

# Onkológia



Odborný program a abstrakty

## Bratislavské onkologické dni

LVIII. ročník

7. – 8. október 2021, Bratislava

# ŽIVOT SA MENÍ\*

**5 ROKOV**

**NOVÉ**

VIAC AKO  
**5 ROKOV**

MEDIÁN  
**OS**

KISQALI + ET  
vs ET v monoterapii

KISQALI + IA  
v 1L liečby  
postmeno-  
pauzálnych  
pacientok  
MONALEESA-2

TAKMER  
**5 ROKOV**

KISQALI + NSIA  
v 1L liečby  
premeno-  
pauzálnych  
pacientok  
MONALEESA-7

PRIBLÍŽNE  
**4,5 ROKA**

KISQALI + FULV  
v 1L/2L liečby  
postmeno-  
pauzálnych  
pacientok  
MONALEESA-3

## \* KISQALI mení život pacientom s HR+, HER2- ABC

KISQALI – najdlhší publikovaný  
medián celkového prežívania pre inhibítor CDK4/6  
v liečbe premenopauzálnych a postmenopauzálnych  
pacientok s HR+, HER2- ABC<sup>1-4</sup>

### \* KISQALI mení život pacientom s HR+, HER2- ABC

Preukázané v 3 klinických štúdiách fázy III:

1. štúdia MONALEESA-2; viac ako 5-ročný medián celkového prežívania v ramene KISQALI + IA v liečbe postmenopauzálnych pacientok<sup>1</sup>
2. štúdia MONALEESA-7; takmer 5-ročný medián celkového prežívania v ramene KISQALI + NSIA + LHRH v liečbe premenopauzálnych pacientok<sup>2</sup>
3. štúdia MONALEESA-3; približne 4,5-ročný medián celkového prežívania v ramene KISQALI + fulvestrant v liečbe postmenopauzálnych pacientok<sup>2</sup>

# ŽIVOT

SA MENÍ\*

**1L**, prvá línia; **2L**, druhá línia; **ABC**, pokročilý / metastatický karcinóm prsníka; **CDK4/6**, cyklín dependentná kináza 4 a 6; **FULV**, fulvestrant; **HER2**, receptor 2 pre ľudský epidermálny rastový faktor; **HR**, hormónový receptor; **IA**, inhibítar aromatázy; **LHRH**, agonista hormónu uvoľňujúceho luteinizačný hormón; **NSIA**, nesteroidný inhibítar aromatázy

▼ Tento liek je predmetom ďalšieho monitorovania.

**Názov lieku:** Kisqali 200 mg filmom obalené tablety **Prezentácia:** Filmom obalené tablety obsahujúce 200 mg ribociklibu. **Indikácie:** Kisqali je indikovaný na liečbu žien, s pozitívitou hormonálnych receptorov (HR) a negatívnou receptora 2 pre ľudský epidermálny rastový faktor (human epidermal growth factor receptor 2, HER2), lokálne pokročilého alebo metastatického karcinómu prsníka v kombinácii s inhibítarom aromatázy alebo fulvestrantom ako začiatková terapia na endokrinné báze alebo u žien, ktoré dostávali predchádzajúcu endokrinnú terapiu. U pre- alebo perimenopauzálnych žien sa má endokrinná terapia kombinovať s agonistom hormónu uvoľňujúceho luteinizačný hormón (LHRH). **Dávkovanie:** Odporúčaná dávka je 600 mg (tri 200 mg filmom obalené tablety) ribociklibu perorálne raz denne po dobu 21 po sebe nasledujúcich dní, po ktorých nasleduje 7 dní bez liečby, čoho výsledkom je úplný cyklus pozostávajúci z 28 dní. **\*Porucha funkcie obličiek:** u pacientok s miernou alebo stredne ťažkou poruchou nie je potrebná úprava dávky, u pacientok s ťažkou poruchou sa odporúča začiatková dávka 200 mg. **Porucha funkcie pečene:** u pacientok s miernou poruchou funkcie nie je potrebná úprava dávky, u pacientok so stredne ťažkou a ťažkou poruchou funkcie sa odporúča začiatková dávka 400 mg Kisqali raz denne. Bezpečnosť a účinnosť lieku Kisqali u detí a dospievajúcich mladších ako 18 rokov neboli stanovené. K dispozícii nie sú žiadne údaje. U pacientok starších ako 65 rokov nie je potrebná úprava dávky. **Kontraindikácie:** Precitlivenosť na liečivo alebo na araidy, sóju alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok **Upozornenia/Varovania:** **Neutropénia:** neutropénia bola najčastejšie hlásenou nežiaducou liekovou reakciou, pred začatím liečby liekom Kisqali sa má urobiť kompletný krvný obraz. Po začatí liečby sa má kompletný krvný obraz sledovať každé 2 týždne počas prvých 2 cyklov, na začiatku každého cyklu počas nasledujúcich 4 cyklov a potom podľa klinickej potreby. **Hepatobiliárna toxicita:** pozorovalo sa zvýšenie hladín transamináz, pred začatím liečby liekom Kisqali majú pacienti podstúpiť funkčné vyšetrenie pečene. Po začatí liečby sa má sledovať funkcia pečene. **Predĺženie intervalu QT:** pozorovalo sa predĺženie QT intervalu, pred začatím liečby sa má urobiť EKG vyšetrenie. Liečba liekom Kisqali sa má začať len u pacientok s hodnotami QTcF menej ako 450 ms. EKG sa má opakovať približne na 14. deň prvého cyklu a na začiatku druhého cyklu a potom podľa klinickej potreby. Vhodné sledovanie sérových elektrolytov sa má vykonať pred začatím liečby, na začiatku prvých 6 cyklov a potom podľa klinickej potreby. Akákoľvek abnormalita sa má upraviť pred začatím a počas liečby liečby liekom Kisqali. **Intersticiálna choroba pľúc/pneumonitída:** Na základe závažnosti ILD/pneumonitídy, môže byť potrebné prerušenie dávkovania, zníženie dávky alebo ukončenie liečby. U pacientov je potrebné sledovať pľúcne príznaky svedčiace o ILD/pneumonitíde, ktoré môžu zahŕňať hypoxiu, kašeľ a dýchavičnosť. **Závažné kožné reakcie:** pri liečbe s Kisqali bola hlásená toxická epidermálna nekrolýza (TEN). Ak sa objavia prejavy a príznaky poukazujúce na závažné kožné reakcie, Kisqali sa má okamžite vysadiť. **Interakcie:** Ribociklib je primárne metabolizovaný prostredníctvom CYP3A4, je nutné sa vyhnúť súbežnému použitiu silných inhibítorov CYP3A4 a je potrebné zvážiť súbežné podávanie náhradných liekov s menším potenciálom inhibovať CYP3A4. Pacientky sa majú sledovať kvôli výskytu nežiaducich účinkov súvisiacich s ribociklibom. Ak nie je možné vyhnúť sa súbežnému podaniu so silným inhibítorom CYP3A4, dávka Kisqali sa má znížiť. Súbežné použitie silných induktorov CYP3A4 môže viesť k zníženiu expozície a následne riziku nedostatočnej účinnosti, je preto potrebné sa vyhnúť súbežnému použitiu silných induktorov CYP3A4. **Fertilita, gravidita a laktácia:** Pred začatím liečby s liekom Kisqali sa má overiť neprítomnosť gravidity. Ribociklib môže spôsobiť poškodenie plodu, ak sa podá gravidným ženám. Ženy vo fertilnom veku musia používať účinnú antikoncepciu počas liečby a počas minimálne 21 dní po ukončení liečby liekom Kisqali. **Nežiaduce účinky:** Najčastejšími nežiaducimi liekovými reakciami sú infekcia, neutropénia, leukopénia, bolesť hlavy, kašeľ, nauzea, únava, hnačka, vracanie, zápcha, alopecia, vyrážka. Úplný zoznam nežiaducich účinkov, pozri súhrn charakteristických vlastností lieku. \*Všimnite si, prosím, zmeny v súhrne charakteristických vlastností lieku. **Balenie:** 63 filmom obalených tabliet **Registračné číslo:** EU/1/17/1221/005 **Dátum poslednej revízie SPC:** Máj 2021 **Poznámka:** Výdaj lieku je viazaný na lekársky predpis. Pred predpísaním lieku si prečítajte súhrn charakteristických vlastností lieku, ktorý získate na adrese: Novartis Slovakia s.r.o., Žitkova 22B, 811 02 Bratislava.

## Literatúra:

**1.** Hortobagyi GN, et al. Overall survival results from the phase III MONALEESA-2 trial of postmenopausal patients with HR+/HER2+ advanced breast cancer treated with endocrine therapy ± ribociclib. Presented at: European Society of Medical Oncology; September 16-21, 2021; Abstract LBA17.PR. **2.** Súhrn charakteristických vlastností lieku KISQALI, (ribociclib) Novartis; [https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/kisqali-epar-product-information\\_sk.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/kisqali-epar-product-information_sk.pdf); Navštívené september 2021. **3.** Slamon D, et al. Updated overall survival (OS) results from the phase III MONALEESA-3 trial of postmenopausal patients (pts) with HR+/HER2+ advanced breast cancer (ABC) treated with fulvestrant (FUL) ± ribociclib (RIB). Presented at the American Society of Clinical Oncology (ASCO) Annual Meeting; June 4-8, 2021; Abstract 1001. **4.** Tripathy D, et al. Updated overall survival (OS) results from the phase III MONALEESA-7 trial of pre- or perimenopausal patients with hormone receptor positive/human epidermal growth factor receptor 2 negative (HR+/HER2-) advanced breast cancer (ABC) treated with endocrine therapy (ET) + ribociclib. Presented at the San Antonio Breast Cancer Symposium; December 8-11, 2020; Abstract PD2-04.

 **NOVARTIS** | Reimagining Medicine

Novartis Slovakia s.r.o., Žitkova 22B, 811 02 Bratislava, Tel.: +421 2 5070 6111, [www.novartis.sk](http://www.novartis.sk)

 **KISQALI®**  
ribociclib

SK2109276908

---

**Onkológia – Supplement 2/2021**

Samostatne nepredajná príloha.

Citačná skratka: Onkol. Supl.

Vychádza ako príloha časopisu Onkológia

Časopis je indexovaný v Bibliographia Medica Slovaca (BMS).

Citácie sú spracované v CiBaMed.

**Spracovala spoločnosť SOLEN, s. r. o.,**

vydavateľ časopisu Onkológia

**SOLEN**  
MEDICAL EDUCATION

**Adresa redakcie:** SOLEN, s. r. o., Ambrova 5, 831 01 Bratislava,  
www.solen.sk, e-mail: solen@solen.sk

**Redaktorka:** Mgr. Miroslava Dostálová, dostalova@solen.sk

**Grafická úprava a sadzba:** Ján Kopčok, kopcok@solen.sk

**Obchodné oddelenie:** Monika Horáková, horakova@solen.sk

Vydavateľ nenesie zodpovednosť za údaje a názory autorov jednotlivých článkov či inzerátov.

Suplement neprešiel jazykovou korektúrou.

Reprodukcia obsahu je povolená len s priamym súhlasom redakcie.

Publikácia je zostavená iba z tých príspevkov, ktoré boli zaslané v termíne určenom vydavateľstvom.

**ISSN 1337-4435**



Slovenská onkologická spoločnosť  
Slovenská lekárska spoločnosť  
Slovenská chemoterapeutická spoločnosť  
spoločnosť SOLEN  
časopis Onkológia

# Bratislavské onkologické dni

## LVIII. ročník

7. – 8. október 2021

Hotel Saffron, Bratislava

### **Hlavné témy:**

- Gynekologické nádory
- Sarkómy
- COVID-19 a nádorové ochorenia

# Podujatie podporili

Exkluzívny partner



Generálny partner



Hlavní partneri



Partneri



# Štvrtok 7. október 2021

7.30                    **Registrácia**  
 8.30                    **Otvorenie**  
 8.30 – 19.20        **Posterová sekcia**

8.45 – 10.00

## 1. Blok

*Predseda júci: Mego M., Rečková M., Špánik S.*

8.45 – 8.55        Rečková M.: **Stav onkológie na Slovensku – Výročná správa NOI**  
 8.55 – 9.05        Mego M.: **Správa o stave onkológie vo svete – Practice changing update za rok 2020**  
 9.05 – 9.15        Kállayová D.: **Akčné plány Národného onkologického programu 2021 – 2025**  
 9.15 – 9.30        Ježíková J.: **Nová legislatíva, ktorá prináša dostupnosť onkologických liekov na Slovensku**  
 9.30 – 10.00       Plenárna prednáška – Mlynček M.: **Súčasný stav onkogynekológie na Slovensku a vo svete**  
 10.00 – 10.15      Prestávka

10.15 – 11.45

## 2. Blok: Gynekologické malignity I

*Predseda júci: Bystrický B., Mlynček M., Šufliarsky J.*

10.15 – 10.30      Bystrický B.: **Úloha molekulového profilu v stratifikácii terapie pri gynekologických nádoroch z pohľadu onkológa**  
 10.30 – 10.45      Mlynček M.: **Kontrola kvality operačnej liečby ca ovárií**  
 10.45 – 11.00      Šufliarsky J.: **Prvá línia udržiavacej liečby ca ovária**  
 11.00 – 11.15      Biel R., Andrašina I.: **Liečba a biomarkery pri rekurentnom ca ovária**  
 11.15 – 11.30      Šálek T.: **Imunoterapia karcinómu ovária**  
 11.30 – 11.45      Diskusia

11.45 – 12.00

**Odovzdanie vyznamenaní zaslúžilým členom SOS**  
**Odovzdanie Diplomov recipientom NOI grantov na zahraničné stáže**

12.00 – 13.20

**Zlepšenie prežívania v liečbe HR+, HER2- pokročilého/metastatického karcinómu prsníka**

*Sympóziu podporené spoločnosťou Novartis*

*Predseda júci: Šufliarsky J.*

- Andrašina I.: **Inhibitory CDK4/6 a celkové prežívanie počas liečby HR+, HER2- pokročilého/metastatického karcinómu prsníka**
- Malejčíková M.: **Sú inhibitory CDK4/6 vhodné pre všetkých pacientov s HR+, HER2- pokročilým/metastatickým karcinómom prsníka?**
- Vertáková Krakovská B.: **Ako máme/môžeme liečiť HR+, HER2- pokročilý/metastatický karcinóm prsníka**

13.20 – 14.40      **Obed**

14.40 – 15.25

### **Manažment lokoregionálneho a metastatického BRAF+ melanómu cieľovou liečbou**

Sympóziu podoporené spoločnosťou Novartis

Predseda: Šufliarsky J.

- Murárová Z.: **Máme stále priestor na zlepšenie diagnostiky malígneho melanómu?**
- Godál R.: **Cieľená liečba – komplexné pokrytie terapie malígneho melanómu od adjuvancie po metastatické ochorenie**

15.25 – 16.40

## **3. Blok: Experimentálna onkológia**

Predseda: Chovanec M., Celec P., Mego M.

15.25 – 15.40 Chovanec M.: **Novinky v experimentálnej onkológii**

15.40 – 15.55 Bernátová K., Styk J., Pös O.: **Molekulárny mechanizmus karcinogenézy indukovanej prostredníctvom baktérií**

15.55 – 16.10 Kalinková L., Kajo K., Karhánek M., Smolková B., Fridrichová I.: **Expresné profily mikroRNA pre diskrimináciu subtypov endometriálneho karcinómu**

16.10 – 16.25 Penesová A., Havranová A., Szantová M., Gašperíková D., Minárik P., Vohnout B.: **Syndróm multifaktorovo podmienenej chylomikronémie po kapecitabíne u pacientky s kolorektálnym karcinómom (kazuistika)**

16.25 – 16.40 Diskusia

16.40 – 16.50 **Prestávka**

16.50 – 17.50

### **Avelumab: PD-L1 inhibítor v liečbe uroteliálneho karcinómu**

Sympóziu podoporené spoločnosťami Merck a Pfizer

Predseda: Mego M.

- Palacka P.: **Možnosti systémovej liečby pokročilého uroteliálneho karcinómu podľa aktuálnych odborných usmernení**
- Andrašina I.: **Udržiavacia liečba avelumabom v 1. línii pokročilého uroteliálneho karcinómu na základe výsledkov štúdie JAVELIN Bladder 100**
- Gust K.: **Practical experiences and the role of 1L maintenance in the treatment of advanced bladder cancer**

17.50 – 19.20

## **4. Blok: Gynekologické malignity II**

Predseda: Andrašina I., Masák L., Šufliarsky J.

17.50 – 18.05 Korbeľ M., Koza I., Bohunický L., Bartošová I., Jurík A., Kubičková M., Sojákova M., Šufliarsky J., Danihel L., Nižňanská Z.: **Gestačná trofoblastová choroba – 25-ročné skúsenosti**

18.05 – 18.20 Sadvinský O.: **Stav skríningu ca cervixu na Slovensku v roku 2021**

18.20 – 18.35 Minárik T.: **Nové trendy v systémovej liečbe ca endometria**

18.35 – 18.50 Masák L.: **Aktuálne odporúčania v chirurgickej liečbe ca cervixu**

18.50 – 19.05 Špánik S.: **Novinky v systémovej liečbe ca cervixu**

19.05 – 19.20 Diskusia

19.20 **Večera**

# CELKOVÉ PREŽÍVANIE V CENTRE POZORNOSTI<sup>1,2</sup>

**22,1 MESIACA**

mOS

BAVENCIO + BSC



**14,6 MESIACA**

mOS

samočná BSC

Miera rizika (HR) 0,70 (95 % CI: 0,56; 0,86); 2-stranná hodnota P = 0,0008

**PRVÁ** imunoterapia s potvrdeným zlepšením celkového prežívania ako udržiavacia liečba lokálne pokročilého alebo metastatického uroteliálneho karcinómu (UC)<sup>2</sup>

## Skrátená informácia o lieku:

▼ Tento liek je predmetom ďalšieho monitorovania. To umožní rýchle získanie nových informácií o bezpečnosti. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenia na nežiaduce reakcie.

