuzumab je humanizovaná monoklonálna protilátka proti CD22. Podobne ako inotuzumab, aj epratuzumab spôsobuje po naviazaní na CD22 jeho internalizáciu. Povrchová expresia CD22 sa stráca do 24 h po infúzii epratuzumabu. Liečivo nemá vlastnú cytotoxickú aktivitu, mechanizmy účinku zahŕňajú bunkovú cytotoxicitu závislú od protilátky, fosforyláciu CD22 a inhibíciu proliferácie. Preto sa pri onkologických indikáciách kombinuje s inými cytotoxickými liečivami. V kombinácii s klofarabínom a cytarabínom sa klinicky skúša v indikácii ALL z prekursorov CD22-pozitívnych B-buniek (B-ALL)

u pediatrických pacientov. Jeho schválené indikácie sú neonkologické, používa sa v liečbe systémového lupus erythematosus (SLE).

Inotuzumab ozogamicín je imunokonjugát, ktorý tvorí humanizovaná monoklonálna protilátka typu IgG4, ktorá viaže CD22 a cytotoxické chemoterapeutikum kalicheamicín. Kalicheamicín je mitotický inhibítor produkovaný baktériou *Micromonospora echinospora*, ktorý sa prvýkrát použil pri vývoji imunokonjugátu gemtuzumab ozogamicín. Keď sa inotuzumab naviaže na povrchový antigén CD22, rýchlo sa endocytuje a spája s intracelulárnym lyzozómom. Nižšie pH v lyzozóme degraduje spojenie medzi mAb a cytostatikom, čím sa uvoľňuje kalicheamicín. Kalicheamicín sa potom presunie do jadra, naviaže sa na DNA a spôsobí štiepenie dvojvláknovej DNA a následnú lýzu bunky. Po internalizácii inotuzumabu sa CD22 znovu exprimuje na povrchu buniek. Hoci táto obnovená expresia CD22 môže potenciovať účinnosť konjugátu protilátky a liečiva, nie je potrebná na dosiahnutie dostatočných intracelulárných koncentrácií kalicheamicínu. Imunokonjugát je indikovaný ako **monoterapia dospelých s relapsujúcou alebo refraktérnou B-ALL** a dospelých s relapsujúcou alebo refraktérnou **B-ALL pozitívnu na Philadelphia chromozóm**, pri ktorej zlyhala liečba aspoň 1 kinázovým inhibítorom. Inotuzumab na myšiacích modeloch ochorení preukázal efekt synergický s rituximabom. Veľmi často sa počas liečby objavuje trombocytopénia, avšak nie je definovaná ako dôvod pozastavenia liečby.

- **CD30**

Brentuximab vedotin je imunokonjugát mAb s aktívnym cytostatikom, monometyl auristatínom E, MMAE, ktorý je mitotickým jedom s podobným účinkom ako Vinca alkaloidy. Protilátka sa viaže na antigén CD30 na povrchu nádorovej bunky, čím aktivuje imunitnú odpoveď (ADCC), ktorá vedie k usmrteniu nádorovej bunky. Ak bunka unikne tejto reakcii, antigén CD30 s naviazaným brentuximab vedotínom sa internalizuje a cytostatikum sa uvoľní z komplexu pomocou vnútrobunkových enzýmov. MMAE sa viaže na mikrotubuly, čím blokuje delenie bunky a vyvoláva jej apoptózu. Pokiaľ je cytostatikum naviazané na protilátku, je úplne neúčinné, takže liek sa zameriava len na bunky s antigénom CD30 na ich povrchu. Používa sa na liečbu **CD30 pozitívnych malígnych lymfómov (Hodgkinov, anaplastický veľkobunkový non-Hodgkinov, kožný T-bunkový lymfóm)**.

Na rutinné použitie sú v rámci EÚ schválené 3 imunokonjugáty obsahujúce MMAE, avšak v súčasnosti je vyvíjaných/skúšaných viac ako 200 ďalších, ktoré nemajú schválenú indikáciu, napr.: telisotuzumab vedotin s protilátkou proti kináze c-Met, skúmaný pri liečbe rakoviny pľúc, sofituzumab vedotin s protilátkou proti antigénu C125, skúmaný pri liečbe rakoviny vaječníkov, pinatuzumab vedotin s protilátkou proti transmembránovému glykoproteínu CD22, ktorý je špecifický pre B-lymfocyty, na liečbu FL a CML, indusatumumab vedotin s protilátkou proti guanylátcykláze 2C (GC-C) testovaný pri nádoroch pankreasu, lifastuzumab vedotin s protilátkou proti sodíkovo-fosfátovému kotransportéru testovaný pri nádoroch vaječníkov a pľúc.

- **CD33**

Gemtuzumab ozogamicín je imunokonjugát, ktorý je schválený v kombinácii s daunorubicínom a cytarabínom na liečbu CD33-pozitívnej akútnej doteraz neliečenej AML. Protilátka sa špecificky viaže na antigén CD33, ktorý je prítomný na povrchu leukemických buniek, ale nie na povrchu zreých bielych krviniek. Antigén CD33 s naviazaným komplexom sa internalizuje do vnútra bunky, kde sa z komplexu uvoľní cytostatikum pomocou bunkových enzýmov. Toto cytostatikum vytvára zlomy DNA, čím blokuje delenie buniek a vyvoláva ich smrť. Pokiaľ je cytostatikum naviazané na protilátku, je úplne neúčinné, takže liek cielene pôsobí len na bunky s antigénom CD33 na ich povrchu.

- **CD38**

Daratumumab sa viaže na antigén CD38, ktorý je nadmerne exprimovaný na povrchu nádorových buniek. Bunky sú tak označené ako cieľ pre aktivovanú imunitnú odpoveď. Na základe štúdií *in vitro* spôsobuje imunitne sprostredkovanú apoptózu tromi spôsobmi: aktiváciou cytotoxicity závislej od komplementu (CDC), tiež cytotoxicity sprostredkovanej bunkami závislej od protilátok (ADCC) a priamou stimuláciou fagocytózy buniek. Daratumumab bol schválený na kombinovanú liečbu **MM**. Podáva sa **v kombinácii** (s lenalidomidom a dexametazónom alebo bortezomibom, melfalanom a prednizónom pri novodiagnostikovanom ochorení, pokiaľ nie je vhodná autológna transplantácia krvotvorných buniek alebo v kombinácii s bortezomibom, talidomidom a dexametazónom pri novo diagnostikovanom ochorení, ak je vhodná autológna transplantácia krvotvorných buniek) a ako **monoterapia** pri recidíve alebo refraktérnom ochorení. Je dostupný nielen vo forme infúzie, ale aj subkutánnej injekcie. Na prevenciu reakcie z nadmerného uvoľnenia cytokínov sa odporúča štandardná premedikácia.

Elotuzumab je humanizovaná IgG1 mAb proti povrchovým antigénom myelómových buniek CD38, na liečbu ktorého je schválený.

Izatuximab, ďalšia, v tomto prípade chimérická protilátka proti CD38, je takisto schválená na **kombinovanú liečbu MM** (s pomalidomidom a dexametazónom alebo v kombinácii s karfilzomibom a dexametazónom).

- **CD52**

Alemtuzumab je protilátkou proti antigénu CD52, ktorý sa vyskytuje na povrchu zreých lymfocytov, ale nie na povrchu progenitorových kmeňových buniek, z ktorých lymfocyty vznikajú. Uvedený antigén neexprimujú ani plazmatické bunky a neutrofily (alebo úplne minimálne). Liečivo má komplexný mechanizmus účinku: po väzbe na antigén indukuje lýzu lymfocytov prostredníctvom aktivácie komplementu aj bunkami sprostredkovanej cytotoxicity. Používal sa na liečbu chronickej lymfocytárnej leukémie z B buniek, registrácia tejto indikácie bola zrušená. Platné sú iba neonkologické (*sclerosis multiplex*).

- **CD79b**

Polamtuzumab vedotin je imunokonjugát mAb a cytostatika MMAE. Protilátka sa viaže na antigén CD79b, ktorý je prítomný na povrchu normálnych B lymfocytov a väčšiny buniek veľkobunkového B lymfómu. Komplex antigén-protilátka-liečivo sa internalizuje do vnútra bunky, kde sa z neho bunkovými enzýmami uvoľní cytostatikum, ktoré inhibuje tvorbu deliaceho vretienka z mikrotubulov. Jeho hlavnou indikáciou je liečba difúzneho veľkobunkového B-lymfómu a to v kombinácii s rituximabom, cyklofosfamidom, doxorubicínom a prednizónom pri predtým neliečenom ochorení alebo v kombinácii s rituximabom a bendamustínom, ak pre pacienta nie je vhodná transplantácia krvotvorných kmeňových buniek.

3.2.3. MAb proti ostatným povrchovým antigénom nádorových buniek

Karotuximab je chimérická IgG1 mAb zameraná na endoglin (CD105), proteín vysoko exprimovaný na angiogénnych a proliferatívnych endotelových bunkách. Karotuximab získal v USA aj EÚ označenie orphan drug pre sarkóm mäkkých tkanív. V súčasnosti sú k dispozícii prvé výsledky štúdie fázy III, ktorá hodnotí efekt liečiva pri pokročilom angiosarkóme a štúdií fázy II, v ktorých sa efekt u pacientov s pokročilým karcinómom obličiek a u metastatického, kastročného rezistentného karcinómu prostaty.

Dinutuximab beta je chimérická monoklonálna protilátka, ktorá sa viaže na bunky neuroblastómu exprimujúce disialogangliozid (GD2), čím vyvoláva imunitnú CDC a ADCC. Registrované indikácie zahŕňajú **neuroblastóm** s vysokým rizikom, po predchádzajúcej chemoterapii a transplantácii krvotvorných kmeňových buniek, relabovaný/refraktérny alebo bez úplnej odpovede po počiatočnej liečbe.

Mogamulizumab sa viaže na receptor CCR4 na povrchu buniek kožných T-lymfómov, na liečbu ktorých je schválený.

Sacituzumab govitekan je imunokonjugát, ktorý kombinuje mAb a cytotoxický govitekan, inhibítor topoizomerázy I, ktorý zabraňuje oprave DNA a vedie k apoptóze a bunkovej smrti. Protilátka sacituzumab sa viaže na nádorové bunky exprimujúce proteín Trop-2, komplex je pohltý dovnútra bunky, kde sa uvoľňuje govitekan, ktorý sa viaže na enzým topoizomerázu I. Imunokonjugát je chválený aj v EÚ na liečbu neresekovateľného alebo metastatického triple negatívneho karcinómu prsníka.

Belantamab mafodotin je imunokonjugát mAb s účinným cytostatikom, ktoré je označované skratkou mcMMAF. Ide o liečivo monomethylauristatin F, ktoré je štrukturálne príbuzné MMAE. Protilátka sa viaže na antigén BCMA na povrchu nádorovej bunky, následne je celý komplex internalizovaný a z komplexu uvoľnené cytostatikum, ktoré je inhibítorom polymerizácie tubulínu. Bunka sa nedelí a podlieha apoptóze. Látka cielene pôsobí iba na bunky s antigénom BCMA na povrchu. Súčasťou mechanizmu účinku je ADCC. Registrovanou indikáciou na jej použitie je MM po zlyhaní predchádzajúcej liečby (vrátane liečby inhibítormi proteazómov a inými mAbs).

Enfortumab vedotin predstavuje konjugát mAb a cytostatika monometyl auristatín E (MMAE), ktorého mechanizmus účinku spočíva v selektívnej väzbe protilátkovej časti konjugátu na povrch nádorovej bunky exprimujúcej nektín-4 s následnou internalizáciou komplexu do vnútorného prostredia bunky, kde dochádza k uvoľneniu MMAE pôsobením proteolytických enzýmov. Nektín-4 je adhézna molekula nadexprimovaná na povrchu buniek karcinómu vychádzajúceho z urotelu, ktorá prispieva k proliferácii a progresii nádoru. Karcinóm močového mechúra je jednou schválenou indikáciou na použitie imunokonjugátu. MMAE poškodzuje sieť mikrotubulov s následnou inhibíciou bunkového cyklu a apoptózou nádorovej bunky. K nežiaducim účinkom enfortumabu vedotinu patrí neurotoxicita (periférna senzorická neuropatia), hematologická toxicita a GIT toxicita.

V marci 2024 FDA schválila **mirvetuximab soravtansín** pre dospelých pacientov s FR α pozitívnym, na platínu rezistentným epitelovým karcinómom vaječníkov, vajíčovodov alebo primárnym peritoneálnym karcinómom, ktorí dostali jeden až tri predchádzajúce režimy systémovej liečby. Folátové receptory, ktorých najlepšie charakterizovaným členom je folátový receptor alfa (FR α), transportujú folát do buniek. Na rozdiel od veľmi obmedzenej distribúcie v normálnych tkanivách je aberantná nadmerná expresia FR α charakteristická pre rôzne epiteliálne nádory vrátane karcinómu vaječníkov. Hoci sa v normálnom epiteli vaječníkov prakticky nenachádza, približne 80 % epitelových karcinómov vaječníkov konštitučne exprimuje FR α ; zvýšená expresia receptora môže byť navyše negatívnym prognostickým faktorom. Účinnou látkou je genotoxická zlúčenina DM4 (známa aj ako soravtansín alebo ravtansín), derivát maytansínu.

3.2.4. MAbs proti iným štruktúram

Siltuximab je protilátka proti IL-6, ktorý je mediátorom zápalu a horúčky. Testuje sa pri liečbe MM a lymfómu. **Tocilizumab**, anti-IL-6, ktorý sa primárne používa na liečbu reumatoidnej artritídy, pomáha prekonať rádiorezistenciu pri skvamocelulárnom karcinóme hlavy a krku.

V r. 2010 bol najprv na liečbu osteoporózy a potom aj na prevenciu zlomenín u pacientov s kostnými metastázami povolený **denosumab**, ľudská mAb proti ligandu RANKL aktivujúcemu receptor RANK osteoklastov, ktorý sa podieľa na regulácii odbúravania kostného tkaniva. V súčasnosti je tiež schválený ako paliatívna liečba dospelých a dospievajúcich s veľkobunkovým kostným nádorom, ktorý je neresekovateľný alebo kde chirurgická resekcia povedie pravdepodobne k závažnej morbidite.

Tkanivový faktor (TF), známy aj ako trombospodínkináza, koagulačný faktor III alebo CD142, je transmembránový glykoproteín, ktorého hlavnou funkciou je iniciovať vonkajšiu cestu hemokoagulačnej kaskády. TF sa často exprimuje na povrchu rakovinových buniek a zohráva zásadnú úlohu pri raste nádorov, angiogenéze a metastázovaní. TF je aberantne exprimovaný v rôznych solídnych nádoroch, napr. na bunkách karcinómu krčka maternice, prsníka, vaječníkov, NSCLC a glioblastómu. **Tisotumab vedotin** obsahuje plne ľudskú mAb zameranú na TF, ktorá je konjugovaná s MMAE. Látku schválil FDA na liečbu rekurentného alebo metastatického karcinómu krčka maternice u dospelých pacientiek. Rozhodnutie bolo vydané v apríli 2024 na základe výsledkov jedinej štúdie fázy III, v ktorej celkové prežívanie pacientov s ramene s liečivom bolo o 30% dlhšie.

3.2.5. MAbs – regulátory kontrolných bodov

T-lymfocyty majú na svojom povrchu akési kontrolné body imunitnej odpovede, čo sú receptory, ktoré môžu pri interakcii s určitými ligandmi alebo antigénmi inhibovať jej rozsah. Takto sa telo bráni proti autoimunitným ochoreniam. Vďaka ich existencii a schopnosti nádorových buniek využiť ich vo svoj prospech však môže imunitný systém zlyhať pri ničení nádorových alebo vírusom infikovaných buniek. Blokáda týchto receptorov alebo ich ligandov môže reaktivovať imunitnú obranu. Najdôležitejšie inhibičné receptory T-lymfocytov sa označujú symbolmi **PD-1** (Programmed cell Death protein 1) a **CTLA-4** (Cytotoxic T-Lymphocyte-Associated protein 4). Za objav týchto receptorov a možnosť ich blokovania sa zaslúžili James P. Allison a Tasuko Honjo, ktorí za tento počin získali v roku 2018 Nobelovu cenu.

Receptor PD-1 podporuje apoptózu antigénovo špecifických T-lymfocytov v lymfatických uzlinách a zároveň potláča apoptózu regulačných (supresorových) T-lymfocytov. Má dva ligandy, proteíny PD-L1 a PD-L2, ktoré produkujú vo zvýšenej miere viaceré nádorové bunky. Receptor CTLA-4 vypína imunitnú odpoveď v interakcii s CD80 a CD86, ktoré sa nachádzajú na povrchu antigén prezentujúcich buniek.

Liečba protilátkami proti PD-1, CTLA-4 alebo ich ligandom (tabuľka 9) sa považuje za prelom v boji proti rakovine. Hoci je niekedy mimoriadne úspešná, zatiaľ dokáže vyliečiť len 20 - 40 % pacientov, ktorých nádory sú infiltrované dostatočným počtom T-lymfocytov. Preto bude dôležitú úlohu zohrávať diagnostika, ktorá dokáže určiť, ktorí pacienti budú mať prospech z nákladnej imunoterapie a ktorí nie. Ďalším problémom je častý vznik rezistencie a relapsov ochorenia spôsobených mutáciami v génoch pre imunosupresorové receptory systému a "vyčerpanie" T-lymfocytov, ktoré je, okrem zvýšenia počtu supresorových receptorov a ich ligandov, spôsobené aj zmenou ich epigenetického profilu. Rezistenciu treba prekonať nasadením ďalšej protilátky, "vyčerpaniu" imunitných buniek možno do určitej miery zabrániť kombináciou protilátok, ktoré blokujú kontrolné body s liekmi, ktoré potláčajú epigenetické zmeny, ako sú 5-azacytozínové nukleozidy alebo inhibítory históndeacetylázy.

Tabuľka 9. MAbs – regulátory kontrolných bodov, ktoré sú dostupné celosvetovo na rutinné použitie, ciele v ich mechanizme účinku a schválené indikácie na použitie.

<i>Liečivo</i>	<i>Cieľ</i>	<i>Schválená indikácia</i>	<i>Regulačná agentúra</i>
Nivolumab	PD-L1/PD-1	Karcinóm žalúdka NSCLC, mezotelióm pleury Malígny melanóm Karcinóm obličky (ccRCC) Karcinóm močového mechúra Hodgkinov lymfóm	EMA/FDA
Pembrolizumab	PD-L1/PD-1	Malígny melanóm NSCLC Karcinóm obličky Karcinóm močového mechúra Karcinóm hlavy a krku Karcinóm endometria Karcinóm pažeráka Kolektálny karcinóm Triple negatívny karcinóm prsníka	EMA/FDA
Cemiplimab	PD-L1/PD-1	Spinocelulárny karcinóm kože Bazocelulárny karcinóm kože NSCLC	EMA/FDA
Tislelizumab	PD-L1/PD-1	Spinocelulárny karcinóm pažeráka	EMA/FDA
Dostarlimab	PD-L1, PD-L2/PD-1	Karcinóm krčka maternice	EMA/FDA
Atezolizumab	PD-L1/PD-1	SCLC, NSCLC Karcinóm prsníka Hepatocelulárny karcinóm *Malígny melanóm	EMA/FDA
Durvalumab	PD-L1/PD-1	SCLC, NSCLC Hepatocelulárny karcinóm Karcinóm žlčových ciest Karcinóm močového mechúra	EMA/FDA
Avelumab	PD-L1/PD-1	ccRCC Karcinóm močového mechúra Karcinóm z Merkelových bb	EMA/FDA
Ipilimumab	CTLA-4	Malígny melanóm ccRCC NSCLC a mezotelióm pleury Kolektálny karcinóm Spinocelulárny karcinóm pažeráka	EMA/FDA
Tremelimumab	CTLA-4	NSCLC Hepatocelulárny karcinóm	EMA/FDA
Relatlimab	LAG	**Malígny melanóm	EMA/FDA

*schválené FDA, **iba v kombinácii s nivolumabom;

ccRCC – clear cells renal cell cancer , bb – bunky.

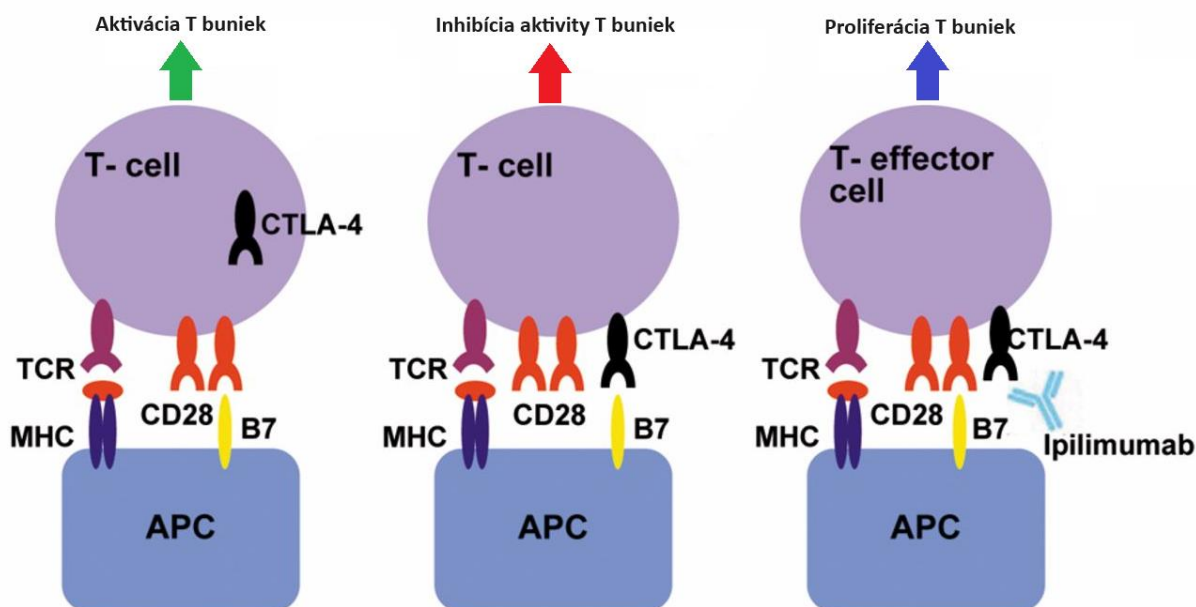
Ďalším problémom je možný výskyt vedľajších účinkov spôsobených masívnou produkciou množstva cytokínov ("cytokínová búrka"), ktoré potom aktivujú imunitný systém dokonca na boj proti vlastným zdravým bunkám. Tie sa dajú potlačiť kortikosteroidmi, alebo kombináciou liečiv v rámci premedikácie. V prípade malígneho melanómu sa vedľajšie účinky dajú potlačiť injekčným podávaním protilátok priamo do nádoru pomocou mikroihiel.

Nivolumab je humánna mAb blokujúca aktiváciu receptora PD-1 jeho ligandom PD-L1 schválená v roku 2014 na liečbu metastatického melanómu a v roku 2015 na liečbu NSCLC. V súčasnosti je jeho indikačné spektrum veľmi široké, používa sa na liečbu skvamocelulárneho karcinómu hlavy a krku spolu s/po liečbe platinovým cytostatikom, karcinómu pažeráka a prechodu pažeráka do žalúdka, liečbu **HER2-negatívneho karcinómu žalúdka exprimujúceho receptor PD-L1 ako prvá línia liečby** kombinácii s platinovým cytostatikom a fluoropyrimidínom, **multirezistentného kolorektálneho karcinómu**, **NSCLC** (prvá línia liečby v prípade, ak ide o metastatický typ bez konšitutívne aktívnej mutácie EGFR alebo translokácie ALK), **mezoteliómu pleury** a **malígneho melanómu** – liečba v kombinácii s ipilimumabom, **karcinómu obličky, uroteliálneho karcinómu a Hodgkinovho lymfómu** (recidivujúci/rezistentný, po transplantácii krvotvorných kmeňových buniek a liečbe brentuximabom vedotinom).

Pembrolizumab je ďalšou protilátkou proti PD-1 je, tiež schválený na liečbu **melanómu, rakoviny pľúc, rakoviny obličiek a močového mechúra**. Novšie indikácie zahŕňajú aj **karcinóm hlavy a krku, pažeráka, žalúdka a kolorektálny karcinóm**. Okrem toho sa môže použiť aj pri **karcinóme endometria** a liečbe **triple negatívneho karcinómu prsníka**. Pembrolizumab bol alebo je úspešne, ale niekedy aj neúspešne testovaný samostatne alebo v kombinácii s inými liekmi alebo rádioterapiou vo viac ako 260 štúdiách.

Ďalšími protilátkami proti receptoru PD-1 sú **lambrolizumab** skúšaný pri liečbe melanómu a ďalších 5 nádorových indikáciách, zatiaľ neschválený na liečbu. **Cemiplimab** bol označený za prelomovú terapiu pri liečbe **kožného dlaždicového karcinómu** (po melanóme druhého najzhubnejšieho kožného nádoru), na liečbu ktorého je aj schválený. Okrem toho sú jeho ďalšími indikáciami **NSCLC** s vysokou expresiou PD-1 a karcinóm krčka maternice. **Tislelizumab** je a bol skúšaný u nádorov pľúc, močového mechúra, pečene, pažeráka a lymfómov, v Európe je registrovaný na liečbu neoperovateľných, lokálne pokročilých alebo metastatických **spinocelulárnych karcinómov pažeráka** po predchádzajúcej chemoterapii režimom s platinovým cytostatikom a NSCLC. **Dostarlimab** je jedným z najnovších liečiv tejto skupiny, blokuje väzbu PD-L1 alebo PD-L2 na PD-1 receptory a jeho jedinou schválenou indikáciou je rezistentný karcinóm krčka maternice.

Atezolizumab blokuje ligand PD-L1. V kombinácii s paklitaxelom bol marci 2019 povolený na liečbu metastázujúcich **nádorov prsníka** a nedlho potom v kombinácii s chemoterapeutikami na liečbu **SCLC** a v decembri aj **NSCLC**. V kombinácii bevacizumabom bol úspešne skúšaný aj u **nádorov pečene**. V r. 2016 bol podmienene povolený na liečbu nádorov močového mechúra, niektoré výsledky ale boli problematické. Inými protilátkami blokujúcimi PD-L1 je **durvalumab** povolený na liečbu nádorov močového mechúra, pečene, žlčových ciest a nádorov pľúc a **avelumab** povolený na liečbu kožných nádorov vychádzajúcich z Merkelových buniek, pokročilých nádorov obličiek a úspešne testovaný pri liečbe uroteliálneho karcinómu. Obe protilátky dostali u FDA štatút „prelomovej terapie“.



Obrázok 25: Aktivita CTLA-4 receptorov a mechanizmus účinku ipilimumabu.

Ipilimumab je protilátka proti CTLA-4. Blokáda CTLA-4 aktivuje predovšetkým T lymfocyty s diferenciačnou skupinou bielkovín CD8 na povrchu, ktoré patria medzi najmocnejšie zbrane imunitného systému (obr. 25). U takmer 25% pacientov s melanómom predĺžil ipilimumab významne dobu ich života, ale nivolumab poskytoval lepšie výsledky. Avšak najlepšie sa ale osvedčila kombinácia ipilimumabu s nivolumabom, a to ako pri liečbe melanómu, tak aj **nádorov obličiek** (kombinácia bola pre túto indikáciu v apríli 2018 schválená FDA ako terapia prvej voľby), **plúc, pečene, čriev a konečníka** a niektorých ďalších. Štúdium tejto kombinácie, ktorá bola v prípade niektorých nádorov charakterizovaná ako „meniaca liečebnú prax“ malo ukázať, že ipilimumab „inštruuje“ T-lymfocyty, že majú reagovať na protilátky proti PD-1. U pacientov s nádormi hlavy a krku významne zlepšuje ipilimumab kvalitu života, u nádorov prostaty ale úspešný nebol.

Tremelimumab, iná protilátka proti CTLA-4, je účinný pri liečbe nádorov pečene, uplatniť by sa mohol aj pri liečbe žltacky typu C. Skúšaný bol aj u **NSCLC, ktoré nevykazujú aktivačnú mutáciu EGFR a sú ALK negatívne** v kombinácii s durvalumabom V tejto indikácii a kombinácii je aj schválený na liečbu, avšak vzhľadom na výsledky štúdií je režim potrebné kombinovať s platínovým cytostatikom.

Protilátkou proti ďalšiemu receptoru, ktorý inhibuje imunitné reakcie T buniek, receptoru LAG3 je **relatlimab**. Bol vyvinutý a skúšaný na liečbu nádorov, v ktorých sa vyvinula rezistencia na nivolumab. V súčasnosti je spolu s nivolumabom chválený na liečbu pokročilých **malígnych melanómov**.

Veľmi zaujímavou sa javí v tomto kontexte bisfunkčná mAb FS118, ktorá blokuje ako PD-1 tak aj LAG3 a v prípade ktorej sú už k dispozícii aj prvé klinické výsledky.

Vo vývoji a klinickom skúšaní sú ďalšie mAbs, ktoré aktivujú imunitný systém inými mechanizmami ako blokovaním imunosupresívnych receptorov alebo ich ligandov a ktoré ešte nemajú v našich podmienkach registrovanú indikáciu na použitie. **Girentuximab**, monoklonálna chimérická protilátka proti karbonickej anhydráze IX, sa nachádza na 95 % buniek karcinómov obličiek z renálnych buniek (ccRCC), ale nie na zdravých bunkách obličiek. Liek sa variabilnou časťou viaže na antigén, zatiaľ čo jeho

konštantná časť interaguje s receptorom na povrchu NK buniek schopných rozoznať nádorovo transformované bunky.

Oregovomab je protilátka proti antigénu C-125, ktorý sa nachádza na povrchu buniek karcinómu vaječníkov. Komplex antigén-protilátka je vychytávaný dendritickými bunkami, ktoré po spracovaní predkladajú fragmenty antigénu T-bunkám imunitného systému. Úspešnosť experimentálnej liečby sa však nepotvrdila pri klinickom hodnotení

Lirilumab je mAb blokujúca receptory KIR (Killer-cell Immunoglobulin-like Receptor), ktoré inhibujú alebo naopak aktivujú NK bunky. Skúšky lililumabu v liečbe akútnej myeloidnej leukémie boli zastavené ako neúspešné, ale ďalšie klinické skúšky pokračujú.

3.3. Protinádorové vakcíny a aktívna imunoterapia

Rezonujú najmä v súvislosti s protinádorovou prevenciou, pričom všeobecne známym reprezentantom tohto typu sú vakcíny proti human papilloma virusom (HPV). Na ochranu pred infekciou bola vyvinutá bivalentná vakcína Cervarix® (GlaxoSmithKline) proti HPV 16 a 18, štvorvalentná vakcína Gardasil® (Merck), ktorá chráni aj proti HPV 6 a 11, a nonavalentná vakcína Gardasil® 9 (Merck), ktorá chráni proti HPV 6, 11, 16, 18, 31, 33, 45, 52 a 58. V poslednom čase boli rôzne aspekty použitia týchto vakcín v prevencii gynekologických nádorových ochorení a rakoviny konečníka a pažeráka široko diskutované. Aj v etiológii vzniku karcinómu hlavy a krku (najmä ústnej dutiny a orofaryngu) má čoraz väčší význam infekcia ľudským papilomavírusom (HPV). Nádory spojené s papilomavírusovou infekciou (tzv. HPV-pozitívne HNC) majú odlišné správanie a vo všeobecnosti lepšiu odpoveď na liečbu a prognózu.