### Bavencio 20 mg/ml infúzy koncentrát

**Zloženie:** Jedna 10 ml injekčná liekovka obsahuje 200 mg avelumabu. **Indikácie:** Bavencio je indikovaný v monoterapii na liečbu dospelých pacientov s metastatickým karcinómom z Merkelových buniek (Merkel Cell Carcinoma, MCC). Bavencio je indikovaný v monoterapii na udržiavaciu liečbu prvej línie dospelých pacientov s lokálne pokročilým alebo metastatickým uroteliálnym karcinómom (Urothelial Carcinoma, UC), ktorí sú po chemoterapii na báze platiny bez progresie ochorenia. Bavencio v kombinácii s axitinibom je indikovaný na liečbu prvej línie u dospelých pacientov s pokročilým karcinómom z obličkových buniek (Renal Cell Carcinoma, RCC). **Dávkovanie:** Odporúčaná dávka Bavencia v monoterapii je 800 mg podávaná intravenózne počas 60 minút každé 2 týždne. Odporúčaná dávka Bavencia v kombinácii s axitinibom je 800 mg podávaná intravenózne počas 60 minút každé 2 týždne a 5 mg axitinibu užívaného perorálne dvakrát denne (sodstupom 12 hodín) s jedlom alebo bez jedla. Podávanie Bavencia má pokračovať podľa odporúčanej schémy až do progresie ochorenia alebo neprijateľnej toxicity. Pred podaním prvých 4 infúzií Bavencia je nevyhnutné pacientov premedikovať antihistaminikom a paracetamolom. **Kontraindikácie:** Precitlivosť na liečivo alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok. **Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní:** U pacientov liečených avelumabom boli hlásené reakcie súvisiace s infúziou, ktoré môžu byť závažné. U pacientov sa má sledovať výskyt prejavov a príznakov reakcií súvisiacich s infúziou vrátane pyrexie, zimnice, sčervenania, hypotenzie, dyspnoe, pískavého dýchania, bolesti chrbta, bolesti brucha a urtikárie. Väčšina imunitne podmienených nežiaducich reakcií súvisiacich s podávaním avelumabu bola reverzibilná a liečila sa dočasným alebo trvalým prerušením podávania avelumabu, podaním kortikosteroidov a/alebo podpornou starostlivosťou. **Liekové interakcie:** Avelumab sa primárne metabolizuje prostredníctvom katabolických dráh, preto sa pri avelumabe neočakávajú farmakokinetické liekové interakcie s inými liekmi. **Fertilita, gravidita a laktácia:** Ženy vo fertilnom veku treba upozorniť, aby počas liečby avelumabom neotehotneli a aby počas liečby avelumabom a najmenej 1 mesiac po poslednej dávke avelumabu používali účinnú antikoncepciu. Nie sú k dispozícii alebo je iba obmedzené množstvo údajov o použití avelumabu u gravidných žien. Dojčiace ženy treba upozorniť, aby pre možný výskyt závažných nežiaducich reakcií u dojených detí počas liečby a najmenej 1 mesiac po poslednej dávke lieku nedojčili. **Nežiaduce účinky:** Najčastejšími nežiaducimi reakciami  $\geq$  3. stupňa boli anémia (5,6 %), hypertenzia (3,9 %), hyponatriémia (3,6 %), dyspnoe (3,5 %) a bolesť brucha (2,6 %). Závažnými nežiaducimi reakciami boli imunitne podmienené nežiaduce reakcie a reakcia súvisiaca s infúziou.

Pred použitím sa oboznámte s kompletnou informáciou v SPC. Výdaj lieku je viazaný na lekársky predpis.

Dátum poslednej revízie textu: január 2021. Držiteľ rozhodnutia o registrácii: Merck Europe B.V., Gustav Mahlerplein 102, 1082 MA Amsterdam, Holandsko. Informácie o lieku nájdete v spoločnosti Merck spol. s r. o., Dvořákovo nábrežie 4, 810 06 Bratislava, Slovensko.

BSC = najlepšia podporná starostlivosť, CI = interval spoľahlivosti, mOS = medián celkového prežívania.

1. Powles T et al. N Engl J Med. 2020;383:1218-1230

2. Bavencio SPC, január 2021

## Piatok 8. október 2021

7.30 **Registrácia**  
8.00 – 19.40 **Posterová sekcia**

8.00 – 9.30

### 5. Blok: Sarkómy

*Predseda júci: Bahleda, Pindák D., Šufliarsky J.*

8.00 – 8.15 Pindák D.: **Chirurgia retroperitoneálnych sarkómov**  
8.15 – 8.30 Švec A.: **Chirurgia končatinových sarkómov**  
8.30 – 8.45 Šufliarsky J.: **Gastrointestinálne stromálne tumory**  
8.45 – 9.00 Puškáčová J., Borsenik T., Kolenová A.: **Sarkómy adolescentov**  
9.00 – 9.15 Bahleda: **Novinky v systémovej liečbe STS**  
9.15 – 9.30 Diskusia

9.30 – 10.50

**Optimalizácia liečby pacientok s pokročilým HR+/ HER2- karcinómom prsníka.  
Nie všetky CDK4/6i sú rovnaké.**

*Sympóziu podoporené spoločnosťou Eli Lilly*

*Predseda júci: Špánik S.*

- Barila R.: **Inhibícia CDK4/6 inhibítormi pri karcinóme prsníka – podobnosti a rozdiely medzi jednotlivými molekulami**
- Andrašina I.: **Účinnosť a bezpečnosť CDK4/6 inhibítorov v kombinácii s AI v registračných štúdiách fázy 3**
- Vertáková Krakovská B.: **Účinnosť a bezpečnosť CDK4/6 inhibítorov v kombinácii s fulvestrantom v registračných štúdiách fázy 3**
- Petráková K.: **Zaostrené na abemaciklib**
- Bielčíková Z.: **Praktické skúsenosti s abemaciklibom – case reports**

10.50 – 11.00 **Prestávka**

11.00 – 12.45

### 6. Blok: Varia I – COVID-19 a onkológia

*Predseda júci: Barila R., Jarčuška P., Šálek T.*

11.00 – 11.15 Jarčuška P.: **Očkovanie proti COVID-19 u onkologických pacientov**  
11.15 – 11.30 Šálek T.: **COVID-19 a onkologické ochorenie**  
11.30 – 11.45 Drgoňa L.: **COVID-19 a hematologické malignity**  
11.45 – 12.00 Barila R.: **COVID-19 a karcinóm prsníka**  
12.00 – 12.15 Urda M.: **COVID-19 a karcinóm pľúc**  
12.15 – 12.30 Chovanec J. ml.: **Naše skúsenosti s liečbou chronicky chorých a onkologických pacientov s COVID-19 infekciou**  
12.30 – 12.45 Diskusia

# Výsledky OS v štúdii MONARCH2



každý deň

**Verzenio**<sup>®</sup>  
abemaciclib  
dvakrát denne

... trochu iný  
inhibitor CDK4/6

## VÝZNAMNÉ PREDĽŽENIE CELKOVÉHO PREŽITIA

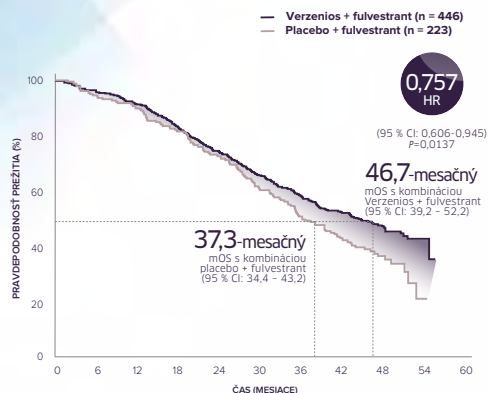
v kombinácii s fulvestrantom  
u pacientok s HR+/HER2- MBC

9,4

mesiaca

vs. placebo + fulvestrant<sup>1</sup>

### ■ SEKUNDÁRNE CIEĽOVÉ PARAMETRE: OS V ITT POPULÁCIÍ<sup>2</sup>



KONZISTENTNÉ VÝSLEDKY  
OS V ITT POPULÁCIÍ  
AJ V PODSKUPINÁCH ŽIEN  
S PRIMÁRNOU ENDOKRINNOU  
REZISTENCIOU<sup>#</sup> A S VISCERÁLNYM  
OCHORENÍM<sup>1</sup>



Lilly



▼ Tento liek je predmetom ďalšieho monitorovania. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenia na nežiaduce reakcie.

**Skrátaná informácia o lieku Verzenios 150 mg, 100 mg a 50 mg filmom obalené tablety\*:**

Verzenios (abemaciclib) je antineoplastická látka, inhibitor cyklín-dependentných kináz 4 a 6. Zloženie: jedna filmom obalená tableta obsahuje 150 mg, 100 mg alebo 50 mg abemaciclibu (pomocná látka monohydrát laktózy). **Indikácie:** Verzenios je indikovaný na liečbu žien s lokálne pokročilým alebo metastázujúcim HR+/HER2- karcinómom prsníka v kombinácii s inhibítorom aromatázy (AI) alebo fulvestrantom (FUL) ako počiatočnou endokrinnou liečbou alebo u žien, ktoré predtým podstúpili endokrinnú liečbu. U žien v premenopauze alebo perimenopauze sa má endokrinná liečba kombinovať s agonistom hormónu uvoľňujúceho luteinizačný hormón. **Režimy dávkovania a spôsoby podávania:** Odporúčaná dávka abemaciclibu je 150 mg dvakrát denne (2x d) užívaná každý deň približne v rovnakom čase. Tableta sa má prehltnúť vcelku, s jedlom aj bez jedla, nemá sa užívať s grapefruitom ani s grapefruitovým džúsom. Verzenios sa má užívať nepretržite, pokiaľ pretrvávajú klinicky prínos alebo sa nevyskytnú neprijateľná toxicita. Ak pacientka vracia alebo vynechá dávku, má užiť ďalšiu dávku v plánovanom čase a nemá sa užívať dávka navyše. Liečba niektorých nežiaducich reakcií môže vyžadovať prerušenie užívania /alebo zníženie dávkovania na 100 mg 2x d, eventuálne ďalšie zníženie na 50 mg 2x d. Má sa sledovať celkový krvný obraz a hodnoty ALT a AST pred začiatkom liečby Verzeniom, každé dva týždne v priebehu prvých dvoch mesiacov, raz mesačne v priebehu ďalších dvoch mesiacov a tak, ako je klinicky indikované. Nie je potrebná úprava dávky podľa veku a u pacientok s miernou a stredne závažnou poruchou obličiek alebo pečene. Pacientkam so závažnou poruchou funkcie obličiek sa má abemaciclib podávať opatrne a majú sa starostlivo sledovať prejavy toxicity. U pacientok so závažnou poruchou funkcie pečene sa odporúča zníženie frekvencie dávkovania na 1x denne. K dispozícii nie sú žiadne údaje o bezpečnosti a účinnosti abemaciclibu u detí a dospievajúcich (<18 rokov). V prípade predávkovania sa môže vyskytnúť únava a hnačka. Je potrebné poskytnúť všeobecnú podpornú starostlivosť. **Kontraindikácie:** Precitlivosť na liečivo alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok. **Osobitné upozornenia\*:** Pri výskvite neutropénie stupňa 3 alebo 4, sa odporúča úprava dávky (letálne príhody u <1 % pacientok). Pacientky majú hlásiť akýkoľvek výskyt horúčky svojmu lekárovi. U pacientok užívajúcich abemaciclib s endokrinnou liečbou boli hlásené vyššie výskvity infekcií (letálne príhody u <1 % pacientok). Pacientky je potrebné sledovať na prejavy a príznaky infekcie a tieto majú byť náležite liečené. U pacientok užívajúcich abemaciclib bola hlásená intersticiálna choroba pľúc (ILD)/pneumonitída. Je potrebné sledovať pľúcne symptómy indikujúce ILD/pneumonitidu a náležite ich liečiť, eventuálne upraviť dávku abemaciclibu. Pri ILD/pneumonitíde 3. alebo 4. stupňa je treba liečbu abemaciclibom natrvalo ukončiť. Prípady žilovej tromboembólie boli hlásené u 5,3 % pacientok liečených abemaciclibom s FUL alebo AI, v porovnaní s 0,8 % pacientok liečených placebom s FUL alebo AI. Pacientky majú byť sledované na prejavy a príznaky hbokej žilovej trombozy a pľúcnej embólie a liečené tak, ako je to medicínsky potrebné. U pacientok užívajúcich abemaciclib boli hlásené zvyššene ALT a AST; môže byť potrebná úprava dávky abemaciclibu, prípadne trvalé ukončenie liečby. Hnačka je najčastejšia nežiaduca reakcia a môže byť spojená s dehydratáciou. Pri prvej známke riedkej stolice majú pacientky začať s liečbou proti hnačkovým liekmi ako napr. loperamidom, zvýšiť prísun perorálne prijímajúcich tekutín a oboznámiť s tým svojho lekára. Úprava dávky sa odporúča pacientkam, ktorých sa vyskytla hnačka  $\geq$  2. stupňa. Nie sú k dispozícii žiadne údaje o účinnosti a bezpečnosti abemaciclibu u pacientok s viscerálnou krízou. Liek by nemali užívať pacientky so zriedkavými dedičnými ťažkosťami s intoleranciou galaktózy, úplným deficitom laktázy alebo glukózo-galaktózovou malabsorpciou. 1 tableta lieku obsahuje menej ako 1 mmol sodíka. **Interakcie:** Je potrebné sa vyhnúť užívaniu silných inhibítorov CYP3A4 spolu s abemaciclibom. Ak je potrebné súbežne užívať silné inhibitory CYP3A4, dávka abemaciclibu sa má znížiť a následne sa má dôkladne sledovať toxicita. Ak sa ukončí liečba inhibítorom CYP3A4, dávku abemaciclibu je potrebné zvýšiť na dávku užívanú pred začiatkom užívania inhibítora CYP3A4. U pacientok liečených stredne silnými alebo slabými inhibítormi CYP3A4 nie je úprava dávky potrebná, majú však byť dôkladne sledované na prejavy a príznaky toxicity. Kvôli riziku zníženia účinnosti abemaciclibu je potrebné vyhnúť sa súbežnému užívaniu silných induktorov CYP3A4. Abemaciclib a jeho hlavné aktívne metabolity inhibujú niektoré renálne transportéry, môžu sa vyskytnúť interakcie abemaciclibu s klinicky relevantnými substrátmi týchto transportérov, ako napr. kreatinínom alebo so substrátmi týchto transportérov s úzkym terapeutickým indexom, ako napr. s digoxínom alebo dabigatran etexilátom. Nevyskytli sa žiadne klinicky relevantné farmakokinetické liekové interakcie medzi abemaciclibom a anastrozolom, fulvestrantom, exemestanom, letrozolom alebo tamoxifénom. **Fertilita, gravidita a laktácia:** Účinok abemaciclibu na fertilitu u ľudí nie je známy. Verzenios sa neodporúča počas gravidity ani u žien vo fertilnom veku, ktoré nepoužívajú antikoncepciu. Ženy vo fertilnom veku majú počas liečby a najmenej 3 týždne po ukončení liečby používať vysoko účinné antikoncepčné metódy. Ženám užívajúcim systémovo pôsobiace hormonálne kontraceptíva sa odporúča pridať aj bariérovú antikoncepčnú metódu. Pacientky užívajúce abemaciclib by nemali dojčiť. **Opplvnenie schopnosti viesť vozidlo a obsluhovať stroje:** Verzenios má malý vplyv na schopnosť viesť vozidlo a obsluhovať stroje. Pacientky je potrebné upozorniť, aby boli pri vedení vozidiel a obsluhu strojov opatrne v prípade, ak počas liečby pociťujú únavu alebo závrat. **Klinický významný potenciál na možnú liekovú závislosť:** nebol popísaný. **Nežiaduce účinky:** Najčastejšie sa vyskytujúci nežiaducimi reakciami sú hnačka, infekcie, neutropénia, anémia, únava, nevoľnosť, vracanie a zníženie chuti do jedla. Abemaciclib zvyšuje u pacientok sérový kreatinín (inhibíciu renálnych tubulárnych sekrečných transportérov, bez opplvnenia glomerulárnej funkcie) **Dostupné liekové formy\*, zatriedenie lieku podľa spôsobu jeho výdaja:** Dostupné balenia po 42 filmom obalených tabliet (PCTFE/PE/PVC blistre uzavreté hliníkovou fóliou). Výdaj lieku je viazaný na lekársky predpis s obmedzením predpisovania a liek nie je dosiaľ hradený. **Uchovávanie:** Liek nevyžaduje žiadne osobitné podmienky na uchovávanie. **Držiteľ rozhodnutia o registrácii:** Eli Lilly Nederland B.V., Rapendorpseweg 83, 3528 BJ Utrecht, Holandsko. **Číslo registračného rozhodnutia:** EU/1/18/1307/001-021 **Dátum poslednej revízie textu:** 19.7.2021

Pred predpisom sa oboznáňte s úplným znením súhrnu charakteristických vlastností lieku, ktoré môžete získať na adrese: Eli Lilly Slovakia s.r.o., Panenská 6, 811 03 Bratislava, tel.: +421 220 663 111 alebo na stránkach [www.sukl.sk](http://www.sukl.sk)

\* všimnite si prosím zmeny v skratenej informácii o lieku

Dátum schválenia materiálu: September 2021

**Referencie:**

1. Sledge G. W., Toi M., Neven P., et al. The Effect of Abemaciclib Plus Fulvestrant on Overall Survival in Hormone Receptor-Positive, ERBB2-Negative Breast Cancer That Progressed on Endocrine Therapy --MONARCH 2: A Randomized Clinical Trial. JAMA Oncol. Published online September 29, 2019

\* primárna endokrinná rezistencia definovaná podľa ESMO ako relaps ochorenia v priebehu prvých dvoch rokov adjuvantnej endokrinnnej liečby alebo progresie ochorenia do 6 mesiacov od začatia prvej línie endokrinnnej liečby pre pokročilé ochorenie. MBC = pokročilý/metastatický karcinóm prsníka. ET = endokrinná terapia. ITT = so zámerom liečiť. OS = celkové prežitie. mOS = medián celkového prežitia.