Intravezikálna instilácia **BCG** sa považuje za „zlatý štandard liečby“ pri liečbe vysoko rizikového neinvazívneho karcinómu močového mechúra a karcinómu *in situ*. Hoci sa BCG klinicky používa od roku 1976, v súčasnosti je jej veľký nedostatok a výroba vakcíny je neuveriteľne náročná. Okrem toho v rámci výrobnjej linky existuje niekoľko subkmeňov, čo vedie k zatiaľ nezodpovedanej otázke, ktorý z nich je pri liečbe tohto typu rakoviny močového mechúra a prevencii recidívy najvhodnejší. Zároveň existuje pomerne vysoká miera nežiaducich účinkov a takisto veľká časť pacientov na túto liečbu nereaguje. V jednej klinickej štúdii sa zaznamenala celková miera výskytu nežiaducich účinkov až 70 %. Ich najčastejšou formou sú poruchy funkcie močového mechúra, ale môžu sa vyskytnúť aj závažné systémové zápalové komplikácie s horúčkou.

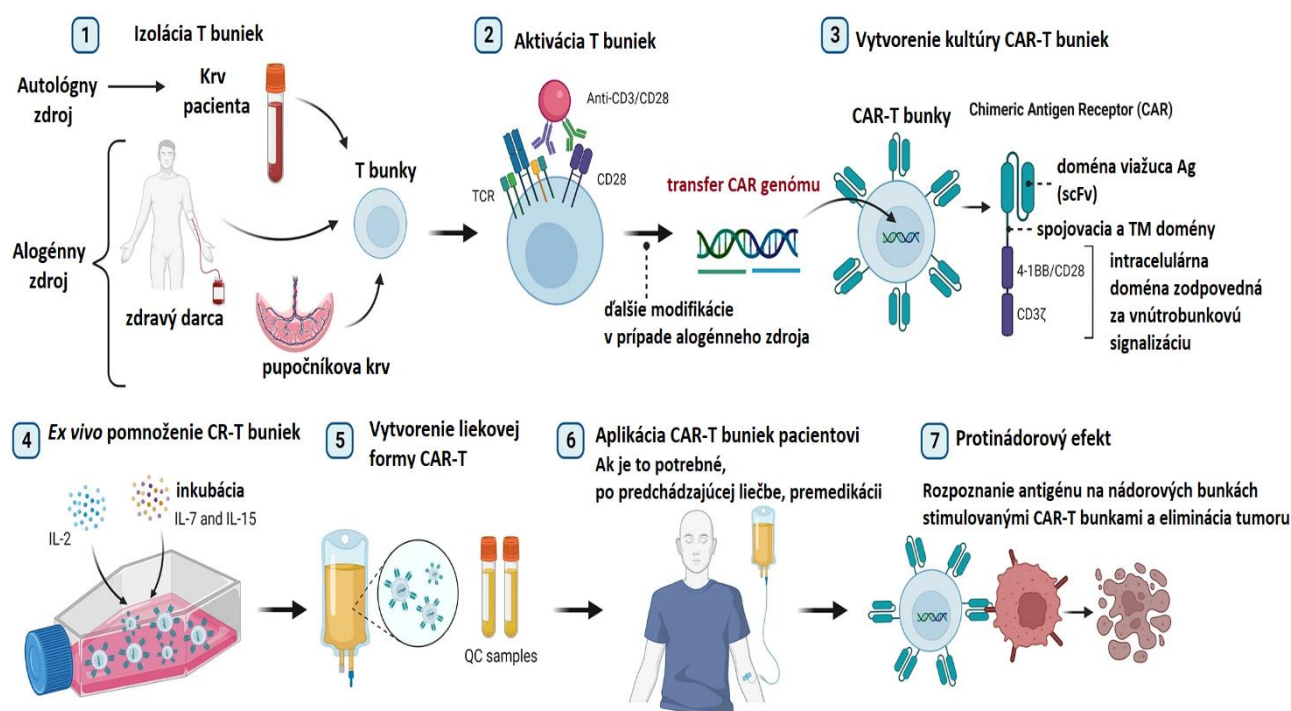
Mechanizmus účinku BCG pri karcinóme močového mechúra takisto nie je kompletne známy. Dostupné dôkazy naznačujú, že terapeutický protinádorový efekt je výsledkom interakcie medzi urotelovými bunkami (vrátane samotných buniek rakoviny močového mechúra) a bunkami imunitného systému. Možná účasť rakovinových buniek močového mechúra zahŕňa internalizáciu BCG, vylučovanie cytokínov a chemokínov a prezentáciu antigénov BCG a/alebo rakovinových buniek bunkám imunitného systému. Podskupiny buniek imunitného systému, ktoré majú potenciálnu úlohu v protinádorovom efekte BCG, zahŕňajú lymfocyty CD4(+) a CD8(+), NK bunky, granulocyty, makrofágy a dendritické bunky. Bunky karcinómu močového mechúra sú usmrčované prostredníctvom ADCC, vylučovaním solubilných mediátorov, napr. TRAIL (ligand indukujúci apoptózu) a do určitej miery aj priamym pôsobením BCG.

Terapeutické protinádorové vakcíny v užšom zmysle slova tvoria špecifické nádorové antigény, prípadne imunitné bunky pacienta stimulované špecifickými antigénmi nádoru. Vakcína **sipuleucel T**, ktorú v roku 2010 schválila FDA a v roku 2013 EMA, sa pripravuje inkubovaním vlastných imunitných

buniek pacienta s rekombinantným antigénom v prítomnosti faktora granulocytov a makrofágov stimulujúceho kolónie GM-CSF. Antigénom je prostatická kyslá fosfatáza, ktorá sa nachádza v 95 % nádorových buniek prostaty. Vakcína mierne zlepšila 36-mesačné prežívanie na 31,7 % v porovnaní s 23 % v skupine s placebom avšak v randomizovaných klinických štúdiách významne nezmenšila objem nádoru.

Sipuleucel-T pozostáva z mononukleárných buniek periférnej krvi pacienta a jeho antigén prezentujúcich buniek, ktoré boli stimulované PA2024 *ex vivo*. PA2024 je rekombinantný proteín s prostatickým špecifickým antigénom a prostatickou špecifickou kyslou fosfatázou. Hoci bol schválený, stále ide o nákladnú a zložitú liečbu a onkológovia a klinickí výskumníci ho neprijali ako primárnu liečbu.

V roku 2013 bola **adoptívna imunoterapia T-bunkami** vyhlásená za prelomový krok v liečbe rakoviny. Ide o účinnú obdobu liečby vakcínami z krvi pacientov. Využíva patientske T-lymfocyty, ktoré boli aktivované IL-2, a tak sa stali cytotoxickými. Varianty tohto postupu sa označujú skratkami CAR-T (Chimeric Antigen Receptor T-cell approach) alebo TCR (T-Cell Receptors).



Obrázok 26: Príprava CAR-T.

Prvým krokom postupu CAR-T (obr. 26) je izolácia T-lymfocytov z krvi pacienta. Potom nasleduje genetické inžinierstvo s cieľom upraviť ich tak, aby mali na svojom povrchu chimérický receptor, ktorý umožňuje lepšie a špecifickejšie rozpoznávanie nádorových buniek, napr. antigénom CD19, ktorý sa nachádza na väčšine leukemických a lymfomových buniek. T-lymfocyty sú ďalej modifikované tak, aby sa po pripojení na bunky s antigénom CD19 množili, vyhľadávali iné nádorové bunky a ničili ich. Po modifikácii sa T lymfocyty s chimérickým antigénovým receptorom množia v tkanivovej kultúre a potom sa vrátia do krvného obehu pacienta. Prístup CAR-T je schválený a ďalej klinicky testovaný na liečbu rôznych typov leukémie, lymfómov, MM, melanómu, nádorov vaječníkov a pankreasu.

Použitie CAR-T terapie pri malígnych lymfómoch a leukémiách sa svojim efektom podobá transplantačnej liečbe, nevyžaduje na indikáciu remisiu ochorenia a neprináša zásadnú krátkodobú ani závažnú dlhodobú toxicitu.

Registrované prípravky CAR-T sú uvedené v tabuľke 10.

Tabuľka 10. Registrované liečivá v abecednom poradí.

Názov	Cieľ	Schválená indikácia	Spôsob podania	Schválenie FDA	Schválenie EMA
axikabtagen ciloleucel	CD19	DLBCL, PMBCL, FL	Intravenózna infúzia	2017	2018
brexukabtagen ciloleucel	CD19	MCL, ALL	Premedikácia: paracetamol, antihistaminiká Jednorazová i.v. infúzia	2020	2020
lisokabtagen maraleucel	CD19	DLBCL, HGBCL, PMBCL	2-7 dní chemoterapia Premedikácia: paracetamol, antihistaminiká Jednorazová i.v. infúzia	2021	2021
tisagenlecleucel	CD19	ALL, FL, DLBCL	Intravenózna infúzia	2017	2018

DLBCL – difúzny veľkobunkový B-lymfóm; **PMBCL** – primárny mediastinálny veľkobunkový B-lymfóm; **HGBCL** – high grade veľkobunkový B-lymfóm; **FL** – folikulárny lymfóm; **MCL** – lymfóm z plášťových buniek; **ALL** – akútna lymfoblastická leukémia.

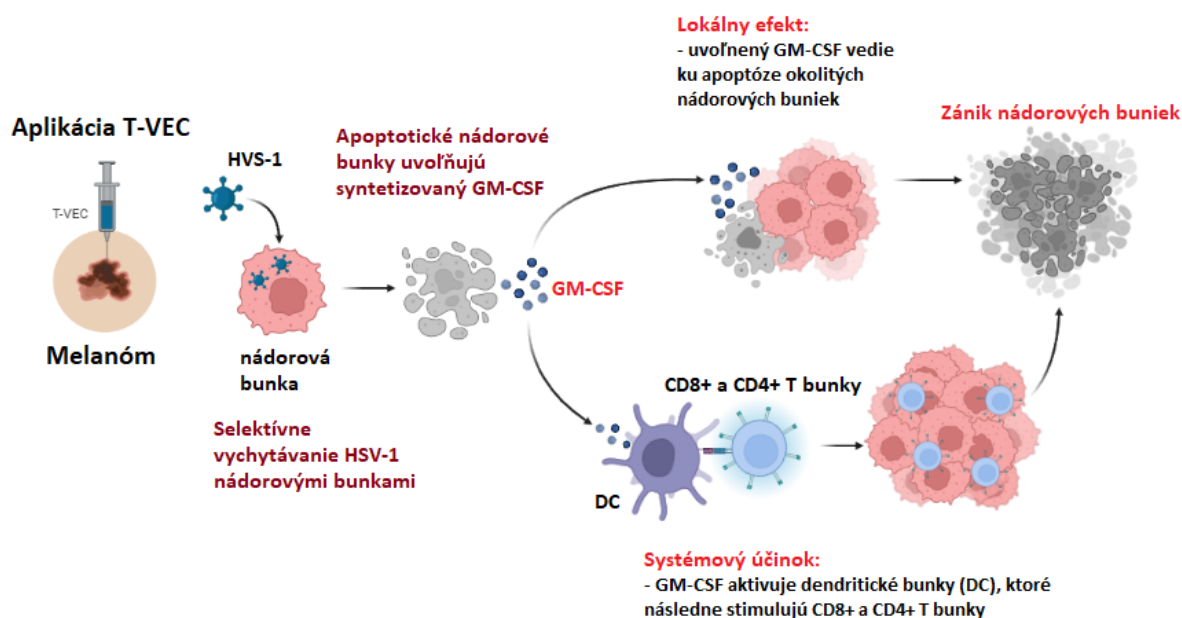
Inou formou imunoterapie bunkami je **TIL terapia** (TIL – tumor infiltrating lymphocytes), pri ktorej sa T bunky pacienta získavajú z nádoru. Prvým liečivom schváleným FDA na použitie v onkologickej praxi je **lifileucel**, indikáciou na jeho použitie je malígny melanóm.

Pozitívne stanovisko FDA bolo založené na výsledkoch klinickej štúdie, v ktorej spomedzi 73 účastníkov došlo ku parciálnej alebo kompletnej regresii nádoru o viac ako 50% z nich. Okrem toho približne 40 % pacientov, ktorí zareagovali na liečbu, nemalo žiadnu progresiu ochorenia ani rok po jej podaní. Do štúdie boli zaradení pacienti, u ktorých malígny melanóm progredoval napriek liečbe inhibítorom PD-1/PD-L1 alebo inhibítorom BRAF. Liečivo bolo s dobrými výsledkami testované aj pri rezistentných karcinómoch pľúc, avšak terapeutická odpoveď bola nižšia ako v prípade malígneho melanómu.

V špecifickej aktívnej protinádorovej imunoterapie sú rozpracované aj ďalšie postupy. **Viroterapia** je liečba onkolyticky pôsobiacími vírusmi, prípadne vírusmi s genetickou informáciou upravenou tak, aby došlo k aktivácii imunitných buniek, ktoré by potom eliminovali bunky nádorové. Na podobnom princípe sa vyvíjajú liečebné možnosti, pri ktorých by pomocou vírusu boli do genómu nádorovej bunky vpravené gény spúšťajúce apoptózu. Všetky tieto liečivá sú však vo vývoji.

Génová terapia je tiež jednou zo sľubných možností liečby rakoviny. Látky génovej terapie sa testujú v pokročilých štádiách rakoviny, možnosť pripojenia funkčných génov na nesprávne miesto preto nie je taká riskantná ako v prípade pri génovej terapii iných ochorení. Bude však potrebné vynaložiť ešte veľa úsilia, kým sa bude môcť rutinne používať. Mohla by sa uplatniť aj pri zvyšovaní odolnosti normálnych buniek voči cytostatikám a genetickej imunomodulácii, na zvýšenie antigenicity povrchu nádorových buniek alebo znásobenie počtu génov zodpovedných za produkciu cytokínov, ktoré regulujú imunitnú odpoveď organizmu.

Talimogen laherparepvec (T-VEC) je prvá onkolytická vírusová imunoterapia schválená na lokálnu liečbu neresekovateľného metastázujúceho melanómu. T-VEC je tvorený geneticky upraveným vírusom herpes simplex typu 1 (HSV-1), do ktorého je vložený ľudský gén GM-CSF. Lokálna tvorba GM-CSF zvyšuje nábor a aktiváciu dendritických buniek potrebných na spustenie systémovej protinádorovej odpovede. Gény HSV-1 kódujúce faktor neurovirulencie sú funkčne odstránené, čo značne redukuje patogenitu vírusu (obr. 27).



Obrázok 27: Mechanizmus účinku T-VEC.

Podáva sa ako priama intratumorálna injekcia, ktorej cieľom je vyvolať lokálnu a systémovú imunologickú odpoveď vedúcu k lýze nádorových buniek. Po nej nasleduje uvoľnenie antigénov pochádzajúcich z nádoru a následná aktivácia nádorovo špecifických efektorových T-buniek. Jeho schválenie podnietilo záujem o štúdium jeho možnej synergie s inými imunoterapeutikami v predklinických modeloch, ako aj v klinických podmienkach. Ukázalo sa, že súbežné intratumorálne podanie T-VEC má synergický efekt s inhibítormi kontrolných bodov imunitného systému.

Účinnosť T-VEC ako monoterapie aj v rámci kombinovanej liečby pokročilého malígneho melanómu potvrdilo niekoľko štúdií fázy III. Testuje sa aj jeho efekt pri iných ochoreniach (nádory hlavy a krku, prsníka, konečníka).

3.4. Inhibítory s malou molekulou

Promitotické signály odovzdávajú bunkám rôzne látky, najmä však rastové faktory svojimi interakciami s receptormi na povrchu bunky. Vnútri bunky je signál odovzdávaný kaskádou rôznych aktivačných

reakcií až do bunkového jadra. Dôležitými rastovými faktormi, ktoré podporujú rast a delenie nádorových buniek, sú popri proangiogénnom VEGF najmä epidermálny rastový faktor (EGF, Epidermal Growth Factor), transformujúce rastové faktory (TGF- α a TGF- β , Transforming Growth Factor) a inzulínu sa podobajúci rastový faktor (IGF, Insulin-like Growth Factor). Ukázalo sa, že na povrchu niektorých nádorových buniek je nadmerne zvýšené množstvo receptorov pre tieto rastové faktory.

Po interakcii rastových faktorov s receptormi musí byť signál k rastu a deleniu buniek odovzdaný až do bunkového jadra. To sprostredkovávajú proteíny spájané s receptormi. Pri interakcii s receptormi sú vo vnútri bunky tieto **kinázy** aktivované a začnú fosforylovať hydroxylové skupiny serínu, treonínu alebo tyrozínu v rôznych enzýmoch. Pritom sa mení aktivita a niekedy aj funkcia fosforylovaných enzýmov, ktoré potom pôsobia na iné proteíny signalizačnej kaskády. Niektoré kinázy môžu byť aj konštitutívne aktívne.

Fosforylácia hydroxylovej skupiny tyrozínu **aktivuje kinázy**, ktoré potom aktivujú ďalšie enzýmy signalizačnej dráhy. Fosforylácia serínových alebo treonínových zvyškov niekedy **aktivuje fosforylázy**, ktoré fosfátové skupiny odštiepujú a tým na tyrozíne fosforylované kinázy uvádzajú späť do neaktívneho stavu. Inhibítory proteínkináz alebo aktivátory fosforyláz blokujú prenos signálu na delenie od kinázy receptora do jadra bunky.

Aj keď sú kinázové inhibítory selektívnejšie ako klasické cytostatiká, ani ony nie sú bez vedľajších účinkov a vykazujú v rôznej miere orgánovú toxicitu. Ďalšou nepríjemnosťou je, že ich účinnosť je silne ovplyvňovaná liekovými interakciami. Pokiaľ je to možné, nemali by byť inhibítory proteínkináz predpisované súčasne s inhibítormi protónovej pumpy, kortikosteroidmi, blokátormi kalciových kanálov, niektorými antibiotikami a antimykotikami. Ide o perorálne liečivá, ktoré by nemali byť zapíjané grapefruitovou šťavou. Veľkým problémom je aj pomerne rýchly vznik rezistencie nádorových buniek na TKI, spôsobený tým, že si bunky často nahradia zablokovanú dráhu na prenos signálov na delenie inou signalizačnou dráhou.

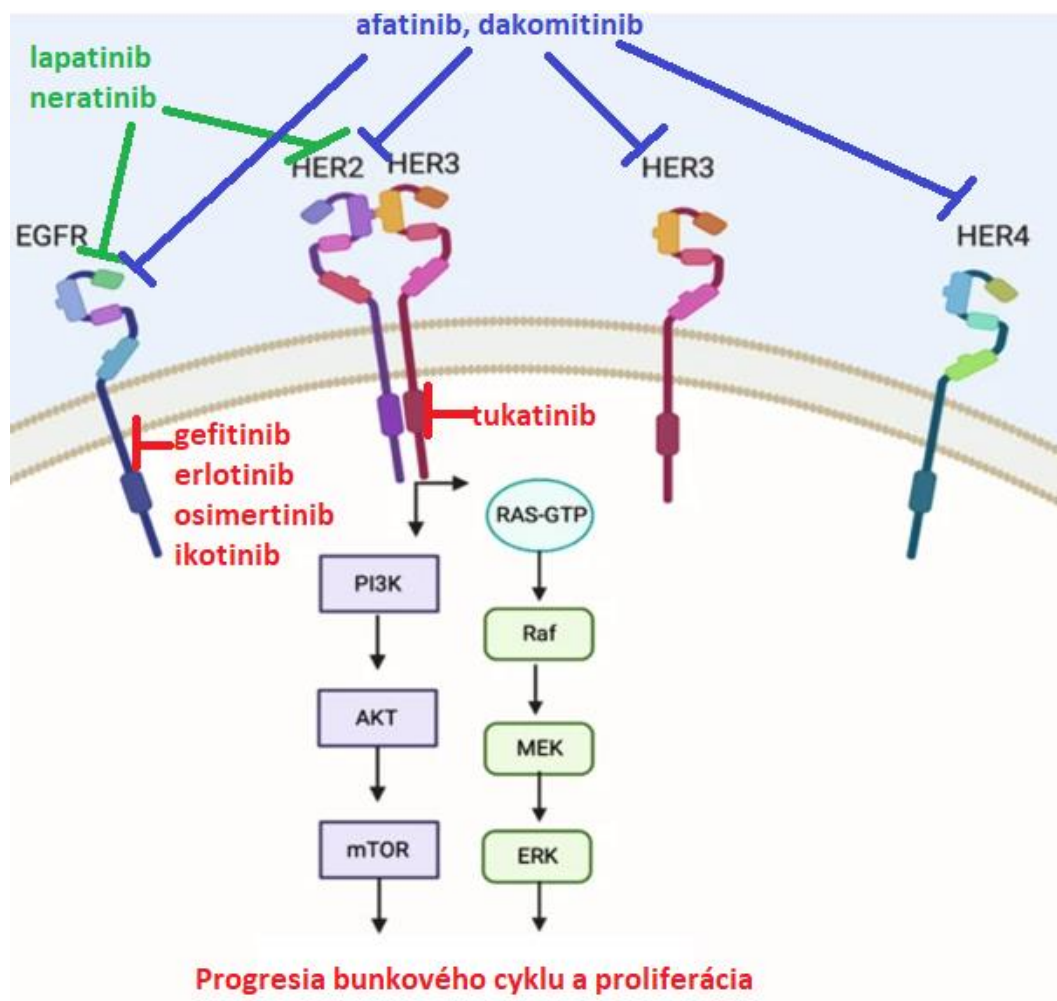
3.4.1 Inhibítory tyrozínových proteínkináz (TKI)

TKI sa uvádzajú ako typický príklad cielenej liečby. Účinkujú na nádorové bunky, v ktorých je kinázová aktivita v dôsledku mutácií zvýšená. Ich účinky na normálne bunky sú tak podstatne menšie ako u štandardných cytostatík. Inhibítory **tyrozínových proteínov** majú koncovku **-tinib**, **inhibítory serínových a treonínových** proteínov iba **-nib**, avšak podľa koncovky v názve nie je možné vždy inhibítory spoľahlivo rozlíšiť. TKI sú vyvíjané od 90. rokov minulého storočia a pre onkológiu predstavujú rovnaký prelom, akým bolo svojho času zavedenie taxánov. Prvým TKI bol imatinib, ktorý bol vyvinutý na liečbu CML. Tú spôsobuje presun génov medzi 9. a 22. chromozómom, pri ktorom dôjde k spojeniu génov abl a bcr kódujúcich bielkoviny s tyrozínkinázovou resp. serín/ tyrozínkinázovou aktivitou. Produktom je tyrozínkináza, ktorá aj bez signálu od rastového faktora trvale aktivuje bielkoviny regulujúce bunkový cyklus. Bunka so spojenými génmi sa potom nekontrolovane delí. Imatinib sa viaže do väzobného miesta kinázy pre ATP. Pritom inhibuje len tyrozínkinázu kódovanú abl-bcr, aktivitu ostatných neovplyvňuje. Tieto enzýmy sa zúčastňujú prenosu signálu od receptora až po jadro, TKI sa zvyknú rozdeľovať na **inhibítory enzýmov spojených s receptorom** a na druhú podskupinu liečiv označovanú ako **inhibítory vnútrobunkových kináz**.

3.4.1.1. Inhibítory kináz spojených s receptorom

V niektorých nádorových bunkách sú nadmerne exprimované receptory EGF (EGFR). Tieto bunky dostávajú signály na delenie buniek, aj keď produkovaná koncentrácia EGF je veľmi nízka. Inhibítory

EGFR blokuje rastové signály, bez ktorých bunka prestane rásť a odumrie (obr. 28). Inhibítory kináz (**afatinib, dakomitinib, erlotinib, gefitinib, lapatinib, osimertinib**) sú registrované na použitie pri niektorých druhoch rakoviny pľúc. EGFR je prítomný aj na niektorých bunkách normálnych tkanív, najmä v koži; preto môže byť liečba inhibítorom EGFR spojená s kožnou toxicitou, v prípade VEGF sú rovnako typické a časté kardiovaskulárne nežiaduce účinky, najmä hypertenzia. V niektorých typoch buniek rakoviny pľúc je molekula EGFR často zmenená mutáciou génu. Jednak ide o "aktivačné" mutácie (delécia exónu 19 substitúcia v exóne 21 (L858R)), pri ktorých sú inhibítory kinázy EGFR účinnejšie, a jednak o "rezistentnú" mutáciu známu ako T790M, pri ktorej sú niektoré inhibítory kinázy neúčinné.



Obrázok 28: Jednotlivé typy HER receptorov a ich inhibítory.

- **ErbB-1 (HER-1, EGFR)**

Gefitinib účinne inhibuje mutovanú receptorovú tyrozínkinázu. Používa sa na liečbu lokálne pokročilého alebo metastázujúceho nemalobunkového karcinómu pľúc s aktivačnými mutáciami EGFR. **Erlotinib** blokuje mutovanú i nemutovanú formu tyrozínkinázy EGFR, avšak pri mutovanej je liečebný efekt výraznejší. Liečivo sa používa pri metastatickom karcinóme pankreasu v kombinácii s gemcitabínom a nemalobunkovom karcinóme pľúc ako prvolíniová terapia alebo udržiavacia liečba po predchádzajúcej chemoterapii (lokálne pokročilý alebo metastatický karcinóm pľúc s aktivačnými mutáciami EGFR). V novembri 2015 bol na liečbu pokročilého karcinómu pľúc rezistentného na súčasnú liečbu schválený **osimertinib**, inhibítor EGFR tretej generácie, ktorý interaguje s nežiaducimi

mutáciami EGFR vrátane mutácie T790M, ale nie s jeho normálnou formou. **Ikotinib** je prvý inhibítor EGFR kinázy vyvíjaný v Číne, kde je aj schválený na použitie. Pôsobí podobne ako erlotinib a gefitinib.

- **ErbB-2 (HER-2/neu)**

Tukatinib je silný selektívny inhibítor tyrozínkinázy HER-2, ktorý je schválený na použitie pri liečbe HER-2 pozitívneho, lokálne pokročilého alebo metastatického karcinómu prsníka v kombinácii s trastuzumabom a kapecitabínom.

- **ErbB-1 (HER-1, EGFR) a ErbB-2 (HER-2/neu)**

Lapatinib bol schválený na liečbu HER2-pozitívneho karcinómu prsníka v kombinácii s kapecitabínom, trastuzumabom alebo inhibítorom aromatázy. Ide o duálny inhibítor, ktorého cieľovými štruktúrami sú tyrozínkinázy spojené s dvoma typmi receptorov pre EGF: EGFR a ErbB-2 (HER-2/neu), ktorý je overexprimovaný na bunkách asi 30% karcinómov prsníka. Ďalší duálny inhibítor, **neratinib** sa testoval s dobrými výsledkami pri liečbe metastázujúceho karcinómu prsníka, ale komplikáciou jeho používania je, že spôsobuje torpídnu hnačku.

- **ErbB-1 (HER-1, EGFR), ErbB-2 (HER-2/neu), HER-3 a HER-4**

Afatinib inhibuje mutantné kinázy súvisiace s EGFR, ktoré nie sú ovplyvnené erlotinibom a gefitinibom. Afatinib blokuje všetky receptory HER (ErbB), čím úplne blokuje rast nádoru a vyvoláva apoptózu. Je indikovaný pri NSCLC a testuje sa pri pokročilom karcinóme prsníka.

Dakomitinib inhibuje všetky receptory rodiny HER a vykazuje aktivitu proti EGFR s aktivačnými mutáciami. Je schválený na liečbu NSCLC s aktivačnou mutáciou EGFR v prvej línii monoterapie.

- **VEGFRs**

Medzi TKI používané na anti-angiogénnu liečbu patria **axitinib, kabozantinib, lenvatinib, nintedanib, pazopanib, regorafenib, sorafenib, sunitinib, tivozanib a vandetanib**.

Sunitinib inhibuje kinázy spojené s viacerými receptormi (VEGF, PDGF), ale aj vnútrobunkové signálne proteíny (KIT, FLT-3, CSF-1R, RET), čím zabraňuje bunkovému rastu aj angiogenéze. Je indikovaný na liečbu neresekovateľných a/alebo metastázujúcich gastrointestinálnych stromálnych nádorov (GIST, nádorov tráviaceho traktu vychádzajúcich zo spojivového tkaniva) po zlyhaní liečby imatinibom, neresekovateľných a/alebo metastázujúcich nádorov obličiek, a pokročilých neuroendokrinných nádorov pankreasu.

Sorafenib inhibuje kinázy viacerých signálnych proteínov v nádorových a/alebo cievnych endotelových bunkách (CRAF, BRAF, c-KIT, FLT-3, VEGFR, PDGFR β), čím priamo blokuje rast nádorových buniek a súčasne blokuje angiogenézu a lymfangiogenézu. Schválené indikácie sú nasledovné: hepatocelulárny karcinóm pečene, karcinóm obličiek a diferencovaný karcinóm štítnej žľazy pri rezistencii na liečbu rádiojódom.

Pazopanib inhibuje tyrozínkinázy všetkých VEGFR, a tým zabraňuje angiogenéze a lymfangiogenéze, súčasne blokuje signálne proteíny PDGFR a c-KIT v nádorových bunkách a inhibuje proliferáciu buniek. Používa sa pri karcinóme obličiek ako prvá lúnia alebo po cytokínoch a pri pokročilých sarkómoch mäkkých tkanív.

Predpokladá sa, že primárnym mechanizmom účinku **axitinibu** je inhibícia VEGFR 1-3, c-KIT a PDGFR, čo mu následne umožňuje inhibovať neoangiogenézu. Jeho registrovaná indikácia je na liečbu karcinómu obličiek po zlyhaní liečby sunitinibom alebo cytokínmi. Ukázalo sa tiež, že sa viaže (v inej

konformácii ako väzba na VEGF) na fúzny proteín BCR-ABL, pričom špecificky inhibuje izoformu mutácie T315I, ktorá je rezistentná voči liečivu.

Lenvatinib bol začiatkom roka 2015 schválený na liečbu rakoviny štítnej žľazy a v roku 2016 na liečbu pokročilého karcinómu obličky, okrem toho sa používa na liečbu hepatocelulárneho karcinómu a rakoviny endometria (v kombinácii s pembrolizumabom). Lenvatinib pôsobí ako inhibítor viacerých kináz. Inhibuje tri hlavné receptory VEGF VEGFR1, 2 a 3, ako aj receptory FGF (FGFR) 1, 2, 3 a 4, PDGF receptor (PDGFR) alfa, c-Kit a protoonkogén RET.

Ďalší inhibítor signalizácie VEGF, cediranib, zlyhal v skúškach pri rakovine pľúc a metastatickom karcinóme čreva, ale očakáva sa, že skúšky kombinácie s olaparibom pri rakovine vaječníkov budú úspešne pokračovať. **Telatinib** inhibujúci kinázy receptorov VEGFR2, PDGFR a KIT sa očakáva na liečbu metastatických nádorov žalúdka. Inhibítor kináz receptorov VEGFR1-3 je **tivozanib**. Je indikovaný na liečbu metastatických nádorov obličiek.

Kabozantinib sa používa na liečbu medulárneho karcinómu štítnej žľazy, karcinómu obličiek a hepatocelulárneho karcinómu. Je to malá molekula inhibítora tyrozínkináz c-Met a VEGFR2 a inhibuje aj RET. Je schválený na liečbu **karcinómu z obličkových buniek** (monoterapia v prvej línii pri strednom až vysokom riziku, monoterapia po predchádzajúcej antiangiogénnej liečbe, v kombinácii s nivolumabom v prvej línii liečby pokročilého ochorenia), **hepatocelulárneho karcinómu** (po predchádzajúcej liečbe sorafenibom) a **medulárneho karcinómu štítnej žľazy**.

Vandetanib inhibuje tyrozínkinázu VEGFR, čím zabraňuje angiogénéze, a tiež inhibuje kinázy EGFR a RET, čím blokuje rast nádoru a vyvoláva apoptózu. Jeho schválenou indikáciou je pokročilý **medulárny karcinóm štítnej žľazy** (neresekovateľný, lokálne pokročilý alebo metastatický, agresívny, symptomatický) **s mutáciou RET**.