Eli Lilly Slovakia s.r.o.,  
Panenská 6, 811 03 Bratislava,  
tel.: +421 220 663 111

12.45 – 13.45

### **Čo priniesli PARP inhibítory onkologickým pacientom?**

*Sympóziu podporené spoločnosťou Astra Zeneca*

*Predsedaajúci: Špánik S.*

- Špánik S.: **PARP inhibítory – úvod**
- Šufliarsky S.: **Olaparib – rozdielový hráč v liečbe karcinómu ovária**
- Cipková A.: **PARP inhibítory a ich význam v liečbe karcinómu pankreasu**
- Barila R.: **Manažment nežiaducich účinkov PARP inhibítorov**

13.45 – 14.45 **Obed**

14.45 – 16.30

## **7. Blok: Varia II**

*Predsedaajúci: Bella V., Beniak J., Chovanec J.*

14.45 – 15.00 Ondrušová M., Mego M., Suchanský M., Ondruš D.:

**Kvantifikácia počtu dospelých pacientok so zhubným nádorom ovárií v SR**

15.00 – 15.15 Klačko M.: **Sarkómy maternice z pohľadu gynekológa**

15.15 – 15.30 Galbavý D., Macák D., Macúch J., Sieberová G., Kolníková G.: **Súčasný odporúčaný algoritmus v diagnostike karcinómov maternice z pohľadu patológa – možnosti implementácie do praxe**

15.30 – 15.45 Mriňáková B., Thurzo A.: **Postavenie osteoprotektívnej liečby v manažmente včasného karcinómu prsníka**

15.45 – 16.00 Pobjíáková M., Džongov M, Fekete M, Paluga M.: **Rádiochemoterapia a obrazom vedená brachyterapia v liečbe lokálne pokročilého karcinómu krčka maternice v NOÚ – analýza výsledkov**

16.00 – 16.15 Škripeková A.: **Úloha paliatológa v onkogynekológii**

16.15 – 16.30 Diskusia

16.30 – 16.40 **Prestávka**

16.40 – 17.40

### **Aktuálne možnosti využitia TKI pri manažmente liečby RCC, HCC na Slovensku a skúsenosti s využitím SSA pri liečbe NET**

*Sympóziu podporené spoločnosťou IPSEN*

*Predsedaajúci: Andrašina I.*

- Sorkovská D.: **Klinické skúsenosti s využitím SSA pri liečbe NET**
- Hrnčár M.: **Liečba hepatocelulárneho karcinómu po zlyhaní prvej línie**
- Palacka P.: **Súčasný použitie inhibítorov tyrozínkináz v liečbe pokročilého karcinómu obličky**

17.40 – 19.10

## 8. Blok: Varia III

*Predseda júci: Dubinský P., Rečková M., Špánik S.*

- 17.40 – 17.55 Mego M.: **Komplexné onkologické centrá vo svete, vízia siete onkologických pracovísk na Slovensku**
- 17.55 – 18.10 Pochop L.: **Moderní trendy v léčbě nádorové bolesti**
- 18.10 – 18.25 Dubinský P.: **Novinky v oblasti radiačnej onkológie**
- 18.25 – 18.40 Stanzel L., Böhm I., Vološin M., Antl R.: **Najkvalitnejšie lieky v onkológii na Slovensku chýbajú**
- 18.40 – 18.55 Staňák M.: **Dostupnosť a možnosti zlepšenia dostupnosti onkologickej liečby na Slovensku z pohľadu odborníka HTA**
- 18.55 – 19.10 Diskusia
- 19.10 – 19.40 **Diskusia pri posteroch**

## POSTEROVÁ SEKCIA

1. Prohászka P., Macák D., Macúch J., Sieberová G., Kolníková G.: **Gastroblastóm – nová jednotka vo WHO klasifikácii nádorov tráviaceho systému**
2. Bolješíková E., Ligačová A., Gočárová K., Sorkovská D., Streško M., Hrubý R., Kecskés I., Bergendyová E., Paľo M., Rosenberg V., Barilíková G., Dubinský P., Stanzel L.: **Efficacy and tolerability evaluation of cetuximab in combination with radiotherapy in patients with locally advanced head and neck cancer**
3. Hunáková L., Zvarík M., Majerová K., Ricon-Becker I., Hanalis-Miller T., Bella V.: **Hodnotenie frekvencie srdca a jej variability (HRV) u pacientok s karcinómom prsníka**
4. Szabová A.: **Liečba pokročilého skvamocelulárneho karcinómu kože**
5. Klučková K.: **Potenciálne markery skríningu gliómov z periférnej krvi**
6. Pihúriková E.: **Klinická skúsenosť s molekulou trifluridín/tipiracil v terapii mKRC v III. línii**
7. Mikolášková I.: **Integrative approach to pancreatic cancer using nutraceuticals**

19.40 **Záver podujatia**

# UDRŽIAVACIA LIEČBA PRVEJ LÍNIE OVARIÁLNEHO KARCINÓMU<sup>1</sup>



## SKRÁTENÁ INFORMÁCIA O LIEKU

Lynparza 100 mg filmom obalené tablety, Lynparza 150 mg filmom obalené tablety

**Zloženie:** Každá filmom obalená tableta obsahuje 100 mg alebo 150 mg olaparibu. **Terapeutické indikácie:** Karcinóm ovárií: Lynparza je indikovaná ako monoterapia: • na udržiavaciu liečbu pokročilého (FIGO štádia III a IV) epitelového karcinómu ovárií, Fallopiovej trubice alebo primárneho peritoneálneho karcinómu, s vysokým gradingom, s mutáciou *BRCA1/2* (germinatívnou a/alebo somatickou) u dospelých pacientok, ktoré odpovedajú (úplne alebo čiastočne) na ukončení chemoterapiu prvej línie na báze platiny. • na udržiavaciu liečbu rekurentného epitelového karcinómu ovárií, Fallopiovej trubice alebo primárneho peritoneálneho karcinómu, s vysokým gradingom, citlivého na platínu u dospelých pacientok, ktoré odpovedajú (úplne alebo čiastočne) na chemoterapiu na báze platiny. Lynparza je v kombinácii s bevacizumabom indikovaná na udržiavaciu liečbu pokročilého (FIGO štádia III a IV) epitelového karcinómu ovárií, Fallopiovej trubice alebo primárneho peritoneálneho karcinómu, s vysokým gradingom, u dospelých pacientok, ktoré odpovedajú (úplne alebo čiastočne) na ukončení chemoterapiu prvej línie na báze platiny v kombinácii s bevacizumabom, a ktorých nádor sa spája s pozitívnym nálezom deficiencie homolognej rekombinácie (HRD) definovaným buď mutáciou *BRCA1/2* a/alebo genómovou nestabilitou. Karcinóm prsníka: Lynparza je indikovaná ako monoterapia na liečbu lokálne pokročilého alebo metastatického karcinómu prsníka s germinatívnymi mutáciami *BRCA1/2*, HER2 negatívneho, u dospelých pacientov. Pacienti s (neo)adjuvantným alebo metastatickým ochorením majú byť predtým liečení anticyklínom a taxánom, ak je takáto liečba pre pacientov vhodná. U pacientov s karcinómom prsníka pozitívnym na hormonálne receptory by mala byť zaznamenaná aj progresia počas alebo po predchádzajúcej endokrinnnej liečbe, alebo by mala byť u nich endokrinná liečba považovaná za nevhodnú. Adenokarcinóm pankreasu: Lynparza je indikovaná ako monoterapia na udržiavaciu liečbu metastatického adenokarcinómu pankreasu s germinatívnymi mutáciami *BRCA1/2* u dospelých pacientov, u ktorých nedošlo k progresii ochorenia minimálne počas 16 týždňov liečby platínou v rámci chemoterapeutického režimu prvej línie. Karcinóm prostaty: Lynparza je indikovaná ako monoterapia na liečbu metastatického, kastrácie rezistentného karcinómu prostaty s mutáciami *BRCA1/2* (germinatívnymi a/alebo somatickými) u dospelých pacientov, u ktorých došlo k progresii ochorenia po predchádzajúcej terapii zahŕňajúcej novú hormonálnu liečbu. **Kontraindikácie:** Precitlivosť na liečivo alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok. Dojčenie počas liečby a počas 1 mesiaca po poslednej dávke. **Dávkovanie:** Odporúčaná dávka je 300 mg dvakrát denne. Monoterapia Lynparzou u indikácií karcinóm ovárií sa má začať najneskôr 8 týždňov po absolvovaní poslednej dávky liečebného režimu obsahujúceho platínu. Keď sa Lynparza používa v kombinácii s bevacizumabom ako prvá línia udržiavacej liečby epitelového karcinómu ovárií, Fallopiovej trubice alebo primárneho peritoneálneho karcinómu, s vysokým gradingom, po ukončení liečby prvej línie na báze platiny spolu s bevacizumabom, dávka bevacizumabu je 15 mg/kg každé 3 týždne. Liečba môže byť prerušená za účelom zmiernenia nežiaducich reakcií. Odporúčaná zníženie dávky je na 250 mg dvakrát denne. Ak je potrebné ďalšie zníženie dávky, odporúča sa zníženie na 200 mg dvakrát denne. Dôležité rozdiely v dávkovaní medzi kapsulami Lynparzy a tabletami Lynparzy: Lynparza kapsuly (50 mg) sa nemajú použiť ako náhrada za Lynparza tablety (100 mg a 150 mg) na báze miligramu k miligramu kvôli rozdielom v dávkovaní a biologickej dostupnosti jednotlivých liekových foriem. **Osobitné skupiny pacientov:** Lynparza sa môže podávať bez úpravy dávky pacientom s miernou poruchou funkcie obličiek (klírens kreatinínu 51–80 ml/min). Pre pacientov so stredne ťažkou poruchou funkcie obličiek (klírens kreatinínu 31–50 ml/min) je odporúčaná dávka Lynparzy 200 mg 2x denne. Lynparza sa neodporúča používať u pacientov s ťažkou poruchou funkcie obličiek alebo s terminálnym štádiom ochorenia obličiek (klírens kreatinínu  $\leq 30$  ml/min). Lynparza sa môže podávať bez úpravy dávky pacientom s miernou alebo stredne ťažkou poruchou funkcie pečene (Childova-Pughova klasifikácia A alebo B). Lynparza sa neodporúča používať u pacientov s ťažkou poruchou funkcie pečene (Childova-Pughova klasifikácia C). **Spôsob podávania:** Tablety Lynparza sa majú prehltnúť vcelku a nesmú sa žuvať, drviť, rozpušťať alebo rozdeliť. **Upozornenia\*:** Hematologická toxicita: Ak sa u pacienta vyvinie závažná hematologická toxicita alebo nutnosť krvných transfúzií, liečba Lynparzou sa musí prerušiť a má sa vykonať príslušné hematologické vyšetrenia. Myelodysplastický syndróm/akútna myeloidná leukémia (MDS/AML): Ak sa u vyšetrením dlhotrvajúcej hematologickej toxicity potvrdí MDS/AML, liečba Lynparzou sa má ukončiť a pacienta je potrebné vhodne liečiť. Pneumóniida: Ak sa u pacienta objavia nové alebo zhoršujúce sa respiračné príznaky, alebo ak sa objaví abnormálny rádiologický nález na hrudníku, liečba Lynparzou sa má prerušiť. Liečba Lynparzou sa má ukončiť a pacienta je potrebné vhodne liečiť v prípade, že sa potvrdí pneumóniida. Embryonálne-fetálna toxicita: Lynparza môže spôsobiť poškodenie plodu, ak sa podáva gravidnej žene. **Gravidita a laktácia:** Ženy vo fertilnom veku musia pred začatím liečby Lynparzou, počas liečby a počas 1 mesiaca po užití poslednej dávky Lynparzy používať dva druhy spoľahlivej antikoncepcie. Účinnosť niektorých hormonálnych kontraceptív môže byť znížená, ak sa podávajú súbežne s olaparibom. Preto je potrebné zvážiť počas liečby ďalšiu nehoronálnu metódu antikoncepcie. Pacienti mužského pohlavia musia počas pohlavného styku s gravidnou ženou alebo ženou vo fertilnom veku používať prezervatív počas liečby a počas 3 mesiacov po užití poslednej dávky Lynparzy. Lynparza nesmie používať počas gravidity. Lynparza je kontraindikovaná počas dojčenia a počas 1 mesiaca po užití poslednej dávky. **Nežiaduce účinky:** Liečba Lynparzou sa spája s nežiaducimi reakciami zvyčajne miernej alebo strednej závažnosti (CTCAE stupňa 1 alebo 2), ktoré si zvyčajne nevyžadujú ukončenie liečby. Najčastejšie boli nauzea, únava, anémia, vracanie, hnačka, znížený chuť do jedla, bolesť hlavy, dyspnoea, kašeľ, neutropénia, dyspnos, závrat, dyspepsia, leukopénia a trombocytopénia. **Interakcie:** Súbežné podávanie Lynparzy so silnými alebo stredne silnými inhibítormi CYP3A sa neodporúča. Ak je nevyhnutné súbežne podávať silný inhibítor CYP3A, dávka sa má znížiť na 100 mg 2x denne. Ak je nevyhnutné súbežne podávať stredne silný inhibítor CYP3A, dávka sa má znížiť na 150 mg 2x denne. Súbežné podávanie Lynparzy so silnými alebo stredne silnými induktormi CYP3A sa neodporúča. V prípade, že je u pacienta už užívajúceho Lynparzu vyžadovaná liečba silným alebo stredne silným induktorom CYP3A, lekár si má byť vedomý toho, že účinnosť Lynparzy môže byť podstatne znížená. **Držiteľ rozhodnutie o registrácii:** AstraZeneca AB, Södertälje, Švédsko. **Dátum revízie textu:** 05/2021. **Vydaj lieku je viazaný na lekárske predpis.** Úplná informácia o lieku je k dispozícii v Súhrne charakteristických vlastností lieku dostupnom na [www.sukl.sk](http://www.sukl.sk) alebo ju získate na adrese: AstraZeneca AB o.z., Lazaretská 12, 811 08 Bratislava, tel. 02/57377777.

\*Všimnite si prosím zmeny v súhrne charakteristických vlastností lieku

1. Zoznam kategorizovaných liekov 1. 8. 2021–31. 8. 2021, časť A a časť B [online]. Ministerstvo zdravotníctva [12. 8. 2021]. Dostupné na: [www.health.gov.sk](http://www.health.gov.sk).

SK-0260

AstraZeneca





## BAVENCIO® (avelumab) je **PRVÁ** schválená imunoterapia pre liečbu dospelých pacientov s metastatickým karcinómom z Merkelových buniek (mMCC)<sup>1,2</sup>

### Vysoká miera liečebnej odpovede

- 40% u nepredliečených pacientov<sup>2</sup>  
(95% CI, 31 - 49)
- 33% u predliečených pacientov<sup>2</sup>  
(95% CI, 23 - 44)

### Dlhodobá liečebná odpoveď<sup>3</sup>

- 52% predliečených pacientov má pretrvávajúcu liečebnú odpoveď viac ako 3 roky<sup>2</sup>  
(95% CI, 26 - 73)
- U 45% prvolíniových pacientov je trvanie liečebnej odpovede dlhšie ako 24 mesiacov<sup>2</sup>  
[Medián trvania liečebnej odpovede bol 18,2 mesiaca (95% CI, 11,3 - NE)]

### Zapojenie vrodenej i získanej imunity v predklinických modeloch<sup>3-5</sup>

CI - confidence interval, interval spoľahlivosti  
NE - not estimable, neodhadnuteľné

#### Skrátená informácia o lieku:

▼ Tento liek je predmetom ďalšieho monitorovania. To umožní rýchle získanie nových informácií o bezpečnosti. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenia na nežiaduce reakcie.

#### Bavencio 20 mg/ml infúzy koncentrát

**Zloženie:** Jedna 10 ml injekčná liekovka obsahuje 200 mg avelumabu. **Indikácie:** Bavencio je indikovaný v monoterapii na liečbu dospelých pacientov s metastatickým karcinómom z Merkelových buniek (Merkel Cell Carcinoma, MCC). Bavencio je indikovaný v monoterapii na udržiavaciu liečbu prvej línie dospelých pacientov s lokálne pokročilým alebo metastatickým uroteliálnym karcinómom (Urothelial Carcinoma, UC), ktorí sú po chemoterapii na báze platíny bez progresie ochorenia. Bavencio v kombinácii s axitinibom je indikovaný na liečbu prvej línie u dospelých pacientov s pokročilým karcinómom z obličkových buniek (Renal Cell Carcinoma, RCC). **Dávkovanie:** Odporúčaná dávka Bavencia je 800 mg podávaná intravenózne počas 60 minút každé 2 týždne. Odporúčaná dávka Bavencia v kombinácii s axitinibom je 800 mg podávaná intravenózne počas 60 minút každé 2 týždne a 5 mg axitinibu užívaného perorálne dvakrát denne (s odstupom 12 hodín) s jedlom alebo bez jedla. Podávanie Bavencia má pokračovať podľa odporúčanej schémy až do progresie ochorenia alebo neprijateľnej toxicity. Pred podaním prvých 4 infúzií Bavencia je nevyhnutné pacientov premedikovať antihistaminikami a paracetamolom. **Kontraindikácie:** Precitlivosť na liečivo alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok. **Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní:** U pacientov liečených avelumabom boli hlásené reakcie súvisiace s infúziou, ktoré môžu byť závažné. U pacientov sa má sledovať výskyt prejavov a príznakov reakcií súvisiacich s infúziou vrátane pyrexie, zimnice, sčervenenia, hypotenzie, dyspnoe, piskavého dychania, bolesti hrčba, bolesti brucha a urtikárie. Väčšina imunitne podmienených nežiaducich reakcií súvisiacich s podávaním avelumabu bola reverzibilná a liečila sa dočasným alebo trvalým prerušením podávania avelumabu, podaním kortikosteroidov a/alebo podpornou starostlivosťou. **Liekové interakcie:** Avelumab sa primárne metabolizuje prostredníctvom katabolických dráh, preto sa pri avelumabe neočakávajú farmakokinetické liekové interakcie s inými liekmi. **Fertilita, gravidita a laktácia:** Ženy vo fertilnom veku treba upozorniť, aby počas liečby avelumabom neotehotneli a aby počas liečby avelumabom a najmenej 1 mesiac po poslednej dávke avelumabu používali účinnú antikoncepciu. Nie sú k dispozícii alebo je iba obmedzené množstvo údajov o použití avelumabu u gravidných žien. Dojčiace ženy treba upozorniť, aby pre možný výskyt závažných nežiaducich reakcií u dojčených detí počas liečby, a najmenej 1 mesiac po poslednej dávke lieku nedojčili. **Nežiaduce účinky:** Najčastejšími nežiaducimi reakciami ≥ 3. stupňa boli anémia (5,6 %), hypertenzia (3,9 %), hyponatrémia (3,6 %), dyspnoe (3,5 %) a bolesť brucha (2,6 %). Závažnými nežiaducimi reakciami boli imunitne podmienené nežiaduce reakcie a reakcia súvisiaca s infúziou.