Nintedanib inhibuje skupinu rôznych receptorov na povrchu cievnych endotelových buniek (VEGFR 1-3, PDGFR α a β , FGFR 1-3), čím blokuje tvorbu nových ciev (angiogénézu) a vyvoláva zmeny v už existujúcich cievach. To blokuje ďalší rast nádoru a zvyšuje účinnosť súčasne podávaného cytostatika. Nintedanib inhibuje signalizačné proteíny nádorových buniek (FLT-3, SCR, Lck). Podáva sa v kombinácii s docetaxelom pri adenokarcinóme pľúc.

Okrem VEGFR blokuje **regorafenib** aj Raf kinázu a receptorovú kinázu pre neurotrofný faktor (indukuje tvorbu neurónových podporných buniek), bol prvýkrát schválený na liečbu metastázujúcich nádorov čreva a konečníka a nedávno na liečbu GIST a nádorov pečene.

Ripretinib je ďalší multikinázový inhibítor, ktorý má vo svojom mechanizme účinku zahrnuté proteíny KIT, PDGFR, TIE-2, VEGFR a BRAF. Jeho inhibícia má alosterický charakter a používa sa na liečbu pokročilých GIST. GIST tvorí asi 0,1 – 3 % všetkých nádorov GIT traktu a asi 5 % sarkómov mäkkých častí. Asi 10 – 30 % je vysoko malígnych, ktoré metastázujú najčastejšie do pečene a na peritoneum. Tieto nádory sú rezistentné na konvenčnú chemoterapiu aj rádioterapiu. Najčastejšou histologickou charakteristikou je nadexpresia c-kit proteínu (známeho zo staršej literatúry ako antigén CD117) na povrchu nádorových buniek, ktorý sa imunohistochemicky stanovuje. Je to protoonkogén, v nádorových bunkách sa nachádza jednak vo zvýšenej miere alebo v mutovanej, konštitutívnej aktívnej forme. V kontexte klinickej indikácie ripretinibu je preto najdôležitejšou zložkou mechanizmu účinku inhibícia kinázy KIT receptora a tým signálnej transdukcie nádorových buniek.

- **Fms like tyrosine kinase 3 (FLT-3)**

FLT-3 (fms-related tyrosine kinase 3) je receptorová tyrozínkináza, ktorá je exprimovaná takmer výlučne v hematopoetickom systéme. Aktivátorom receptora je cytokín **Flt3 ligand**, štrukturálne homológný s faktorom kmeňových buniek (SCF) a faktorom 1 stimulujúcim kolónie (CSF-1). Po jeho väzbe dochádza ku dimerizácii receptora, aktivácii jeho vnútornej tyrozínkinázovej aktivity a tiež k iniciácii niekoľkých signálnych transdukčných kaskád. Aktivácia FLT-3 sprostredkuje prežitie buniek, bunkovú proliferáciu a diferenciáciu hematopoetických progenitorových buniek. FLT-3 patrí do rovnakej skupiny receptorov ako je KIT alebo PDGFR. Najčastejšiou mutáciou génu FLT-3 je **interná tandemová duplikácia (FLT-3^{ITD})**, ktorá je preukazovaná u 20-30% prípadov akútnej myeloidnej leukémie (AML), menej častá je **bodová mutácia** v aktivačnej slučke druhej tyrozínkinázovej domény (**FLT-3^{TKD}**) s výskytom 5-8%. Mutácie vedú k trvalej aktivácii kinázovej domény FLT-3 receptora a následnej poruche diferenciácie myeloidných buniek a ich leukemickej transformácii. Nadmerná aktivita FLT-3 sa tiež podieľa na vývoji autoimunitných ochorení, ako je reumatoidná artritída.

Inhibícia FLT-3 je súčasťou mechanizmu účinku viacerých kinázových a multikinázových inhibítorov (sorafenib, kabozantinib, brigatinib). Selektívnejší alebo signifikantnejší inhibičný efekt majú inhibítory FLT-3 prvej (**midostaurin**) a druhej generácie (**gilteritinib**, **krenolanib**, a **kvizartinib**).

Midostaurin je polosyntetický derivát staurosporínu produkovaného *Streptomyces staurosporeus*. Ide o multikinázový inhibítor, ktorý je schválený na liečbu AML s mutáciou génu FLT-3 v kombinácii s chemoterapiou. Je účinný na mutovanú aj nemutovanú formu FLT-3. V klinickom hodnotení neprinášalo jeho samostatné podanie pre pacientov s AML benefit, zlepšuje prežívanie pacientov s uvedeným ochorením iba vtedy, keď sa podáva v kombinácii s klasickou chemoterapiou.

Gilteritinib je vysokoúčinný inhibítor FLT-3 druhej generácie, efektívny aj pri mutovaných formách enzýmu. FDA a EMA schválili gilteritinib na monoterapiu u pacientov s relabujúcou/refraktérnou formou AML s potvrdenými mutáciami FLT-3. Ku schváleniu došlo na základe výsledkov štúdie fázy III (ADMIRAL), ktorá jednoznačne potvrdila, že v ramene pacientov liečených gilteritinibom došlo s signifikantnému predĺženiu celkového prežitia.

Kvizartinib má ako inhibítor FLT-3 druhej generácie selektívnejší efekt, čo znamená, že účinnejší na FLT-3^{ITD} ako inhibítory prvej generácie, ale nie je účinný pri FLT-3^{TKD} pozitívnej AML. FDA odporúča kvizartinib na liečbu AML s FLT-3^{ITD} mutáciou. Štúdie preukázali významné zlepšenie celkového prežitia pacientov, keď sa liek pridal k chemoterapii, avšak veľkosť prínosu sa však zdala byť podobná ako v prípade midostaurínu.

Krenolanib je účinný pri AML s FLT3^{ITD} aj FLT3^{TKD}. Má tiež významný inhibičný účinok na PDGFR α/β . Prvé štúdie ukázali sľubný efekt liečiva u novodiagnostikovanej aj predtým liečenej AML po pridaní ku štandardnej chemoterapii. Aktuálne prebieha rozsiahla štúdia fázy III, ktorej zámerom je porovnať účinok krenolanibu s midostaurínom. Liečivo zatiaľ nie je schválené na použitie.

- **Neurotrofínová receptorová tyrozínkináza (NTRK/TRK)**

Neurotrofíny - NGF (nervový rastový faktor), BDNF (mozgový neurotrofický faktor), neurotrofíny 3 a 4 sú rastové faktory, ktoré sa podieľajú na riadení správneho vývoja centrálného a periférneho nervového systému. Signalizácia riadená TRK má svoj význam aj v periférnych tkanivách. Receptory (TRKA, TRKB a TRKC) pre tieto rastové faktory sú spojené s tyrozínkinázovou aktivitou a sú kódované génmi NTRK1, NTRK2 a NTRK3, ktoré často podliehajú mutáciám a tieto sú onkogénne. Aj v prípade NTRK ide najmä o amplifikáciu génu alebo o vznik aktivačnej mutácie, ktorá vedie k trvalej aktivite receptora TRK. Najčastejším mechanizmom onkogénnej aktivácie TRK je fúzia génu NTRK.

Larotrekatinib je v monoterapii indikovaný na liečbu dospelých a pediatrických pacientov so solídnymi nádormi vykazujúcimi fúzny gén NTRK, ktorí majú lokálne pokročilé a metastatické ochorenia alebo u ktorých by chirurgické pre ktoré neexistujú uspokojivé možnosti liečby.

Entrekatinib je v monoterapii indikovaný na liečbu dospelých a pediatrických pacientov od 12 rokov so solídnymi nádormi s fúziou génu NTRK, ktorí majú lokálne pokročilé a metastázujúce ochorenia alebo u ktorých chirurgická resekcia môže vyústiť do závažnej morbidita.

3.4.1.2. Inhibítory vnútrobunkových kináz

Počet kináz, ktoré sa už stali cieľovými štruktúrami protirakovinových liekov, je zatiaľ približne 20 a pribúdajú ďalšie.

- **Abelson kináza (BCR-ABL)**

Mutovaná BCR-ABL kináza je produkt Philadelphia chromozómu, ktorého príčinou je translokácia medzi chromozómami 9 a 22. Skrátený chromozóm 22 má gén bcr fúzovaný s génom abl pochádzajúcim z chromozómu 9 (obr. 20). Abl gén kóduje tyrozínkinázu, ktorá sa po fúzii s bcr stáva **konštitutívne aktívnou**, vedie k aktivácii signálnych dráh, ktoré vedú k zvýšenej proliferácii, prežitiu a motilite nádorových buniek. Translokácia sa vyskytuje u viac ako 90% pacientov s chronickou myeloidnou leukémiou (CML). Prítomnosť filadelfského chromozómu v rakovinových bunkách sa označuje ako Ph-pozitivita, čo môže byť podmienkou pre použitie inhibítorov BCR-ABL: **asciminib**, **bosutinib**, **dasatinib**, **imatinib**, **nilotinib** a **ponatinib**.

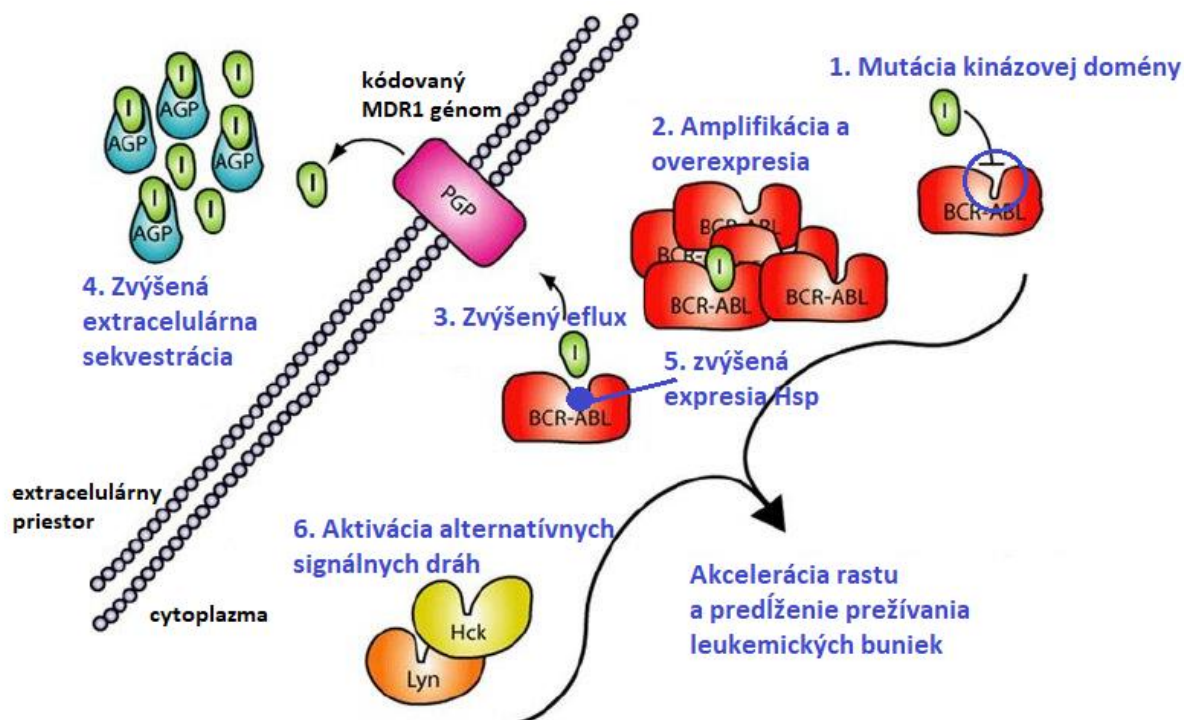
Prvou látkou a vôbec prvým TKI zavedeným do klinickej praxe bol **imatinib**. Imatinib je derivát 2-fenylaminopyrimidínu navrhnutý podľa štruktúry väzobného miesta ATP proteínkináz. Pôsobí kompetitívnou inhibíciou ATP väzobného miesta BCR-ABL, čím zabraňuje tyrozínkinázovej aktivite a následnej fosforylácii substrátov zapojených do signalizácie BCR-ABL. Imatinib sa viaže na kinázovú doménu ABL v jej neaktívnej konformácii, a preto ju uzamyká v neaktívnom stave. Imatinib inhibuje nielen ABL, ale aj PDGFR- α a β , receptor pre faktor kmeňových buniek (KIT) a ARG (gén príbuzný ABL) tyrozínkinázy. Imatinib bol pôvodne schválený na liečbu leukémie, potom na liečbu GIST a v súčasnosti je schválený celkovo na 6 indikácií. Nedávna štúdia ukázala, že pacienti s chronickou myeloidnou leukémiou liečení imatinibom, ktorí dosiahli kompletnú remisiu ochorenia, sa dožívajú rovnakého veku ako bežná populácia.

Dasatinib je duálny inhibítor, ktorý okrem tyrozínkinázy kódovanej fúznym génom abl-bcr inhibuje aj Src kinázy. Jeho mechanizmus účinku zahŕňa inhibíciu ďalších signálnych proteínov c-KIT, EPH, PGDF. Môže sa používať na liečbu CML, AML a testuje sa pri liečbe niektorých sarkómov. Podmienkou jeho použitia je Ph pozitivita.

Bosutinib inhibuje BCR-ABL kinázu, ako aj Src kinázu, ktorá je nadmerne exprimovaná v bunkách leukémie rezistentných na imatinib. Bol preto schválený na liečbu pacientov s leukémiou, ktorí prestali reagovať na existujúcu liečbu.

Nilotinib je indikovaný pre pacientov s CML, u ktorých sa vyvinula rezistencia na imatinib. Rezistencia na imatinib je komplexný jav. Existuje **primárna rezistencia** alebo refraktérnosť a **sekundárna rezistencia** (relaps), ktorá vzniká po predchádzajúcej liečebnej odpovedi. Mechanizmy rezistencie sú rôzne (obr. 29) a zahŕňajú mutácie v kinázovej doméne BCR-ABL (1), zvýšenú expresiu proteínu BCR-ABL po amplifikácii génu BCR-ABL (2), zvýšenú expresiu MDR1 a zvýšený export imatinibu z buniek (3), zvýšené koncentrácie AGP v plazme (4; AGP - α 1-kyslý glykoproteín, ktorý môže viazať imatinib

v extracelulárnom priestore), zvýšenú expresiu proteínov tepelného šoku stabilizujúcich BCR-ABL (5) a aktiváciu signálnych dráh nezávislých od BCR-ABL (6).



Obrázok 29: Mechanizmy vzniku sekundárnej rezistencie na imatinib.

Ponatinib so širokým spektrom účinku blokuje BCR-ABL kinázu a veľkú skupinu ďalších signálnych proteínov - RET, FLT-3, KIT, ako aj FGFR, PGDFR a VEGFR signalizáciu. Je indikovaný u pacientov s AML a CML, ktorí sú rezistentní na dasatinib a u ktorých nie je indikovaný imatinib.

Asciminib je prvý silný alosterický inhibítor tyrozínkinázy BCR-ABL. Ostatné inhibítory, ktoré sa používajú pri liečbe CML, sa viažu na kinázovú doménu, súťažia o väzobné miesto pre ATP a blokuju autofosforyláciu kinázy, čo je kľúčový mechanizmus abnormálnej aktivácie signálnych dráh. Rezistencia na liečbu TKI sa zvyčajne vyvíja v dôsledku mutácií v kinázovej doméne. Asciminib je indikovaný na liečbu dospelých pacientov s Ph+ CML v chronickej fáze.

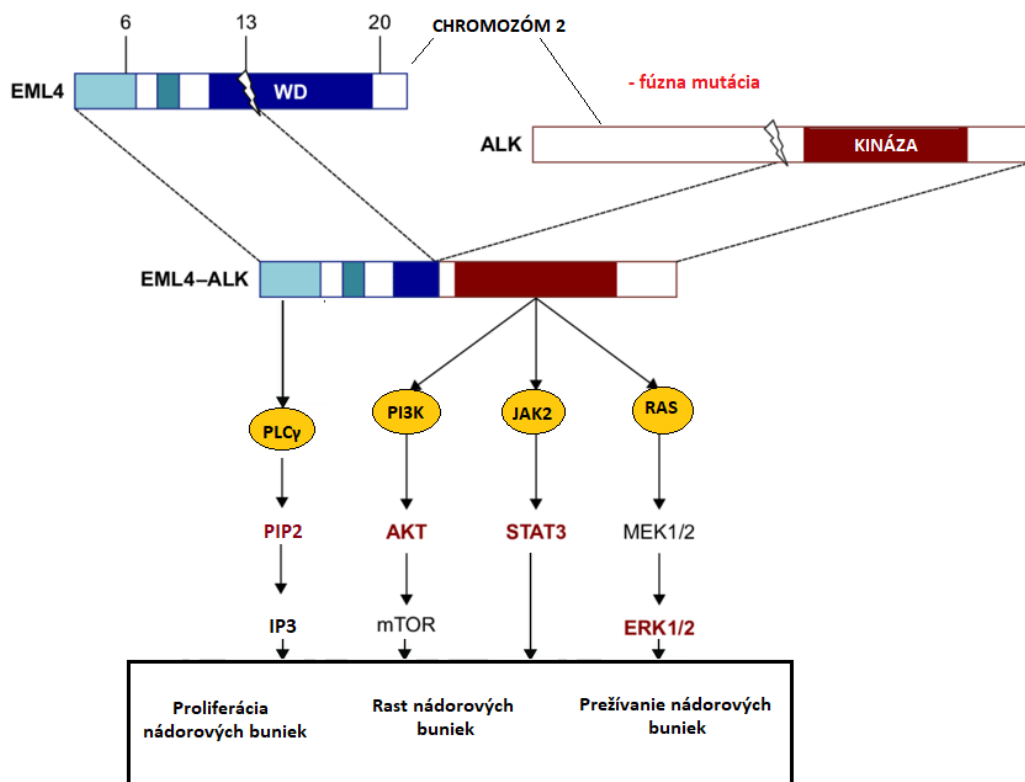
Z klinicky testovaných inhibítorov je tiež vhodné venovať pozornosť **bafetinibu**, duálnemu inhibítoru blokujúcemu BCR-ABL ako aj LYN kinázu ktorá je zapojená do BCR-ABL signalizácie. Liečivo má štatút „orphan drug“ na liečbu rezistentných leukémií, testuje sa aj pri nádoroch mozgu.

- **Anaplastická lymfómová kináza (ALK)**

Anaplastická lymfómová kináza (ALK) bola pôvodne identifikovaná v konstitutívne aktivovaných onkogénnych fúzných formách v anaplastických veľkobunkových lymfómoch, v difúzných veľkobunkových B-lymfómoch, systémovej histiocytóze, zápalových myofibroblastických nádoroch, skvamóznych karcinómoch pažeráka a nemalobunkových karcinómoch pľúc. Nedávno bola opísaná amplifikácia génomovej DNA a nadmerná expresia proteínu, ako aj aktivačné bodové mutácie ALK v neuroblastómoch. Okrem týchto nádorových ochorení, pri ktorých sa potvrdila príčinná úloha aberantnej aktivity ALK, existuje viac nepriamych súvislostí, ktoré poukazujú na to, že aj normálny receptor ALK v plnej dĺžke sa podieľa na vzniku malignít – napr. glioblastómu a karcinómu prsníka. Pri rakovine všetky translokácie zahŕňajúce ALK vytvárajú fúzne proteíny s konstitutívnou

tyrozínkinázovou aktivitou, ktorá vo väčšine prípadov vedie k aktivácii niekoľkých nadväzujúcich dráh, ktoré sú spoločné s inými tyrozínkinázami. Typickým príkladom je vysoko aktívny fúzny proteín EML4-ALK (obr. 30), prítomný približne v 3 - 5 % prípadov rakoviny pľúc.

Prítomnosť fúzneho génu/proteínu sa označuje ako ALK-pozitivita a jej preukázanie je predpokladom liečby inhibítormi kinázy ALK, medzi ktoré patria **alektinib**, **brigatinib**, **ceritinib**, **krizotinib** alebo **lorlatinib**.



Obrázok 30: Vznik konštitutívne aktívnej ALK kinázy a jej úloha v nádorových bunkách.

Krizotinib inhibuje kinázy ALK, MET, ROS1 a tým blokuje signálne dráhy do bunkového jadra. Jeho účinnosť a bezpečnosť bola preukázaná u pacientov s **ALK-pozitívnym nemalobunkovým karcinómom pľúc (NSCLC)** v klinických štúdiách fázy I-III. Prvou schválenou indikáciou bol lokálne pokročilý alebo metastatický typ nádoru, u ktorého sa potvrdila prítomnosť prestavby génu ALK, neskôr bol schválený na liečbu prvej línie u dospelých pacientov s pokročilým ALK-pozitívnym pozitívnym NSCLC. Medián prežívania v oboch prípadoch bol významne vyšší u pacientov liečených krizotinibom ako u tých, ktorých sa podávala klasická chemoterapia.

Alektinib, selektívny perorálny inhibítor ALK, je vysoko účinný proti nemutovanej aj mutovanej kináze ALK, vrátane mutácií spojených s rezistenciou na krizotinib. Alektinib je indikovaný v monoterapii u dospelých pacientov s lokálne pokročilým (štádium IIIB) alebo metastatickým (štádium IV) NSCLC, u ktorých došlo k progresii pri liečbe krizotinibom.

Ceritinib je selektívny inhibítor ALK 2. generácie. Inhibuje aj receptor IGF 1, inzulínový receptor a ROS1. Je veľmi účinný pri liečbe pacientov s nádormi rezistentnými na krizotinib, ktoré neobsahujú sekundárne mutácie ALK. Podáva sa perorálne. Ceritinib predstavuje účinnú a dobre tolerovanú liečbu pacientov s ALK-pozitívnym adenokarcinómom pľúc, ktorá dáva pacientom nádej na predĺženie života

aj po tom, ako sa pokročilý karcinóm pľúc vymkol kontrole, ktorá sa dosiahla pri predchádzajúcich spôsoboch liečby.

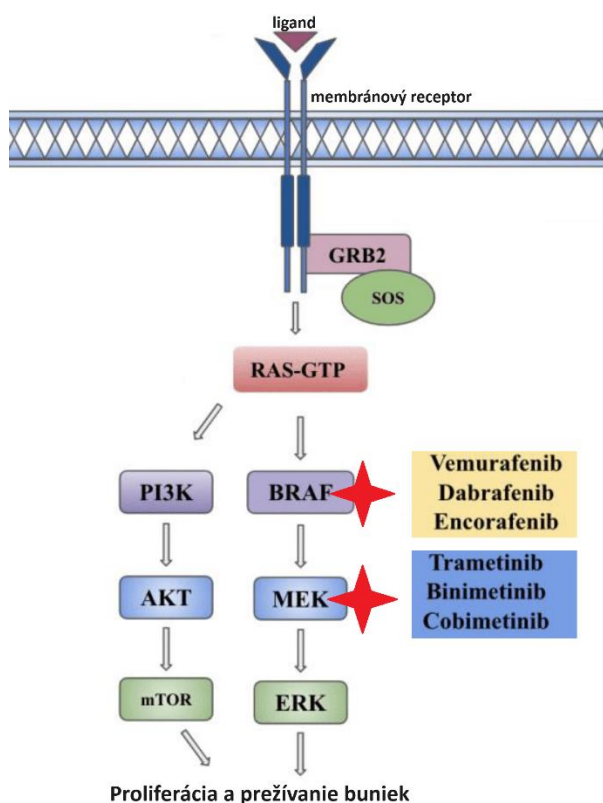
Brigatinib blokuje ALK, onkogén ROS1 a receptor IGF 1. ROS1 je bunkový receptorový gén, ktorý prijíma vonkajšie signály a odovzdáva ich bunke. Fúznou mutáciou sa vytvára konštitutívne aktívny proteín. Je indikovaný na liečbu dospelých pacientov s NSCLC a ALK pozitivitou, ktorí boli predtým liečení krizotinibom.

Ensartinib predstavuje inhibítor ALK novej generácie. Podľa predbežných výsledkov štúdie fázy III eXalt3 preukázal sľubnú účinnosť v prvej línii liečby pacientov s ALK-pozitívnym pokročilým NSCLC. Ensartinib tiež preukázal lepšiu účinnosť na mozgové metastázy ako krizotinib.

Lorlatinib je inhibítor ALK/ROS1, ktorý vykazuje aktivitu proti rezistentným mutáciám, ktoré sa vyvinuli po liečbe staršími inhibítormi ALK. Od roku 2018 ho FDA a od roku 2022 aj EMA schválili pre pacientov s ALK-pozitívnym NSCLC, ktorých ochorenie progredovalo po liečbe krizotinibom a aspoň jedným ďalším inhibítorom ALK, alebo pre pacientov, ktorých ochorenie progredovalo po liečbe prvej línie alektinibom alebo ceritinibom.

- **Enzymy, ktoré sú súčasťou kaskády mitogénom aktivovanej proteínkinázy (MAPK)**

Kaskády mitogénom aktivovaných proteínkináz (MAPK) koordinovane regulujú širokú škálu bunkových procesov, ako je proliferácia, diferenciácia, metabolizmus, motilita, prežívanie, apoptóza, a preto sú dôležité pre mnohé fyziologické procesy. U cicavcov existujú 3 hlavné skupiny MAPK: proteínkinázy regulované extracelulárnym signálom (**ERK1/2**), **p38 MAP kinázy** (izoformy α , β , γ , δ) a **c-Jun NH2-terminálne kinázy** (JNK1/2/3). Aberantná aktivácia ERK1/2 sa podieľa na vzniku jednej tretiny všetkých



ľudských nádorových ochorení. Väčšina onkogénnych aktivít, ktoré vedú ku konštitutívnej aktivácii signalizácie ERK1/2, sa vyskytuje pred aktiváciou ERK1/2, napr. nadmerná expresia receptorových tyrozínkináz, aktivačné mutácie receptorových tyrozínkináz, trvalá autokrinná alebo parakrinná produkcia aktivačných ligandov, ako aj mutácie Ras a mutácie B-Raf. Protoonkogén B-Raf (BRAF) kóduje cytoplazmatickú serín/treonín kinázu, ktorá zohráva kľúčovú úlohu pri regulácii prenosu signálu ERK1/2. Aktivačná mutácia v kodóne 600 exónu 15 (V600E) génu BRAF bola identifikovaná u viacerých nádorových ochorení. Aktivitu proteínu B-Raf možno blokať niektorými inhibítormi proteínkináz (napr. sorafenibom) a **dabrafenib**, **enkorafenib** alebo **vemurafenib** môžu byť účinné pri špecifickej mutácii V600E (tieto lieky nie sú účinné, ak gén nie je mutovaný).

Obrázok 31: ERK signálna dráha a miesta zásahu inhibítormi BRAF a MEK.

MEK prenáša signál BRAF aktivovaný mutáciou V600E alebo RAF. Jej špecifické inhibítory **binimetinib**, **kobimetinib**, **selumetinib**, **trametinib** môžu zabrániť prenosu signálu na ďalšiu molekulu (obr. 31).

Vemurafenib inhibuje aktivitu proteínu kódovaného mutovaným onkogénom BRAF, schválený v USA v roku 2011 a v Európe v roku 2012 na liečbu pokročilého melanómu, ktorý má prítomnú predmetnú mutáciu V600E.

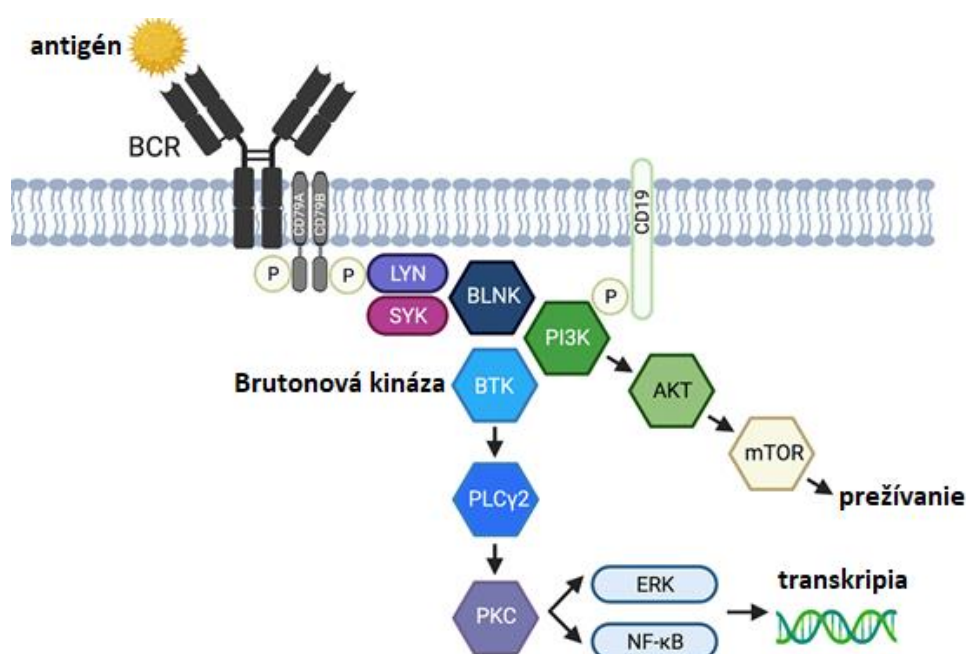
Dabrafenib je selektívny inhibítor mutovaných kináz BRAF. Podáva sa v rovnakej indikácii ako vemurafenib, tj. na liečbu pokročilých malígnych melanómov. Pretože mutácia BRAF V600E sa vyskytuje približne u 1 - 2 % pacientov s adenokarcinómom pľúc, dabrafenib bol testovaný v štúdií BR113928 v prvej línii liečby metastatického NSCLC s mutáciou BRAF V600E. Dabrafenib spolu s **trametinibom** (inhibítor nadmerne aktivovanej dráhy MEK1 a MEK2, ktorá je výsledkom onkogénnej mutácie génu BRAF) preukázal protinádorovú aktivitu a trvalú odpoveď u predtým neliečených pacientov. Dabrafenib sa testuje pri liečbe histiocytózy z Langerhansových buniek u detí.

Enkorafenib je vysoko selektívny ATP-kompetitívny inhibítor BRAF. Enkorafenib bol schválený v kombinácii s cetuximabom na liečbu metastatického kolorektálneho karcinómu s mutáciou V600 génu BRAF u pacientov po predchádzajúcej systémovej liečbe. Enkorafenib v kombinácii s MEK inhibítorom **binimetinibom** sa používa na liečbu pokročilého malígneho melanómu s mutovanou BRAF.

Ďalší z MEK inhibítorov, **kobimetinib** sa na liečbu rovnakého ochorenia používa s vemurafenibom.

Selumetinib je ATP-nekompetitívny MEK1/2 inhibítor, čím tlmí aktivitu celej signálnej kaskády, blokuje proliferáciu a prežívanie nádorových buniek, v ktorých je aktivovaná dráha RAF-MEK-ERK. V EÚ bol zatiaľ podmienene schválený len na liečbu symptomatických, neoperovateľných plexiformných neurofibrómov u pediatrických pacientov od 3 rokov s neurofibromatózou typu 1. Klinické skúšky zamerané na hodnotenie efektu v iných indikáciách (nádory vaječníkov, štítnej žľazy, malígny melanóm, nemalobunkový karcinóm pľúc) neboli úspešné.

- **Brutonova kináza (BTK)**



Obrázok 32: Brutonova kináza a jej úlohe v životnom cykle B buniek.

BTK je proteínová kináza, ktorá je u ľudí kódovaná génom Btk. Patrí ku **nereceptorovým kinázam**, ktoré sa podieľajú najmä na signalizácii B-buniek. Je súčasťou bunkovej signálnej kaskády receptora BCR (obr. 32). Kľúčovú úlohu má pri vyzrievaní B-lymfocytov z prekursorových buniek. Pokiaľ je BTK nefunkčná (pri mutácii génu Btk), nevznikajú zrelé B-lymfocyty a netvorí sa protilátky. V bunkách leukémií a lymfómov z B-lymfocytov je zvýšená aktivita signálnej dráhy BCR-BTK potrebná na prežitie nádorových buniek. Pri inhibícii BTK **akalabrutinibom**, **ibrutinibom** alebo **pirtobrutinibom** nádorové bunky hynú.

Ibrutinib bol schválený na klinické použitie pred viac ako 10 rokmi. Jeho účinok na BTK je ireverzibilný, pretože sa kovalentne viaže na cysteín blízko miesta pre väzbu ATP. Liečivo sa úspešne používa predovšetkým pri liečbe chronickej lymfocytárnej leukémie, CLL ako prvá voľba v monoterapii alebo v kombinácii (s rituximabom, obinutuzumabom alebo venetoklaxom) a tiež po zlyhaní predchádzajúcej liečby, kedy sa opäť môže použiť ako monoterapia alebo v kombinácii (rituximab alebo bendamúsín). Druhou schválenou indikáciou je zriedkavý lymfóm z plášťovej zóny. Okrem onkologických indikácií sa osvedčil na potlačenie reakcie graft versus host a to ako u dospelých, tak aj detí a adolescentov od 12 rokov.

Ibrutinib je v indikácii CLL vysokoúčinným liečivom. Napriek tomu ho niektorí pacienti nemôžu užívať pre kontraindikácie, najmä kardiovaskulárne. U mnohých úspešne liečených pacientov sa môžu počas liečby objaviť pridružené ochorenia, ktoré vedú k jej prerušeniu alebo až ukončeniu. Typická je fibrilácia predsiení. Hľadajú sa teda molekuly, ktoré by mohli mať nižší výskyt nežiaducich účinkov i menej kontraindikácií pri zachovaní protinádorového účinku. Takým sa javia byť inhibítory BTK 2. generácie **akalabrutinib** a **pirtobrutinib**.

Efektivitu a lepšiu znášanlivosť **akalabrutinibu** v porovnaní ibrutinibom dokumentujú viaceré klinické štúdie fázy III, ktoré demonštrovali u nepredliečených pacientov s CLL predĺženie prežívania bez progresie ochorenia pri liečbe akalabrutinibom oproti chemoterapii, ako aj u pacientov s relabujúcou alebo refraktérnou CLL.

Pirtobrutinib je prvý reverzibilne účinkujúci inhibítor BTK v EÚ schválený na použitie koncom roka 2023. Zatiaľ je určený ako rezervné liečivo pre pacientov s recidívou lymfómu z plášťovej zóny po predchádzajúcej liečbe inhibítorom BTK.

- **Janus kinázy (JAK)**

Janus kinázy sprostredkovávajú signalizáciu cytokínov a niektorých hormónov. Ovplyvňujú predovšetkým rast a funkciu leukocytov. Poslom ich aktivity je STAT proteín (signal transducer and activator of transcription pathway). Dysregulácia JAK/STAT je kauzálne spojená s rozvojom najmä malígnych a autoimunitných ochorení.

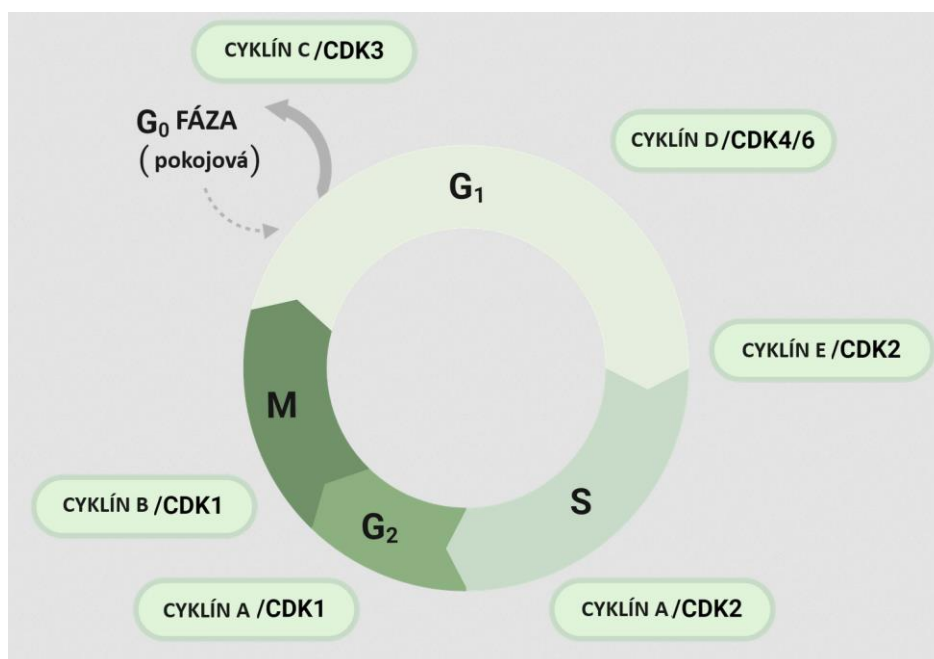
Schválenie **ruxolitinibu**, prvého perorálneho selektívneho inhibítora Janusových kináz, JAK1 a JAK2, znamenalo obrovský posun v liečbe **myelofibrózy**. Ide o myeloproliferatívne ochorenie, ktoré primárne charakterizuje fibróza kostnej drene, cytopénie, extramedulárna hematopoéza a dysregulácia JAK/STAT. Jeho klinická efektivita sa hodnotila v dvoch klinických štúdiách COMFORT – I (v porovnaní s placebom) alebo oproti najlepšie dostupnej liečbe (COMFORT – II). V oboch klinických štúdiách ruxolitinib zmiernil záťaž pacienta príznakmi spojenými s myelofibrózou a tým zlepšil kvalitu života. Päťročné analýzy oboch štúdií potvrdili, že zlepšenia dosiahnuté na začiatku štúdie sa udržali aj v dlhodobej liečbe.

Fedratinib je nový selektívny JAK2 inhibítor. V EÚ bol schválený na liečbu novodiagnostikovanej aj predtým liečenej myelofibrózy. Regulačné rozhodnutie bolo založené na výsledkoch štúdie 3. fázy JAKARTA a štúdie 2. fázy JAKARTA2.

3.4.2. Inhibítory proteínov regulujúcich bunkové delenie

3.4.2.1. Inhibítory cyklín-dependentných kináz (CDK)

V deliacich sa bunkách je bunkový cyklus riadený proteínmi cyklínmi, ktorých koncentrácia v bunke sa v rôznych fázach cyklu mení. Cyklíny aktivujú cyklín dependentné kinázy (CKD), ktoré potom aktivujú ďalšie proteíny. Existuje niekoľko typov CKD a podobne aj cyklínov (obr. 33). Z deviatich známych CKDs sa päť podieľa na regulácii bunkového cyklu. Mimoriadne dôležité sú CKD2, CKD4 a CKD6. Kináza CKD2 je aktivovaná cyklínom E, ktorý bunka syntetizuje na konci fázy G₁. Aktivácia iniciuje fázu S, keď sa spolu s genetickým materiálom syntetizuje cyklín A. Ten potom vytvorí komplex s CKD2 zodpovedný za priebeh fázy G₂. Ďalšie CKDs sa podieľajú na regulácii ďalších fáz bunkového cyklu.



Obrázok 33: Úloha jednotlivých cyklínov v rámci bunkového cyklu.

Prvými vyvinutými inhibítormi CDK boli **alvociklib** a **seliciklib**, oba perorálne biologicky dostupné pan-CDK inhibítory. Alvociklib, inhibuje CDK 1, 2, 4, 6, 7 a 9, seliciklib CDK 1, 2, 5, 7 a 9. Prvé štúdie preukázali ich aktivitu na hematologických bunkových líniiach, ale nedostatočnú klinickú účinnosť pri chronickej lymfocytárnej leukémii. Okrem toho bolo v štúdiách fázy II opísané vysoké riziko toxicity, najmä únava, hnačka a myelosupresia, poruchy funkcie pečene a hypokaliémia. Príbuzný flavonoid **voruciklib** je klinicky skúšaný na liečbu pacientov s relabovanou alebo refraktérnou AML alebo B-bunkovými malignitami. Voruciklib je silnejší inhibítor CDK9 ako iných CKD izoforiem, čo vedie k inhibícii génu MCL-1. Tento gén kóduje proteín Mcl-1 (myeloid cell leukemia), ktorý indukuje diferenciáciu leukemických buniek. Proteín kódovaný týmto génom patrí do rodiny Bcl-2, skupiny anti-apoptotických proteínov. Predpokladá sa, že nadexpresia Mcl-1, ktorá je dôsledkom liečby BCL-2 inhibítormi (v EÚ registrovaný len **venetoklax**) vedie ku zníženiu terapeutickej odpovede. Inhibítor CDK9 voruciklib samotný a v kombinácii s inhibítorom BCL-2 venetoklaxom preukázal rýchlu

a synergickú signifikantnú protileukemickú aktivitu. Očakáva sa schválenie ich použitia v skúmanej indikácii. **Venetoklax**, BCL-2 inhibítor, je zatiaľ schválený na liečbu CLL v kombinácii s obinutuzumabom (anti-CD20) ako liečba prvej línie alebo v kombinácii s rituximabom ako liečba druhej voľby a na liečbu AML v kombinácii s klasickými cytostatikami.

Na použitie v klinickej praxi boli schválené tri molekuly reprezentujúce druhú generáciu inhibítorov CKDs - **abemaciklib**, **palbociklib** a **ribociklib**. Všetky tri sú špecificky zamerané na CKD4 a CKD6.

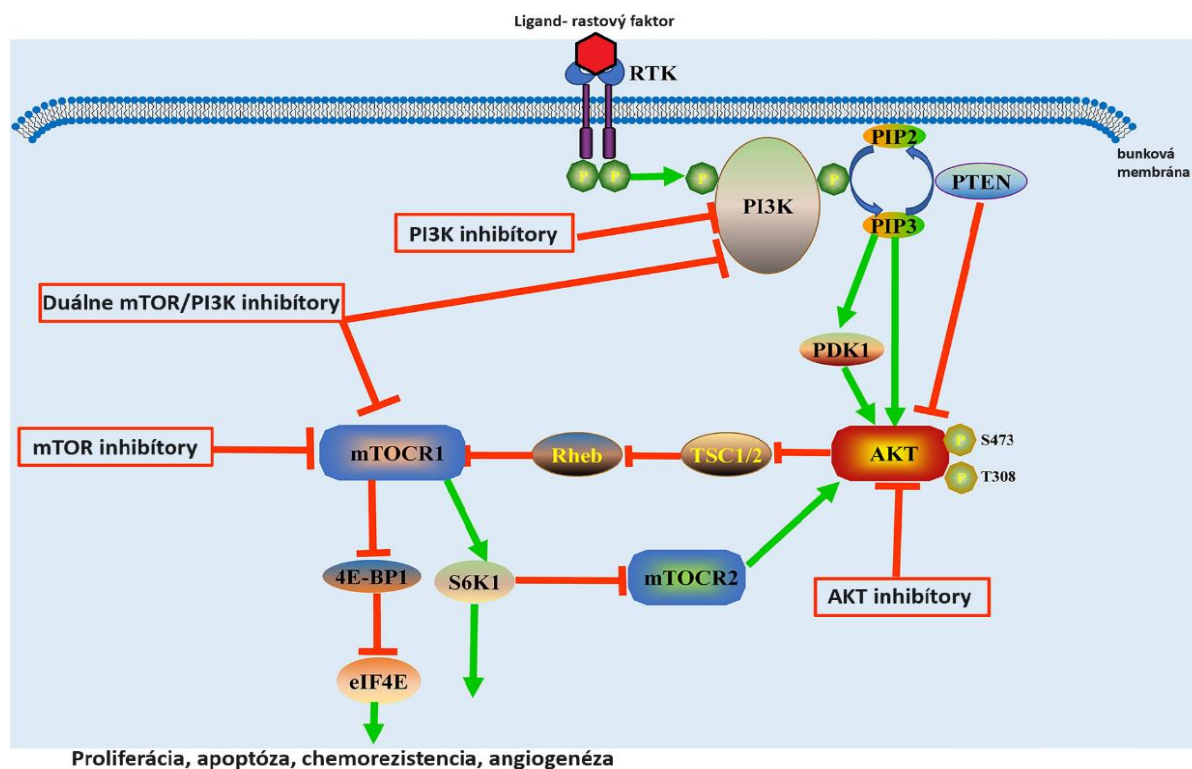
Palbociklib bol najviac skúmaný v klinických štúdiách a ako prvý získal zrýchlené schválenie FDA na použitie v kombinácii s endokrinnou liečbou na liečbu pokročilého ER+, HER2-negatívneho karcinómu prsníka u postmenopauzálnych žien. Tri štúdie fázy I preukázali, že palbociklib je dobre tolerovaný, v jednej štúdii sa demonštrovala aj jeho účinnosť ako samostatnej látky. Najvýznamnejšie boli štúdie PALOMA, ktoré hodnotili palbociklib a letrozol ako úvodnú a sekundárnu liečbu pokročilých ER+ a HER2- karcinómov prsníka.

Abemaciklib bol skúmaný v indikácii rakoviny prsníka a výsledky naznačili klinickú aktivitu v kombinácii s fulvestrantom aj v monoterapii.

Ribociklib a endokrinná terapia predstavujú liečbu **prvej línie** u postmenopauzálnych pacientiek s pokročilým ER+ a HER2- karcinómom prsníka. V klinickej štúdii fázy Ib/II sa testoval ribociklib v kombinácii s alpelisibom, selektívnym perorálnym inhibítorom dráhy PI3K-AKT-mTOR, a preukázaný synergický účinok medzi inhibítormi CDK 4/6 a PI3K viedol ku klinickému schváleniu tejto kombinácie pri karcinóme prsníka.

3.4.2.2. Inhibítory ďalších enzýmov regulujúcich bunkový cyklus

- PI3K-AKT-mTOR



Obrázok 34: Organizácia kaskády PI3K-AKT-mTOR a súčasné možnosti jej ovplyvnenia.

Fosfatidylinozitol-4,5-difosfát-3-kinázy, PI3K, sú kľúčovou zložkou bunkovej signalizácie (obr.34). PI3K sú často mutované, čo vedie k ich zvýšenej aktivite. PI3K sú rozdelené do troch skupín na základe ich štruktúrnej charakteristiky a substrátovej špecificity. PI3K triedy I syntetizujú 3-fosfoinozítidové lipidy, ktoré priamo aktivujú signálne transdukčné dráhy a sú často aktivované v malígnych nádoroch. Mutovaná hyperaktívna izoforma triedy I sa nachádza v B-lymfocytoch na hematologických malignitách - leukémii a lymfómoch. Bunkové procesy, ako sú rast, migrácia buniek, funkcia primárnych rias, metabolizmus glukózy, prežívanie buniek a angiogenéza, sú modulované PI3Ks triedy II a III. Regulátorom bunkového cyklu je **kináza mTOR**. Ovplyvňuje produkciu cyklínu D1, a tým aj aktivitu na ňom závislých kináz CDK4 a CDK6. Jej úloha v regulácii bunkového delenia je však širšia, pretože okrem produkcie cyklínu D1 riadi aj prísun živín do buniek a kontroluje produkciu podjednotiek HIF-1 α a HIF-1 β vyvolanú nedostatkom kyslíka. Kinázu mTOR (the mammalian or mechanistic target of rapamycin) tvoria dva odlišné typy multiproteínových komplexov označovaných ako komplexy mTOR 1 a 2. Vzhľadom na množstvo onkogénnych dráh a onkogénov alebo nádorových supresorov spojených so signalizáciou mTOR sa odhaduje, že funkcia mTORC1 je hyperaktivovaná až v 70 % všetkých ľudských nádorov.

Medzi neselektívne inhibítory PI3Ks patria **buparlisib, kopanlisib, pilaralisib, sonolisib, piktilisib** a ďalšie. Doterajšie vykonané štúdie sa nepovažujú za dostatočné na potvrdenie klinického použitia. Na zhodnotenie ich účinnosti pri solídnych nádoroch sú potrebné ďalšie klinické skúšania. Široká aktivita inhibítorov pan-PI3K môže zvýšiť riziko nežiaducich účinkov a toxicity.

Selektívnejší inhibítor PI3Kd **idelalisib** je schválený FDA aj EMA na liečbu chronickej lymfocytárnej leukémie, recidivujúceho folikulárneho B-bunkového non-Hodgkinovho lymfómu a recidivujúceho lymfómu z malých lymfocytov. V roku 2018 na základe výsledkov štúdií DUO a DYNAMO FDA schválila aj **duvelisib** pre dospelých pacientov s relabujúcou alebo refraktérnou CLL alebo malým lymfocytovým lymfómom po viac ako dvoch predchádzajúcich terapiách. **Alpelisib** je jediný z reprezentantov tejto skupiny, ktorý je povolený aj v EÚ. EMA ho schválila na liečbu pokročilých alebo metastatických ER+/HER2- karcinómov prsníka s mutáciou génu PIK3CA v kombinácii s fulvestrantom.

V roku 2021 FDA schválila **kopanlisib** na liečbu dospelých pacientov s recidívou FL, a **umbralisib** na liečbu lymfómu marginálnej zóny a FL.

Inhibítory kinázy mTOR inhibujú delenie rakovinových buniek a majú antiangiogénne vlastnosti. Zvyšujú účinok iných liekov a rádioterapie a chránia zdravé kmeňové bunky počas rádioterapie. Ich nevýhodou je kardiotoxicita.

Prvým liekom z tejto skupiny bolo makrolidové antibiotikum rapamycín, neskôr premenované na **sirolimus**. Hoci sa úspešne testoval v protinádorovej liečbe, používa sa najmä pri transplantáciách ako imunosupresívum. V terapii rakoviny sa častejšie používajú deriváty rapamycínu: **everolimus**, schválený v roku 2011 na liečbu rakoviny pankreasu, a **temsirolimus**, ktorý už bol schválený v roku 2007 na liečbu pokročilého karcinómu obličiek.

Temsirolimus je selektívny inhibítor mTOR, ktorý sa v rámci svojho mechanizmu účinku viaže na intracelulárny proteín FKBP-12. Vzniknutý proteínový/temsirolimový komplex inhibuje mTOR, t. j. inhibuje bunkové delenie, narušuje aj transláciu regulačných proteínov bunkového cyklu a má aj antiangiogénne účinky.

Temsirolimus je indikovaný na liečbu prvej voľby u pacientov s pokročilým karcinómom z obličkových buniek (RCC), ktorí majú aspoň tri zo šiestich prognosticky rizikových faktorov a na liečbu dospelých

pacientov s relabujúcim a/alebo refraktérnym lymfómom z plášťových buniek. Temsirolimus sa podáva intravenózne, metabolizuje sa prostredníctvom izoenzýmu CYP3A4 na hlavný metabolit - sirolimus. Inhibuje viaceré enzýmy cytochrómu P450. Temsirolimus aj sirolimus sú substrátmi glykoproteínu P.

Everolimus je tiež selektívny inhibítor mTOR, ktorý sa viaže na intracelulárny proteín FKBP-12 a vytvára komplex, ktorý inhibuje aktivitu mTOR-1. In vitro, everolimus znižuje hladiny VEGF, ktoré sa podieľajú na angiogenéze v rakovinových bunkách. Taktiež je významným inhibítorom rastu a proliferácie nádorových buniek, endotelových buniek, fibroblastov, buniek hladkého svalstva ciev a znižuje glykolýzu v solídnych nádoroch. EMA schválila everolimus na liečbu progresívneho karcinómu prsníka ER+, HER2/neu- (v kombinácii s exemestanom, u postmenopauzálnych žien po recidíve alebo progresii po nesteroidnom inhibítore aromatázy), na liečbu neresekovateľných/metastázujúcich, dobre alebo stredne diferencovaných neuroendokrinných nádorov pankreatického pôvodu, na liečbu neresekovateľných/metastázujúcich dobre diferencovaných nefunkčných neuroendokrinných nádorov GIT alebo pľúcneho pôvodu a na liečbu pacientov s pokročilým karcinómom obličiek, ktorých ochorenie progredovalo pri liečbe alebo po liečbe cielenej na VEGF.

Duálne inhibítory PI3K/mTOR interagujú s väzobným miestom pre ATP na PI3K aj mTOR, čím znižujú kinázovú aktivitu oboch enzýmov a ovplyvňujú aktivity dráhy účinnejšie ako samotné inhibítory kinázy mTOR. Duálne inhibítory PI3K/mTOR daktolisib, apitolisib, gedatolisib, bimiralisib, paxalisib a voxalisib sa ukázali ako sľubné liečivá zatiaľ v počiatočnom štádiu skúšania.

ATP-kompetitívne inhibítory AKT (ipatasertib, uprosertib a **kapivasertib**) zatiaľ nie sú schválené na použitie v EÚ, ale klinické skúšky fázy III viacerých z nich sa hodnotia alebo prebiehajú: ipatasertib plus abiraterón a prednizolón bol testovaný pri metastatickom kastrochne rezistentnom karcinóme prostaty, avšak efekt nebol hodnotený pozitívne, kapivasertib pri lokálne pokročilom alebo metastatickom trojito negatívnom karcinóme prsníka a na základe výsledkom štúdie bol v 2023 schválený FDA na použitie v tejto indikácii.

- **Plk kinázy**

Plk kinázy (Polo-like kinázy) sú serínové/treonínové kinázy, ktoré nepriamo regulujú prechod z G2 fázy bunkového cyklu do mitotickej fázy a jej priebeh. Inhibítorom Plk s aktivitou voči iným kinázam, ako sú receptor PDGF (PDGFR), Abl, Flt-1, CDK1, Plk2 a Src, je rigosertib, ktorý bol testovaný v liečbe rakoviny pankreasu (v kombinácii s gemcitabínom), ale výsledky nepotvrdili očakávaný účinok, testuje sa v rámci liečby CML.

- **Aurora kináza A (AURKA)**

Ďalšou kinázou, ktorá reguluje delenie buniek, je serínová/treonínová Aurora kináza A (AURKA), ktorá riadi oddeľovanie centrozómov počas delenia buniek. Inhibítorom AURKA je **alisertib**. FDA udelila alisertibu označenie „orphan drug“ na liečbu pacientov s SCLC v rozsiahlom štádiu.

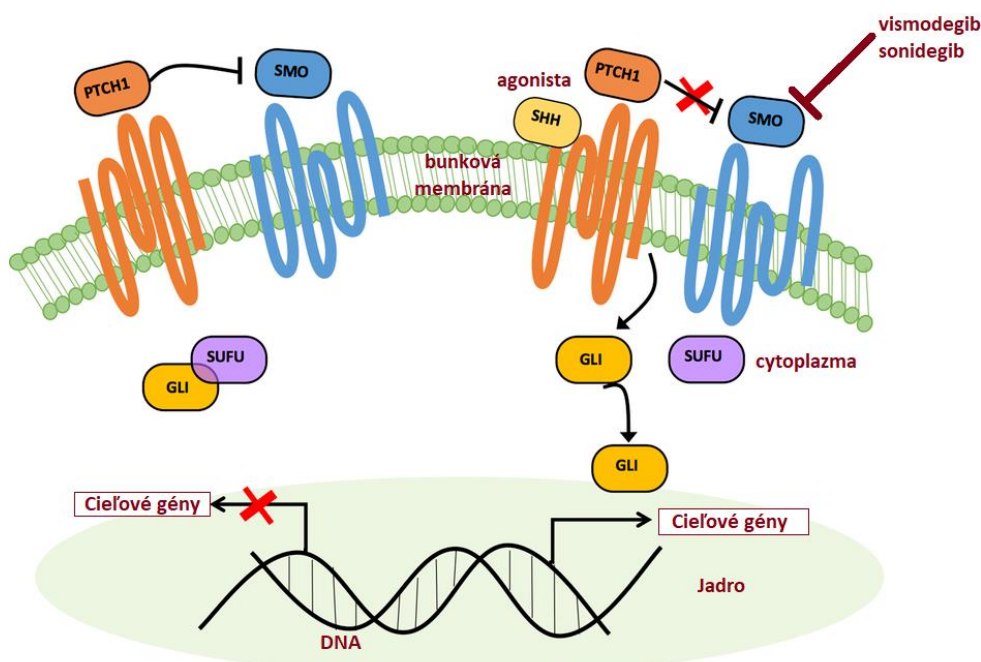
3.4.2.3. Inhibítory farnezyltransferázy

Dôležitú úlohu pri regulácii delenia buniek zohrávajú tri protoonkogény ras. Ich transkripčné produkty, **ras proteíny**, sú malé enzýmy, ktoré hydrolyzujú GTP. Fungujú ako prepínače medzi aktívnym a neaktívnym stavom regulačných proteínov. Mutácie v génoch ras vytvárajú onkogény, ktorých transkriptom je proteín, ktorý už nemôže GTP nemôže hydrolyzovať. Signalizačná kaskáda tak zostáva trvalo zapnutá. Aktivácia ras proteínov však prebieha odlišne, dochádza k nej pripojením nenasýteného alifatického reťazca v reakcii, ktorú katalyzuje enzým **farnezyltransferáza**. Jej inhibítormi sú **tipifarnib**

a lonafarnib. Hoci boli skúšané vo viacerých onkologických indikáciách a výsledky hodnotené ako pozitívne, na klinické použitie schválené nie sú. V EÚ je schválený lonafarnib iba na liečbu progerického syndrómu (Hutchinson-Gilfordov syndróm).

3.4.2.4. Inhibítory hedgehog signálnej kaskády

Lipoproteíny kódované Hedgehog (Hh) génmi sú za fyziologických okolností zodpovedné za diferenciáciu tkanív v **rastúcom embryu stavovcov** a bezstavovcov. Pôsobia tak, že sa viažu na receptor spojený s G-proteínom nazývaný **Patched** (Ptch), ktorý blokuje iný transmembránový proteín nazývaný **Smoothed** (Smo). Naviazaním agonistu na Ptch sa Smo odblokuje a môže iniciovať biochemické reakcie signálnej dráhy Hedgehog v bunke (obr. 34). Signály prenášané do bunkového jadra potom určujú, ktoré gény majú sa majú transkribovať, a tak riadiť vývoj embrya. Signalizácia Hh má však veľký význam aj v dospelom organizme, kde riadi proliferáciu kmeňových buniek v rôznych tkanivách. Môže ísť o normálne procesy v tele, ako je aktivácia vlasových korienkov, ale aj o transformáciu kmeňových buniek na nádorové bunky. Mutácie vedúce k strate funkčnosti Ptch alebo k trvalej aktivácii Smo sa môžu podieľať na vzniku rôznych nádorov, najmä bazaliómu.



Obrázok 35:

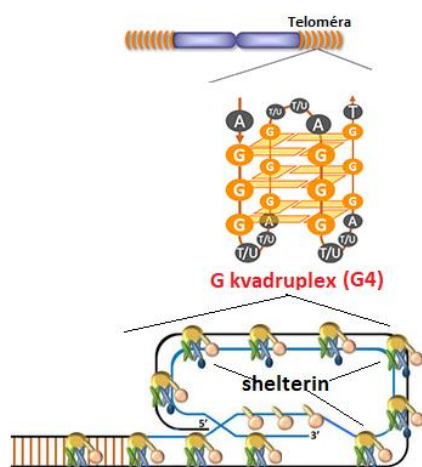
Hedgehog
signálna dráha
a účinok Smo
blokátorov.

Inhibítormi Hedgehog signálnej kaskády sú **vismodegib**, **sonidegib**, **glasdegib**, **taladegib** a **saridegib**. Svoj účinok realizujú blokovaním funkcie Smo proteínu. Prvým schváleným liekom v tejto skupine bol **vismodegib**, ktorý sa v USA a EÚ používa na liečbu metastázujúceho alebo recidivujúceho bazaliómu, ktorý nemožno chirurgicky odstrániť. Vzhľadom na svoj osobitný mechanizmus účinku vismodegib bohužiaľ pôsobil embryoletálne a teratogénne na modeli gravidných potkanov. Preto je použitie vismodegibu počas tehotenstva absolútne kontraindikované.

Sonidegib, ďalší z inhibítorov Smo proteínu, bol schválený na liečbu bazaliómu s podobnými parametrami ako v prípade vismodegibu.

Najnovšou molekulou z tejto skupiny je **glasdegib**. Liečivo v kombinácii s nízkou dávkou cytarabínu je v EU aj v USA schválené na liečbu novodiagnostikovanej AML u dospelých vo veku ≥ 75 rokov, ktorí nie sú kandidátmi na štandardnú indukčnú chemoterapiu. Viacero nových inhibítorov (saridegib a taladegib) sa aktívne klinicky skúša.

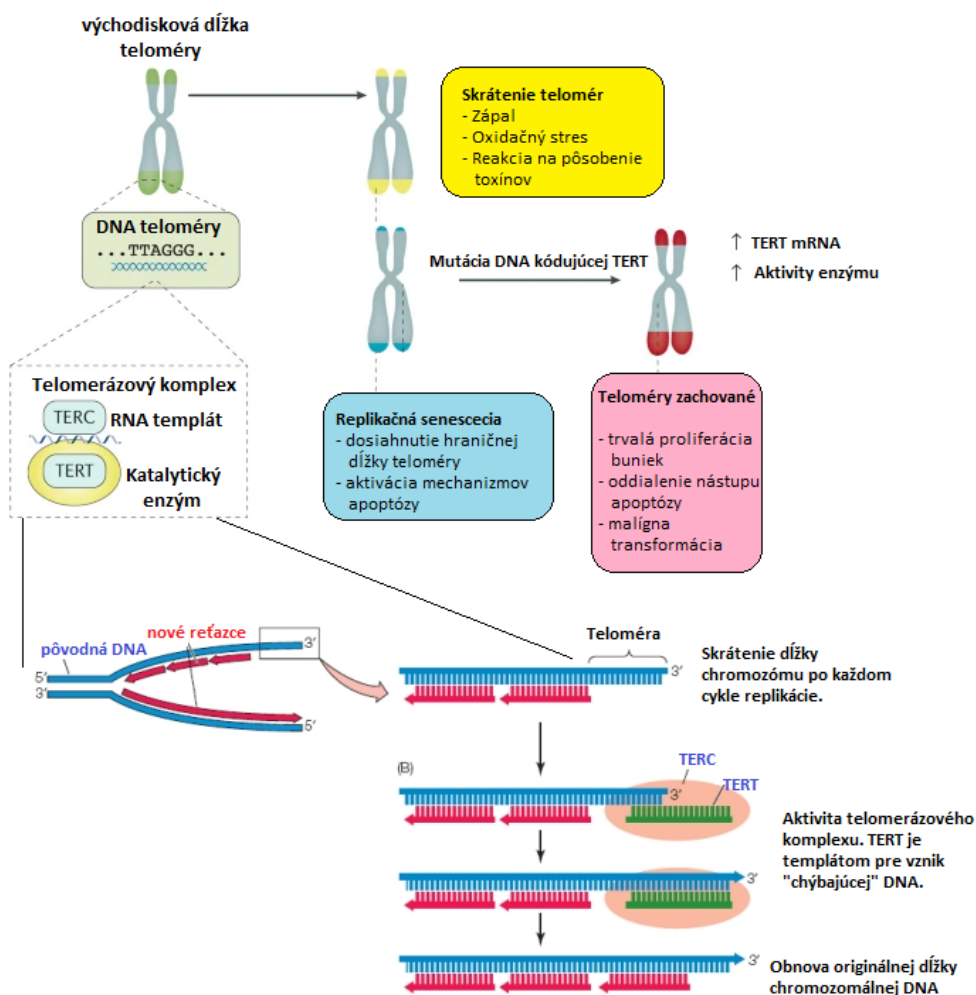
3.4.2.5. Inhibítory telomerázy



Postupné skracovanie **telomér** - špecifických štruktúr na koncoch chromozómov, ku ktorému dochádza počas delenia buniek - zohráva dôležitú úlohu pri regulácii dĺžky života normálnych diferencovaných buniek. Majú špecifickú štruktúru, sú poskladané do tzv. G-kvadruplexov stabilizovaných proteínom shelterinom (obr. 36).