Pred použitím sa oboznáme s kompletnou informáciou v SPC. Výdaj lieku je viazaný na lekárske predpis.

**Dátum poslednej revízie textu:** január 2021. **Držiteľ rozhodnutia o registrácii:** Merck Europe B.V., Gustav Mahlerplein 102, 1082 MA Amsterdam, Holandsko. Informácie o lieku nájdete v spoločnosti Merck spol. s r. o., Dvořákovo nábřeží 4, 810 06 Bratislava, Slovensko.

**Referencie:** 1. European Medicines Agency [Internet]. Public summary of opinion on orphan designation. EU/3/16/1781. What treatments are available? [updated 2016 Dec 14; cited 2017 Jul 10]. Available from: [http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?url=/pages/medicines/human/orphans/2016/12/human\\_orphan\\_001884.jsp&mid=WC0b01ac058001d12b](http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?url=/pages/medicines/human/orphans/2016/12/human_orphan_001884.jsp&mid=WC0b01ac058001d12b); 2. Súhrn charakteristických vlastností lieku Bavencio 20 mg/ml infúzy koncentrát. Dátum poslednej revízie textu: január 2021; 3. Heery CR et al. Avelumab for metastatic or locally advanced previously treated solid tumours (JAVELIN Solid Tumor): a phase 1a, multicohort, dose-escalation trial - Lancet Oncol 2017; 18: 587-98; 4. Hamilton G et al. Avelumab: combining immune checkpoint inhibition and antibody-dependent cytotoxicity. Expert Opin Biol Ther. 2017;17(4):515-523; 5. Boyerinas B et al. Antibody-dependent cellular cytotoxicity activity of a novel anti-PD-L1 antibody Avelumab (MSB0010718C) on human tumor cells. Cancer Immunol Res. 2015;3(10):1148-1157.

**MERCK spol. s r. o.:** Dvořákovo nábřeží 4, 810 06 Bratislava 16; Slovenská republika; [www.merck.sk](http://www.merck.sk)  
**Pfizer Luxembourg SARL, o.z.:** Pribrinova 25, 811 09 Bratislava; Slovenská republika; [www.pfizer.sk](http://www.pfizer.sk)

# Blok 1

## Akčné plány Národného onkologického programu 2021 – 2025

Kállayová D.<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>Ministerstvo zdravotníctva SR,  
Odbor verejného zdravia, skríningu  
a prevencie

<sup>2</sup>Trnavská univerzita v Trnave, Fakulta  
zdravotníctva a sociálnej práce

Cieľom Európskeho plánu boja proti rakovine je zamerať aktivity na štyri kľúčové oblasti, v ktorých môže EÚ priniesť najväčšiu hodnotu: (1) prevencia; (2) včasné odhalenie; (3) diagnostika a liečba; a (4) kvalita života pacientov s rakovinou. Plán sa zameria na výskum a inovácie a využitie potenciálu, ktoré ponúka digitalizácia a nové technológie. Komisia prijala „Európsky plán boja proti rakovine“ 3. februára 2021. Európsky plán boja proti rakovine a Misia proti rakovine sú dve základné stratégie boja proti rakovine v súčasnosti. Slovenská republika je súčasťou oboch iniciatív. Národný onkologický program v SR a jeho aktualizované akčné plány, ktoré prijala vláda SR 21. 7. 2021, sú stratégiou zameranou na zníženie počtu nových prípadov nádorových ochorení a úmrtí na nich. Cieľom je systematické uplatňovanie stratégií založených na dôkazoch zameraných na prevenciu vrátane skríningu, včasnú diagnostiku, diagnostiku, liečbu, rehabilitáciu, podpornú a terminálnu starostlivosť, ako aj na výskum, ktorý je zameraný na hľadanie inovatívnych riešení. Slovensko sa pomocou aktualizovaných Akčných plánov zavä-

zuje zlepšiť organizáciu a poskytovanie zdravotníckych služieb v rámci prevencie a kontroly onkologických ochorení. Je to pre nás politický a odborný záväzok nielen voči občanom na Slovensku, ale aj voči spoločenstvu Európskej únie. Národný onkologický inštitút v rámci NOÚ má koordinačnú a implementačnú úlohu v rámci naplnenia aktivít jednotlivých Akčných plánov NOP v spolupráci s MZ SR. Implementácia aktivít boja proti rakovine je súčasne podporená aj prijatím programu EU4Health 2021 – 2027, ktorý sa investovaním 5,1 miliardy eur stane najväčším programom v oblasti zdravia v histórii v kontexte objemu investovaných financií. Finančné prostriedky z tohto programu budú určené členským krajinám EÚ, zdravotníckym a mimovládny organizáciám.

## Súčasný stav onkogynékológie na Slovensku a vo svete

Mlynček M.

Fakulta zdravotníctva a sociálnej  
práce Univerzity Konštantína Filozofa  
v Nitre

Gynekologicko-pôrodná klinika FN  
Trnava

Gynekologicko-pôrodné oddelenie,  
Nemocnica Svet zdravia Topoľčany

**Cieľ:** Prezentovať aktuálny stav  
gynekologickej onkológie na Slovensku  
v komparácii s najnovšími trendmi vo svete.

**Typ štúdie:** Prehľadová prednáška  
o prevencii a skríningu cervikálneho  
karcinómu, celoštátnom onkologickom

registri, operačnej liečbe malígnt a jej centralizácii.

**Výsledky:** Napriek širokej mediálnej a odbornej kampani primárna prevencia cervikálneho karcinómu formou HPV vakcinácie pokrýva len minimálny (1 – 2 %) podiel ženskej populácie. HPV očkovanie nie je súčasťou povinného očkovacieho kalendára tak, ako je to v krajinách s progresívnym zdravotníckym systémom. Pretrvávajú nedostatky v skríningu cervikálneho karcinómu: desiatky rokov sa realizuje fakultatívny skríning namiesto obligatórneho. S tým súvisí nízka účasť žien na skríningu (30 %), stále sa preferuje metodika cytologického steru namiesto HPV testovania, absentuje celonárodný pozývajúci systém napojený na databázu koordinačného centra. Národný onkologický register napriek pokrokom v IT poskytuje reálne údaje s oneskorením minimálne 5 rokov. Treba si zobrať príklad z nórskeho

onkologického registra a čo najskôr ho zaviesť do praxe aj na Slovensku. S tým súvisí urgentné zjednotenie nemocničných informačných systémov. Sekcia gynekologickej onkológie Slovenskej gynekologicko-pôrodníckej spoločnosti v priebehu 20 rokov každý rok analyzuje na celoštátnej konferencii výsledky centralizácie a úroveň operačnej liečby. Stále pretrváva roztrieštenosť operačnej liečby gynekologických malígnt na neprimerane veľkom počte pracovísk, ktoré nespĺňajú kritériá European Society of Gynaecologic Oncology pre onkogynekologické centrum. Akreditácia onkocentra sa musí realizovať cez ministerstvo zdravotníctva a poisťovne.

**Záver:** Ak chceme zlepšiť kvalitu onkogynekologickej starostlivosti v súlade s celosvetovým trendom, je maximálne naliehavé implementovať vyššie uvedené požiadavky do slovenského zdravotníctva.

**Xofigo v monoterapii alebo v kombinácii s analógom LHRH je indikované na liečbu dospelých pacientov s mCRPC so symptomatickými kostnými metastázami a bez prítomnosti viscerálnych metastáz, s progredujúcim ochorením po najmenej dvoch predchádzajúcich líniiach systémovej liečby mCRPC alebo nevhodných na žiadnu dostupnú systémovú liečbu mCRPC**



# Predlžuje život. Lieči kostné metastázy.

## Prvý liek, ktorý predlžuje prežívanie vďaka protinádorovému účinku na kostné metastázy<sup>1,2</sup>

- 30% redukcia rizika smrti v porovnaní s placebom<sup>1</sup>
- predĺženie mediánu celkového prežitia o 3,6 mesiaca (14,9 vs. 11,3; HR=0,70)<sup>1</sup>
- 5,8 mesačné oddialenie času do prvej symptomatickej kostnej príhody (15,6 vs. 9,8; HR=0,66)<sup>2</sup>
- 1-minútová intravenózna injekcia, pričom sa podá 6 injekcií v 4-týždňových intervaloch<sup>1</sup>

### Skrátaná informácia o lieku - Xofigo 1100 kBq/ml injekčný roztok

▼ Tento liek je predmetom ďalšieho monitorovania. To umožní rýchle získanie nových informácií o bezpečnosti. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenia na nežiaduce reakcie. Nežiaduce reakcie sa majú hlásiť pomocou webového formulára na adrese <https://portal.sukl.sk/eskadra/>, prípadne mailom: [nezadiuce.ucinky@sukl.sk](mailto:nezadiuce.ucinky@sukl.sk).

#### Názov lieku: Xofigo 1100 kBq/ml injekčný roztok.

**Zloženie:** rádium Ra 223 (chlorid radnatý 223, 1 100 kBq/ml, čo zodpovedá 0,58 ng rádia-223 k referenčnému dátumu). Každá injekčná liekovicu obsahuje 6 ml roztoku (6,6 MBq chloridu radnatého 223 k referenčnému dátumu). **Indikácie:** Xofigo v monoterapii alebo v kombinácii s analógom hormónu uvoľňujúceho luteinizačný hormón (luteinizing hormone releasing hormone, LHRH) je indikované na liečbu dospelých pacientov s metastatickou kastrálne rezistentnou rakovinou prostaty (metastatic castration-resistant prostate cancer, mCRPC) so symptomatickými kostnými metastázami a bez prítomnosti viscerálnych metastáz, s progredujúcim ochorením po najmenej dvoch predchádzajúcich líniiach systémovej liečby mCRPC (okrem analógov LHRH) alebo nevhodných na žiadnu dostupnú systémovú liečbu mCRPC. **Dávkovanie a spôsob podania:** Dávkovací režim Xofiga je aktivita 55 kBq na kg telesnej hmotnosti, pričom sa podá 6 injekcií intravenózne v 4 týždňových intervaloch. **Kontraindikácie:** Xofigo je kontraindikované v kombinácii s abiraterón acetátom a prednizónom/prednizolónom. **Osobitné upozornenie a opatrenia pri používaní:** Bezpečnosť a účinnosť Xofiga v kombinácii s inou liečbou rakoviny, ako je liečba analógmi LHRH, neboli stanovené. Možno je zvýšené riziko úmrtnosti a zlomenín. Kombinácia rádia-223 s inou systémovou liečbou rakoviny, ako je liečba analógmi LHRH, sa preto neodporúča. Použitie Xofiga sa neodporúča na liečbu dospelých s kastrálne rezistentnou rakovinou prostaty a len asymptomatickými kostnými metastázami. U dospelých s kastrálne rezistentnou rakovinou prostaty a mierne symptomatickými kostnými metastázami sa má prínos liečby pozorne posúdiť, aby prevážil nad rizikami vzhľadom na to, že pre prínos liečby bude pravdepodobne potrebná vysoká osteoblastická aktivita. V klinických štúdiách mali pacienti s menej ako 6 kostnými metastázami zvýšené riziko zlomenín a nemali štatisticky významný prínos pre prežívanie. Predbežná analýza podskupín tiež ukázala, že celkové prežívanie sa u pacientov s celkovou ALP <20 U/l výrazne nezlepšilo. Preto sa u pacientov s nízkym počtom osteoblastických kostných metastáz rádiom-223 neodporúča. Hlásil sa útlm kostnej drene, najmä trombocytopénia, neutropénia, leukopénia a pancytopenia. Musí sa vykonať hematologické vyšetrenie pacientov na začiatku liečby a pred každou dávkou. V prípade, ak nedôjde k náprave hodnôt absolútneho počtu neutrofilov (ANC) a hemoglobínu do 6 týždňov po poslednom podaní Xofiga napriek poskytnutiu štandardnej zdravotnej starostlivosti, ďalšia

liečba Xofigom má pokračovať iba po dôkladnom vyhodnotení prínosov/rizík. Pacienti s potvrdenou zníženou rezervou kostnej drene, napríklad po predchádzajúcej cytotoxickej chemoterapii alebo radiačnej liečbe (EBRT) alebo pacienti s pokročilou difúznou infiltráciou kostí (EOD; „superscan“), sa majú liečiť s opatrnosťou pretože u týchto pacientov sa pozoroval zvýšený výskyt nežiaducich hematologických účinkov, ako je neutropénia a trombocytopénia. Pacientom s Crohnovou chorobou a ulceróznou kolitídou sa má Xofigo podávať iba po starostlivom zvážení prínosov a rizík. U pacientov s neľúčnou hroziacou alebo rozvinutou kompresiou miechy sa má pred začatím alebo pokračovaním liečby Xofigom vykonať štandardná liečba, ako je klinicky indikované. Xofigo zvyšuje riziko zlomenín kostí, najmä u pacientov s anamnézou osteoporózy a u pacientov s menej ako 6 kostnými metastázami. Pred začatím liečby rádiom-223 sa majú starostlivo posúdiť stav kostí (napr. pomocou scintigrafie, denzitometrického vyšetrenia hustoty kostnej hmoty) a východiskové riziko zlomenín u pacientov (napr. osteoporóza, menej ako 6 kostných metastáz, lieky zvyšujúce riziko zlomenín, nízky index telesnej hmotnosti) a majú sa starostlivo sledovať najmenej 24 mesiacov. Pred začatím alebo obnovením liečby Xofigom sa majú zvážiť preventívne opatrenia, ako je použitie bisfosfonátov alebo denosumabu. U pacientov s vysokým východiskovým rizikom zlomenín sa má starostlivo posúdiť prínos liečby, aby prevýšil riziko. U pacientov so zlomeninami kostí sa má pred začatím alebo pokračovaním liečby Xofigom vykonať ortopedická stabilizácia zlomenín. U pacientov liečených bisfosfonátmi a Xofigom nemožno vylúčiť zvýšené riziko rozvoja osteonekrózy čeľuste (ONJ). Xofigo prispieva k celkovej dlhodobej kumulatívnej radiačnej expozícii pacienta a preto môže súvisieť so zvýšeným rizikom rakoviny a dedičných chýb. V klinických skúšaníach počas troch rokov neboli hlásené žiadne prípady Xofigom vyvolanej rakoviny. V závislosti od podaného objemu môže tento liek obsahovať do 2,35 mmol (54 mg) sodíka v jednej dávke. **Nežiaduce účinky:** Veľmi časté: trombocytopénia, hnačka, vracanie, nauzea, \*zlomenina kosti; Časté: neutropénia, pancytopenia, leukopénia, reakcie v mieste podania; Menej časté: lymfopénia, \*osteoporóza.

**Spôsob výdaja:** Výdaj lieku je viazaný na lekársky predpis. **Držiteľ rozhodnutia o registrácii:** Bayer AG, 51368 Leverkusen, Nemecko. **Registračné číslo:** EU/1/13/873/001. Pred predpísaním lieku sa, prosím, podrobne oboznámte s úplným znením Súhrnu charakteristických vlastností lieku. **Dátum revízie textu Súhrnu charakteristických vlastností lieku:** 04/2020. **Dátum prípravy Skrátenej informácie o lieku:** 05/2020.

\* Všimnite si prosím zmenu v Súhrne charakteristických vlastností lieku

**Referencie:** 1. Súhrn charakteristických vlastností lieku Xofigo, september 2018 2. Parker C, Nilsson S, Heinrich D, et al. Alpha emitter radium-223 and survival in metastatic prostate cancer. N Engl J Med. 2013;369(3):213-223.

Materiál je určený výhradne osobám oprávneným predpisovať alebo vydávať lieky.



Bayer, spol. s r.o.,  
Karadžičova 2, 811 09 Bratislava, tel. +421 2 592 13 111  
[www.bayer.sk](http://www.bayer.sk)

**Xofigo®**  
chlorid radnatý Ra 223  
ROZTOK NA INJEKCIU



# Gynekologické malignity I

## Úloha molekulového profilu v stratifikácii terapie pri gynekologických nádoroch z pohľadu onkologa

Bystrický B.

Onkologická klinika FN Trenčín a Fakulty zdravotníctva Trenčianskej univerzity Alexandra Dubčeka v Trenčíne

Molekulárne profilovanie nádorových ochorení dlho obchádzalo gynekologické malignity, ale s registráciou nových liekov, najmä PD-1/PD-L1 inhibítorov a PARP inhibítorov, sa stáva neoddeliteľnou súčasťou onkogynekológie. Olaparib je ako jediný PARP inhibítor kategorizovaný a preplácaný ZP iba na BRCA+ karcinómy ovária v udržiavacej liečbe. Navyše PD-1 inhibítor dostarlimab bol nedávno registrovaný v EÚ na liečbu pokročilého endometriálneho karcinómu s deficitom v MMR proteínoch (tzv. MSI-H nádory). V USA FDA už v roku 2018 schválila pembrolizumab na PD-L1 pozitívny cervikálny karcinóm po progresii na chemoterapii. Minulý rok sa pridalo schválenie pre všetky solídne MSI-H nádory a nádory s vysokým mutačným (TMB) skóre.