V embryonálnych bunkách, ale aj v „nesmrteľných“ rakovinových bunkách sa strata dĺžky telomér počas delenia buniek kompenzuje opätovným pripájaním nukleotidov, ktoré katalyzuje enzým **telomeráza** (obr. 37).

Obrázok 36: Štruktúra telomér.



Obrázok 37: Fyziologická úloha telomerázy a prirodzené skracovanie telomér.

Telomeráza je ribonukleoproteínový komplex, ktorý obsahuje katalytický enzým a RNA. RNA je predlohou **pre syntézu telomerických nukleotidových sekvencií**. V normálnych bunkách dospelého tkaniva telomeráza už nie je aktívna, ale jej aktivita bola preukázaná až v 86 % nádorových buniek.

Miera tejto aktivácie pri niektorých malignitách koreluje s agresivitou malignity – čo bolo zistené predovšetkým pri nádoroch pľúc, prsníka, čreva a melanómov. Podmienkou plnohodnotnej aktivácie telomeráz je rozvláknenie G-kvadruplexu a obnaženie väzbového miesta pre enzým. Inhibítory telomerázy teda môžu pôsobiť priamo na enzým alebo stabilizujú G-kvadruplexy.

Najperspektívnejšími (najďalej v rámci klinického testovania) liečivami zo skupiny inhibítorov telomerázy sa javí byť **imetelstat**. Je to oligonukleotidový analóg s priamym inhibičným efektom na enzým, ktorý bol schválený na lekárske použitie v USA iba v júni 2024, konkrétne na liečbu MDS s ťažkou anémiou. Schválenie je založené na výsledkoch štúdie fázy III IMerge, ktorej cieľom bolo posúdenie prínosu liečiva na nevyhnutnú frekvenciu podávania transfúzie pacientov s MDS. Nejde zatiaľ teda o schválenie liečiva v onkologickej indikácii, avšak početné klinické štúdie prebiehajú.

Za zmienku ešte stojí **kvarfloxín**, fluorovaný chinolón schopný stabilizovať G-kvadruplexy, ktorý bol úspešne testovaný v rámci fázy II u neuroendokrinných tumorov a malígnych lymfómoch. Z dôvodu jeho vysokej väzby na albumín neboli iniciované klinické skúšky fázy III.

3.4.2.6. Induktory apoptózy

Kľúčovými efektormi apoptózy sú enzýmy kaspázy. Signály spúšťajúce apoptózu prichádzajú:

- z intracelulárnych senzorov, ktoré detegujú vnútorný stav bunky;
- vonkajšou cestou, kde ligand aktivuje receptor smrti, napr. prostredníctvom ligandov TNF a TRAIL, ktoré sa viažu na príslušné receptory.

Apoptosis-inducing ligand 2 (Apo2L)/tumor necrosis factor-related apoptosis inducing ligand (TRAIL) patrí do rodiny cytokínov, ktoré selektívne indukujú apoptózu v nádorových bunkách. **Apo2L/TRAIL** sa viažu špecificky na 4 rôzne povrchové receptory, z nich iba dva sú schopné prenášať apoptotický signál: **TRAIL-R1** a **TRAIL-R2**. Aktivácia týchto receptorov vedie prostredníctvom adaptorového proteínu FADD (Fas associated death domain) k aktivácii kaspáz 8 a 10 a apoptóze (obr. 38). **Stimulácia tejto dráhy** môže zvyšovať protinádorovú účinnosť chemoterapie a cielenej liečby. Hoci výskum v tejto oblasti sa uskutočňuje už 20 rokov a do klinického testovania aj do fázy III sa dostalo viacero liečiv (TRAIL-R1 mAb mapatumumab, TRAIL-R2 mAb konatumumab, lexatumumab, tigatuzumab, drozitumab, TRAIL-R1/2 agonista dulanermin), ich použitie v klinickej praxi nie je schválené.

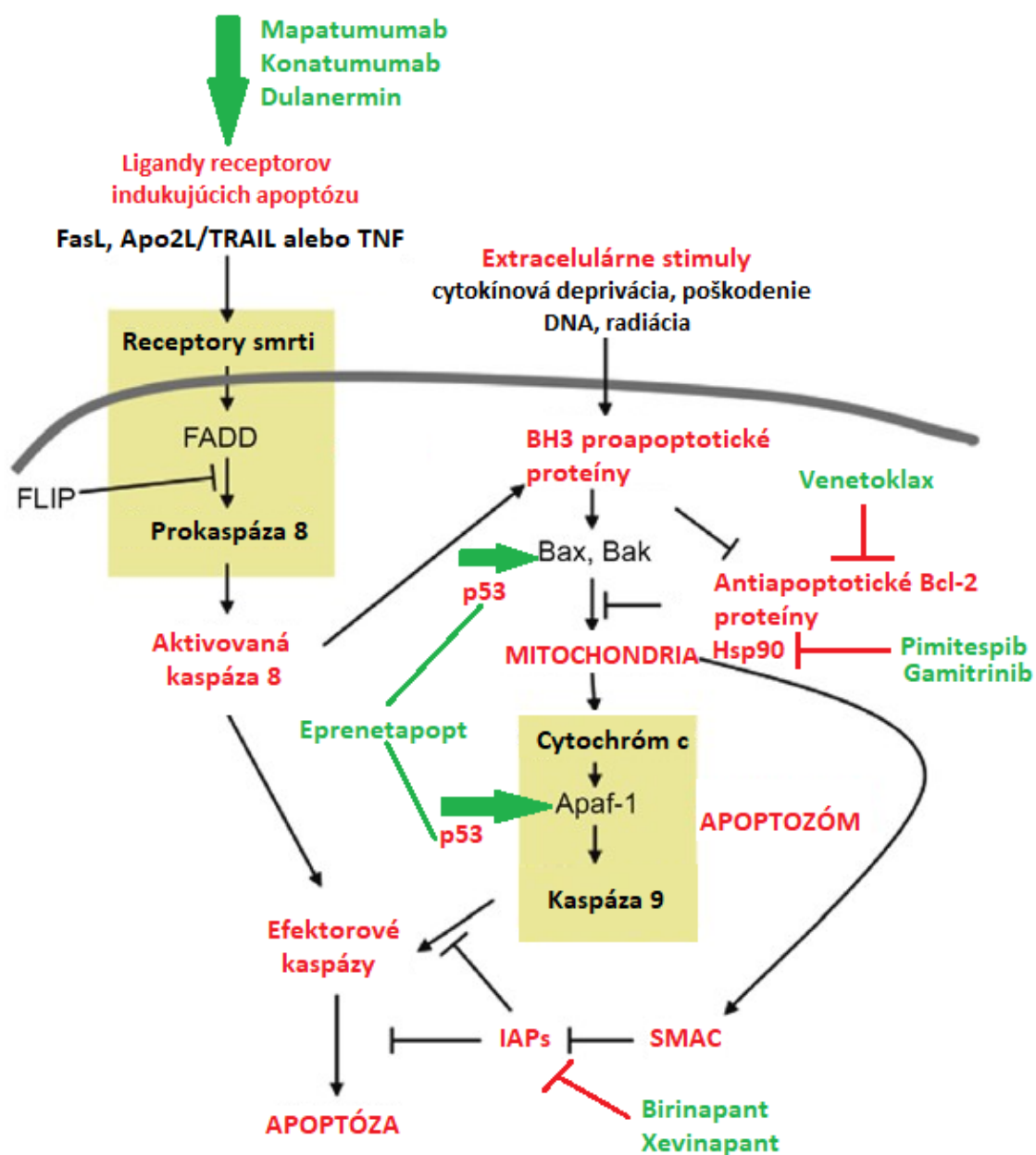
Aktivácia kaspáz 8 a 10 sa môže uskutočniť aj prostredníctvom signálu z mitochondrií, ktorým je proteín **SMAC**. Táto molekula zároveň účinkuje ako antagonist viacerých inhibítorov apoptotických proteínov (IAP). Protinádorový efekt je možné dosiahnuť napodobením efektu SMAC (SMAC-mimetiká, tiež IAP-inhibítory). **Birinapant** bol prvým liečivom, ktoré dosiahlo fázu II klinických skúšok, prvou indikáciou, v ktorej bol testovaný bola AML a MDS. **Xevinapant** získal od FDA označenie prelomovej liečby na základe výsledkov štúdie fázy II, v rámci ktorej sa po podaní liečiva významne zlepšilo celkové prežívanie pacientov s lokálne pokročilým skvamocelulárnym karcinómom hlavy a krku.

Nádorové bunky unikajú apoptóze dvoma mechanizmami:

- nadprodukciou antiapoptotických proteínov;
- zníženou tvorbou molekúl vyvolávajúcich apoptózu (napr. p53).

Typickým príkladom **nadprodukcie antiapoptotických proteínov** je mutácia génu BCL-2. Bcl-2 je skupina štrukturálne príbuzných proteínov, ktoré sa podieľajú na regulácii apoptózy, niektoré ako inhibítory a iné ako aktivátory tohto procesu. Bcl-2, prvý objavený člen, je antagonistom apoptózy. Pôvodne sa objavil v podobe onkogénu umiestneného na translokácii t(14, 18) charakteristickej pre FL

a krátko nato sa ukázalo, že predlžuje životnosť B lymfocytov, v ktorých bol exprimovaný. Pri uvedenej mutácii dochádza k signifikantnej nadexpresii Bcl-2. Inhibítorom proteínu je **venetoklax** (pozri aj kapitolu 3.4.2.1.), ktorý bol schválený na použitie v USA a EÚ.



Obrázok 38: Mechanizmy apoptózy a induktory apoptózy ako protinádorové liečivá.

Antiapoptotický efekt majú aj proteíny tepelného šoku (heat-shock proteins, Hsp). Ich úlohou v bunke je regulácia skladania novosyntetizovaných proteínov, ako aj korekcia nesprávne zložených proteínov. Hsp90 zohráva kľúčovú úlohu pri ochrane nadmerne exprimovaných a mutovaných proteínov pred nesprávnym skladaním a v prípade potreby indukuje ich degradáciu, čím výrazne prispieva ku prežitiu a proliferácii nádorových buniek.

Prvé inhibítory Hsp90 boli benzochinónové antibiotiká (geldenamycin, tanespimycin a alvespimycin), ktoré neuspeli už v skorých fázach klinických skúšok, pretože boli nestabilné a toxické. Rezorcínové deriváty (ganetesbib, onalespib, luminesbib) mali lepšiu farmakokinetiku a akceptovateľnú toxicitu,

napriek tomu, že dosiahli fázu II, ďalej sa neposunuli. Vylepšené vlastnosti má perorálny **pimitespib**, ktorý preukázal ako monoterapia aj v kombinácii s nivolumabom sľubné výsledky pri liečbe recidivujúceho GIST. V júni 2022 získal pimitespib prvé schválenie na použitie v tejto indikácii v Japonsku. Pimitespib sa začal aktuálne testovať na liečbu solídnych nádorov v EÚ a USA.

Gamitrinib je inhibítorom mitochondriálneho Hsp90, ktorý obsahujú len nádorové bunky. Molekula liečiva sa skladá z dvoch rôznych vzájomne sa ovplyvňujúcich častí. Okrem časti inhibujúcej Hsp90 obsahuje aj časť interagujúcu s mitochondriou, ktorá je viazaná prostredníctvom spojovacieho reťazca. Pri interakcii gamitrinibu a mitochondriálneho hsp90 dochádza k strate mitochondriálneho membránového potenciálu rakovinových buniek, čo vedie k zmene permeability membrán a bunkovým procesom, ktoré v konečnom dôsledku indukujú apoptózu. Keďže mitochondrie normálnych buniek neobsahujú Hsp90, liečba by mal byť veľmi selektívna. Klinická štúdia fázy I, ktorá bola iniciovaná v roku 2021, je momentálne kvôli obmedzenej dodávke liečiva pozastavená.

Pred nástupom apoptózy sa nádorová bunka môže brániť **zníženou tvorbou molekúl**, ktoré apoptózu iniciujú. Typickým príkladom je **proteín p53**, kódovaný génom TP53, ktorý sa nachádza na krátkom ramienku chromozómu 17 (17p13.1). Proteín p53 je transkripčný faktor, ktorý môže aktivovať expresiu viacerých cieľových génov a zohráva kľúčovú úlohu pri regulácii bunkového cyklu, apoptózy a genómovej stability. Vysoká frekvencia mutácií TP53 v nádoroch z neho robí atraktívny terč onkologického výskumu. Proteín p53 funguje prevažne ako transkripčný faktor a jeho funkcia v rozhodujúcej miere závisí od jeho **jadrovej lokalizácie**, ktorá je do určitej miery regulovaná jadrovými transportnými mechanizmami, ako je napríklad exportín 1 (XPO1). **Selinexor**, perorálny reverzibilný a selektívny inhibítor XPO1, je nové liečivo, ktoré sa označuje aj ako prvý reprezentant skupiny SINE (selective inhibitors of nuclear export). V súčasnosti je schválený na použitie v EÚ ako aj USA na kombinovanú liečbu MM.

S mutáciami p53 sa zvykne spájať aj horší klinický priebeh nádorového ochorenia a prognóza pacienta. Typickým príkladom je AML s mutáciou TP53, pri ktorej sa tvorí nefunkčný proteín. **Eprenetapopt** je organická zlúčenina s malou molekulovou hmotnosťou, ktorá preukázala schopnosť **reaktívovať mutovaný aj inaktívovaný proteínu p53** - obnovením jeho konformácie sa obnoví fyziologická funkcia. V predklinickom hodnotení eprenetapopt preukázal protinádorový účinok pri viacerých typoch nádorových buniek, vrátane AML. Jeho účinok bol synergický s klasickými protinádorovými látkami, ako aj s cieľenou liečbou a inhibítormi kontrolných bodov. Klinické hodnotenie účinku eprenetapoptu s venetoklaxom a azacitidínom u pacientov s AML a mutáciou TP53 v rámci fázy I/II dosiahlo primárny cieľový ukazovateľ účinnosti, ktorým bola kompletná remisia. Eprenetapopt získal od FDA označenie prelomovej terapie a od EMA a FDA označenie „orphan drug“ pre AML a MDS.

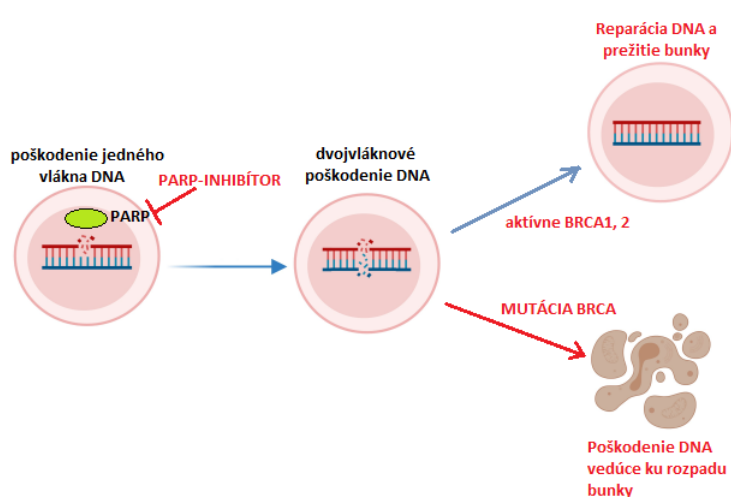
3.4.3. Liečivá zasahujúce do mechanizmu opráv nukleových kyselín

3.4.3.1. Inhibítory poly(adenozíndifosforibózo)polymerázy (PARP)

DNA je neustále poškodzovaná mutáciami v tele. Na zabezpečenie integrity genómu a prežitia bunky má táto k dispozícii niekoľko doplnkových opravných mechanizmov. Ak je poškodené jedno vlákno, DNA sa opraví pomocou **poly(adenozíndifosforibosyl)polymerázy (PARP)** vystrihnutím nesprávnej bázy. Ak PARP je inhibovaná, nahromadia sa jednovláknové zlomy DNA, čo vedie k dvojláknovým zlomom počas replikácie. Tie za normálnych okolností pomáhajú opravovať produkty exprese nádorových supresorových génov **BRCA1a**, ktorý sa nachádza na 17. chromozóme a **BRCA2** na 13. chromozóme. Keď sú však tieto tumor supresorové gény poškodené mutáciou - ako je to v prípade nádorov prsníka, vaječníkov a niektorých ďalších - pri inhibícii PARP dochádza k nenapraviteľnému

poškodeniu DNA, čo spúšťa procesy bunkovej smrti (obr. 39). Mutácie v týchto génoch sú zodpovedné za 5-15 % všetkých prípadov rakoviny prsníka.

Inhibítory PARP **olaparib**, **fuzuloparib**, **iniparib**, **niraparib**, **pamiparib**, **rukaparib**, **veliparib** alebo **talazoparib** vyvolávajú „syntetickú letalitu“ - selektívne zabíjajú rakovinové bunky s poškodenými génmi BRCA1a BRCA.



PARP inhibítory sú skupinou protinádorových liekov, ktoré súťažia s nikotínamidom (NAD⁺) o katalyticky aktívne miesto molekúl PARP.

V súčasnosti sú k dispozícii štyri inhibítory PARP schválené na liečbu karcinómov prsníka, vaječníkov, prostaty a pankreasu s dokázanou mutáciou BRCA1/2, **olaparib**, **niraparib**, **rukaparib** a **talazoparib**.

Obrázok 39: Úloha PARP a BRCA pri replikácii DNA a mechanizmus účinku inhibitorov PARP.

Vzhľadom na relatívne nízku frekvenciu BRCA1/2 mutácií to obmedzuje ich použiteľnosť na 10 - 15 % nádorov prsníka a vaječníkov, 4 - 7 % nádorov pankreasu a 1,5 % karcinómov prostaty.

Olaparib má najširšie klinické použitie. Je schválený na liečbu metastatického **karcinómu pankreasu** s mutáciou BRCA ako udržiavacia liečba, na liečbu **HER2-negatívneho karcinómu prsníka** ako adjuvantná monoterapia alebo v kombinácii s hormonálnou liečbou alebo ako monoterapia lokálne pokročilého/metastatického nádoru, **pokročilého karcinómu vaječníkov a vajčkovodov** a na liečbu karcinómu prostaty po zlyhaní alebo necitlivosti na hormonálnu ablačnú liečbu.

Na liečbu **karcinómu vaječníkov a vajčkovodov** sú schválené **rukaparib** a **niraparib**, pričom druhou indikáciou na použitie rukaparibu je tiež metastatický kastračne rezistentný karcinóm prostaty.

Iniparib po sľubných výsledkoch v klinických skúškach fázy II zlyhal v skúškach fázy III, pretože nepredĺžil ani prežívanie pacientiek, ani čas do progresie metastatického karcinómu prsníka. Pokračujú však skúšky v prípade nemalobunkového karcinómu pľúc. Hoci bol **veliparib** úspešne testovaný (fáza II) pri metastatickom karcinóme pľúc v kombinácii s temozolomidom, počet liečených pacientov nie je dostatočný na schválenie v danej indikácii.

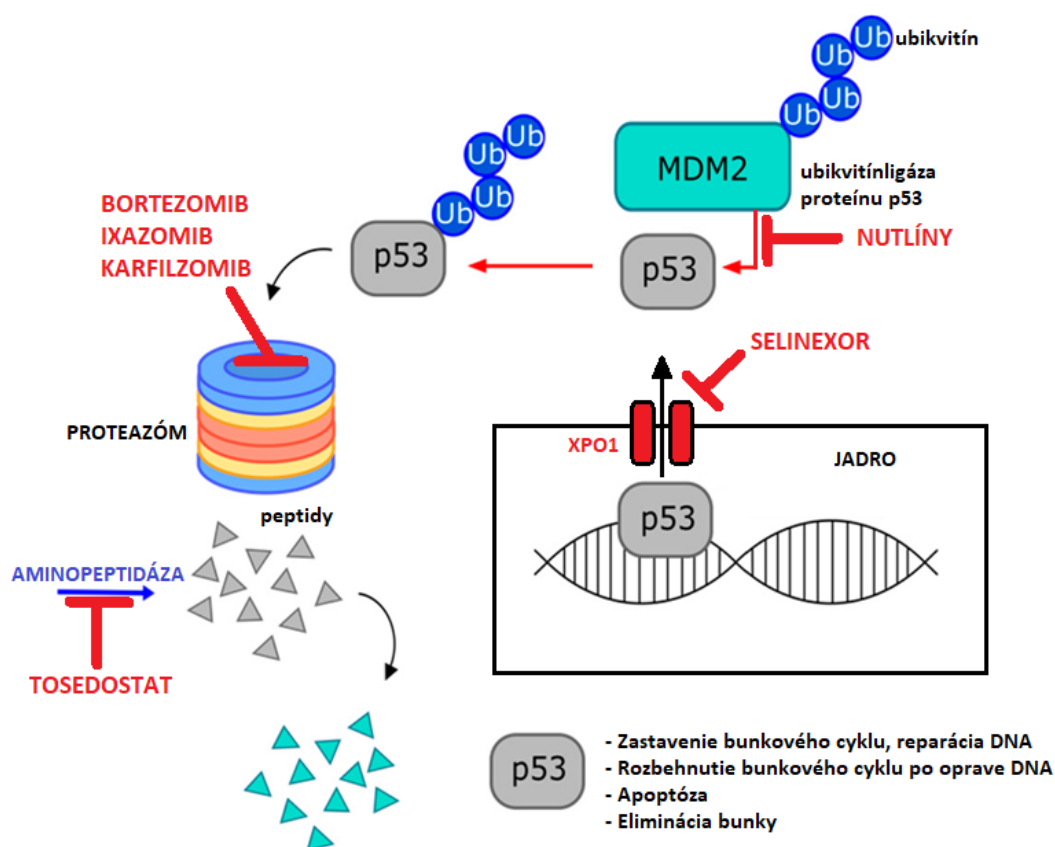
Pamiparib a fuzuloparib boli testované len v Číne, kde sú schválené, pričom fuzuloparib bol aj v Číne vyvinutý.

3.4.3.2. Inhibítory proteazómov

Proteazómy sú bunkové štruktúry, ktoré zohrávajú dôležitú úlohu pri recyklácii proteínov v bunke. Väčšina proteínov v bunkách sa pravidelne nahrádza novými, a to aj v bunkách, ktoré sa už nedelia. Priemerná životnosť bunkových proteínov je niekoľko dní, ale niektoré majú biologický polčas len

niekoľko desiatok min, iné niekoľko týždňov. Okrem bielkovín, ktoré splnili svoju funkciu a pre bunku už nie sú užitočné alebo dokonca žiaduce, sa telo musí zbaviť aj poškodených alebo cudzích bielkovín.

Proteazómy slúžia na likvidáciu nepotrebných, poškodených alebo cudzích bielkovín (obr. 40). Proteazómy sú bunkové štruktúry obsahujúce niekoľko proteolytických enzýmov, ktoré postupne rozkladajú bielkoviny na peptidy, ktoré potom aminopeptidáza štiepi na aminokyseliny. Tie potom bunka využíva na tvorbu nových proteínov. V každej bunke vyšších organizmov je až 30 000 proteazómov, ktoré sa podieľajú na recyklácii bielkovín. Proteazómy majú veľký význam pre likvidáciu proteínkináz, ktoré už splnili svoju úlohu pri bunkovej signalizácii a kontrole procesov bunkového delenia. Proteazómy pritom fungujú ako biologické hodiny., ktoré určujú časový priebeh koncentrácie dôležitých enzýmov. Tým sa vlastne riadia rôzne fázy bunkového cyklu. Aby proteazómy vedeli, čo majú štiepiť, nepotrebný alebo poškodený proteín musí byť označený. Označenie sa uskutočňuje naviazaním niekoľkých molekúl polypeptidu **ubikvitínu ubikvitínligázou**.



Obrázok 40: Funkcia proteazómov, eliminácia bielkovín a možnosti farmakologického zásahu do mechanizmov opráv nukleových kyselín v nádorových bunkách.

Niektoré látky môžu selektívne inhibovať ubikvitináciu alebo konečnú aktivitu proteazómu bez toho, aby interagovali s inými bunkovými štruktúrami. Inhibícia zastaví recykláciu proteínov, a tým aj bunkové delenie a vnáša do bunky chaos, ktorý môže viesť k bunkovej smrti, apoptóze. To sa využíva pri liečbe špecifickými inhibítormi proteazómov, z ktorých na klinické použitie sú schválené **bortezomib, ixazomib a karfilzomib**.

Bortezomib bol prvým inhibítorom proteazómov, ktorý sa dostal do liečby MM. Dôležité boli klinické štúdie fázy II SUMMIT a CREST, v ktorých sa overila účinnosť monoterapie bortezomibom u pacientov

s relabovaným alebo refraktérnym MM. Pozorovala sa neobvyklá rýchlosť nástupu terapeutického účinku. Najdôležitejšou štúdiou u pacientov s relapsom ochorenia bola randomizovaná klinická štúdia fázy III APEX, v ktorej sa porovnával bortezomib s dexametazónom. Bortezomib sa testoval u pacientov s MM v kombinácii s viacerými liečivami vrátane dexametazónu a prednizónu, melfalanu, doxorubicínu, vinkristínu, talidomidu a iných. **Kombinované režimy** preukázali **podstatne vyššiu mieru** liečebnej odpovede v porovnaní s monoterapiou bortezomibom, vrátane vysokej miery kompletných remisií. Jeho podávanie je častejšie sprevádzané prejavmi klinicky nevýraznej hematologickej toxicity, najčastejšie vo forme zníženia počtu krvných doštičiek. Najzávažnejšou toxicitou je periférna neuropatia, ktorá sa vyskytuje až v 60 % prípadov; pri jej výskyte je potrebné včasné zníženie dávky bortezomibu.

Bortezomib sa podáva injekčne; ďalší inhibítor proteazómu, **ixazomib citrát**, tiež schválený na liečbu MM (v kombinácii s lenalidomidom a dexametazónom), sa môže podávať perorálne. Ide o proliečivo, ktoré sa v organizme mení na aktívny ixazomib.

Karfilzomib je štrukturálne odlišný, druhogeneračný silný inhibítor proteazómov, ktorý sa podáva parenterálne. Na základe viacerých klinických štúdií ho možno definovať ako účinnú liečbu MM s výhodným profilom vedľajších účinkov, ktorý sa vyznačuje nízkym výskytom periférnej neuropatie a potenciálnym použitím pri iných ochoreniach, ako je Waldenströмова makroglobulinémia, amyloidóza a autoimunitné ochorenia. V prípade MM je karfilzomib vítaným doplnkom kombinovanej liečby a pôsobí synergicky s alkylátormi, kortikosteroidmi a imunomodulačnými liečivami talidomidom a lenalidomidom.

Klinicky skúšané, zatiaľ neschválené sú ďalšie perorálne inhibítory **delanzomib** a **oprozomib** ako aj prírodný inhibítor proteazómu **marizomib** (salinosporamid A), ktorý produkujú baktérie *Salinispora tropica* pochádzajúce z morských sedimentov.

Pri recyklácii proteínov sa peptidy produkované proteazómom musia ďalej štiepiť **aminopeptidázou** na aminokyseliny. Ak sa tomu zabráni inhibíciou aminopeptidázy (obr. 40), nádorová bunka nemusí byť dostatočne zásobená pre biosyntézu nových proteínov. Inhibítory aminopeptidázy sú preto potenciálne protirakovinové lieky, rovnako ako inhibítory proteazómov. Z nich jeden, **tosedostat**, sa testoval, avšak skúšky nepriniesli pozitívne výsledky. Jednou zo špecifických ubikvitínligáz, ktoré označujú proteíny potrebné na likvidáciu v proteazóme, je proteín MDM2, ktorého substrátom je nádorový supresor p53. Väzbou ubikvitínu signalizuje jeho degradáciu v proteazóme. V nádorových bunkách je koncentrácia MDM2 výrazne zvýšená. Zabránenie interakcii medzi MDM2 a p53 tak môže skrátiť prežívanie nádorovej bunky a vyvolať jej apoptózu. Látky, ktoré môžu blokovat interakciu MDM2 s p53 sú **nutlíny**, ktoré sú len v počiatočnom štádiu testovania.

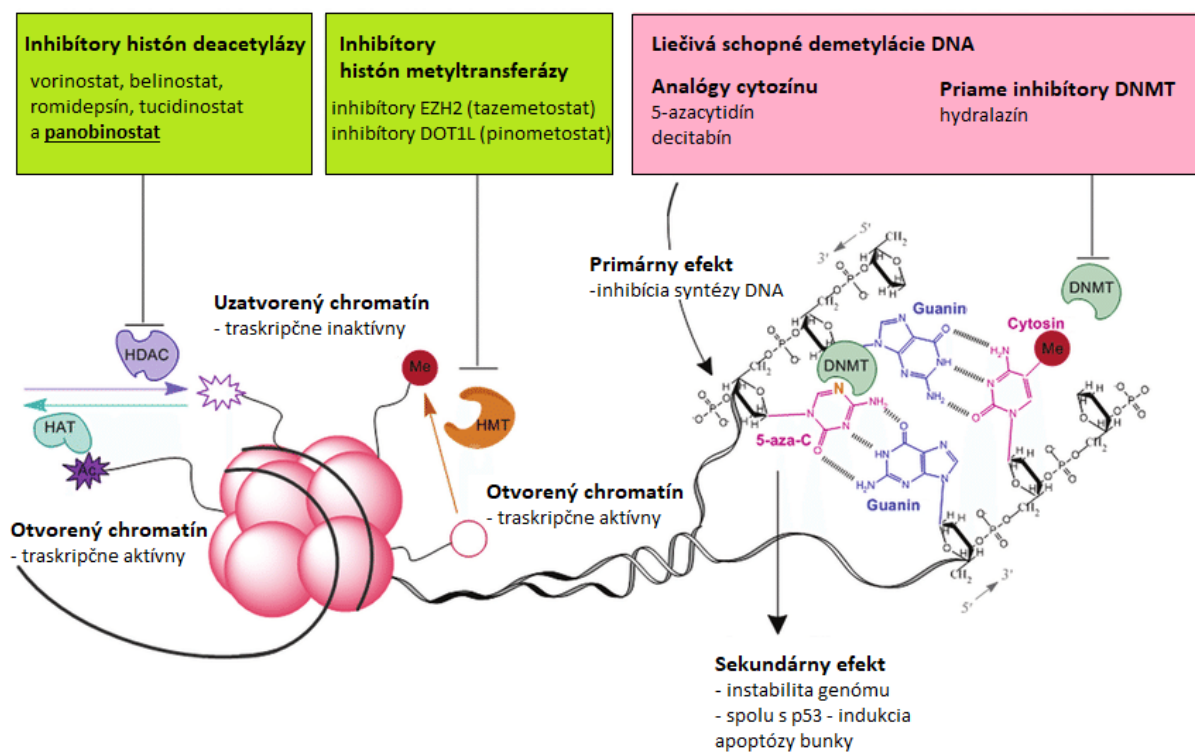
3.4.4. Možnosti zásahu do epigenetických zmien regulujúcich expresiu génov

Na expresiu génov majú výrazný vplyv epigenetické zmeny. Tieto zmeny nemenia vlastnú DNA, teda poradie nukleotidov, ale menia jej dostupnosť pre enzýmy, ktoré sa podieľajú na transkripcii. Epigenetické zmeny zasahujú DNA alebo históny. **Na úrovni DNA** ovplyvňuje transkripciu metylácia cytozínu. Ak je metylovaný väčší počet cytozínových zvyškov v DNA, transkripcia génu je narušená. Účinnými inhibítormi metylácie DNA sú 5-azacytidín a jeho derivát decitabín, ktoré patria medzi antimetabolity (obr. 41). Účinnými priamymi inhibítormi DNA metyltransferáz (DNMT) sú niektoré staršie liečivá, napr. hydralazín a disulfiram.

3.4.4.1. Inhibítory históndeacetyláz

Históny sú základným stavebným prvkom nukleozómov, ktoré sú tvoria chromatin. Pri replikácii podliehajú rôznym chemickým modifikáciám, ktoré umožňujú replikáciu DNA. Acetylácia histónov vedie ku voľne viazanej dvojzávitnici DNA, ktorá môže byť následne využitá na transkripciu a tvorbu mRNA. Proces acetylácie histónov riadia dva enzýmy: **histón acetyltransferázy (HAT)** a **histón deacetylázy (HDAC)**.

HDAC je metaloproteín, ktorý pre svoju plnú aktivitu potrebuje Zn. Preto ho inhibujú chelatačné Zn-viažúce látky. Pri niektorých nádorových ochoreniach, najmä hematologických, je aktivita HDAC v nádorových bunkách výrazne zvýšená. Inhibítory HDAC (obr. 41) môžu spomaliť až zastaviť rast nádorov, a tak sa môžu využiť v protinádorovej liečbe. Podávajú sa **najmä v kombinácii** s inými protinádorovými liekmi, ktorých účinok zosilňujú. V ľudskom organizme bolo doteraz identifikovaných 18 enzýmov HDAC, ktoré sú rozdelené do štyroch tried na základe ich homológie s kvasinkovými proteínmi.



Obrázok 41: Enzýmy podieľajúce sa na epigenetických zmenách DNA a možnosti ich farmakologického ovplyvnenia v rámci liečby nádorových ochorení.

Doteraz bolo celosvetovo schválených päť látok s potvrdeným mechanizmom účinku sprostredkovaným HDAC na liečbu rôznych onkologických indikácií: **vorinostat, belinostat, romidepsín, tucidinostat a panobinostat**, pričom v EÚ je dostupný na humánne použitie iba panobinostat.

Klinicky najúspešnejšími indikáciami inhibítorov HDAC sú zatiaľ hematologické neoplázie, reprezentované T-bunkovými lymfómami a MM.

Prvým klinicky úspešným inhibítorom HDAC bol derivát kyseliny hydroxámovej **vorinostat**. Ide o perorálne dostupný pan-HDAC inhibítor, ktorý FDA schválila v roku 2006 na liečbu kožného T-bunkového lymfómu. V experimentálnych podmienkach bol jeho účinok rozsiahlejší, u hlodavcov

vorinostat inhibuje rast nádorov na modeloch rakoviny prostaty , leukémie , rakoviny prsníka, gliómu a rakoviny pľúc len s malou alebo žiadnou sprievodnou toxicitou.

Ďalšími schválenými látkami z triedy hydroxamátov sú **belinostat**, intravenózne pan-HDAC inhibítor , ktorý FDA schválila na liečbu periférneho T-bunkového lymfómu v roku 2014, a **panobinostat**, ďalší perorálne účinný inhibítor pan-HDAC, ktorý FDA (2015) a EMA (2015) schválili na liečbu MM. Panobinostat v kombinácii s bortezomibom a dexametazónom je indikovaný na liečbu dospelých pacientov s relabovaným a/alebo refraktérnym MM.

Tucidinostat je perorálne účinnou látkou špecifickou pre HDAC triedy 1 a 2. Čínsky národný úrad pre zdravotnícke výrobky ho schválil v roku 2014 na použitie pri periférnom T bunkovom lymfóme a v roku 2019 na použitie u postmenopauzálnych pacientiek s pokročilým karcinómom prsníka v kombinácii s exemestanom. Táto molekula však nie je schválená ani v EÚ ani v USA. Okrem Číny sa ešte používa v Japonsku. **Romidepsín**, produkt pôdnej baktérie *Chromobacterium violaceum*, intravenózne cyklický depsipeptid, je tiež špecifický pre HDAC triedy 1 a 2 a bol schválený FDA v roku 2009 pre kožný T bunkový lymfóm a v roku 2011 na liečbu periférneho T bunkového lymfómu.

V rôznych fázach vývoja a hodnotenia sú aj ďalšie molekuly, z ktorých zatiaľ fázu III dosiahli **abexinostat**, **pracinostat** a selektívny inhibítor HDAC1 **tacedinalin**.

Metyláciu aminoskupín v histónoch katalyzuje **lyzín-N-metyltransferáza EZH2**, ktorá je enzýmovou podjednotkou komplexu PRC2 (Polycomb Repressive Complex 2) zodpovedného za supresiu génov. Nadmerná expresia génu pre EZH2 sa zistila pri rôznych typoch zhubných nádorov, napr. pri rakovine prsníka, prostaty, melanómu a močového mechúra a jeho mutácie pri ochoreniach nervového systému. **Tazemetostat** je prvý FDA schválený perorálny inhibítor EZH2 na liečbu pacientov s FL a epiteloidným sarkómom. Pri FL sa často vyskytuje mutantná forma EZH2 ako výsledok interakcie génu pre enzým s onkogénom. To však účinnosť tazemetostatu neovplyvňuje, nakoľko liečivo je schopné inhibovať wild-type aj mutovanú formu EZH2. Aminonukleozidový derivát **pinometostat**, ktorý inhibuje ďalšiu metyltransferázu, enzým DOT1L (Disruptor of Telomeric Silencing 1-Like), sa testuje pri liečbe agresívnej AML.

Zoznam použitej literatúry

- Abel ML, Kokosis G, Blazer DG. Pulmonary toxicity after intraperitoneal mitomycin C: a case report of a rare complication of HIPEC. *World J Surg Oncol*. 2017;15(1):49. <https://doi.org/10.1186/s12957-016-1047-6>
- Agius MA, Klodowska-Duda G, Maciejowski M, et al. Safety and tolerability of inebilizumab (MEDI-551), an anti-CD19 monoclonal antibody, in patients with relapsing forms of multiple sclerosis: Results from a phase 1 randomised, placebo-controlled, escalating intravenous and subcutaneous dose study. *Mult Scler*. 2019;25(2):235-245. DOI: [10.1177/1352458517740641](https://doi.org/10.1177/1352458517740641)
- Akter S, Rahman MA, Hasan MN, et al. Recent Advances in Ovarian Cancer: Therapeutic Strategies, Potential Biomarkers, and Technological Improvements. *Cells*. 2022;11(4):650. DOI: [10.3390/cells11040650](https://doi.org/10.3390/cells11040650)
- Alasmari MM. A Review of Margetuximab-Based Therapies in Patients with HER2-Positive Metastatic Breast Cancer. *Cancers (Basel)*. 2022;15(1):38. DOI: [10.3390/cancers15010038](https://doi.org/10.3390/cancers15010038)
- Alderuccio JP, Sharman JP. ABCs of ADCs in management of relapsed/refractory diffuse large B-cell lymphoma. *Blood Rev*. 2022;56:100967. DOI: [10.1016/j.blre.2022.100967](https://doi.org/10.1016/j.blre.2022.100967)
- Ali ES, Mitra K, Akter S. et al. Recent advances and limitations of mTOR inhibitors in the treatment of cancer. *Cancer Cell Int*. 2022;22:284 <https://doi.org/10.1186/s12935-022-02706-8>
- Al-Salama ZT, Keam SJ. Entrectinib: First Global Approval. *Drugs* 2019; 79: 1477–1483. DOI: [10.1007/s40265-019-01177-y](https://doi.org/10.1007/s40265-019-01177-y)
- Al-Salama ZT. Durvalumab: A Review in Extensive-Stage SCLC. *Target Oncol*. 2021 Nov;16(6):857-864. DOI: [10.1007/s11523-021-00843-0](https://doi.org/10.1007/s11523-021-00843-0)
- Anderson C, Nichols HB, House M, Sandler DP. Risk versus Benefit of Chemoprevention among Raloxifene and Tamoxifen Users with a Family History of Breast Cancer. *Cancer Prev Res (Phila)*. 2019;12(11):801-808. DOI: [10.1158/1940-6207.CAPR-19-0021](https://doi.org/10.1158/1940-6207.CAPR-19-0021)
- Anderson MA, Walewska R, Hackett F, et al. Venetoclax Initiation in Chronic Lymphocytic Leukemia: International Insights and Innovative Approaches for Optimal Patient Care. *Cancers (Basel)*. 2024;16(5):980. DOI: [10.3390/cancers16050980](https://doi.org/10.3390/cancers16050980)
- Andre F, Ciruelos E, Rubovszky G, et al. Alpelisib for PIK3CA-Mutated, Hormone Receptor-Positive Advanced Breast Cancer. *N Engl J Med*. 2019;380(20):1929–40. DOI: [10.1056/NEJMoa1813904](https://doi.org/10.1056/NEJMoa1813904)
- Antolín S, Acea B, Albaina L, et al. Primary systemic therapy in HER2-positive operable breast cancer using trastuzumab and chemotherapy: efficacy data, cardiotoxicity and long-term follow-up in 142 patients diagnosed from 2005 to 2016 at a single institution. *Breast Cancer (Dove Med Press)*. 2019;11:29-42. DOI: [10.2147/BCTT.S179750](https://doi.org/10.2147/BCTT.S179750)
- Argyriou AA, Kalofonos HP. Recent advances relating to the clinical application of naked monoclonal antibodies in solid tumors. *Mol Med*. 2009;15(5-6):183-91. DOI: [10.2119/molmed.2009.00007](https://doi.org/10.2119/molmed.2009.00007)
- Armenian SH, Lacchetti C, Barac A, et al. Prevention and Monitoring of Cardiac Dysfunction in Survivors of Adult Cancers: American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline. *J Clin Oncol*. 2017;35(8):893-911. DOI: [10.1200/JCO.2016.70.5400](https://doi.org/10.1200/JCO.2016.70.5400)
- Asamitsu S, Obata S, Yu Z, Bando T, Sugiyama H. Recent Progress of Targeted G-Quadruplex-Preferred Ligands Toward Cancer Therapy. *Molecules*. 2019;24(3):429. DOI: [10.3390/molecules24030429](https://doi.org/10.3390/molecules24030429)
- Attia S, Villalobos V, Hindi N, et al. Randomized Phase 2 Clinical Trial of Olaratumab in Combination with Gemcitabine and Docetaxel in Advanced Soft Tissue Sarcomas. *Cancers (Basel)*. 2023;15(19):4871. DOI: [10.3390/cancers15194871](https://doi.org/10.3390/cancers15194871)
- Aye Y, Brignole EJ, Long MJ, et al. Clofarabine targets the large subunit (α) of human ribonucleotide reductase in live cells by assembly into persistent hexamers. *Chem Biol*. 2012;19(7):799-805. DOI: [10.1016/j.chembiol.2012.05.015](https://doi.org/10.1016/j.chembiol.2012.05.015)

Bahlis NJ, Costello CL, Raje NS, et al. Elranatamab in relapsed or refractory multiple myeloma: the MagnetisMM-1 phase 1 trial. *Nat Med*. 2023;29(10):2570-2576. DOI: [10.1038/s41591-023-02589-w](https://doi.org/10.1038/s41591-023-02589-w)

Bailly C, Thuru X, Quesnel B. Combined cytotoxic chemotherapy and immunotherapy of cancer: modern times. *NAR Cancer*. 2020;2(1):zcaa002. DOI: [10.1093/narcan/zcaa002](https://doi.org/10.1093/narcan/zcaa002)

Banke A, Fosbøl EL, Møller JE, et al. Long-term effect of epirubicin on incidence of heart failure in women with breast cancer: insight from a randomized clinical trial. *Eur J Heart Fail*. 2018;20(10):1447-1453. DOI: [10.1002/ehf.1168](https://doi.org/10.1002/ehf.1168)

Bardia A, Hurvitz SA, Tolaney SM, et al. Sacituzumab Govitecan in Metastatic Triple-Negative Breast Cancer. *N Engl J Med*. 2021;384(16):1529-1541. DOI: [10.1056/NEJMoa2028485](https://doi.org/10.1056/NEJMoa2028485)

Barr PM, Owen C, Robak T, Tedeschi A, et al. Up to 8-year follow-up from RESONATE-2: first-line ibrutinib treatment for patients with chronic lymphocytic leukemia. *Blood Adv*. 2022;6(11):3440-3450. DOI: [10.1182/bloodadvances.2021006434](https://doi.org/10.1182/bloodadvances.2021006434)

Barrenetxea Lekue C, Grasso Cicala S, Leppä S, et al. Pixantrone beyond monotherapy: a review. *Ann Hematol*. 2019;98(9):2025-2033. DOI: [10.1007/s00277-019-03749-0](https://doi.org/10.1007/s00277-019-03749-0)

Basudan AM. The Role of Immune Checkpoint Inhibitors in Cancer Therapy. *Clin Pract*. 2023;13(1):22-40. DOI: [10.3390/clinpract13010003](https://doi.org/10.3390/clinpract13010003)

Battipaglia G, Labopin M, Mielke S, et al. Thiotepa-Based Regimens Are Valid Alternatives to Total Body Irradiation-Based Reduced-Intensity Conditioning Regimens in Patients with Acute Lymphoblastic Leukemia: A Retrospective Study on Behalf of the Acute Leukemia Working Party of the European Society for Blood and Marrow Transplantation. *Transplant Cell Ther*. 2024;30(1):95.e1-95.e10. DOI: [10.1016/j.jtct.2023.09.028](https://doi.org/10.1016/j.jtct.2023.09.028)

Bauer S, Jones RL, Blay JY, et al. Ripretinib versus sunitinib in patients with advanced gastrointestinal stromal tumor after treatment with imatinib (INTRIGUE): a randomized, open-label, phase III trial. *J Clin Oncol* 2022;40(34):3918-3928. DOI: [10.1200/JCO.22.00294](https://doi.org/10.1200/JCO.22.00294)

Bellmunt J, Théodore C, Demkov T, et al. Phase III trial of vinflunine plus best supportive care compared with best supportive care alone after a platinum-containing regimen in patients with advanced transitional cell carcinoma of the urothelial tract. *J Clin Oncol*. 2009;27(27):4454-61. DOI: [10.1200/JCO.2008.20.5534](https://doi.org/10.1200/JCO.2008.20.5534)

Bendell JC, Eder JP, Clark JW, et al. Phase I dose-escalation study of tezacitabine in combination with 5-fluorouracil in patients with advanced solid tumors. *Cancer*. 2005;103(9):1925-31. DOI: [10.1002/cncr.21002](https://doi.org/10.1002/cncr.21002)

Blondeaux E, Ferreira AR, Poggio, et al. Clinical outcomes of patients with breast cancer relapsing after (neo)adjuvant trastuzumab and receiving trastuzumab rechallenge or lapatinib-based therapy: a multicentre retrospective cohort study. *ESMO Open*. 2020;5(4):e000719. DOI: [10.1136/esmoopen-2020-000719](https://doi.org/10.1136/esmoopen-2020-000719)

Bondarev AD, Attwood MM, Jonsson J, Chubarev VN, Tarasov VV, Schiöth HB. Recent developments of HDAC inhibitors: Emerging indications and novel molecules. *Br J Clin Pharmacol*. 2021;87(12):4577-4597. DOI: [10.1111/bcp.14889](https://doi.org/10.1111/bcp.14889)

Boswell-Casteel RC, Hays FA. Equilibrative nucleoside transporters-A review. *Nucleosides Nucleotides Nucleic Acids*. 2017;36(1):7-30. DOI: [10.1080/15257770.2016.1210805](https://doi.org/10.1080/15257770.2016.1210805)

Bouabdallah K, Ribrag V, Terriou L, Soria JC, Delarue R. Temsirolimus in the treatment of mantle cell lymphoma: frequency and management of adverse effects. *Curr Opin Oncol*. 2013;25 Suppl 2:S1-12. DOI: [10.1097/CCO.0b013e32835de8ee](https://doi.org/10.1097/CCO.0b013e32835de8ee)

Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I, et al. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin* 2018; 68: 394-424. DOI: [10.3322/caac.21492](https://doi.org/10.3322/caac.21492)

Brucker J, Mayer C, Gebauer G, et al. Non-pegylated liposomal doxorubicin for patients with recurrent ovarian cancer: A multicentric phase II trial. *Oncol Lett*. 2016;12(2):1211-1215. DOI: [10.3892/ol.2016.4740](https://doi.org/10.3892/ol.2016.4740)

Bruchbacher A, Franke J, Alimohammadi A, Laukhtina E, Fajkovic H, Schmidinger M. Real-World Results of Cabozantinib Given as Alternative Schedule in Metastatic Renal Cell Carcinoma. Clin Genitourin Cancer. 2024;22(2):98-108. DOI: [10.1016/j.clgc.2023.09.006](https://doi.org/10.1016/j.clgc.2023.09.006)

Brümmendorf TH, Cortes JE, Milojkovic D, et al. Bosutinib versus imatinib for newly diagnosed chronic phase chronic myeloid leukemia: final results from the BFORE trial. Leukemia. 2022;36(7):1825-1833. DOI: [10.1038/s41375-022-01589-y](https://doi.org/10.1038/s41375-022-01589-y)

Buka D, Abrahámová J, Richter I, Dvořák J. Cobimetinib – pokrok v léčbě melanomu. Remedia 2017; 27. <https://www.remedia.cz/rubriky/lekove-profilu/cobimetinib-pokrok-v-lecbe-melanomu-9290/>

Buller DM, Antony M, Ristau BT. Adjuvant Therapy for High-Risk Localized Renal Cell Carcinoma: Current Landscape and Future Direction. Onco Targets Ther. 2023;16:49-64. DOI: [10.2147/OTT.S393296](https://doi.org/10.2147/OTT.S393296)

Byrd JC, Hillmen P, Ghia P, et al. Acalabrutinib Versus Ibrutinib in Previously Treated Chronic Lymphocytic Leukemia: Results of the First Randomized Phase III Trial. J Clin Oncol. 2021;39(31):3441-3452. DOI: [10.1200/JCO.21.01210](https://doi.org/10.1200/JCO.21.01210)

Calvert H, Bunn PA Jr. Future directions in the development of pemetrexed. Semin Oncol. 2002; 29(2 Suppl 5):54-61. DOI: [10.1053/sonc.2002.30761](https://doi.org/10.1053/sonc.2002.30761)

Camidge DR, Bar J, Horinouchi H, et al. Telisotuzumab Vedotin Monotherapy in Patients With Previously Treated c-Met Protein-Overexpressing Advanced Non-Squamous EGFR-Wildtype NSCLC in the Phase 2 LUMINOSITY Trial. J Clin Oncol. 2024;JCO2400720. DOI: [10.1200/JCO.24.00720](https://doi.org/10.1200/JCO.24.00720)

Camidge DR, Barlesi F, Goldman JW, et al. Results of the phase 1b study of ABBV-399 (telisotuzumab vedotin; teliso-v) in combination with erlotinib in patients with c-Met+ non-small cell lung cancer by EGFR mutation status. J Clin Oncol. 2019;37(suppl 15):3011. https://doi.org/10.1200/JCO.2019.37.15_suppl.3011

Camidge DR, Kim HR, Ahn M-J, et al. Brigatinib Versus Crizotinib in Advanced ALK Inhibitor-Naive ALK-Positive Non-Small Cell Lung Cancer: Second Interim Analysis of the Phase III ALTA-1L Trial. J Clin Oncol 2020; 38: 3592–3603. DOI: [10.1200/JCO.20.00505](https://doi.org/10.1200/JCO.20.00505)

Cantadori LO, Gaiolla RD, Nunes-Nogueira VDS. Effect of bortezomib on the treatment of multiple myeloma: a systematic review protocol. BMJ Open. 2022 ;12(6):e061808. DOI: [10.1136/bmjopen-2022-061808](https://doi.org/10.1136/bmjopen-2022-061808)

Cao Y, Langer R, Ferrara N. Targeting angiogenesis in oncology, ophthalmology and beyond. Nat Rev Drug Discov. 2023;22(6):476-495. DOI: [10.1038/s41573-023-00671-z](https://doi.org/10.1038/s41573-023-00671-z)

Cardinale D, Iacopo F, Cipolla CM. Cardiotoxicity of Anthracyclines. Front Cardiovasc Med. 2020;7:26. DOI: [10.3389/fcvm.2020.00026](https://doi.org/10.3389/fcvm.2020.00026)

Castelli MS, McGonigle P, Hornby PJ. The pharmacology and therapeutic applications of monoclonal antibodies. Pharmacol Res Perspect. 2019;7(6):e00535. DOI: [10.1002/prp2.535](https://doi.org/10.1002/prp2.535)

Clowse ME, Wallace DJ, Furie RA, et al. Efficacy and Safety of Epratuzumab in Moderately to Severely Active Systemic Lupus Erythematosus: Results From Two Phase III Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Trials. Arthritis Rheumatol. 2017;69(2):362-375. DOI: [10.1002/art.39856](https://doi.org/10.1002/art.39856)

Cocco E, Scaltriti M, Drilon A. NTRK fusion-positive cancers and TRK inhibitor therapy. Nat Rev Clin Oncol. 2018;15(12):731-747. DOI: [10.1038/s41571-018-0113-0](https://doi.org/10.1038/s41571-018-0113-0)

Cohen EEW, Soulières D, Le Tourneau C, et al. Pembrolizumab versus methotrexate, docetaxel, or cetuximab for recurrent or metastatic head-and-neck squamous cell carcinoma (KEYNOTE-040): a randomised, open-label, phase 3 study. Lancet 2019; 393: 156–167. DOI: [10.1016/S0140-6736\(18\)31999-8](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(18)31999-8)

Coleman RL, Oza AM, Lorusso D, et al. Rucaparib maintenance treatment for recurrent ovarian carcinoma after response to platinum therapy (ARIEL3): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. Lancet. 2017;390(10106):1949-1961. DOI: [10.1016/S0140-6736\(17\)32440-6](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(17)32440-6)

Cong K, Peng M, Kousholt AN, et al. Replication gaps are a key determinant of PARP inhibitor synthetic lethality with BRCA deficiency. Mol Cell. 2021;81(15):3128-3144.e7. DOI: [10.1016/j.molcel.2021.06.011](https://doi.org/10.1016/j.molcel.2021.06.011)

Cortes JE, Gambacorti-Passerini C, et al. Bosutinib Versus Imatinib for Newly Diagnosed Chronic Myeloid Leukemia: Results From the Randomized BFORE Trial. *J Clin Oncol*. 2018;36(3):231-237. DOI: [10.1200/JCO.2017.74.7162](https://doi.org/10.1200/JCO.2017.74.7162)

Cortes JE, Heidel FH, Hellmann A, et al. Randomized comparison of low dose cytarabine with or without glasdegib in patients with newly diagnosed acute myeloid leukemia or high-risk myelodysplastic syndrome. *Leukemia*. 2019;33(2):379-389. DOI: [10.1038/s41375-018-0312-9](https://doi.org/10.1038/s41375-018-0312-9)

Cortes JE, Khaled S, Martinelli G, et al. Quizartinib versus salvage chemotherapy in relapsed or refractory FLT3-ITD acute myeloid leukaemia (QuANTUM-R): a multicentre, randomised, controlled, open-label, phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2019;20(7):984-997. DOI: [10.1016/S1470-2045\(19\)30150-0](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(19)30150-0)

Cortes JE, Kim DW, Pinilla-Ibarz J, et al. Ponatinib efficacy and safety in Philadelphia chromosome-positive leukemia: final 5-year results of the phase 2 PACE trial. *Blood*. 2018;132(4):393-404. DOI: [10.1182/blood-2016-09-739086](https://doi.org/10.1182/blood-2016-09-739086)

Cranmer LD. Spotlight on aldoxorubicin (INNO-206) and its potential in the treatment of soft tissue sarcomas: evidence to date. *Onco Targets Ther*. 2019; 12:2047-2062. DOI: [10.2147/OTT.S145539](https://doi.org/10.2147/OTT.S145539)

Czernerska M, Robak T, Wierzbowska A. The efficacy of sapacitabine in treating patients with acute myeloid leukemia. *Expert Opin Pharmacother*. 2018;19(16):1835-1839. DOI: [10.1080/14656566.2018.1524875](https://doi.org/10.1080/14656566.2018.1524875)

Černovská M. Nintedanib. *Remedia* 2016; 26. <https://www.remmedia.cz/rubriky/lekove-profilu/nintedanib-8012/>

Daei Sorkhabi A, Fazlollahi A, Sarkesh A, et al. Efficacy and safety of veliparib plus chemotherapy for the treatment of lung cancer: A systematic review of clinical trials. *PLoS One*. 2023;18(9):e0291044. DOI: [10.1371/journal.pone.0291044](https://doi.org/10.1371/journal.pone.0291044)

de Bono J, Mateo J, Fizazi K, et al. Olaparib for Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer. *N Engl J Med*. 2020;382(22):2091-2102. DOI: [10.1056/NEJMoa1911440](https://doi.org/10.1056/NEJMoa1911440)

de Man FM, Goey AKL, van Schaik RHN, Mathijssen RHJ, Bins S. Individualization of Irinotecan Treatment: A Review of Pharmacokinetics, Pharmacodynamics, and Pharmacogenetics. *Clin Pharmacokinet*. 2018;57(10):1229-1254. DOI: [10.1007/s40262-018-0644-7](https://doi.org/10.1007/s40262-018-0644-7)

De SK. Pirtobrutinib: First Non-covalent Tyrosine Kinase Inhibitor for Treating Relapsed or Refractory Mantle Cell Lymphoma in Adults. *Curr Med Chem*. 2023. Epub ahead of print. DOI: [10.2174/0109298673251030231004052822](https://doi.org/10.2174/0109298673251030231004052822)

Deeks ED. Disitamab Vedotin: First Approval. *Drugs*. 2021;81(16):1929-1935. DOI: [10.1007/s40265-021-01614-x](https://doi.org/10.1007/s40265-021-01614-x)

Dehelean CA, Marcovici I, Soica C, et al. Plant-Derived Anticancer Compounds as New Perspectives in Drug Discovery and Alternative Therapy. *Molecules*. 2021;26(4):1109. DOI: [10.3390/molecules26041109](https://doi.org/10.3390/molecules26041109)

Dellapasqua S, Gray KP, Munzone E, et al. Neoadjuvant Degarelix Versus Triptorelin in Premenopausal Patients Who Receive Letrozole for Locally Advanced Endocrine-Responsive Breast Cancer: A Randomized Phase II Trial. *J Clin Oncol*. 2019;37(5):386-395. DOI: [10.1200/JCO.18.00296](https://doi.org/10.1200/JCO.18.00296)

Dempke WCM, Zielinski R, Winkler C, Silberman S, Reuther S, Priebe W. Anthracycline-induced cardiotoxicity - are we about to clear this hurdle? *Eur J Cancer*. 2023 May;185:94-104. DOI: [10.1016/j.ejca.2023.02.019](https://doi.org/10.1016/j.ejca.2023.02.019)

Dhillon S. Elranatamab: First Approval. *Drugs*. 2023;83(17):1621-1627. DOI: [10.1007/s40265-023-01954-w](https://doi.org/10.1007/s40265-023-01954-w)

Dickinson MJ, Carlo-Stella C, Morschhauser F, et al. Glofitamab for Relapsed or Refractory Diffuse Large B-Cell Lymphoma. *N Engl J Med*. 2022;387(24):2220-2231. DOI: [10.1056/NEJMoa2206913](https://doi.org/10.1056/NEJMoa2206913)

Dougan M, Nguyen LH, Buchbinder EI, Lazarus HM. Sargramostim for Prophylactic Management of Gastrointestinal Immune-Related Adverse Events of Immune Checkpoint Inhibitor Therapy for Cancer. *Cancers (Basel)*. 2024;16(3):501. DOI: [10.3390/cancers16030501](https://doi.org/10.3390/cancers16030501)

- Drilon A, Theodore W, Laetsch TW, et al. Efficacy of Larotrectinib in TRK Fusion–Positive Cancers in Adults and Children. *N Engl J Med* 2018; 378: 731–739. DOI: [10.1056/NEJMoa1714448](https://doi.org/10.1056/NEJMoa1714448)
- Dummer R, Flaherty KT, Robert C, et al. COLUMBUS 5-Year Update: A Randomized, Open-Label, Phase III Trial of Encorafenib Plus Binimetinib Versus Vemurafenib or Encorafenib in Patients With BRAF V600-Mutant Melanoma. *J Clin Oncol*. 2022;40(36):4178-4188. DOI: [10.1200/JCO.21.02659](https://doi.org/10.1200/JCO.21.02659)
- Duran GE, Derdau V, Weitz D, et al. Cabazitaxel is more active than first-generation taxanes in ABCB1(+) cell lines due to its reduced affinity for P-glycoprotein. *Cancer Chemother Pharmacol*. 2018;81(6):1095-1103. DOI: [10.1007/s00280-018-3572-1](https://doi.org/10.1007/s00280-018-3572-1)
- Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group (EBCTCG). Aromatase inhibitors versus tamoxifen in premenopausal women with oestrogen receptor-positive early-stage breast cancer treated with ovarian suppression: a patient-level meta-analysis of 7030 women from four randomised trials. *Lancet Oncol*. 2022;23(3):382-392. DOI: [10.1016/S1470-2045\(21\)00758-0](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(21)00758-0)
- Eissa MA, Gohar EY. Aromatase enzyme: Paving the way for exploring aromatization for cardio-renal protection. *Biomed Pharmacother*. 2023;168:115832. DOI: [10.1016/j.biopha.2023.115832](https://doi.org/10.1016/j.biopha.2023.115832)
- Elišák M. Ofatumumab – nová a odlišná monoklonální protilátka proti CD20 v léčbě roztroušené sklerózy. *Remedia* 2021; 31. <https://www.remedia.cz/rubriky/od-teorie-k-praxi/ofatumumab-nova-a-odlisna-monoklonalni-protilatka-proti-cd20v-lecbe-roztrousene-sklerozy-12497/>
- Fabbri L, Di Federico A, Astore M, et al. From Development to Place in Therapy of Lorlatinib for the Treatment of ALK and ROS1 Rearranged Non-Small Cell Lung Cancer (NSCLC). *Diagnostics (Basel)*. 2023;14(1):48. DOI: [10.3390/diagnostics14010048](https://doi.org/10.3390/diagnostics14010048)
- Fakhry C, Krapcho M, Eisele DW, et al. Human Papillomavirus Testing in Head and Neck Carcinomas: ASCO Clinical Practice Guideline Endorsement of the College of American Pathologists Guideline. *J Clin Oncol* 2019; 37: 261. DOI: [10.1200/JCO.18.00684](https://doi.org/10.1200/JCO.18.00684)
- Falcon BL, Chintharlapalli S, Uhlik MT, Pytowski B. Antagonist antibodies to vascular endothelial growth factor receptor 2 (VEGFR-2) as anti-angiogenic agents. *Pharmacol Ther*. 2016;164:204-25. DOI: [10.1016/j.pharmthera.2016.06.001](https://doi.org/10.1016/j.pharmthera.2016.06.001)
- Fante MA, Harrer DC, Zartner B, et al. All-oral low-dose chemotherapy TEIP is effective and well-tolerated in patients with peripheral T-cell lymphoma. *Front Oncol*. 2023;13:1177330. DOI: [10.3389/fonc.2023.1177330](https://doi.org/10.3389/fonc.2023.1177330)
- Farhadfar N, Litzow MR. New monoclonal antibodies for the treatment of acute lymphoblastic leukemia. *Leuk Res*. 2016;49:13-21. DOI: [10.1016/j.leukres.2016.07.009](https://doi.org/10.1016/j.leukres.2016.07.009)
- Farkona S, Diamandis EP, Blasutig IM. Cancer immunotherapy: The beginning of the end of cancer? *BMC Med*. 2016;14:73. DOI: [10.1186/s12916-016-0623-5](https://doi.org/10.1186/s12916-016-0623-5)
- Ferrucci PF, Pala L, Conforti F, Cocorocchio E. Talimogene Laherparepvec (T-VEC): An Intralesional Cancer Immunotherapy for Advanced Melanoma. *Cancers (Basel)*. 2021;13(6):1383. DOI: [10.3390/cancers13061383](https://doi.org/10.3390/cancers13061383)
- Flinn IW, Hillmen P, Montillo M, et al. The Phase3 DUO Trial: Duvelisib vs Ofatumumab in Relapsed and Refractory CLL/SLL. *Blood*. 2018;132(23):2446–55. DOI: [10.1182/blood-2018-05-850461](https://doi.org/10.1182/blood-2018-05-850461)
- Flinn IW, Miller CB, Ardeshta KM, et al. DYNAMO: A Phase II Study of Duvelisib (IPI-145) in Patients With Refractory Indolent Non-Hodgkin Lymphoma. *J Clin Oncol*. 2019; 37(11):912–22. DOI: [10.1200/JCO.18.00915](https://doi.org/10.1200/JCO.18.00915)
- Folber F, Cermanová M, Horáček JM, Kupsa T. Léčba pacientů přípravkem buněčné terapie axikabtagen ciloleucel. *Klin Farmakol Farm*. 2021;35(3):56-60 <https://www.solen.cz/pdfs/far/2021/03/02.pdf>
- Frampton JE. Darinaparsin: First Approval. *Drugs*. 2022 Nov;82(16):1603-1609. DOI: [10.1007/s40265-022-01795-z](https://doi.org/10.1007/s40265-022-01795-z)