Navyše s novými ESTRO-ESGO odporučeniami v adjuvantnej liečbe karcinómu tela maternice sa molekulový profil stal neoddeliteľnou súčasťou rozhodovacieho algoritmu. Donedávna sme rozhodnutia o indikácii adjuvantnej liečby stavali na nádorovom grade, LVSI a hĺbke invázie cez stenu maternice. V súčasnosti sú nádory maternice kategorizované do rizi-

kových skupín na základe expresie POLE, p53 a výpadku MSI proteínov. Všetky p53 mutované karcinómy s inváziou do myometriá sú zaradené do vysokorizikovej skupiny. Naopak, POLE mutácie zväčša definujú nízkorizikové karcinómy.

Z molekulárneho profilu je nutné minimum: pri karcinóme ovária BRCA1/2, pri karcinóme endometria v adjuvancii kompletnú molekulárnu klasifikáciu, (pri pokročilom ochorení aspoň MSI). Pri karcinóme cervixu je vyšetrenie PD-L1 otázne vzhľadom na neregistrovanú indikáciu v EÚ.

## Kontrola kvality operačnej liečby ca ovárií

Mlynček M.

Fakulta zdravotníctva a sociálnej práce Univerzity Konštantína Filozofa v Nitre

Gynekologicko-pôrodnícka klinika FN Trnava

Gynekologicko-pôrodnícke oddelenie, Nemocnica Svet zdravia Topoľčany

**Cieľ:** Prezentovať 10 indikátorov kvality operačnej liečby pokročilého karcinómu ovária, ktoré vypracovala skupina expertov ESGO (European Society of Gynaecologic Oncology) v roku 2016 ([guidelines.esgo.org](http://guidelines.esgo.org)) a poukázať na súčasný stav centralizácie tejto liečby na Slovensku.

**Metodika:** Analýza 10 ESGO indikátorov kvality operačnej liečby pokročilého karcinómu ovária a údajov z vybraných slovenských pracovísk, kde sa realizuje operačná liečba pacientok s ca ovária.

**Výsledky:** Medzi 10 indikátorov kvality operačnej liečby pokročilého karcinómu ovária zaradila skupina expertov ESGO (European Society of Gynaecologic Oncology) nasledovné parametre: 1. úspešnosť kompletnej chirurgickej resekcie, 2. počet cytoredukčných výkonov v centre na operátora za 1 rok, 3. percento operácií realizované onkogynológom, 4. participácia centra na klinických štúdiách v gynekologickej onkológii, 5. plánovanie a prehodnocovanie terapie na multidisciplinárnom stretnutí expertov, 6. požadované predoperačné zhodnotenie, 7. predoperačný, peroperačný a pooperačný manažment, 8. minimálne požiadavky na operačný protokol, 9. minimálne požiadavky na histopatologický protokol, 10. prospektívne štruktúrované hlásenie pooperačných komplikácií.

Na vybraných 14 slovenských pracoviskách v roku 2019 boli vykonané nasledovné počty onkogynekologických operácií/počty výkonov pre ca ovárií/počet lekárov s kvalifikáciou onkológia v gynekológii. Údaje boli prezentované na Digitálnom dni gynekologickej onkológie Slovenskej gynekologicko-pôrodníckej spoločnosti dňa 7. 11. 2020.

- Onkogyn. oddelenie NOÚ BA: 272 onkogyn. operácií/58 pre ca ovárií/4 lekári GO
- Onkogyn. klinika OÚSA BA: 279 onkogyn. operácií/48 pre ca ovárií/7 lekárov GO
- Onkogyn. oddelenie VOÚ Košice: 352 onkogyn. operácií/46 pre ca ovárií/2 lekári GO

- 1. gyn. pôr. klinika LF UK BA: 57 onkogyn. operácií/5 pre ca ovárií/2 lekári GO
- 2. gyn. pôr. klinika LF UK BA: 106 onkogyn. operácií/12 pre ca ovárií/2 lekári GO
- Gyn. pôr. klinika FN Trnava: 104 onkogyn. operácií/9 pre ca ovárií/1 lekár GO
- Gyn. pôr. klinika FN Nitra: 142 onkogyn. operácií/18 pre ca ovárií/1 lekár GO
- Gyn. pôr. klinika FN Trenčín: 283 onkogyn. operácií/55 pre ca ovárií/1 lekár GO
- Gyn. pôr. klinika FN B. Bystrica: 188 onkogyn. operácií/54 pre ca ovárií/1 lekár GO
- Gyn. pôr. klinika UN Martin: 175 onkogyn. operácií/19 pre ca ovárií/2 lekári GO
- Gyn. pôr. klinika FN Prešov: 190 onkogyn. operácií/36 pre ca ovárií/1 lekár GO
- GOC Michalovce: 220 onkogyn. operácií/21 pre ca ovárií/2 lekári GO
- Gyn. pôr. klinika Nemocnica Šaca: 47 onkogyn. operácií/9 pre ca ovárií/1 lekár s GO
- Gyn. pôr. klinika UN Košice: 46 onkogyn. operácií/18 pre ca ovárií/0 lekár s GO

**Záver:** Aj napriek dlhodobému úsiliu sekcie gynekologickej onkológie Slovenskej gynekologicko-pôrodníckej spoločnosti o centralizáciu sa realizuje operačná liečba pacientok s ca ovárií na neprimerane veľkom počte pracovísk, pričom nie všetky spĺňajú ESGO kritériá kvality operačnej liečby. Je potrebné zapojiť do realizácie prísnej centralizácie tejto liečby Ministerstvo zdravotníctva SR a zdravotné poisťovne.

## Liečba a biomarkery pri rekurentnom ca ovária

Biel R., Andrašina I.

Klinika rádioterapie a klinickej onkológie UPJŠ LF a VOÚ, a. s., Košice

Karcinóm vaječníkov je ôsma najčastejšia príčina úmrtí žien na svete. Absencia symptómov v počiatočných štádiách je dôvodom diagnostiky ochorenia u väčšiny žien v pokročilých štádiách. Chirurgický výkon a systémová adjuvantná chemoterapia tvoria stále základné liečebné modalitty s rozvojom chemorezistencie až u 75 % pacientok a následným zhoršením odpovede na liečbu. Nové nádorové biomarkery nám v súčasnosti umožňujú spresniť výber liečby, avšak ich využitie sa presúva viac do oblasti indikácie primárnej liečby pokročilého karcinómu vaječníkov. Preto je v súčasnosti zásadné a potrebné identifikovať nové potenciálne prognostické a prediktívne biomarkery, ktoré by mohli viesť k zlepšeniu včasnej diagnostiky a zlepšeniu celkového prežívania pacientok.

Optimálna liečba rekurentného karcinómu vaječníka zostáva oblasťou neistoty. Odhaduje sa, že u 85 % pacientov s epiteliálnym karcinómom vaječníkov, ktorí dosiahnu úplnú remisiu po prvej línii liečby, vznikne rekurentné ochorenie. Medián prežitia sa u týchto pacientok pohybuje od 12 mesiacov do 24 mesiacov. Rekurentný karcinóm ovária nie je vyliečiteľné ochorenie. Ciele terapie by mali byť zamerané na zmiernenie symptómov spojených s ochorením, pre-

dĺženie života a udržanie kvality života. Biológia nádoru, predchádzajúca liečba, odpoveď na predchádzajúcu terapiu, výkonnostný stav a toxicita hrajú podstatnú úlohu, ktoré ovplyvňujú nasledujúci výber liečby. Pri výbere systémovej liečby rekurentného karcinómu vaječníkov sa musia zohľadniť všetky faktory súvisiace s ochorením a pacientom. Tieto kritériá sú spojené s časom medzi relapsom a poslednou terapiou platinovým derivátom. Vzhľadom na fakt, že platina zohráva stále kľúčovú úlohu v liečbe karcinómu vaječníka, dnes neexistuje validovaný test, ktorý by mohol predikovať odpoveď na liečbu platinovým derivátom. Anti-angiogénne monoklonálne protilátky (bevacizumab) a inhibitory poly (adenozíndifosfát-ribózo) polymerázy (olaparib, niraparib a rucaparib) zohrávajú dôležitú úlohu v kombinácii s chemoterapiou na báze platiny pri rekurentnom karcinóme vaječníka.

## Imunoterapia karcinómu ovária

Šálek T.

Klinika klinickej onkológie, Národný onkologický ústav, Bratislava

Imunologická deštrukcia nádorov je viacstupňový koordinovaný proces, ktorý môže byť modulovaný alebo cieľový na niekoľko kritických bodov na vyvolanie rejekcie nádoru. V snahe pochopiť, či imunitný systém hrá úlohu pri kontrole rakoviny vaječníkov, sa preukázalo, že prítomnosť lymfocytov infiltrujúcich nádor (TIL) je spojená so zlepšeným klinickým výsledkom u pacientok s rakovinou vaječníkov. Za posledné desaťročie

získalo niekoľko imunitných intervencií regulačný súhlas u mnohých solídnych nádorov a hematologických malignít. Tieto intervencie zahŕňajú podávanie monoklonových protilátok, blokádu imunitných kontrolných bodov, protirakovinové vakcíny a adoptívnu bunkovú terapiu. V súčasnosti existuje jediná schválená imunitná terapia rakoviny vaječníkov monoklonovou protilátkou bevacizumabom. Úloha imunoterapie pri liečbe epiteloideho ovariálneho karcinómu je stále kontroverzná. Výsledky získané zo štúdií hodnotiacich imunoterapiu sú protichodné, najmä údaje o pre-

žívaní nie sú také, ako sa očakávalo, keď sa imunoterapia podávala samostatne a mnohé dáta nie sú stále dostatočne „zrelé“. Epiteloideň ovariálny karcinóm je najsmrteľnejšou gynekologickou malignitou. Aj keď sa v terapeutických stratégiách liečby tohto ochorenia dosiahlo v posledných rokoch veľa pokrokov, globálnym štandardom terapie stále zostáva radikálna chirurgia s chemoterapiou. Je však potrebné preskúmať nové scenáre na zlepšenie prežívania pacientok vynaložením intenzívneho úsilia na objavenie nových stratégií použitia protinádorovej imunoterapie v klinickej praxi.



**EGIS Biologicals**  
nové možnosti

# Kvalitná biologická liečba



**Grasustek**  
6 mg pegfilgrastim

## SKRÁTENÁ INFORMÁCIA O LIEKU: Grasustek 6 mg injekčný roztok naplnený v injekčnej striekačke

▼ Tento liek je predmetom ďalšieho monitorovania. To umožní rýchle získanie nových informácií o bezpečnosti. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenia na nežiaduce reakcie. **ZLOŽENIE:** Každá naplnená injekčná striekačka obsahuje 6 mg pegfilgrastimu v 0,6 ml injekčného roztoku. **INDIKÁCIE:** Skrátenie doby trvania neutropénie a zníženie výskytu febrilnej neutropénie u dospelých pacientov s malígnymi ochoreniami liečených cytotoxickou chemoterapiou (s výnimkou chronického myeloidného leukémie a myelodysplastických syndrómov). **DÁVKOVANIE:** Pre každý cyklus chemoterapie sa odporúča jedna 6 mg dávka pegfilgrastimu (jedna naplnená injekčná striekačka), podávaná minimálne 24 hodín po cytotoxikovej chemoterapii. **Osobitné skupiny pacientov:** Porucha funkcie obličiek: Neodporúča sa úprava dávky u pacientov s poruchou funkcie obličiek vrátane pacientov s konečným štádiom ochorenia obličiek. **Pediatrická populácia:** Bezpečnosť a účinnosť pegfilgrastimu u detí neboli doteraz stanovené. **Spôsob podávania:** Grasustek sa podáva ako subkutánna injekcia. Injekcie sa majú podávať do stehna, brucha alebo ramena. **KONTRAINDIKÁCIE:** Precitlivosť na liečivo alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok. **UPOZORNENIA:** Aby sa zlepšila (do)sledovateľnosť biologického lieku, má sa zrozumiteľne zaznamenať názov a číslo šarže podaného lieku. Bezpečnosť a účinnosť pegfilgrastimu sa neskúmali u pacientov s myelodysplastickým syndrómom, chronickou myeloidnou leukémiou a u pacientov so sekundárnou AML, preto sa nemá používať u týchto pacientov. Osobitnú pozornosť treba venovať rozlíšeniu blastického zvratu pri chronickej myeloidnej leukémii od AML. Bezpečnosť a účinnosť pegfilgrastimu sa neskúmali u pacientov užívajúcich vysoké dávky chemoterapie. Tento liek sa nemá použiť na zvýšenie dávok cytotoxikovej chemoterapie nad stanovené dávkovacie režimy. **Pľúcne nežiaduce reakcie** boli hlásené po podaní G-CSF osobitne intersticiálna pneumónia. Zvýšené riziko je u pacientov, ktorí majú v nedávnej anamnéze pulmonálne infiltráty alebo pneumóniu. U pacientov užívajúcich filgrastim a pegfilgrastim bola hlásená glomerulonefritída. Po podaní faktora stimulujúceho kolónie granulocytov sa zaznamenal syndróm kapilárneho presakovania, ktorý je charakterizovaný hypotenziou, hypoalbuminémiou, edémom a hemokoncentraciou. Po podaní pegfilgrastimu boli hlásené zvyčajne asymptomatické prípady splenomegálie a prípady ruptúry sleziny vrátane niekoľkých smrteľných prípadov. Liečba samotným pegfilgrastimom nezabraňuje trombocytopénii a anémii, pretože myelosupresívna chemoterapia je udržiavaná na plných dávkach podľa predpísaného režimu. Odporúča sa pravidelné sledovanie počtu krvných doštičiek a hematokritu. Krízy kosáčikovitej anémie sú spájané s podávaním pegfilgrastimu pacientom, ktorí sú prenášačmi kosáčikovitej anémie alebo ktorí majú kosáčikovitú anémiu. Menej ako 1 % pacientov liečených pegfilgrastimom vykazovalo počet bielych krviniek (white blood cell, WBC)  $100 \times 10^9/l$  alebo vyšší. Neboli hlásené nežiaduce príhody priamo pripísateľné tomuto stupňu leukocytózy. U pacientov liečených pegfilgrastimom bola pri úvodnej alebo následnej liečbe hlásená precitlivosť, vrátane anafylaktických reakcií. Stevens-Johnsonov syndróm (SJS), ktorý môže byť život ohrozujúci alebo môže byť fatálny, bol zriedka hlásený v spojitosti s liečbou pegfilgrastimom. Ak sa u pacienta objaví SJS pri používaní pegfilgrastimu, liečba pegfilgrastimom sa u tohto pacienta už nikdy nesmie opätovne začať. Rovnako ako u všetkých terapeutických proteínov je tu potenciál pre imunogenicitu. Výskyt tvorby protilátok proti pegfilgrastimu je zvyčajne nízky. Aortitída bola hlásená po podaní G-CSF zdravým pacientom alebo pacientom s rakovinou. Medzi prítomnými príznakmi boli horúčka, bolesť brucha, malátnosť, bolesť chrbta a zvýšené markery zápalu (napr. c-reaktívneho proteínu a bielych krviniek). Bezpečnosť a účinnosť pegfilgrastimu na mobilizáciu krvných kmeňových buniek u pacientov alebo zdravých darcov neboli príslušne hodnotené. Zvýšenie hematopoietickej aktivity kostnej drene ako odpoveď na liečbu rastovými faktormi sa spája s prechodnými pozitívnymi kostnými zmenami na snímkach. Túto skutočnosť je potrebné zvážiť pri interpretácii výsledkov kostných snímkov. **INTERAKCIE:** Vzhľadom na potenciálnu senzitivitu rýchlo sa deliacich myeloidných buniek na cytotoxickú chemoterapiu, pegfilgrastim má byť podávaný minimálne 24 hodín po podaní cytotoxikovej chemoterapie. V klinických skúšaniach bol pegfilgrastim bezpečne podávaný 14 dní pred chemoterapiou. Špecifické interakčné alebo metabolické štúdie sa neuskutočnili, klinické skúšania však neodkázali na interakcie pegfilgrastimu s inými liekmi. **FERTILITA, GRAVIDITA A LAKTÁCIA:** Gravidita: Nie sú k dispozícii údaje je ba obmedzené množstvo údajov o použití pegfilgrastimu u gravidných žien. Štúdie na zvieratách preukázali reprodukčnú toxicitu. Grasustek sa neodporúča používať počas gravidity a u fertílnej žien, ktoré neužívajú antikoncepciu. **Dojčenie:** Nie sú dostatočné informácie o vylučovaní pegfilgrastimu/mabitolitov do ľudského mlieka, riziko u novorodencov/dojčiat nemôže byť vylúčené. Rozhodnutie, či ukončiť dojčenie alebo či ukončiť/prerušiť liečbu Grasustekom sa má urobiť po zvážení prínosu dojčenia pre dieťa a prínosu liečby pre ženu. Fertilita: Pegfilgrastim neovplyvnil reprodukčnú schopnosť ani fertilitu samcov alebo samic pri kumulatívnych týždenných dávkach približne 6 až 9 krát vyšších, ako je odporúčaná dávka u ľudí (na základe plochy povrchu tela). **NEŽIADUCE ÚČINKY:** Veľmi časté: bolesť hlavy, nauzea, bolesť v kostiach. Časté: trombocytopénia, leukocytóza, muskuloskeletálna bolesť (mialgia, artralgia, bolesť v končatinách, bolesť chrbta, muskuloskeletálna bolesť, bolesť krku), bolesť v mieste vpichu, bolesť na hrudi, ktorá nesúvisí so srdcom. Menej časté: kríza kosáčikovitej anémie, splenomegália, ruptúra sleziny, hypersenzitívne reakcie, anfylnaxia, zvýšenie hladín kyseliny močovej, syndróm kapilárneho presakovania, syndróm akútnej respiračnej tiesne, pľúcne nežiaduce reakcie (intersticiálna pneumónia, pľúcny edém, pľúcne infiltráty a pľúcna fibróza), hemoptýza, Sweetov syndróm (akútna febrilná dermatóza), kožná vaskulitída, glomerulonefritída, reakcie v mieste vpichu, zvýšenie hladiny laktátdehydrogenázy a alkalické fosfatázy, prechodné zvýšenie LFT pre ALT alebo AST. **Zriedkavé:** aortitída, pulmonálne krvácanie, Stevens-Johnsonov syndróm. **DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII:** Jutta Pharma GmbH, Gutenbergstr. 13, 24941 Flensburg, Nemecko. **VÝDAJ LIEKU:** Viazaný na lekárske predpis s obmedzeným predpisovaním. **DÁTUM REVÍZIE TEXTU:** Marec 2020. Pred predpísaním lieku si pozorne prečítajte Súhrn charakteristických vlastností lieku. Úplná informácia o lieku na vyžiadanie.