Frampton JE. Triptorelin: A Review of its Use as an Adjuvant Anticancer Therapy in Early Breast Cancer. *Drugs*. 2017 Dec;77(18):2037-2048. DOI: [10.1007/s40265-017-0849-3](https://doi.org/10.1007/s40265-017-0849-3)

Frank NE, Cusack BJ, Talley TT, Walsh GM, Olson RD. Comparative effects of doxorubicin and a doxorubicin analog, 13-deoxy, 5-iminodoxorubicin (GPX-150), on human topoisomerase II β activity and cardiac function in a chronic rabbit model. *Invest New Drugs*. 2016; 34(6):693-700. DOI: [10.1007/s10637-016-0388-x](https://doi.org/10.1007/s10637-016-0388-x)

Freedman AN, Yu B, Gail MH, et al. Benefit/risk assessment for breast cancer chemoprevention with raloxifene or tamoxifen for women age 50 years or older. *J Clin Oncol*. 2011;29(17):2327-33. DOI: [10.1200/JCO.2010.33.0258](https://doi.org/10.1200/JCO.2010.33.0258)

Freeman CL, Sehn LH. A tale of two antibodies: obinutuzumab versus rituximab. *Br J Haematol*. 2018;182(1):29-45. DOI: [10.1111/bjh.15232](https://doi.org/10.1111/bjh.15232)

Fu J, Su X, Li Z, Deng L, Liu X, Feng X, Peng J. HGF/c-MET pathway in cancer: from molecular characterization to clinical evidence. *Oncogene*. 2021;40(28):4625-4651. DOI: [10.1038/s41388-021-01863-w](https://doi.org/10.1038/s41388-021-01863-w)

Fujita K, Kubota Y, Ishida H, Sasaki Y. Irinotecan, a key chemotherapeutic drug for metastatic colorectal cancer. *World J Gastroenterol*. 2015;21(43):12234-48. DOI: [10.3748/wjg.v21.i43.12234](https://doi.org/10.3748/wjg.v21.i43.12234)

Gallego-Jara J, Lozano-Terol G, Sola-Martínez RA, Cánovas-Díaz M, de Diego Puente T. A Comprehensive Review about Taxol[®]: History and Future Challenges. *Molecules*. 2020;25(24):5986. DOI: [10.3390/molecules25245986](https://doi.org/10.3390/molecules25245986)

Garcia-Manero G, Goldberg AD, et al. Eprexetapopt combined with venetoclax and azacitidine in TP53-mutated acute myeloid leukaemia: a phase 1, dose-finding and expansion study. *Lancet Haematol*. 2023;10(4):e272-e283. DOI: [10.1016/S2352-3026\(22\)00403-3](https://doi.org/10.1016/S2352-3026(22)00403-3)

Garon EB, Ciuleanu TE, Arrieta O, et al. Ramucirumab plus docetaxel versus placebo plus docetaxel for second-line treatment of stage IV non-small-cell lung cancer after disease progression on platinum-based therapy (REVEL): a multicentre, double-blind, randomised phase 3 trial. *Lancet*. 2014;384(9944):665-73. DOI: [10.1016/S0140-6736\(14\)60845-X](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(14)60845-X)

Ghia P, Pluta A, Wach M, et al. ASCEND: Phase III, Randomized Trial of Acalabrutinib Versus Idelalisib Plus Rituximab or Bendamustine Plus Rituximab in Relapsed or Refractory Chronic Lymphocytic Leukemia. *J Clin Oncol*. 2020;38(25):2849-2861. DOI: [10.1200/JCO.19.03355](https://doi.org/10.1200/JCO.19.03355)

Goebeler ME, Stuhler G, Bargou R. Bispecific and multispecific antibodies in oncology: opportunities and challenges. *Nat Rev Clin Oncol*. 2024;21(7):539-560. DOI: [10.1038/s41571-024-00905-y](https://doi.org/10.1038/s41571-024-00905-y)

Golan T, Hammel P, Reni M, et al. Maintenance Olaparib for Germline BRCA-Mutated Metastatic Pancreatic Cancer. *N Engl J Med*. 2019;381(4):317-327. DOI: [10.1056/NEJMoa1903387](https://doi.org/10.1056/NEJMoa1903387)

Graff J, Gordon M, Beer T. Safety and effectiveness of enzalutamide in men with metastatic, castration – resistant prostate cancer. *Expert Opinion on Pharmacotherapy*. 2015;16(5):749–754. DOI: [10.1517/14656566.2015.1016911](https://doi.org/10.1517/14656566.2015.1016911)

Grigorian A, O'Brien CB. Hepatotoxicity Secondary to Chemotherapy. *J Clin Transl Hepatol*. 2014;2(2):95-102. DOI: [10.14218/JCTH.2014.00011](https://doi.org/10.14218/JCTH.2014.00011)

Gross AM, Wolters PL, Dombi E, et al. Selumetinib in Children with Inoperable Plexiform Neurofibromas. *N Engl J Med*. 2020;382(15):1430-1442. DOI: [10.1056/NEJMoa1912735](https://doi.org/10.1056/NEJMoa1912735)

Guo YJ, Pan WW, Liu SB, Shen ZF, Xu Y, Hu LL. ERK/MAPK signalling pathway and tumorigenesis. *Exp Ther Med*. 2020;19(3):1997-2007. DOI: [10.3892/etm.2020.8454](https://doi.org/10.3892/etm.2020.8454)

Gupta A, De Jesus-Acosta A, Zheng L, et al. Clinical outcomes of liposomal irinotecan in advanced pancreatic adenocarcinoma patients previously treated with conventional irinotecan-based chemotherapy: a real-world study. *Front Oncol*. 2023;13:1250136. DOI: [10.3389/fonc.2023.1250136](https://doi.org/10.3389/fonc.2023.1250136)

Hafeez A, Kazmi I. Dacarbazine nanoparticle topical delivery system for the treatment of melanoma. *Sci Rep*. 2017;7(1):16517. DOI: [10.1038/s41598-017-16878-1](https://doi.org/10.1038/s41598-017-16878-1)

Haider MZ, Anwer F. Genetics, Philadelphia Chromosome. [Updated 2023 Jul 17]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2024 Jan-. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK560689/>

Hale MJ, Howell A, Dowsett M, Cuzick J, Sestak I. Tamoxifen related side effects and their impact on breast cancer incidence: A retrospective analysis of the randomised IBIS-I trial. *Breast*. 2020;54:216-221. DOI: [10.1016/j.breast.2020.10.015](https://doi.org/10.1016/j.breast.2020.10.015)

Hara J, Matsumoto K, Maeda N, et al. High-dose thiotepa, in conjunction with melphalan, followed by autologous hematopoietic stem cell transplantation in patients with pediatric solid tumors, including brain tumors. *Bone Marrow Transplant*. 2023;58(2):123-128. DOI: [10.1038/s41409-022-01820-5](https://doi.org/10.1038/s41409-022-01820-5)

Hargrave A, Mustafa AS, Hanif A, Tunio JH, Hanif SNM. Recent Advances in Cancer Immunotherapy with a Focus on FDA-Approved Vaccines and Neoantigen-Based Vaccines. *Vaccines (Basel)*. 2023;11(11):1633. DOI: [10.3390/vaccines11111633](https://doi.org/10.3390/vaccines11111633)

Harrison CN, Schaap N, Vannucchi AM, et al. Janus kinase-2 inhibitor fedratinib in patients with myelofibrosis previously treated with ruxolitinib (JAKARTA-2): a single-arm, open-label, non-randomised, phase 2, multicentre study. *Lancet Haematology*. 2017;4(7):PE317-E324. DOI: [10.1016/S2352-3026\(17\)30088-1](https://doi.org/10.1016/S2352-3026(17)30088-1)

Hasskarl J. Everolimus. *Recent Results Cancer Res*. 2018;211:101-123. DOI: [10.1007/978-3-319-91442-8_8](https://doi.org/10.1007/978-3-319-91442-8_8)

Hatalová A, Bátorová A. Liečba myelofibrózy v ére ruxolitinibu. *Onkológia (Bratisl.)*. 2020;15(2):130-134. https://www.solen.sk/storage/file/article/ONKO_2_2020_final%20%E2%80%93%20Hatalova.pdf

Hatzl S, Posch F, Rezai A, et al. Vinorelbine as substitute for vincristine in patients with diffuse large B cell lymphoma and vincristine-induced neuropathy. *Support Care Cancer*. 2021;29(9):5197-5207. DOI: [10.1007/s00520-021-06059-2](https://doi.org/10.1007/s00520-021-06059-2)

Haynes J, Jackson M, Smugar SS. Increased risk of severe cutaneous adverse reactions when cladribine is used together with other medications with a propensity for skin reactions. *Leuk Lymphoma*. 2022;63(12):2965-2974. DOI: [10.1080/10428194.2022.2100370](https://doi.org/10.1080/10428194.2022.2100370)

Henriksen PA. Anthracycline cardiotoxicity: an update on mechanisms, monitoring and prevention. *Heart*. 2018;104(12):971-977. DOI: [10.1136/heartjnl-2017-312103](https://doi.org/10.1136/heartjnl-2017-312103)

Hevener K, Verstak TA, Lutat KE, Riggsbee DL, Mooney JW. Recent developments in topoisomerase-targeted cancer chemotherapy. *Acta Pharm Sin B*. 2018;8(6):844-861. DOI: [10.1016/j.apsb.2018.07.008](https://doi.org/10.1016/j.apsb.2018.07.008)

Hochhaus A, Larson RA, Guilhot F, et al. Long-Term Outcomes of Imatinib Treatment for Chronic Myeloid Leukemia. *N Engl J Med*. 2017;376(10):917-927. DOI: [10.1056/NEJMoa1609324](https://doi.org/10.1056/NEJMoa1609324)

Holicek P, Guilbaud E, Klapp V, et al. Type I interferon and cancer. *Immunol Rev*. 2024;321(1):115-127. DOI: [10.1111/imr.13272](https://doi.org/10.1111/imr.13272)

Horn L, Wang Z, Wu G, et al. Ensartinib vs Crizotinib for Patients With Anaplastic Lymphoma Kinase-Positive Non-Small Cell Lung Cancer: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Oncol*. 2021;7(11):1617-1625. DOI: [10.1001/jamaoncol.2021.3523](https://doi.org/10.1001/jamaoncol.2021.3523)

Hortobagyi GN, Stemmer SM, Burris HA, et al. Updated results from MONALEESA-2, a phase III trial of first-line ribociclib plus letrozole versus placebo plus letrozole in hormone receptor-positive, HER2-negative advanced breast cancer. *Ann Oncol*. 2018;29(7):1541-1547. DOI: [10.1093/annonc/mdy155](https://doi.org/10.1093/annonc/mdy155)

Horwitz SM, Nirmal AJ, Rahman J. et al. Duvelisib plus romidepsin in relapsed/refractory T cell lymphomas: a phase 1b/2a trial. *Nat Med*. 2024. <https://doi.org/10.1038/s41591-024-03076-6>

Hoteit M, Oneissi Z, Reda R, et al. Cancer immunotherapy: A comprehensive appraisal of its modes of application. *Oncol Lett*. 2021;22(3):655. DOI: [10.3892/ol.2021.12916](https://doi.org/10.3892/ol.2021.12916)

Hrade T, Čapoun O. Efektivita a bezpečnosť liečby abirateron acetátom u pacientů s metastatickým kastročně rezistentním karcinomem prostaty po chemoterapii. *Urol. praxi* 2018; 19(2): 61–63. <https://www.urologiepropraxi.cz/pdfs/uro/2018/02/02.pdf>

- Hu J, Wen PY, Abrey LE, et al. A phase II trial of oral gimatecan for recurrent glioblastoma. *J Neurooncol*. 2013;111(3):347-53. DOI: [10.1007/s11060-012-1023-0](https://doi.org/10.1007/s11060-012-1023-0)
- Huang Q, Zhao R, Xu L, Hao X, Tao S. Treatment of multiple myeloma with selinexor: a review. *Ther Adv Hematol*. 2024;15:20406207231219442. DOI: [10.1177/20406207231219442](https://doi.org/10.1177/20406207231219442)
- Hübel K. An evaluation of pixantrone for the treatment of non-Hodgkin's lymphoma. *Expert Opin Pharmacother*. 2018;19(16):1829-1834. DOI: [10.1080/14656566.2018.1528232](https://doi.org/10.1080/14656566.2018.1528232)
- Huerta-Reyes M, Maya-Núñez G, Pérez-Solis MA, et al. Treatment of Breast Cancer With Gonadotropin-Releasing Hormone Analogs. *Front Oncol*. 2019;9:943. DOI: [10.3389/fonc.2019.00943](https://doi.org/10.3389/fonc.2019.00943)
- Huff SE, Winter JM, Dealwis CG. Inhibitors of the Cancer Target Ribonucleotide Reductase, Past and Present. *Biomolecules*. 2022;12(6):815. DOI: [10.3390/biom12060815](https://doi.org/10.3390/biom12060815)
- Hurvitz SA, Kim SB, Chung WP, et al. Trastuzumab deruxtecan versus trastuzumab emtansine in HER2-positive metastatic breast cancer patients with brain metastases from the randomized DESTINY-Breast03 trial. *ESMO Open*. 2024;9(5):102924. DOI: [10.1016/j.esmoop.2024.102924](https://doi.org/10.1016/j.esmoop.2024.102924)
- Chaurasia M, Singh R, Sur S, Flora SJS. A review of FDA approved drugs and their formulations for the treatment of breast cancer. *Front Pharmacol*. 2023;14:1184472. DOI: [10.3389/fphar.2023.1184472](https://doi.org/10.3389/fphar.2023.1184472)
- Chen H, Zhou Y, Wang X, et al. Discovery of Novel Anti-Resistance AR Antagonists Guided by Funnel Metadynamics Simulation. *Adv Sci (Weinh)*. 2024;11(19):e2309261. DOI: [10.1002/adv.202309261](https://doi.org/10.1002/adv.202309261)
- Chen L, Yan HX, Liu XW, Chen WX. Clinical efficacy and safety of 6-thioguanine in the treatment of childhood acute lymphoblastic leukemia: A protocol for systematic review and meta-analysis. *Medicine (Baltimore)*. 2020;99(18):e20082. DOI: [10.1097/MD.00000000000020082](https://doi.org/10.1097/MD.00000000000020082)
- Chesney J, Lewis KD, Kluger H, et al. Efficacy and safety of lifileucel, a one-time autologous tumor-infiltrating lymphocyte (TIL) cell therapy, in patients with advanced melanoma after progression on immune checkpoint inhibitors and targeted therapies: pooled analysis of consecutive cohorts of the C-144-01 study. *J Immunother Cancer*. 2022;10(12):e005755. DOI: [10.1136/jitc-2022-005755](https://doi.org/10.1136/jitc-2022-005755)
- Choueiri TK, Zakharia Y, Pal S, et al. Clinical Results and Biomarker Analyses of Axitinib and TRC105 versus Axitinib Alone in Patients with Advanced or Metastatic Renal Cell Carcinoma (TRAXAR). *Oncologist*. 2021;26(7):560-e1103. DOI: [10.1002/onco.13777](https://doi.org/10.1002/onco.13777)
- Iqbal J, Ragone A, Lubinski J, et al. The incidence of pancreatic cancer in BRCA1 and BRCA2 mutation carriers. *Br J Cancer*. 2012;107(12):2005-9. DOI: [10.1038/bjc.2012.483](https://doi.org/10.1038/bjc.2012.483)
- Iwata H, Im SA, Masuda N, et al. PALOMA-3: Phase III Trial of Fulvestrant With or Without Palbociclib in Premenopausal and Postmenopausal Women With Hormone Receptor-Positive, Human Epidermal Growth Factor Receptor 2-Negative Metastatic Breast Cancer That Progressed on Prior Endocrine Therapy-Safety and Efficacy in Asian Patients. *J Glob Oncol*. 2017;3(4):289-303. DOI: [10.1200/JGO.2016.008318](https://doi.org/10.1200/JGO.2016.008318)
- Jackisch C, Stroyakovskiy D, Pivot X, et al. Subcutaneous vs Intravenous Trastuzumab for Patients With ERBB2-Positive Early Breast Cancer: Final Analysis of the HannaH Phase 3 Randomized Clinical Trial. *JAMA Oncol*. 2019;5(5):e190339. DOI: [10.1001/jamaoncol.2019.0339](https://doi.org/10.1001/jamaoncol.2019.0339)
- Janíková A. Polatuzumab vedotin. *Remedia* 2020; 30. <https://www.remedia.cz/rubriky/lekove-profilu/polatuzumab-vedotin-11632/>
- Janssen J, Löwenberg B, Manz M, et al. Inferior Outcome of Addition of the Aminopeptidase Inhibitor Tosedostat to Standard Intensive Treatment for Elderly Patients with AML and High Risk MDS. *Cancers (Basel)*. 2021;13(4):672. DOI: [10.3390/cancers13040672](https://doi.org/10.3390/cancers13040672)
- Jiao Q, Bi L, Ren Y, Song S, Wang Q, Wang YS. Advances in studies of tyrosine kinase inhibitors and their acquired resistance. *Mol Cancer*. 2018;17(1):36. DOI: [10.1186/s12943-018-0801-5](https://doi.org/10.1186/s12943-018-0801-5)
- Jones RL, Ravi V, Brohl AS, et al. Efficacy and Safety of TRC105 Plus Pazopanib vs Pazopanib Alone for Treatment of Patients With Advanced Angiosarcoma: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Oncol*. 2022;8(5):740-747. DOI: [10.1001/jamaoncol.2021.3547](https://doi.org/10.1001/jamaoncol.2021.3547)

- Jungová A. Daratumumab – průlomová monoklonální protilátka v léčbě mnohočetného myelomu. *Remedia* 2017; 27. <https://www.remedia.cz/rubriky/lekove-profilu/daratumumab-prulomova-monoklonalni-protilatka-v-lecbe-mnohocetneho-myelomu-9292/>
- Kaegi C, Wuest B, Schreiner J, et al. Systematic Review of Safety and Efficacy of Rituximab in Treating Immune-Mediated Disorders. *Front Immunol.* 2019;10:1990. DOI: [10.3389/fimmu.2019.01990](https://doi.org/10.3389/fimmu.2019.01990)
- Kang C. Mosunetuzumab: First Approval. *Drugs.* 2022;82(11):1229-1234. DOI: [10.1007/s40265-022-01749-5](https://doi.org/10.1007/s40265-022-01749-5)
- Kaufman B, Shapira-Frommer R, Schmutzler RK, et al. Olaparib monotherapy in patients with advanced cancer and a germline BRCA1/2 mutation. *J Clin Oncol.* 2015;33(3):244-50. DOI: [10.1200/JCO.2014.56.2728](https://doi.org/10.1200/JCO.2014.56.2728)
- Keam SJ. Ibrutinib: Pediatric First Approval. *Paediatr Drugs.* 2023 Jan;25(1):127-133. DOI: [10.1007/s40272-022-00543-w](https://doi.org/10.1007/s40272-022-00543-w)
- Keam SJ. Lifileucel: First Approval. *Mol Diagn Ther.* 2024;28(3):339-344. DOI: [10.1007/s40291-024-00708-y](https://doi.org/10.1007/s40291-024-00708-y)
- Kim HJ, Yoon TI, Chae HD, et al. Concurrent Gonadotropin-Releasing Hormone Agonist Administration with Chemotherapy Improves Neoadjuvant Chemotherapy Responses in Young Premenopausal Breast Cancer Patients. *J Breast Cancer.* 2015;18(4):365-70. DOI: [10.4048/jbc.2015.18.4.365](https://doi.org/10.4048/jbc.2015.18.4.365)
- Kindler HL, Novello S, Bearz A, et al. Anetumab ravtansine versus vinorelbine in patients with relapsed, mesothelin-positive malignant pleural mesothelioma (ARCS-M): a randomised, open-label phase 2 trial. *Lancet Oncol.* 2022 Apr;23(4):540-552. DOI: [10.1016/S1470-2045\(22\)00061-4](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(22)00061-4)
- Ko B, Takebe N, Andrews O, Makena MR, Chen AP. Rethinking Oncologic Treatment Strategies with Interleukin-2. *Cells.* 2023;12(9):1316. DOI: [10.3390/cells12091316](https://doi.org/10.3390/cells12091316)
- Kohlhapp FJ, Kaufman HL. Molecular Pathways: Mechanism of Action for Talimogene Laherparepvec, a New Oncolytic Virus Immunotherapy. *Clin Cancer Res.* 2016;22(5):1048-54. DOI: [10.1158/1078-0432.CCR-15-2667](https://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-15-2667)
- Koleini N, Nickel BE, Edel AL, Fandrich RR, Ravandi A, Kardami E. Oxidized phospholipids in Doxorubicin-induced cardiotoxicity. *Chem Biol Interact.* 2019;303:35-39. DOI: [10.1016/j.cbi.2019.01.032](https://doi.org/10.1016/j.cbi.2019.01.032)
- Kopacz-Bednarska A, Król T. Selected platinum complexes in standard and modern anti-cancer therapies. *NOWOTWORY J Oncol* 2022; 72: 96–105. https://journals.viamedica.pl/nowotwory_journal_of_oncology/article/view/NJO.a2022.0011
- Krishnamurthy A, Jimeno A. Bispecific antibodies for cancer therapy: A review. *Pharmacol Ther.* 2018;185:122-134. DOI: [10.1016/j.pharmthera.2017.12.002](https://doi.org/10.1016/j.pharmthera.2017.12.002)
- Krug S, Boch M, Daniel H, et al. Streptozocin-Based Chemotherapy in Patients with Advanced Neuroendocrine Neoplasms--Predictive and Prognostic Markers for Treatment Stratification. *PLoS One.* 2015;10(12):e0143822. DOI: [10.1371/journal.pone.0143822](https://doi.org/10.1371/journal.pone.0143822)
- Kumar M, Thangavel C, Becker RC, Sadayappan S. Monoclonal Antibody-Based Immunotherapy and Its Role in the Development of Cardiac Toxicity. *Cancers (Basel).* 2020;13(1):86. DOI: [10.3390/cancers13010086](https://doi.org/10.3390/cancers13010086)
- Kurokawa Y, Honma Y, Sawaki A, et al. Pimipitespib in patients with advanced gastrointestinal stromal tumor (CHAPTER-GIST-301): a randomized, double-blind, placebo-controlled phase III trial. *Annals of Oncology.* 2022; 33(9):959-967. DOI: [10.1016/j.annonc.2022.05.518](https://doi.org/10.1016/j.annonc.2022.05.518)
- Kut E, Menekse S. Retrospective Evaluation of Fulvestrant Efficacy and Clinical Results in Patients Using Fulvestrant. *Cureus.* 2023 Mar 4;15(3):e35748. DOI: [10.7759/cureus.35748](https://doi.org/10.7759/cureus.35748)
- Kutny MA, Alonzo TA, Abila O, et al. Assessment of Arsenic Trioxide and All-trans Retinoic Acid for the Treatment of Pediatric Acute Promyelocytic Leukemia: A Report From the Children's Oncology Group AAML1331 Trial. *JAMA Oncol.* 2022 J;8(1):79-87. DOI: [10.1001/jamaoncol.2021.5206](https://doi.org/10.1001/jamaoncol.2021.5206)
- Kwok G, Yau TC, Chiu JW, Tse E, Kwong YL. Pembrolizumab (Keytruda). *Hum Vaccin Immunother.* 2016;12(11):2777-2789. DOI: [10.1080/21645515.2016.1199310](https://doi.org/10.1080/21645515.2016.1199310)

- Lainé M, Greene ME, Kurlito JD, et al. Lasofoxifene as a potential treatment for aromatase inhibitor-resistant ER-positive breast cancer. *Breast Cancer Res.* 2024;26(1):95. DOI: [10.1186/s13058-024-01843-4](https://doi.org/10.1186/s13058-024-01843-4)
- Le T, Jerel D, Bryan LJ. Update on the role of copanlisib in hematologic malignancies. *Ther Adv Hematol.* 2021;12:20406207211006027. DOI: [10.1177/20406207211006027](https://doi.org/10.1177/20406207211006027)
- Leandro M, Isenberg DA. Rituximab - The first twenty years. *Lupus.* 2021;30(3):371-377. DOI: [10.1177/0961203320982668](https://doi.org/10.1177/0961203320982668)
- Lee A. Fuzuloparib: First Approval. *Drugs.* 2021;81(10):1221-1226. DOI: [10.1007/s40265-021-01541-x](https://doi.org/10.1007/s40265-021-01541-x)
- Leonetti F, Stefanachi A, Nicolotti O, et al. BCR-ABL inhibitors in chronic myeloid leukemia: process chemistry and biochemical profile. *Curr Med Chem.* 2011;18(19):2943-59. DOI: [10.2174/092986711796150414](https://doi.org/10.2174/092986711796150414)
- Lesokhin AM, Tomasson MH, Arnulf B, et al. Elranatamab in relapsed or refractory multiple myeloma: phase 2 MagnetisMM-3 trial results. *Nat Med.* 2023;29(9):2259-2267. DOI: [10.1038/s41591-023-02528-9](https://doi.org/10.1038/s41591-023-02528-9)
- Li C, Zhang C, Li Z, et al. Clinical pharmacology of vc-MMAE antibody-drug conjugates in cancer patients: learning from eight first-in-human Phase 1 studies. *MAbs.* 2020;12(1):1699768. DOI: [10.1080/19420862.2019.1699768](https://doi.org/10.1080/19420862.2019.1699768)
- Li M, Kroetz DL. Bevacizumab-induced hypertension: Clinical presentation and molecular understanding. *Pharmacol Ther.* 2018;182:152-160. DOI: [10.1016/j.pharmthera.2017.08.012](https://doi.org/10.1016/j.pharmthera.2017.08.012)
- Li Q, Kong ZD, Wang H, et al. Jianpi Decoction Combined with Medroxyprogesterone Acetate Alleviates Cancer Cachexia and Prevents Muscle Atrophy by Directly Inhibiting E3 Ubiquitin Ligase. *Chin J Integr Med.* 2024;30(6):499-506. DOI: [10.1007/s11655-023-3702-4](https://doi.org/10.1007/s11655-023-3702-4)
- Lindauer M, Hochhaus A. Dasatinib. *Recent Results Cancer Res.* 2018;212:29-68. DOI: [10.1007/978-3-319-91439-8_2](https://doi.org/10.1007/978-3-319-91439-8_2)
- Long-Boyle JR, Kohn DB, Shah AJ, et al. Busulfan and subsequent malignancy: An evidence-based risk assessment. *Pediatr Blood Cancer.* 2024;71(1):e30738. DOI: [10.1002/pbc.30738](https://doi.org/10.1002/pbc.30738)
- Lorig-Roach N, Harpell NM, DuBois RM. Structural basis for the activity and specificity of the immune checkpoint inhibitor lirilumab. *Sci Rep.* 2024;14(1):742. DOI: [10.1038/s41598-023-50262-6](https://doi.org/10.1038/s41598-023-50262-6)
- Luedtke DA, Su Y, Ma J, et al. Inhibition of CDK9 by voruciclib synergistically enhances cell death induced by the Bcl-2 selective inhibitor venetoclax in preclinical models of acute myeloid leukemia. *Signal Transduct Target Ther.* 2020;5(1):17. DOI: [10.1038/s41392-020-0112-3](https://doi.org/10.1038/s41392-020-0112-3)
- Luo Y, Cai B, Li B, et al. The Acute Toxicities and Efficacy of Concurrent Chemotherapy With Docetaxel Plus Cisplatin, or Docetaxel, or Cisplatin and Helical Tomotherapy in Patients With Locoregionally Advanced Nasopharyngeal Carcinoma: A Randomized Single-Center Phase II Trial. *Technol Cancer Res Treat.* 2022;21:15330338221109974. DOI: [10.1177/15330338221109974](https://doi.org/10.1177/15330338221109974)
- Manzano A, Ocaña A. Antibody-Drug Conjugates: A Promising Novel Therapy for the Treatment of Ovarian Cancer. *Cancers (Basel).* 2020;12(8):2223. DOI: [10.3390/cancers12082223](https://doi.org/10.3390/cancers12082223)
- Marinello J, Delcuratolo M, Capranico G. Anthracyclines as Topoisomerase II Poisons: From Early Studies to New Perspectives. *Int J Mol Sci.* 2018;19(11):3480. DOI: [10.3390/ijms19113480](https://doi.org/10.3390/ijms19113480)
- Markham A. Belantamab Mafodotin: First Approval. *Drugs.* 2020;80(15):1607-1613. DOI: [10.1007/s40265-020-01404-x](https://doi.org/10.1007/s40265-020-01404-x)
- Medina JA, Rueda A, de Pasos AS, et al. A phase II study of concomitant boost radiation plus concurrent weekly cisplatin for locally advanced unresectable head and neck carcinomas. *Radiother Oncol* 2006; 79: 34–38. DOI: [10.1016/j.radonc.2006.03.010](https://doi.org/10.1016/j.radonc.2006.03.010)
- Mehdizadeh M, Parkhideh S, Salari S, Hajifathali A, Rezvani H, Mabani M. Adverse Effects of Busulfan Plus Cyclophosphamide versus Busulfan Plus Fludarabine as Conditioning Regimens for Allogeneic Bone Marrow Transplantation. *Asian Pac J Cancer Prev.* 2021;22(5):1639-1644. DOI: [10.31557/APJCP.2021.22.5.1639](https://doi.org/10.31557/APJCP.2021.22.5.1639)

Micha JP, Rettenmaier MA, Bohart RD, Goldstein BH. Cyclin-dependent kinase 4/6 inhibitors in the treatment of advanced or metastatic breast cancer. *J Oncol Pharm Pract.* 2024;30(3):547-551. DOI: [10.1177/10781552241232701](https://doi.org/10.1177/10781552241232701)

Milano G, Innocenti F, Minami H. Liposomal irinotecan (Onivyde): Exemplifying the benefits of nanotherapeutic drugs. *Cancer Sci.* 2022;113(7):2224-2231. DOI: [10.1111/cas.15377](https://doi.org/10.1111/cas.15377)

Miura K, Yamaguchi O, Mori K, et al. Prophylactic pegfilgrastim reduces febrile neutropenia in ramucirumab plus docetaxel after chemoimmunotherapy in advanced NSCLC: post hoc analysis from NEJ051. *Sci Rep.* 2024;14(1):3816. DOI: [10.1038/s41598-024-54166-x](https://doi.org/10.1038/s41598-024-54166-x)

Modrá kniha České onkologické společnosti. Brno: Masarykův onkologický ústav, 2024. ISBN: 978-80-86793-58-0, <https://www.linkos.cz/files/modra-kniha/23.pdf>.

Mohd AB, Mohd OB, Alabdallat YJ, et al. Safety and efficacy of dinutuximab in the treatment of neuroblastoma: A review. *J Res Med Sci.* 2023;28:71. DOI: [10.4103/jrms.jrms_727_22](https://doi.org/10.4103/jrms.jrms_727_22)

Molica M, Perrone S, Rossi M. Gilteritinib: The Story of a Proceeding Success into Hard-to-Treat FLT3-Mutated AML Patients. *J Clin Med.* 2023;12(11):3647. DOI: [10.3390/jcm12113647](https://doi.org/10.3390/jcm12113647)

Monfort-Vengut A, de Cárcer G. Lights and Shadows on the Cancer Multi-Target Inhibitor Rigosertib (ON-01910.Na). *Pharmaceutics.* 2023;15(4):1232. DOI: [10.3390/pharmaceutics15041232](https://doi.org/10.3390/pharmaceutics15041232)

Montesinos P, Buccisano F, Cluzeau T, Vennström L, Heuser M. Relapse Prevention in Acute Myeloid Leukemia: The Role of Immunotherapy with Histamine Dihydrochloride and Low-Dose Interleukin-2. *Cancers (Basel).* 2024;16(10):1824. DOI: [10.3390/cancers16101824](https://doi.org/10.3390/cancers16101824)

Moore KN, Angelergues A, Konecny GE, et al. Mirvetuximab Soravtansine in FR α -Positive, Platinum-Resistant Ovarian Cancer. *N Engl J Med.* 2023;389(23):2162-2174. DOI: [10.1056/NEJMoa2309169](https://doi.org/10.1056/NEJMoa2309169)

Moreno Vanegas Y, Badar T. Clinical Utility of Azacitidine in the Management of Acute Myeloid Leukemia: Update on Patient Selection and Reported Outcomes. *Cancer Manag Res.* 2022;14:3527-3538. DOI: [10.2147/CMAR.S271442](https://doi.org/10.2147/CMAR.S271442)

Morinello E, Pignatello M, Villabruna L, Goelzer P, Bürgin H. Embryofetal development study of vismodegib, a hedgehog pathway inhibitor, in rats. *Birth Defects Res B Dev Reprod Toxicol.* 2014;101(2):135-43. DOI: [10.1002/bdrb.21093](https://doi.org/10.1002/bdrb.21093)

Morrison DK. MAP kinase pathways. *Cold Spring Harb Perspect Biol.* 2012;4(11):a011254. DOI: [10.1101/cshperspect.a011254](https://doi.org/10.1101/cshperspect.a011254)

Morrow PK, Divers S, Provencher L, et al. Phase II study evaluating the efficacy and safety of sagopilone (ZK-EPO) in patients with metastatic breast cancer that has progressed following chemotherapy. *Breast Cancer Res Treat.* 2010;123(3):837-42. DOI: [10.1007/s10549-010-1102-x](https://doi.org/10.1007/s10549-010-1102-x)

Mosca L, Ilari A, Fazi F, Assaraf YG, Colotti G. Taxanes in cancer treatment: Activity, chemoresistance and its overcoming. *Drug Resist Updat.* 2021;54:100742. DOI: [10.1016/j.drug.2020.100742](https://doi.org/10.1016/j.drug.2020.100742)

Muminovic M, Carracedo Uribe CR, Alvarez-Pinzon A, Shan K, Raez LE. Importance of ROS1 gene fusions in non-small cell lung cancer. *Cancer Drug Resist.* 2023;6(2):332-344. DOI: [10.20517/cdr.2022.105](https://doi.org/10.20517/cdr.2022.105)

Munster PN, Hamilton EP, Franklin C, et al. Phase Ib study of LEE011 and BYL719 in combination with letrozole in oestrogen receptor-positive, HER2 negative breast cancer (ER+, HER2- BC). *J Clin Oncol.* 2014;32 (Suppl.):533. https://doi.org/10.1200/jco.2014.32.26_suppl.143

Nakagawa K, Hida T, Nokihara H, et al. Final progression-free survival results from the J-ALEX study of alectinib versus crizotinib in ALK-positive non-small-cell lung cancer. *Lung Cancer.* 2020 Jan;139:195-199. DOI: [10.1016/j.lungcan.2019.11.025](https://doi.org/10.1016/j.lungcan.2019.11.025)

Neijssen J, Cardoso RMF, Chevalier KM, et al. Discovery of amivantamab (JNJ-61186372), a bispecific antibody targeting EGFR and MET. *J Biol Chem.* 2021;296:100641. DOI: [10.1016/j.jbc.2021.100641](https://doi.org/10.1016/j.jbc.2021.100641)

Nepali K, Liou JP. Recent developments in epigenetic cancer therapeutics: clinical advancement and emerging trends. *J Biomed Sci.* 2021;28(1):27. DOI: [10.1186/s12929-021-00721-x](https://doi.org/10.1186/s12929-021-00721-x)

Nierengarten MB. FDA approves capivasertib with fulvestrant for breast cancer. *Cancer.* 2024; 130(6):835-6. DOI: [10.1002/cncr.35238](https://doi.org/10.1002/cncr.35238)

Park K, Haura EB, Leighl NB, et al. Amivantamab in EGFR Exon 20 Insertion-Mutated Non-Small-Cell Lung Cancer Progressing on Platinum Chemotherapy: Initial Results From the CHRYSALIS Phase I Study. *J Clin Oncol.* 2021;39(30):3391-3402. DOI: [10.1200/JCO.21.00662](https://doi.org/10.1200/JCO.21.00662)

Patterson JC, Varkaris A, Croucher PJP, et al. Plk1 Inhibitors and Abiraterone Synergistically Disrupt Mitosis and Kill Cancer Cells of Disparate Origin Independently of Androgen Receptor Signaling. *Cancer Res.* 2023;83(2):219-238. DOI: [10.1158/0008-5472.CAN-22-1533](https://doi.org/10.1158/0008-5472.CAN-22-1533)

Perl AE, Martinelli G, Cortes JE, et al. Gilteritinib or Chemotherapy for Relapsed or Refractory FLT3-Mutated AML. *N Engl J Med.* 2019;381(18):1728-1740. DOI: [10.1056/NEJMoa1902688](https://doi.org/10.1056/NEJMoa1902688)

Pirosa MC, Stathis A, Zucca E. Tafasitamab for the treatment of patients with diffuse large B-cell lymphoma. *Hum Vaccin Immunother.* 2024;20(1):2309701. DOI: [10.1080/21645515.2024.2309701](https://doi.org/10.1080/21645515.2024.2309701)

Planchard D, Smit EF, Groen HJ, et al. Dabrafenib plus trametinib in patients with previously untreated BRAFV600E-mutant metastatic non-small-cell lung cancer: an open-label, phase 2 trial. *Lancet Oncol* 2017; 18: 1307–1316. DOI: [10.1016/S1470-2045\(17\)30679-4](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(17)30679-4)

Platzbecker U, Santini V, Fenaux P, et al. Imetelstat in patients with lower-risk myelodysplastic syndromes who have relapsed or are refractory to erythropoiesis-stimulating agents (IMerge): a multinational, randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet.* 2024;403(10423):249-260. DOI: [10.1016/S0140-6736\(23\)01724-5](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(23)01724-5)

Pophali P, Litzow M. What Is the Best Daunorubicin Dose and Schedule for Acute Myeloid Leukemia Induction? *Curr Treat Options Oncol.* 2017;18(1):3. DOI: [10.1007/s11864-017-0446-4](https://doi.org/10.1007/s11864-017-0446-4)

Powala A, Żółek T, Brown G, Kutner A. Structure and the Anticancer Activity of Vitamin D Receptor Agonists. *Int J Mol Sci.* 2024;25(12):6624. DOI: [10.3390/ijms25126624](https://doi.org/10.3390/ijms25126624)

Qin Z, Li X, Zhang J, et al. Chemotherapy with or without estramustine for treatment of castration-resistant prostate cancer: A systematic review and meta-analysis. *Medicine (Baltimore).* 2016;95(39):e4801. DOI: [10.1097/MD.0000000000004801](https://doi.org/10.1097/MD.0000000000004801)

Rai A, Liu T, Glauser S, et al. Taxanes convert regions of perturbed microtubule growth into rescue sites. *Nat Mater.* 2020;19(3):355-365. DOI: [10.1038/s41563-019-0546-6](https://doi.org/10.1038/s41563-019-0546-6)

Ramsey LB, Balis FM, O'Brien MM, et al. Consensus Guideline for Use of Glucarpidase in Patients with High-Dose Methotrexate Induced Acute Kidney Injury and Delayed Methotrexate Clearance. *Oncologist.* 2018;23(1):52-61. DOI: [10.1634/theoncologist.2017-0243](https://doi.org/10.1634/theoncologist.2017-0243)

Rastogi S, Joshi A, Sato N, et al. An update on the status of HSP90 inhibitors in cancer clinical trials. *Cell Stress Chaperones.* 2024;29(4):519-539. Epub ahead of print. DOI: [10.1016/j.cstres.2024.05.005](https://doi.org/10.1016/j.cstres.2024.05.005)

Réa D, Mauro MJ, Boquimpani C, et al. A phase 3, open-label, randomized study of asciminib, a STAMP inhibitor, vs bosutinib in CML after 2 or more prior TKIs. *Blood* 2021; 138: 2031–2041. DOI: [10.1182/blood.2020099984](https://doi.org/10.1182/blood.2020099984)

Riaz N, Havel JJ, Makarov V, et al. Tumor and Microenvironment Evolution during Immunotherapy with Nivolumab. *Cell.* 2017;171(4):934-949.e16. DOI: [10.1016/j.cell.2017.09.028](https://doi.org/10.1016/j.cell.2017.09.028)

Richardson PG, Oriol A, Beksac M, et al. Pomalidomide, bortezomib, and dexamethasone for patients with relapsed or refractory multiple myeloma previously treated with lenalidomide (OPTIMISMM): a randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2019;20(6):781-794. DOI: [10.1016/S1470-2045\(19\)30152-4](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(19)30152-4)

Richardson PG, Perrot A, San-Miguel J, et al. Isatuximab plus pomalidomide and low-dose dexamethasone versus pomalidomide and low-dose dexamethasone in patients with relapsed and refractory multiple

myeloma (ICARIA-MM): follow-up analysis of a randomised, phase 3 study. *Lancet Oncol.* 2022;23(3):416-427. DOI: [10.1016/S1470-2045\(22\)00019-5](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(22)00019-5)

Robson ME, Tung N, Conte P, et al. OlympiAD final overall survival and tolerability results: Olaparib versus chemotherapy treatment of physician's choice in patients with a germline BRCA mutation and HER2-negative metastatic breast cancer. *Ann Oncol.* 2019;30(4):558-566. DOI: [10.1093/annonc/mdz012](https://doi.org/10.1093/annonc/mdz012)

Röllig C. Gemtuzumab ozogamicin in AML: the next chapter. *Blood.* 2023;142(20):1673-1674. DOI: [10.1182/blood.2023022244](https://doi.org/10.1182/blood.2023022244)

Ryu Tiger YK, Jain S, Barta SK, et al. Phase II study of the novel antifolate agent pralatrexate in combination with the histone deacetylase inhibitor romidepsin for the treatment of patients with mature T-cell lymphoma. *Leuk Lymphoma.* 2024;65(6):736-745. DOI: [10.1080/10428194.2024.2329996](https://doi.org/10.1080/10428194.2024.2329996)

Sahasranaman S, Howard D, Roy S. Clinical pharmacology and pharmacogenetics of thiopurines. *Eur J Clin Pharmacol.* 2008;64(8):753-67. DOI: [10.1007/s00228-008-0478-6](https://doi.org/10.1007/s00228-008-0478-6)

Sacha T, Saglio G. Nilotinib in the treatment of chronic myeloid leukemia. *Future Oncol.* 2019;15(9):953-965. DOI: [10.2217/fon-2018-0468](https://doi.org/10.2217/fon-2018-0468)

Saiki Y, Hirota S, Horii A. Attempts to remodel the pathways of gemcitabine metabolism: Recent approaches to overcoming tumours with acquired chemoresistance. *Cancer Drug Resist.* 2020;3(4):819-831. DOI: [10.20517/cdr.2020.39](https://doi.org/10.20517/cdr.2020.39)

Sanoff HK, Moon DH, Moore DT, et al. Phase I/II trial of nano-camptothecin CRLX101 with capecitabine and radiotherapy as neoadjuvant treatment for locally advanced rectal cancer. *Nanomedicine.* 2019;18:189-195. DOI: [10.1016/j.nano.2019.02.021](https://doi.org/10.1016/j.nano.2019.02.021)

Sari IN, Phi LTH, Jun N, et al. Hedgehog Signaling in Cancer: A Prospective Therapeutic Target for Eradicating Cancer Stem Cells. *Cells.* 2018;7(11):208. DOI: [10.3390/cells7110208](https://doi.org/10.3390/cells7110208)

Seiwert TY, Burtneß B, Mehra R, et al. Safety and clinical activity of pembrolizumab for treatment of recurrent or metastatic squamous cell carcinoma of the head and neck (KEYNOTE-012): an open-label, multicentre, phase 1b trial. *Lancet Oncol* 2016; 17(7): 956–965. DOI: [10.1016/S1470-2045\(16\)30066-3](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(16)30066-3)

Sekulic A, Migden MR, Basset-Seguín N, et al. Long-term safety and efficacy of vismodegib in patients with advanced basal cell carcinoma: final update of the pivotal ERIVANCE BCC study. *BMC Cancer.* 2017;17(1):332. DOI: [10.1186/s12885-017-3286-5](https://doi.org/10.1186/s12885-017-3286-5)

Sermer D, Elavalakanar P, Abramson JS, Palomba ML, Salles G, Arnason J. Targeting CD19 for diffuse large B cell lymphoma in the era of CARs: Other modes of transportation. *Blood Rev.* 2023;57:101002. DOI: [10.1016/j.blre.2022.101002](https://doi.org/10.1016/j.blre.2022.101002)

Shan KS, Rehman TU, Ivanov S, Domingo G, Raez LE. Molecular Targeting of the BRAF Proto-Oncogene/Mitogen-Activated Protein Kinase (MAPK) Pathway across Cancers. *International Journal of Molecular Sciences.* 2024; 25(1):624. <https://doi.org/10.3390/ijms25010624>

Shaw, AT, Kim DW, Nakagawa K, et al. Phase III study of crizotinib versus pemetrexed or docetaxel chemotherapy in patients with advanced ALK-positive non-small cell lung cancer (NSCLC) (PROFILE 1007). *Ann Oncol* 2012; 23(Suppl 9): 21. DOI:[https://doi.org/10.1016/S0923-7534\(20\)34338-6](https://doi.org/10.1016/S0923-7534(20)34338-6)

Shen L, Kato K, Kim SB et al. Tislelizumab Versus Chemotherapy as Second-Line Treatment for Advanced or Metastatic Esophageal Squamous Cell Carcinoma (RATIONALE-302): A Randomized Phase III Study. *J Clin Oncol.* 2022;40(26):3065-3076. DOI: [10.1200/JCO.21.01926](https://doi.org/10.1200/JCO.21.01926)

Shimony S, Liu Y, Valtis YK, et al. Nelarabine combination therapy for relapsed or refractory T-cell acute lymphoblastic lymphoma/leukemia. *Blood Adv.* 2023;7(7):1092-1102. DOI: [10.1182/bloodadvances.2022008280](https://doi.org/10.1182/bloodadvances.2022008280)

Shiovitz S, Korde LA. Genetics of breast cancer: a topic in evolution. *Ann Oncol.* 2015;26(7):1291-9. DOI: [10.1093/annonc/mdv022](https://doi.org/10.1093/annonc/mdv022)

- Shiravand Y, Khodadadi F, Kashani SMA, et al. Immune Checkpoint Inhibitors in Cancer Therapy. *Curr Oncol*. 2022;29(5):3044-3060. DOI: [10.3390/curroncol29050247](https://doi.org/10.3390/curroncol29050247)
- Shukla R, Singh A, Singh KK. Vincristine-based nanoformulations: a preclinical and clinical studies overview. *Drug Deliv Transl Res*. 2024;14(1):1-16. DOI: [10.1007/s13346-023-01389-6](https://doi.org/10.1007/s13346-023-01389-6)
- Schalken J, Fitzpatrick J. Enzalutamide: targeting the androgen signaling pathway in metastatic castration resistant prostate cancer. *BJU Int*. 2016;117(2):215–225. DOI: [10.1111/bju.13123](https://doi.org/10.1111/bju.13123)
- Schmid P, Adams S, Rugo HS, et al. Atezolizumab and Nab-Paclitaxel in Advanced Triple-Negative Breast Cancer. *N Engl J Med*. 2018;379(22):2108-2121. DOI: [10.1056/NEJMoa1809615](https://doi.org/10.1056/NEJMoa1809615)
- Schoenfeld AJ, Lee SM, Doger et al. Lifileucel, an Autologous Tumor-infiltrating Lymphocyte Monotherapy, in Patients with Advanced Non-small Cell Lung Cancer Resistant to Immune Checkpoint Inhibitors. *Cancer Discov*. 2024. Epub ahead of print. DOI: [10.1158/2159-8290.CD-23-1334](https://doi.org/10.1158/2159-8290.CD-23-1334)
- Schwarzbich MA, Witzens-Harig M. Ibrutinib. *Recent Results Cancer Res*. 2014;201:259-67. DOI: [10.1007/978-3-642-54490-3_17](https://doi.org/10.1007/978-3-642-54490-3_17)
- Skiles JL, Chiang C, Li CH, et al. CYP3A5 genotype and its impact on vincristine pharmacokinetics and development of neuropathy in Kenyan children with cancer. *Pediatr Blood Cancer*. 2018 Mar;65(3):10.1002/pbc.26854. DOI: [10.1002/pbc.26854](https://doi.org/10.1002/pbc.26854)
- Skrzypczyk-Ostaszewicz A. Pamiparib for germline BRCA mutation-associated recurrent advanced ovarian, fallopian tube or primary peritoneal cancer. *Drugs Today (Barc)*. 2022;58(6):299-309. DOI: [10.1358/dot.2022.58.6.3389001](https://doi.org/10.1358/dot.2022.58.6.3389001)
- Skříčková J, Kadlec B, Venclíček O, Merta Z. Karcinom plic. *Čas Lék čes* 2018; 157: 226–236. <https://www.prolekare.cz/casopisy/casopis-lekaru-ceskych/2018-5-3/download?hl=cs>
- Skříčková J. Molekulárně cílená léčba nemalobuněčného karcinomu plic – standard a vybrané novinky. *Remedia* 2021; 31: 223–231. <https://www.remedia.cz/rubriky/prehledy-nazory-diskuse/molekularne-cilena-lecba-nemalobunecneho-karcinomu-plic-standard-a-vybrane-novinky-12126/>
- Slíva J. Farmakologický profil – trastuzumab emtansin. *Onkologie* 2022; 16(3):273-275 <https://doi.org/10.36290/xon.2022.052>.
- Sochacka-Ćwikła A, Mączyński M, Regiec A. FDA-Approved Small Molecule Compounds as Drugs for Solid Cancers from Early 2011 to the End of 2021. *Molecules*. 2022;27(7):2259. DOI: [10.3390/molecules27072259](https://doi.org/10.3390/molecules27072259)
- Solomon VR, Alizadeh E, Bernhard W, et al. Development and preclinical evaluation of cixutumumab drug conjugates in a model of insulin growth factor receptor I (IGF-1R) positive cancer. *Sci Rep*. 2020;10(1):18549. DOI: [10.1038/s41598-020-75279-z](https://doi.org/10.1038/s41598-020-75279-z)
- Sritharan S, Sivalingam N. A comprehensive review on time-tested anticancer drug doxorubicin. *Life Sci*. 2021 Aug;278:119527. DOI: [10.1016/j.lfs.2021.119527](https://doi.org/10.1016/j.lfs.2021.119527)
- Staff NP, Grisold A, Grisold W, Windebank AJ. Chemotherapy-induced peripheral neuropathy: A current review. *Ann Neurol*. 2017 Jun;81(6):772-781. DOI: [10.1002/ana.24951](https://doi.org/10.1002/ana.24951)
- Strowd RE, Abuali I, Ye X, Lu Y, Grossman SA. The role of temozolomide in the management of patients with newly diagnosed anaplastic astrocytoma: a comparison of survival in the era prior to and following the availability of temozolomide. *J Neurooncol*. 2016;127(1):165-71. DOI: [10.1007/s11060-015-2028-2](https://doi.org/10.1007/s11060-015-2028-2)
- Sun XS, Tao Y, Le Tourneau C, et al. Debio 1143 and high-dose cisplatin chemoradiotherapy in high-risk locoregionally advanced squamous cell carcinoma of the head and neck: a double-blind, multicentre, randomised, phase 2 study. *Lancet Oncol*. 2020;21(9):1173-1187. DOI: [10.1016/S1470-2045\(20\)30327-2](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(20)30327-2)
- Suntharalingam M, Haas ML, Conley BA. The use of carboplatin and paclitaxel with daily radiotherapy in patients with locally advanced squamous cell carcinomas of the head and neck. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2000; 47: 49–56. DOI: [10.1016/s0360-3016\(00\)00408-9](https://doi.org/10.1016/s0360-3016(00)00408-9)

Šálek T. Chemoterapia pokročilého karcinómu žalúdka - potrebujeme nový liek? Onkologie. 2013;7(5):242-244 <https://www.onkologiecs.cz/pdfs/xon/2013/05/09.pdf>

Špička I. Elotuzumab v léčbě mnohočetného myelomu. Remedia 2020; 30. <https://www.remmedia.cz/rubriky/prehledy-nazory-diskuse/elotuzumab-v-lecbe-mnohocetneho-myelomu-11349/>

Tabernero J, Grothey A, van Cutsem E, et al. Encorafenib plus cetuximab as a new standard of care for previously treated BRAF V600E-mutant metastatic colorectal cancer: updated survival results and subgroup analyses from the BEACON study. J Clin Oncol. 2021;39(4):273–284. DOI: [10.1200/JCO.20.02088](https://doi.org/10.1200/JCO.20.02088)

Tang L, Zhang R, Zhang X, Yang L. Personalized neoantigen-pulsed DC vaccines: Advances in clinical applications. Front. Oncol. 2021;11:701777. DOI: [10.3389/fonc.2021.701777](https://doi.org/10.3389/fonc.2021.701777)

Tewari KS, Monk BJ, Vergote I, et al. Survival with Cemiplimab in Recurrent Cervical Cancer. N Engl J Med. 2022;386(6):544-555. DOI: [10.1056/NEJMoa2112187](https://doi.org/10.1056/NEJMoa2112187)

Thieblemont C, Phillips T, Ghesquieres H, et al. Epcoritamab, a Novel, Subcutaneous CD3xCD20 Bispecific T-Cell-Engaging Antibody, in Relapsed or Refractory Large B-Cell Lymphoma: Dose Expansion in a Phase I/II Trial. J Clin Oncol. 2023;41(12):2238-2247. DOI: [10.1200/JCO.22.01725](https://doi.org/10.1200/JCO.22.01725)

Tiller KE, Tessier PM. Advances in Antibody Design. Annu Rev Biomed Eng. 2015;17:191-216. DOI: [10.1146/annurev-bioeng-071114-040733](https://doi.org/10.1146/annurev-bioeng-071114-040733)

Tilly H, Morschhauser F, Sehn LH, et al. Polatuzumab Vedotin in Previously Untreated Diffuse Large B-Cell Lymphoma. N Engl J Med. 2022;386(4):351-363. DOI: [10.1056/NEJMoa2115304](https://doi.org/10.1056/NEJMoa2115304)

Tsvetkova D, Ivanova S. Application of Approved Cisplatin Derivatives in Combination Therapy against Different Cancer Diseases. Molecules. 2022;27(8):2466. DOI: [10.3390/molecules27082466](https://doi.org/10.3390/molecules27082466)

Udagawa H, Takahashi S, Hirao M, et al. Liposomal eribulin for advanced adenoid cystic carcinoma, gastric cancer, esophageal cancer, and small cell lung cancer. Cancer Med. 2023;12(2):1269-1278. DOI: [10.1002/cam4.4996](https://doi.org/10.1002/cam4.4996)

Usmani SZ, Quach H, Mateos MV, et al. Final analysis of carfilzomib, dexamethasone, and daratumumab vs carfilzomib and dexamethasone in the CANDOR study. Blood Adv. 2023;7(14):3739-3748. DOI: [10.1182/bloodadvances.2023010026](https://doi.org/10.1182/bloodadvances.2023010026)

Uy N, Nadeau M, Stahl M, Zeidan AM. Inotuzumab ozogamicin in the treatment of relapsed/refractory acute B cell lymphoblastic leukemia. J Blood Med. 2018;9:67-74. DOI: [10.2147/JBM.S136575](https://doi.org/10.2147/JBM.S136575)

van der Horst HJ, de Jonge AV, Hiemstra IH, et al. Epcoritamab induces potent anti-tumor activity against malignant B-cells from patients with DLBCL, FL and MCL, irrespective of prior CD20 monoclonal antibody treatment. Blood Cancer J. 2021;11(2):38. DOI: [10.1038/s41408-021-00430-6](https://doi.org/10.1038/s41408-021-00430-6)

van der Sluis IM, de Lorenzo P, Kotecha RS, et al. Blinatumomab Added to Chemotherapy in Infant Lymphoblastic Leukemia. N Engl J Med. 2023;388(17):1572-1581. DOI: [10.1056/NEJMoa2214171](https://doi.org/10.1056/NEJMoa2214171)

Van Tine BA, Hirbe AC, Luo J, et al. Phase II trial of pegylated arginine deiminase in combination with gemcitabine and docetaxel for the treatment of soft tissue sarcoma. JCO 2021; 39(15Suppl):11508-11508. DOI: [10.1200/JCO.2021.39.15_suppl.11508](https://doi.org/10.1200/JCO.2021.39.15_suppl.11508)

Varella L, Abraham J, Kruse M. Revisiting the Role of Bevacizumab in the Treatment of Breast Cancer. Semin Oncol. 2017;44(4):273-285. DOI: [10.1053/j.seminoncol.2017.10.010](https://doi.org/10.1053/j.seminoncol.2017.10.010)

Venook AP, Niedzwiecki D, Lenz HJ, et al. Effect of First-Line Chemotherapy Combined With Cetuximab or Bevacizumab on Overall Survival in Patients With KRAS Wild-Type Advanced or Metastatic Colorectal Cancer: A Randomized Clinical Trial. JAMA. 2017;317(23):2392-2401. DOI: [10.1001/jama.2017.7105](https://doi.org/10.1001/jama.2017.7105)

Vermorken JB, Mesia R, Rivera F, et al. Platinum-based chemotherapy plus cetuximab in head and neck cancer. N Engl J Med 2008; 359: 1116–1127. DOI: [10.1056/NEJMoa0802656](https://doi.org/10.1056/NEJMoa0802656)

Wang H, Guo M, Wei H, et al. Targeting p53 pathways: mechanisms, structures, and advances in therapy. *Sig Transduct Target Ther*. 2023; 8:92 <https://doi.org/10.1038/s41392-023-01347-1>

Web Annex A. World Health Organization Model List of Essential Medicines – 23rd List, 2023. In: The selection and use of essential medicines 2023: Executive summary of the report of the 24th WHO Expert Committee on the Selection and Use of Essential Medicines, 24 – 28 April 2023. Geneva: World Health Organization; 2023 (WHO/MHP/HPS/EML/2023.02). Licence: CC BY-NC-SA 3.0 IGO <https://www.iccp-portal.org/system/files/resources/WHO-MHP-HPS-EML-2023.02-eng.pdf>

Weidhaas JB, Hu C, Komaki R, et al. The Inherited KRAS-variant as a Biomarker of Cetuximab Response in NSCLC. *Cancer Res Commun*. 2023;3(10):2074-2081. DOI: [10.1158/2767-9764.CRC-23-0084](https://doi.org/10.1158/2767-9764.CRC-23-0084)

Westergaard SA, Lechowicz MJ, Harrington M, Elsey J, Arbiser JL, Khan MK. Induction of remission in a patient with end-stage cutaneous T-cell lymphoma by concurrent use of radiation therapy, gentian violet, and mogamulizumab. *JAAD Case Rep*. 2020;6(8):761-765. DOI: [10.1016/j.jidcr.2020.05.035](https://doi.org/10.1016/j.jidcr.2020.05.035)

Whitlock JA, Geoerger B, Dunkel IJ, et al. Dabrafenib, alone or in combination with trametinib, in BRAF V600-mutated pediatric Langerhans cell histiocytosis. *Blood Adv*. 2023;7(15):3806-3815. DOI: [10.1182/bloodadvances.2022008414](https://doi.org/10.1182/bloodadvances.2022008414)

Wilson MS, Madala SK, Ramalingam TR, Gochuico BR, Rosas IO, Cheever AW, Wynn TA. Bleomycin and IL-1beta-mediated pulmonary fibrosis is IL-17A dependent. *J Exp Med*. 2010;207(3):535-52. DOI: [10.1084/jem.20092121](https://doi.org/10.1084/jem.20092121)

Winquist E, Agbassi C, Meyers BM, et al. Systemic therapy in the curative treatment of head and neck squamous cell cancer: a systematic review. *J Otolaryngol Head Neck Surg* 2017; 46(1): 29. DOI: [10.1186/s40463-017-0199-x](https://doi.org/10.1186/s40463-017-0199-x)

Wolf J, Helland Å, Oh IJ, et al. Final efficacy and safety data, and exploratory molecular profiling from the phase III ALUR study of alectinib versus chemotherapy in crizotinib-pretreated ALK-positive non-small-cell lung cancer. *ESMO Open*. 2022;7(1):100333. DOI: [10.1016/j.esmoop.2021.100333](https://doi.org/10.1016/j.esmoop.2021.100333)

Woo HY, Yoo SY, Heo J. Peretinoin, an Acyclic Retinoid, for the Secondary Prevention of Hepatocellular Carcinoma. *Molecules*. 2021;26(2):295. DOI: [10.3390/molecules26020295](https://doi.org/10.3390/molecules26020295)

Xie S, Sun Y, Zhao X, et al. An update of the molecular mechanisms underlying anthracycline induced cardiotoxicity. *Front Pharmacol*. 2024;15:1406247. DOI: [10.3389/fphar.2024.1406247](https://doi.org/10.3389/fphar.2024.1406247)

Xie YH, Chen YX, Fang JY. Comprehensive review of targeted therapy for colorectal cancer. *Signal Transduct Target Ther*. 2020;5(1):22. DOI: [10.1038/s41392-020-0116-z](https://doi.org/10.1038/s41392-020-0116-z)

Xu H, Sheng X, Zhou L, et al. A phase II study of RC48-ADC in HER2-negative patients with locally advanced or metastatic urothelial carcinoma. *J Clin Oncol*. 2022;40(suppl 16):4519. https://doi.org/10.1200/JCO.2020.38.15_suppl.e17113

Yamamoto S, Egashira N. Pathological Mechanisms of Bortezomib-Induced Peripheral Neuropathy. *Int J Mol Sci*. 2021;22(2):888. DOI: [10.3390/ijms22020888](https://doi.org/10.3390/ijms22020888)

Yap TA, LoRusso PM, Wong DJ, et al. A Phase 1 First-in-Human Study of FS118, a Tetravalent Bispecific Antibody Targeting LAG-3 and PD-L1 in Patients with Advanced Cancer and PD-L1 Resistance. *Clin Cancer Res*. 2023;29(5):888-898. DOI: [10.1158/1078-0432.CCR-22-1449](https://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-22-1449)

Zhao JH, Xu QL, Ma S, Li CY, Zhang HC, Zhao LJ, Zhang ZY. Recent advance of small-molecule drugs for clinical treatment of multiple myeloma. *Eur J Med Chem*. 2023;257:115492. DOI: [10.1016/j.ejmech.2023.115492](https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2023.115492)

Zubair T, Bandyopadhyay D. Small Molecule EGFR Inhibitors as Anti-Cancer Agents: Discovery, Mechanisms of Action, and Opportunities. *Int J Mol Sci*. 2023;24(3):2651. DOI: [10.3390/ijms24032651](https://doi.org/10.3390/ijms24032651)