EGIS SLOVAKIA, spol. s r. o., Apollo Business Centrum II, Blok E, Prievozská 4 D, 821 09 Bratislava  
tel.: +421 2 324 094 22, fax: +421 2 321 449 00, sekretariat@egis.sk, www.egis.sk

# Experimentálna onkológia

## **Molekulárny mechanizmus karcinogenézy indukovanej prostredníctvom baktérií**

Bernátová K.<sup>1</sup>, Styk J.<sup>2,3,4</sup>, Pös O.<sup>1,2,3</sup>

<sup>1</sup>Katedra molekulárnej biológie, Prírodovedecká fakulta, Univerzita Komenského v Bratislave

<sup>2</sup>Geneton. s. r. o., Bratislava

<sup>3</sup>Vedecký park Univerzity Komenského, Bratislava

<sup>4</sup>Ústav lekárskej biológie, genetiky a klinickej genetiky, LF UK a UNB, Bratislava

Mikroorganizmy ovplyvňujú množstvo fyziologických a patofyziologických procesov vo svojich hostiteľských organizmoch, ktoré kolonizujú. Hoci bola pôvodne hypotéza účasti baktérií na indukcii a progresii rakoviny zavrhnutá, výskumy čoraz častejšie potvrdzujú presný opak. Aj keď je množstvo priamo karcinogénnych baktérií veľmi malé a stále nie je úplne objasnený vzťah týchto prokaryotických organizmov a rakoviny, je známe, že baktérie sú schopné podnietiť vznik alebo uľahčiť rozvoj tumorigenézy viacerými spôsobmi. Cieľom tejto prednášky je popísať mechanizmy, ktorými baktérie môžu indukovať karcinogézu alebo jej rozvoj a sumarizovať výsledky dosiaľ uskutočnených experimentov, ktoré sa zaoberajú touto problematikou.

## **Expresné profily mikroRNA pre diskrimináciu subtypov endometriálneho karcinómu**

Kalinková L.<sup>1</sup>, Kajo K.<sup>2</sup>, Karhánek M.<sup>3</sup>,

Smolková B.<sup>1</sup>, Fridrichová I.<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Ústav experimentálnej onkológie, Biomedicínske centrum SAV, Bratislava

<sup>2</sup>Ústav patológie, Onkologický ústav sv. Alžbety, s. r. o., Bratislava

<sup>3</sup>Laboratórium bioinformatiky, Biomedicínske centrum SAV, Bratislava

Klasifikácia endometriálneho karcinómu (EC) založená na klinicko-patologických parametroch sa javí nedostatočná. Preto sme sa rozhodli preskúmať využitie nádorovo špecifických expresných profilov miRNA pre spoľahlivejšie odlíšenie viacerých subtypov EC vrátane dobre- a nízko-diferencovaných nádorov endometrioidného subtypu (EEC). V súbore 62 pacientok sme z 84 tumor-supresorových miRNA identifikovali zníženú expresiu let-7c, miR-125b, miR-23b a miR-99a pri grade 3 na odlíšenie od grade 1 pri EEC. Serózný subtyp (SEC) sa líšil od EEC zníženou expresiou let-7g, miR-195, miR-34a a miR-497. Pre uvedené miRNA sme identifikovali 44 cieľových génov zahrnutých v tumorigenéze endometria. Bioinformatické analýzy ukázali, že viaceré cieľové gény regulované diskriminačnými miRNA pre grade 1 a 3 EEC sú zahrnuté v PI3K-AKT signálnej dráhe, zatiaľ čo miRNA na odlíšenie EEC a SEC sú aktívne vo viacerých, ale predovšetkým v MAPK signálnej dráhe.

V nezávislom súbore 120 pacientok s EEC, SEC alebo zriedkavými sub-



typmi sme analyzovali expresiu 11 miRNA (vrátane 8 diskriminačných) a verifikovali sme miR-497. Signifikantne znížená expresia miR-497 pri SEC a dvoch zriedkavých subtypoch umožnila ich odlišenie od EEC.

Pri hodnotení asociácií expresie miR-497 s klinickými a imunohistochemickými údajmi sme zaznamenali signifikantne zníženú expresiu miR-497 v EC vo vzťahu s viacerými charakteristikami pokročilého štádia ochorenia. Pri bioinformatickom vyhodnotení výsledkov 182 pacientok sme po zahrnutí zníženej expresie miR-497 k tradičným klinickým a histopatologickým parametrom zaznamenali mierne zlepšenú predikciu v diagnostike EC.

Naše výsledky jasne ukázali, že znížené hladiny miR-497 prispievajú k progresii EC, avšak pre klinické využitie si vyžadujú verifikáciu vo väčšom súbore pacientok.

Práca bola podporená MZ SR, číslo projektu 2018/45-SAV-4 a agentúrou VEGA, číslo projektu 2/0036/19.

### **Syndróm multifaktorovo podmienenej chylomikronémie po kapecitabíne u pacientky s kolorektálnym karcinómom (kazuistika)**

Penesová A.<sup>1</sup>, Havranová A.<sup>1</sup>, Szantová M.<sup>2</sup>, Gašperíková D.<sup>3</sup>, Minárik P.<sup>3</sup>, Vohnout B.<sup>4</sup>

<sup>1</sup>Ústav klinického a translačného výskumu, Biomedicínske centrum, Slovenská akadémia vied, Bratislava  
<sup>2</sup>III. interná klinika, Lekárska fakulta UK, UNB, Bratislava

<sup>3</sup>Ústav experimentálnej endokrinológie, Biomedicínske centrum, Slovenská akadémia vied, Bratislava

<sup>4</sup>Ústav epidemiológie, Lekárska fakulta UK, Bratislava

Chemoterapeutikum kapecitabín sa používa v liečbe metastatického kolorektálneho karcinómu. K nežiaducim raritným účinkom patrí aj hypertriglyceridémia (HTG). Uvádzame prípad 47-ročnej pacientky s abdominálnou obezitou a steatózou pečene, abstinentky, po sigmoidektómii pre adenokarcinóm colon sigmoideum (KRK) s adjuvantnou chemoterapiou kapecitabínom, pri predoperačne zistenej hladine triglyceridov (TG) 19,7 mmol/l. Liečba kapecitabínom bola ukončená predčasne pre NÚ a zmenenú na FOLFOX5. V 1/2020 bola vyšetrená v našej dia ambulancii s nálezom sérových triglyceridov (TG) 42 mmol/l s celkovým cholesterolom 13,5 mmol/l. DNA analýza nezistila mutáciu v géne pre LPL. U pacientky boli dva roky zaznamenané zvýšené glykémie nalačno (FPG), v 1/2020 bola FPG 5,8 mmol/l pri glykovanom hemoglobíne 6,63 %, čo svedčilo pre diabetes mellitus 2. typu (DM2). Zistili sme mierne zvýšené cholestatické enzýmy, transaminázy boli nemerateľné pre chylózne sérum a subklinickú hypotyreózu pri nedostatočnej substitúcii tyroxínom, ktorá môže prispieť k HTG, i keď ju nevysvetľuje. Po multiodborovej konzultácii sme dospeli k záveru, že ide o syndróm multifaktorovo podmienenej chylomikronémie (MPSC) na podklade kapecitabínom indukovanej HTG pri neliečenom DM2,

nedostatočnej substitučnej liečbe hypotyreózy, obezite, náraste hmotnosti a dietetických chybách počas lockdownu. U pacientky bola navýšená dávka L-thyroxínu, začatá liečba fenofibrátom, metformínom s odporúčením veľmi nízkotukovej diabetickej diéty. Po ukončení chemoterapie sa však v pečeni zistili metastázy (mts) popri ďalšom poklese hladiny TG (7,99 mmol/l) i celkového cholesterolu (6,4 mmol/l) pri normálnej transaminazémii a perzistujúcej miernej cholestáze, zrejme pri mts procese. Nasledovali dve metastazektómie, avšak v marci 2021 bola detegovaná tretia recidíva, pri hladine TG 12,6 mmol/l, celkovom cholesterole 9,0 mmol/l a pri noncompliance dietetických odporúčaní a hmotnostnom prírastku cca 15 kg od diagnózy KRK. Radikalita chirurgického výkonu bola limitovaná značnou steatózou pečene a obezitou. Prognóza pacientky zostáva neistá.

**Záver:** Popísali sme kazuistiku multifaktorovo podmieneného syndrómu chylomikronémie, ktorý bol v minulosti označovaný ako hyperlipoproteínémia V. typu (polygénovo podmienenú poruchu metabolizmu lipidov). Toto ochorenie môžu zhoršiť sekundárne faktory (obezita, nedostatočne kontrolovaný diabetes, exces príjmu tukov a jednoduchých sacharidov), ako to bolo aj u našej pacientky. Multidisciplinárny manažment onkologických pacientov s HTG či MPSC, ako aj dôsledné dodržiavanie režimových a dietetických opatrení sa javí ako kľúčové na dosiahnutie očakávaného terapeutického efektu.

*Podporené grantom APVV 17-0099; VEGA 2/0129/20, Dlhodobý strategický výskum prevencie, intervencie a mechanizmov obezity a jej komorbidít, kód ITMS: 313011V344, spolufinancovaný zo zdrojov EÚ fondu regionálneho rozvoja.*

# Keď ide o prežitie...

 **Nexavar®**  
filmom obalené tablety

## Skrátená informácia o lieku Nexavar 200 mg filmom obalené tablety

**Zloženie lieku:** Každá filmom obalená tableta obsahuje 200 mg sorafenibu (ako tozylát). **Lieková forma:** Filmom obalená tableta. **Terapeutické indikácie:** 1. Liečba hepatocelulárneho karcinómu. 2. Liečba pacientov s pokročilým karcinómom z renálnych buniek, u ktorých zlyhala predchádzajúca liečba založená na interferóne alfa alebo interleukíne-2 alebo sa považujú za nevhodných pre takúto liečbu. 3. Liečba pacientov s lokálne pokročilým, alebo metastazujúcim diferencovaným karcinómom štítnej žľazy, refraktérnym na liečbu rádioaktívnym jódom. **Dávkovanie a spôsob podávania:** Odporúčaná perorálna dávka u dospelých je 400 mg (dve tablety po 200 mg) dvakrát denne (zodpovedá celkovej dennej dávke 800 mg). Manažment predpokladaných nežiaducich liekových reakcií si môže vyžadovať dočasné prerušenie alebo zníženie dávky v liečbe Nexavarom. Ak je nevyhnutné zníženie dávky, dávka Nexavaru sa má znížiť na dve tablety po 200 mg jedenkrát denne, pri liečbe diferencovaného karcinómu štítnej žľazy sa môže dávka Nexavaru znížiť na 200 mg jedenkrát denne. **Kontraindikácie:** Predtivelnosť na liečivo alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok. **Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní:** Vyrážka a kožná reakcia ruka-noha podľa kritérií CTCAE zvyčajne stupňa 1 a 2. Zvýšený výskyt arteriálnej hypertenzie zvyčajne mierne až stredne závažná, prejavovala sa v rannej fáze liečby a ustúpila po ukončení bežnej antihypertenznej liečby. Zvýšené riziko krvácania. U pacientov s rizikovými faktormi, ako je hypertenzia alebo aneuryzma v anamnéze sa má pred začatím podávania sorafenibu dôkladne zvažovať riziko aneuryziem a/alebo arteriálnych disekcií. Zvýšený výskyt srdcovej ischémie/infarktu. U pacientov, ktorí majú alebo u ktorých sa môže vyvinúť predĺženie QTc treba používať sorafenib s opatnosťou. Ak sa liek používa u týchto pacientov, treba zvažovať pravidelný monitoring (vyhodnotenie elektrokardiogramu a elektrolytov). Počas liečby sorafenibom bol hlásený pokles hladiny glukózy v krvi, v niektorých prípadoch s klinickými príznakmi, ktoré si vyžadovali hospitalizáciu. V prípade symptomatickej hypoglykémie sa má liečba sorafenibom dočasne prerušiť, u diabetických pacientov sa má hladina glukózy v krvi pravidelne kontrolovať, aby sa zistilo, či je potrebné upraviť dávku antidiabetického lieku. Gastrointestinálna porfória sa vyskytla u menej ako 1% pacientov, liečbu sorafenibom treba prerušiť. U pacientov so závažným poškodením funkcie pečene sa môže zvýšiť koncentrácia sorafenibu, hlásili sa prípady zlyhania obličiek. U niektorých pacientov užívajúcich warfarín počas liečby Nexavarom sa hlásili zriedkavé prípady krvácania alebo zvýšenia INR, takto liečení pacienti musia byť monitorovaní. Nevykonali sa žiadne formálne štúdie o účinku sorafenibu na hojenie rán. U pacientov podrobovajúcich sa veľkým chirurgickým výkonom sa odporúča dočasné prerušenie liečby. U starších pacientov sa hlásili prípady zlyhania obličiek, má sa zvažovať sledovanie funkcie obličiek. Vysoko riziková pacient, podľa prognostickej skupiny MSKCC, neboli zahrnutí do tretej fázy klinického skúšania pri karcinóme z renálnych buniek a u týchto pacientov sa nehodnotí pomer prospechu k riziku liečby. Opatnosť sa odporúča pri podávaní Nexavaru so zložkami, ktoré sa metabolizujú/vylučujú reálne prostredníctvom UGT1A1 (napr. irinotekán) alebo UGT1A9 dráhami. Opatnosť sa odporúča pri súbežnom podávaní sorafenibu s dočasným. Pred začatím liečebnej kúry antibiotikami sa má zvažovať riziko znížených plazmatických koncentrácií sorafenibu. **Nežiaduce účinky:** Veľmi časté: infekcie, lymfopénia, anorexia, hypofosfatémia, hemorágia, hypertenzia, hnačka, nauzea, vracanie, zápcha, vyrážka, alopecia, kožná reakcia ruka-noha, erytém, pruritus, artralgia, únava, bolesť, horúčka, znížená telesná hmotnosť zvýšená amyláza a lipáza. **Časté:** folikulitída leukopénia, neutropénia, anémia, trombocytopénia, hypotyreóza, hypokalcémia, hypokaliémia, hyponatriémia, hypoglykémia, depresia, periférna senzorycká neuropatia, porucha chuti, tinitus, kongestívne zlyhanie srdca, ischémia myokardu a infarkt myokardu, začervenanie, výtok z nosa, chrápavosť, dyspepsia, dysfagia, gastroezofageálny reflux, keratoakantóm / spinocelulárny karcinóm kože, exfoliatívna dermatitída, akné, deskvamácia kože, hyperkeratóza myalgia, svalové kŕče, zlyhanie obličiek, proteinúria, erektilná dysfunkcia, asténia, ochorenie podobné chripke, zápal sliznice, predchodné zvýšenie transamináz. **Menej časté:** reakcie predtivelnosti, anafylaktická reakcia, hypertyreoidizmus, dehydratácia, reverzibilná posteriórna leukoencefalopatia, hypertenzná kríza, udalosti podobné intersticiálnemu ochoreniu pľúc, pankreatitída, gastritída, gastrointestinálne porfórie, zvýšený bilirubin a žltica, cholelitiáza, cholangitída, ekzém, erythema multiforme, gynecomastia, predchodné zvýšenie alkalických fosfatázy v krvi, abnormálny INR, abnormálna hladina protrombinu. **Zriedkavé:** angioedém, predĺženie intervalu QT, liekom indukovaná hepatitída, radiačnou vyvolaná dermatitída, Stevensov-Johnsonov syndróm, leukocytoklastická vaskulitída, toxická epidermálna nekrolýza, rabdomyolýza, nefrotický syndróm. Neznáme: encefalopatia, aneuryzmy a arteriálne disekcie.

**Výdaj lieku:** Výdaj lieku je viazaný na lekárske predpis. **Držiteľ rozhodnutia o registrácii:** Bayer AG, Leverkusen, Nemecko. **Registračné číslo:** EU/1/06/342/001. Pred predpisovaním lieku sa, prosím, podrobne oboznámte s úplným znením Súhrnu charakteristických vlastností lieku. **Dátum revízie textu Súhrnu charakteristických vlastností lieku:** 03/2021. **Dátum prípravy Skráteného informácie o lieku:** 05/2021.

\*Všimnite si prosím zmenu v Súhrne charakteristických vlastností lieku. MA-M\_SOR-SK-0003-1 05/2021

Bayer, spol. s r.o.  
Twin City, blok A, Karadžičova 2, 811 09 Bratislava, Slovenská republika  
Tel.: +421 2 5921 3321 Web: <http://www.bayer.sk>



# Gynekologické malignity II

## Gestačná trofoblastová choroba – 25-ročné skúsenosti

Korbeľ M., Koza I., Bohunický Ľ., Bartošová I., Jurík A., Kubičková M., Sojáková M., Šufliarsky J., Danihel Ľ., Nižňanská Z.

Centrum pre gestačnú trofoblastovú chorobu Slovenskej republiky, Bratislava

Autori prezentujú retrospektívnu analýzu výsledkov liečby pracoviska pre zriedkavé ochorenia – Centra pre gestačnú trofoblastovú chorobu Slovenskej republiky (SR) v Bratislave v rokoch 1993 – 2017.

Centrum pre gestačnú trofoblastovú chorobu v Slovenskej republike bolo vybudované v roku 1993 po rozdelení Československej republiky. Dovtedy boli pacientky zo Slovenska liečené v Prahe. Celkovo bolo v centre pre gestačnú trofoblastovú chorobu SR v rokoch 1993 – 2017 liečených 100 pacientok s gestačnou trofoblastovou neopláziou. Podľa prognostického skórovacieho systému a stagingu FIGO/WHO bolo 74 % pacientok v štádiu nízkeho rizika a 26 % vysokého rizika. V I. štádiu bolo 56 %, v II. štádiu 2 %, v III. štádiu 32 % a v IV. štádiu 10 % pacientok. Celková kurabilita v centre bola 96 % a mortalita 4 %, z toho jedna pacientka exitovala skôr, ako sa stihlo začať s liečbou. V I. – III. štádiu ochorenia bola kurabilita 100 % a v IV. štádiu 60 %. Kurabilita trofoblastových tumorov placentového lôžka bola 100 %. Iba chirurgicky bolo liečených 10 pacientok, chemoterapiou 89, z toho 64 sólo chemoterapiou a 25 chemoterapiou

v kombinácii s chirurgickou liečbou alebo intratekálnou chemoterapiou alebo rádioterapiou alebo intratekálnou chemoterapiou. Aplikovaných bolo celkom 621 cyklov rôznej chemoterapie v rôznych kombináciách (Mtx/Act-D, MAC, MAP, EMA/CO, EMA/EP, EP, VIP, IP, VP, TE/TP, T/Gemzar/5-FU). Intratekálna chemoterapia a rádioterapia bola aplikovaná u 5 pacientok. Rezistencia na chemoterapiu sa vyvinula u 5 pacientok a k recidíve ochorenia došlo u 4 pacientok. Kurabilita I. líniou chemoterapie bola 93 %, II. líniou 95 % a III. líniou 99 %. Resekcia metastatických ložísk v pľúcach bola u 5 pacientok, v mozgu u dvoch pacientok, resekcia čreva u jednej pacientky, splenektómia a resekcia metastáz v pečeni u dvoch pacientok. Po úspešnej liečbe porodilo 36 rodičiek 52 zdravých detí v termíne.

Nevyhnutnou podmienkou úspešnej liečby gestačnej trofoblastovej neoplázie je včasná diagnostika a centralizácia liečby, pretože účinnou terapiou sa dosahuje vysoká kurabilita. Výsledky liečby gestačnej trofoblastovej neoplázie v Slovenskej republike sú porovnateľné s výsledkami popredných pracovísk v Európe a vo svete.

## Stav skríningu ca cervixu na Slovensku v roku 2021

Sadovský O.

Oddelenie gynekologickej onkológie, NOÚ, Bratislava

V júli 2021 sa na Slovensku oficiálne začal organizovaný (populačný, celoplošný) skrínig rakoviny krčka maternice.

**Ochorenie:** Ide o preventabilné ochorenie, HPV (human papilloma virus) asociované, ktoré sa viac ako 10 rokov vyvíja prostredníctvom prekursorov (CIN – cervical intraepithelial neoplasia) do invazívneho štádia. Vzhľadom na biologické správanie je vhodné na skriningový program. Na Slovensku ročne registrujeme približne 600 nových prípadov a 200 – 220 úmrtí.

**Dizajn skríningu:** Model skríningu definujú novely Zákona 577/2004 Z. z. v časti: Preventívna gynekologická prehliadka. Cieľovou populáciou sú ženy vo veku 23 – 64 rokov. Skriningovou metódou je konvenčná cytológia v intervale 1 – 1 – 3 roky. Skrining vykonávajú gynekológovia. Cytologické nátery vyhodnocujú certifikované cytologické laboratória. Skrining sa ukončí vo veku 64 rokov, ak sú posledné tri cytologické nálezy negatívne. Výstupy (dáta) zo skríningu sú spracované a vyhodnocované v Národnom onkologickom inštitúte (NOI). Program rozlišuje skrining na pozvánky (organizovaný) a oportúnny (z iniciatívy cieľovej populácie alebo gynekológov). Pozvánky cieľovej populácii zasielajú zdravotné poisťovne na základe vypracovaných inklúzných a exklúzných kritérií. Odber cytológie z krčka maternice realizuje gynekológ a náter odosiela do certifikovaného cytologického laboratória na vyhodnotenie v aktuálnom The Bethesda systéme. Približne 5 % cytologických nálezov bude abnormálnych. Tieto nálezy podľa uváženia rieši na základe vypracovaných odporúčaní gynekológ alebo ich poukazuje na rie-

šenie tzv. expertným kolposkopistom, držiteľom Certifikátu v postgraduálnej pracovnej činnosti Expertná kolposkopia alebo onkogynekológom. Na dosiahnutie vysokej kvality manažmentu abnormálnych cytologických nálezov bolo potrebné vytvoriť a do praxe uviesť nové postgraduálne vzdelávanie v expertnej kolposkopii. Významnou úlohou v príprave projektu bolo potrebné zabezpečiť zber dát zo skríningu tak, aby mohol byť následne vyhodnocovaný. Na zber dát bol vypracovaný unikátny systém kódovania diagnóz a zdravotných výkonov jednotlivých zložiek, ktoré sa podieľajú na skriningovom procese a zasielajú tieto údaje na preplácanie zdravotným poisťovniam. Z poisťovní sa následne anonymizované údaje poskytujú NOI, kde sa vyhodnotia kvantitatívne, kvalitatívne a ekonomické parametre skríningu. NOI spracuje údaje tak, aby sa dali porovnávať so skriningovými registrami v Európe.

## **Nové trendy v systémovej liečbe ca endometria**

Minárik T.

Oddelenie gynekologickej onkológie, NOÚ, Bratislava

Endometriálny karcinóm (EK) je celosvetovo druhé najčastejšie zhubné ochorenie ženských pohlavných orgánov. Podľa aktuálnych štatistických údajov incidencia tohto ochorenia narastá pre vyššiu prevalenciu obezity a starnutie populácie v rozvinutých krajinách. Väčšina prípadov je zachytená vo včasnom štádiu s dobrou prognózou, pri pokročilých štádiách a rekurencii je

prognóza zlá. EK je heterogénny súbor ochorení s odlišnými morfológickými a molekulárnymi črtami s rozdielnou prognózou. V klinickej praxi sa doneďava využívala patogenetická, duálna klasifikácia, rozdeľujúca EK na typ I a typ II., ktorej význam je však limitovaný pre heterogenitu a subjektívne hodnotenie. V roku 2013 projekt TCGA publikoval výsledky celogenómovej analýzy 373 prípadov EK. Na základe tohto testovania boli EK rozdelené do štyroch molekulových tried – POLE hypermutované, mikrosatelitne nestabilné (MSI-H) a mismatch repair deficientné (MMRd), EK s malou variáciou počtu kópií (CN low) a veľkou variáciou kópií (CN high). Táto analýza je však neaplikovateľná v rutínnej praxi pre vysokú finančnú a časovú náročnosť, preto boli vytvorené algoritmy molekulovej klasifikácie (MK) – ProMise klasifikácia a TransPORTEC, použitím menej náročného imunohistochemického stanovenia MMR proteínov a p53 a sekvenčnej analýzy POLE. Táto nová MK viedla skupinu ESGO/ESTRO /ESP k novému určeniu rizikových skupín EK a tým novému manažmentu hlavne adjuvantnej liečby. Na základe výsledkov randomizovaných štúdií MaNGO/Iliade, GOG 258 a PORTEC 3 je odporúčaná adjuvantná CHT spolu s rádioterapiou, sekvenčne alebo konkomitantne. V štúdiu PORTEC 3 bola analyzovaná efektivita adjuvantnej liečby podľa novej MK. V súčasnosti sú dizajnované mnohé randomizované štúdie na základe MK (skupina TransPORTEC). Štandardnou CHT pokročilého a rekurentného EK zostáva kombinácia

paklitaxel/karboplatina na základe výsledkov štúdie GOG 209. Vo vyšších línách nie je CHT štandardná. Hormonálna liečba je indikovaná u pacientok s expresiou ER, PR receptorov, štandardom je megestrolacetát. Novým trendom je kombinácia týchto liekov s PI3K/AKT/mTOR a CDK 4/6 inhibítormi. Výsledky štúdie GOG 3007 viedli k zaradeniu kombinácie everolimus/letrozol do odporúčanej liečby. Veľkým posunom v liečbe EK je cieľná liečba, hlavne imunoterapia. U pacientok s EK s MMRd, s pokročilým a rekurentným ochorením po primárnej liečbe s platinou je schválený pembrolizumab agentúrou FDA na základe výsledkov štúdie KEYNOTE 158a a liek dostarlimab aj agentúrou EMA na základe výsledkov štúdie GARNET. Pembrolizumab v kombinácii s lenvatinibom je schválený FDA u pacientok nie MMRd po primárnej liečbe, na základe výsledkov štúdie 309/KEYNOTE-775. Cieľná liečba inhibítormi angiogenézy s CHT nezlepšuje prežívanie podľa randomizovaných štúdií. Serózne EK tvoria 10 % všetkých EK sú charakteristické hyperexpresiou HER 2. Výsledky štúdie NCT01367002 viedli skupinu NCCN zaradiť kombináciu trastuzumab + paklitaxel/karboplatina do štandardnej liečby serózneho HER2+ EK v štádiu III, IV alebo pri rekurencii. V tejto podskupine EK sa ukazujú ako efektívna cieľná liečba taktiež Wee inhibítory.

Prognóza pokročilého, rekurentného EK aj pre nedostupnosť cieľenej biologickej liečby v našich podmienkach zostáva stále zlá. Prísľubom budú výsledky



nových randomizovaných štúdií s cieľnou biologickou liečbou dizajnovaných podľa MK aj s ohľadom na spresnenie indikácií adjuvantnej CHT vedúcej k zníženiu počtu rekurencií.

### **Aktuálne odporúčania v chirurgickej liečbe ca cervixu**

Masák L.

Klinika gynekologickej onkológie,  
SZU a OÚSA, Bratislava

V roku 2018 publikovala ESGO (European Society of Gynaecological Oncology) odporúčania pre liečbu pacientok s karcinómom krčka maternice. Hlavnou myšlienkou odporúčania je nekomulovať viac liečebných modalít u jednej pacientky, pretože sa tým nezvýši počet vyliečených, ale sa zvýši počet pacientok s poliečebnou morbiditou, a tým sa im zhorší kvalita života. U pacientok sa majú vykonať také vyšetrenia, ktoré umožnia indikovať správnu liečbu. Ide o MRI a PET/CT vyšetrenia. Na základe týchto vyšetrení je možné správne určiť štádium ochorenia, a tak indikovať u pacientky primárnu operačnú liečbu alebo konkomitantnú chemorádioterapiu. Keď sa indikuje operačná liečba, má sa využiť koncept identifikácie sentinelových uzlín. Ak sú sentinelové uzliny pozitívne, má sa operačný výkon ukončiť a pacientka má podstúpiť liečbu chemorádioterapiou.

Pacientky so včasnými štádiami ochorenia – IA1-IA2-IB1 je možné liečiť fertilitu zachovávajúcou operáciou, ak sú splnené prísne kritériá, kedy je možné takúto liečbu akceptovať. Ostatným pacientkam sa indikuje

radikálna hysterektómia s panvovou lymfadenektómiou. Operácie sa vykonávali laparoskopicky pomocou robota (da Vinci) a laparotomickou cestou. Po publikovaní LACC štúdie (Laparoscopic Approach to Cervical Cancer) v roku 2018 sa odporúča operovať laparotomickým prístupom. Uvedená štúdia zistila, že pacientky po minimálne invazívnych operačných výkonoch mali viac recidív a viac úmrtí. Výsledky tejto štúdie potvrdili viaceré štúdie, ktoré boli publikované neskôr.

V roku 2020 ESGO publikovalo indikátory kvality operačnej liečby pacientok s karcinómom krčka maternice. Identifikovali 15 indikátorov, ktorých dodržovaním sa zabezpečí kvalitná chirurgická liečba pacientkam s touto diagnózou, čo má zaručiť nižšiu morbiditu a viac vyliečených pacientok.

### **Novinky v systémovej liečbe ca cervixu**

Špánik S.

Interná onkologická klinika,  
Onkologický ústav sv. Alžbety,  
Bratislava

Karcinóm cervixu patrí celosvetovo medzi malignity s najčastejším výskytom. Celosvetovo mu patrí štvrté miesto v incidencii aj mortalite spomedzi onkologických ochorení u žien.

V rozvinutých krajinách bol zaznamenaný, a je naďalej očakávaný, pokles incidencie a prevalencie karcinómu cervixu aj o 80 % a následne aj pokles mortality na toto ochorenie. Tento pozitívny trend sa považuje za výsledok pri-

márnej (HPV vakcinácia) a sekundárnej prevencie (skrining).

Karcinóm krčka maternice v štádiu metastatického, rekurentného alebo perzistentného ochorenia je liečený prevažne systémovou liečbou – chemoterapiou, biologickou liečbou a imunoterapiou.

V prvej línii liečby je štandardom liečby dvojkombinácia chemoterapie, prevažne kombinácia platínového derivátu a paklitaxelu, s inhibítorom VEGF bevacizumabom, na základe výsledkov štúdie GOG 240. Do druhej línie už nie sú odporúčania jednoznačné. Prevažne je odporúčaná monoterapia niektorým cytostatikom, hoci nie sú dostatočné dôkazy o zlepšovaní prežívania. FDA už schválil do druhej línie imunoterapiu pembrolizumabom na základe štúdie fázy II KEYNOTE-158.

Prebiehajú klinické štúdie v liečbe pacientok s rekurentným alebo metastatickým skvamocelulárnym karcinómom cervixu bez ohľadu na PD-L1 expresiu, ktoré skúmajú efektivitu imunoterapie (nivolumab, cemiplimab, atezolizumab a iné).

Ďalšia prebiehajúca štúdia skúma balstilimab (anti-PD-1) v monoterapii a v kombinácii so zalifrelimabom (anti-CTLA-4) po liečbe platinou.

Medzi ďalšie skúmané liečby v prebiehajúcich štúdiách patria bintrafusp alfa (bifunkčný fúzny proteín cieliaci na TFG- $\beta$  a PD-L1), tisotumab vedotín, ako aj iné alternatívne metódy, napríklad transfer tumor infiltrujúcich lymfocytov (TILs).

Iné klinické štúdie skúmajú efektivitu imunoterapie podávanej konkomitantne s rádioterapiou, prípadne úlohu adjuvantnej chemoterapie po konkomitantnej rádiochemoterapii.

Novinky v systémovej liečbe karcinómu cervixu zatiaľ nepriniesli signifikantne lepšie celkové prežívanie aj prežívanie bez progresie.

V rozvinutých krajinách bol zaznamenaný pokles incidencie a prevalencie karcinómu cervixu a následne aj pokles mortality na toto ochorenie. V SR zatiaľ nie. A teraz nie pre nedostupnosť inovatívnej liečby, ale pre chýbanie „ozajstného“ skriningu a odpor proti vakcinácii.

# Sarkómy

## Gastrointestinálne stromálne tumory

Šufliarsky J.

Národný onkologický ústav,  
II. onkologická klinika LF UK, Bratislava

Gastrointestinálne stromálne tumory (GISTy) sú najčastejším mezenchýmovým nádorom tráviaceho traktu. Adjuvantná liečba imatinibom u pacientov so stredným alebo s vysokým rizikom rekurencie zlepšuje prežívanie bez rekurencie ochorenia a celkové prežívanie. Imatinib je štandardnou liečbou v prvej línii metastatického alebo neresekovateľného ochorenia. U pacientov s progresiou alebo intoleranciou imatinibu sa používa sunitinib. Pre liečbu pacientov v tretej línii bol schválený regorafenib. Avapritinib je indikovaný pri liečbe pokročilého ochorenia s mutáciami v PDGFRA exóne 18, kde pri podtype D842V dosahuje podľa štúdie NAVIGATOR až 93 % odpovedí (4 % kompletných a 89 % parciálnych remisií). V randomizovanej štúdii fázy 3 VOYAGER v porovnaní s regorafenibom sa jeho superiorita pozorovala len pri tejto mutácii. V profile toxicity sa objavili nové nežiaduce účinky, hlavne neurologické, a to aj intrakraniálne krvácania. Ripretinib predstavuje nový liek pre 4. a vyššiu líniu ochorenia, jeho výhodou je aj dobrá tolerancia. Ide o tyrozínkinázový inhibítor, ktorý je účinný pri sekundárnych mutáciách nielen v KIT exónoch 13 a 14, ale aj pri mutáciách v exóne 17 a 18. Výsledky štúdie INVICTUS potvrdili signifikantné zlep-

šenie prežívania bez progresie, ako aj celkového prežívania pri porovnaní s placebom. S existenciou nových molekúl a experimentálnej liečby stúpa význam detekcie mutácií z periférnej krvi, aby sa terapia mohla lepšie zacieliť.

## Sarkómy adolescentov

Puškáčová J., Borseník T.,  
Kolenová A.

Klinika detskej hematológie  
a onkológie LF UK a NÚDCH,  
Bratislava

Veková skupina adolescentov býva v onkológii označovaná ako zabudnutá generácia. Biológia nádorov, dostupnosť štúdií, tolerancia liečby, správanie adolescentov, systém starostlivosti zásadne vplyvajú na prognózu.

K rizikovým faktorom vzniku sarkómov patrí hlavne ionizujúce žiarenie a niektoré germinálne mutácie.

K najčastejším sarkómom mäkkých tkanív patria synoviálny sarkóm (SS), extraoseálny Ewingov sarkóm/PNET (ES), z rabdomyosarkómov (RMS) je častejší alveolárny s horšou prognózou. Chromozomálne aberácie so vznikom fúzných génov – t(X;18) a fúzny gén SYT-SSX1, SSX2 pri SS, t(11;22) s EWSR1/FLI1 pri ES, PAX3-FOXO1, ev. PAX7-FOXO1 pri alveolárnom RMS môžu byť potenciálnym terapeutickým cieľom.

Osteosarkóm je z nádorov kostí najčastejší, vyskytuje sa hlavne v období rastového špurtu na dlhých kostiach. Nasleduje Ewingov sarkóm, agresívnej-

ší, s častejším výskytom na axiálnom skelete a patognomickými genetickými zmenami.

Do stagingu sarkómov sa okrem štandardných zobrazovacích metód zaradila aj  $^{18}\text{F}$ FDG PET/CT (PET/MR), v priebehu liečby slúži na posúdenie aktivity reziduálneho tumoru. Sarkómy adolescentov ako high grade nádory tvoria často už v čase diagnózy mikrometastázy, vyžadujú intenzívnu, risk-adapted multimodalitnú liečbu. Neoadjuvantná liečba významne pomáha dosiahnuť resekabilitu so zásadou vyhnúť sa mutilujúcim zásahom. Pri sarkómoch detského a adolescentného veku je po lokálnej lieč-

be súčasťou protokolov vždy adjuvantná liečba, už s jednoznačne preukázaným benefitom. Podľa histologického typu, kompletnosti resekcie a odpovede na liečbu je konkomitantne indikovaná aj rádioterapia (lokálne, metastázy). Pri lokalizovanom ES s nedostatočnou histologickou postterapeutickou odpoveďou je možno zvážiť vysokodávkovanú chemoterapiu. Cílená liečba (pazopanib, sunitinib, regorafenib, larotrectinib) je súčasťou klinických štúdií.

Prežívanie okolo 50 % je pri pokročilých, inoperabilných, metastatických nádoroch, pri metastatických relapsoch je prognóza takmer infaustná.



# Spoločne meníme vnímanie onkologických ochorení.

Naším cieľom je zmeniť priebeh onkologických ochorení. Snažíme sa o naplnenie našej vízie, aby onkologickým ochoreniam bolo možné predchádzať, prípadne zmeniť ich na chronické alebo vyliečiteľné.

Úzko spolupracujeme s najuznávanejšími odborníkmi z oblasti onkológie, akademickými a vládnyimi inštitúciami ako i odborníkmi v oblasti zdravotnej starostlivosti a pacientmi.

Naše úsilie spája spoločný cieľ: zmeniť dopady onkologických ochorení na pacienta a jeho príbuzných.

Poskytujeme moderné diagnostické a terapeutické postupy, ktoré predlžujú alebo zlepšujú život pacientov.

V spoločnosti Janssen využívame vedecké poznatky a pomáhame pacientom na celom svete.

janssen  Oncology

Janssen, Johnson&Johnson, s.r.o.

[www.janssen.sk](http://www.janssen.sk)

Použitá fotografia má len ilustračný charakter.

# Varia I – COVID-19 a onkológia

## COVID-19 a onkologické ochorenie

Šálek T.

Klinika klinickej onkológie, Národný onkologický ústav, Bratislava

Koronavírusová choroba 2019 (COVID-19), infekcia dýchacích ciest spôsobená ťažkým akútnym respiračným syndrómom koronavírusom s názvom SARS-CoV-2, sa pôvodne objavila v Číne na konci roku 2019. Rýchle globálne rozšírenie tohto nového vírusu viedlo WHO k vyhláseniu pandémie s > 30 000 000 potvrdenými prípadmi, 946 000 úmrtiami a > 21 000 000 uzdraveniami hlásenými k 18. septembru 2020, podľa informačného centra pre koronavírusy Johns Hopkins University. Početné správy naznačujú, že starší pacienti s viacpočetnými komorbiditami, konkrétne s cukrovkou, hypertenziou a obezitou majú zvýšené riziko vzniku závažného COVID-19 po infekcii SARS-CoV-2. S vývojom údajov o týchto rizikách sa čoraz viac ukazuje, že pacienti s rakovinou sú takisto zraniteľnou skupinou. Účinky rôznych skresľujúcich faktorov vrátane populácie starších ako priemerných pacientov, ktorí majú často sprievodné choroby vrátane potlačeného imunitného systému a/alebo hyperkoagulačného stavu, sa však dajú ťažko oddeliť od príznakov rakoviny. Pre lekárov sú rovnako mátaúce bežné príznaky SARS-CoV-2 vrátane dyspnoe, kašľa, horúčky, únavy, dysgeúzie a menej často hnačky a/alebo hyperzápalového syndrómu, čo sú všetky bežné príznaky rakoviny a to-

xických účinkov onkologickej terapie. Protichodné údaje o účinkoch určitých terapií, ako sú steroidy, na výsledky pacientov spôsobili, že klinickí lekári boli značne neistí tým, ako najlepšie pomôcť pacientom s akútnymi alebo zhoršujúcimi sa symptómami. Počas prenosu a šírenia sa môžu vyskytnúť aj vírusové mutácie, čo vedie k prognózam, že SARS-CoV-2 zostane navždy hrozbou pre onkologickú komunitu. Je však potrebné pamätať na to, že samotná rakovina je pandémie s ročne celosvetovo diagnostikovanými > 18 000 000 ľuďmi. Mnoho spoločností vrátane ESMO a ASCO poskytuje klinické odporúčania pre liečbu pacientov s rakovinou v tomto náročnom období, pretože si uvedomuje, že pokračovanie v exaktnej diagnostike a terapii onkologických pacientov je pre lekárov onkológov to rozhodujúce.

## COVID-19 a karcinóm prsníka

Barila R.

Svet zdravia, a. s., Nemocnica Michalovce

V posledných mesiacoch boli onkológovia na celom svete konfrontovaní s novou situáciou, ktorú spôsobila pandémie COVID-19. V tejto situácii bolo nevyhnutné prispôbiť liečbu nádorových ochorení novým okolnostiam. Situácia bola navyše komplikovaná skutočnosťou, že viacero symptómov infekcie COVID-19 (zvýšená teplota, tromboembolické komplikácie a ďalšie) môže byť totožných s vedľajších prejavmi systé-



movej protinádorovej liečby, cytostatickej, cielenej alebo imunoterapie. Mnohokrás pacient o svojej infekcii vírusom COVID-19 pri prijatí do onkologického centra ani nevedel. Navyše sú pacienti s nádorovým ochorením imunokompromitovaní a priebeh infekcie u nich môže byť ťažší. Ako pribúdali počty infikovaných pacientov na celom svete (vrátane onkologických), začali sa realizovať aj prospektívne klinické štúdie. V nich sa ukázalo, že úmrtím sú najviac ohrození starší pacienti a pacienti s hematologickými ochoreniami viac ako pacienti so solídnyimi nádormi. Zo solídnych nádorov boli najviac ohrození pacienti s pľúcnym karcinómom a pacienti, liečení imunoterapiou inhibítormi kontrolných bodov. Viacero odborných spoločností (ESMO i ďalšie) sa snažilo navrhnúť liečebné postupy, ktoré by bolo možné pri liečbe nádorov v praxi použiť, okrem iného aj pri karcinóme prsníka. Ukázalo sa, že endokrinná systémová liečba rovnako ako rádioterapia sú úplne bezpečné. Rovnako sa odporúča v rámci chemoterapie používať režimy, kde je nižšia pravdepodobnosť komplikácií a častejšie používanie rastových faktorov myelopoézy (i pri režimoch so stredným rizikom febrilnej neutropénie podľa MASCC) a podávať pokiaľ možno týždenné režimy. Zistilo sa, že oddialenie operácie u pacientok s DCIS pri používaní endokrinnnej liečby negatívne neovplyvnilo celkové prežívanie. Prijal sa konsenzus, že neoadjuvantná liečba môže byť použitá pre všetky biologické podtypy a že adjuvantná rádioterapia môže predchádzať adjuvantnej

systémovej chemoterapii. Je možné znížiť frekvenciu rutinných vyšetrovacích metód u pacientok s metastatickým ochorením. Pacientky s karcinómom prsníka rozdeľujeme podľa nutnosti terapeutickje intervencie do skupiny s prioritou A, B, C. Priorita A znamená, že stav je okamžite život ohrozujúci, klinicky nestabilný alebo úplne netolerovateľný, aj krátke oneskorenie by výrazne zmenilo prognózu a odporúča sa efektívnu liečbu dať týmto pacientkam ako najvyššiu prioritu, aj v prípade, že dôjde k obmedzeniu zdrojov vyžadujúcich urgentnú liečbu na zvládnutie postupujúcej choroby, úľavu od príznakov alebo záchranu života. Pri liečbe pacientok s pokročilým karcinómom prsníka môžu byť nápomocné nasledujúce odporúčania. Režimy chemoterapie môžu byť upravené tak, aby sa znížili návštevy u onkológa alebo aby sa znížilo riziko infekcie (použitím týždenných režimov) pre vybrané režimy, ak je to možné. Pri nízkorizikovej febrilnej neutropénii sa môžu použiť ambulantné ATB režimy. U vybraných pacientok (najmä s HR+ ochorením) sa môže zväziť RT pred chemoterapiou, ak to bude bezpečnejšie. Pridanie cielených liekov (CDK4/6, mTOR, PIK3CA inhibitory) k endokrinnnej liečbe sa môže oddialiť v situáciách, kedy samotná endokrinná liečba poskytuje alebo je pravdepodobné, že poskytuje účinnú kontrolu nádoru. Monitorovanie srdca (ECHO,...) počas liečby protilátkami proti HER2 sa môže oddialiť alebo prerušiť, ak je pacientka klinicky stabilná. Odporúča sa zväziť zníženie dávky perorálnej liečby z dôvodu optimalizá-

cie znášateľnosti a minimalizácie toxicít súvisiacich s liečbou. Trastuzumab a pertuzumab na metastatický HER2+ karcinóm prsníka sa môžu podávať v predĺžených intervaloch (napr. 4 týždne). Perorálne endokrinné preparáty (napr. tamoxifen, inhibítory aromatázy) nie sú imunosupresívne a je možné v nich bezpečne pokračovať. Fulvestrant nie je imunosupresívny a vyžaduje si mesačné podávanie. Pri neoadjuvantnej endokrinnnej liečbe sú preferované inhibítory aromatázy pred tamoxifenom (a LHRH agonisty by sa mali používať u žien pred menopauzou). Odporúča sa predĺžiť venózný prístup (port) na 12 týždňov alebo dlhšie, zväziť periférny venózný prístup pre IV. chemoterapiu, ak má pacientka vyhovujúci žilový prístup, resp. vyhnúť sa dlhodobému žilovému prístupu, ak je to možné. Odporúča sa podávanie rastového faktora G-CSF na minimalizáciu neutropénie aj pri režimoch so stredným rizikom febrilnej neutropénie. Ak je to možné, obmedziť dexametazón na zníženie imunosupresie, čo býva na Slovensku v liečebnej praxi časté.

## COVID-19 a karcinóm pľúc

Urda M.

Oddelenie pneumológie a ftizeológie  
FNsP F. D. Roosevelta Banská  
Bystrica

V čase pandémie COVID-19 pneumologické kliniky a oddelenia, rovnako ako pľúcne ambulancie aktívne participujú na diagnostike a liečbe pacientov s infekciou SARS-CoV-2. Z tohto dôvo-

du je predpoklad zhoršenej dostupnosti diagnostiky karcinómu pľúc spôsobenej obmedzeným počtom ne-covidových pneumologických lôžok, ako aj diagnostických výkonov (bronchoskopické a CT vyšetrenia), najmä v období vrcholiacej pandemickej vlny. Zabezpečenie rýchlej a komplexnej diagnostiky (vrátane genetických testov) aj v tomto období umožní chirurgické riešenie pacientov v nízkych klinických štádiách rakoviny pľúc a dostupnosť bezodkladnej systémovej onkologickej liečby pre pokročilé a metastatické ochorenia, ktoré sú predpokladom uspokojivých terapeutických výsledkov. Aktívna infekcia SARS-CoV-2 je prekážkou aplikácie cytostatickej liečby, ktorá je aj naďalej dominujúcou formou liečby drvivej väčšiny pacientov s rakovinou pľúc na Slovensku. Z hľadiska mortality na COVID-19 sú pacienti s rakovinou pľúc vysokorizikovou skupinou, preto je nevyhnutný senzitívny monitoring (optimálne pravidelné PCR testovanie) infekcie v tejto populácii v kontexte aktuálnych odporúčaní MZSR, resp. RÚVZ v rámci prevencie šírenia tohto ochorenia medzi pacientmi počas rutinných návštev onkologických ambulancií a centier. Najracionálnejším nástrojom ochrany pacientov s karcinómom pľúc pred infekciou SARS-CoV-2 je vakcinácia spolu so striktným dodržiavaním režimu R-O-R. V rizikovom období (vrchol pandemickej vlny) je na zváženie aj redukcia frekvencie návštev onkologickej ambulancie za použitia telemedicíny (hovor/videohovor, e-recept) u vybraných pacientov.

# Čo priniesli PARP inhibítory onkologickým pacientom?

## PARP inhibítory – úvod

Špánik S.

Interná onkologická klinika, Onkologický ústav sv. Alžbety, Bratislava

DNA v bunkách je neustále vystavovaná rôznym vplyvom a pôsobeniam rôznych faktorov, ktoré ju môžu poškodzovať. Existuje preto niekoľko opravných mechanizmov, ktoré sú schopné opravovať vzniknuté lézie, a tým zachovať integritu bunky.

BRCA1 a BRCA2 sú tumor-supresorové gény. Sú zodpovedné za opravy dvojvláknových zlomov (DSB – *double-strand breaks*) DNA. Proces sa volá „homológna rekombinácia“. Pacientky so zárodočnou mutáciou génov BRCA1 a BRCA2 nemajú tento opravný mechanizmus, a preto mutované bunky „zomierajú“. Toto je typická charakteristika pre dedične podmienené nádory s BRCA mutáciou. Analogická je situácia pri somatických BRCA mutáciách.

Ďalším dôležitým mechanizmom DNA opravy je PARP1 – poly(ADP-ribózo) polymeráza-1, čo je dôležitý (kritický) enzým bunkovej proliferácie a opravy DNA poškodenia, predovšetkým jednovláknového zlomu (SSB – *single-strand break*) DNA. Pri deficite BRCA1 a BRCA2 sú deficientné bunky veľmi citlivé proti inhibícii PARP1.

Toto je racionálny základ využitia PARP inhibítorov v liečbe nádorov s BRCA mutáciami.

Inhibítory PARP preukázali klinickú aktivitu pri nádoroch so somatickými a/alebo zárodočnými BRCA mutovanými malignitami (gBRCAm).

Pre použitie v klinickej praxi sú schválené PARP1i olaparib, rucaparib, niraparib.

Súhrnne sú indikované v liečbe predovšetkým gynekologických nádorov, ako sú maligne nádory vaječníkov, vajčkovodov a primárne peritoneálne malignity, karcinómu prsníka, a, samozrejme, prebiehajú klinické štúdie aj v iných indikáciách (pankreas, prostata). Táto trieda liekov je stále predmetom skúmania z dôvodu jej potenciálnej využiteľnosti pri iných solídnych a hematologických malignitách.

Sympóziu podporené spoločnosťou Astra Zeneca

## Olaparib – rozdielový hráč v liečbe karcinómu ovária

Šufliarsky J.

Národný onkologický ústav, II. onkologická klinika LF UK, Bratislava

Podobne ako iné oblasti onkológie aj personalizovaná liečba gynekologických malignít prechádza v poslednej dekáde búrlivým vývojom. Pri epiteliálnych nádoroch ovária sa mení stratégia liečby v prvej línii ochorenia. Pre optimálnu liečbu je potrebné poznať mutačný status, najmä stav v BRCA génoch, alebo tzv. deficit homológnej rekombinácie.

Aktuálne je v udržiavacej liečbe v 1. línii schválený olaparib a niraparib, na výsledky liečby rucaparibom v tejto indikácii sa čaká, pravdepodobne do konca roku 2021. Podľa štúdie SOLO-1 olaparib predlžuje prežívanie bez progresie ochorenia oproti placebu o 42,2 mesiaca, z 13,8 na ramene s placebom až na 56 mesiacov na ramene s olaparibom. Tento výsledok je nielen štatisticky významný, ale predstavuje zásadný klinický prínos pre pacientky.

Olaparib má schválenie aj v udržiavacej liečbe v 1. línii spolu s bevacizumabom na základe štúdie PAOLA-1, v ktorej kombinácia signifikantne predlžuje prežívanie bez progresie zo 16,6 na 22,1 mesiaca, v podskupine HRD pozitívnych pacientok zo 17,7 na 37,2 mesiaca, pričom u HRD negatívnych pridanie olaparibu k bevacizumabu nemalo význam. Nevýhodou tejto štúdie je to, že nemá kontrolné rameno s olaparibom sólo, a tak význam kombinácie oproti samotnému PARP inhibítoru sa dá stanoviť len nepriamo.

Pri platina senzitívnom relapse majú PARP inhibítory v udržiavacej liečbe veľký význam bez ohľadu na BRCA mutácie, pretože klinickým biomarkerom je samotná senzitivita na platinu (SOLO-2, NOVA, ARIEL-3 štúdie). Vo vyšších líniiach liečby sa efekt potvrdil namiesto aplikácie chemoterapie u pacientok s BRCA mutáciami alebo s deficienciou homolognej rekombinácie (štúdie ARIEL-2, QUADRA, SOLO-3).

V poslednom čase sa však pri predĺžení obdobia sledovania pozoruje aj zvý-

šenie percenta pacientok s myelodysplastickým syndrómom/akútnou leukémiou najmä pri liečbe v druhej línii, za ktorou nasleduje ďalšia chemoterapia s potenciálnym leukemogénnym účinkom.

*Sympóziu podporené spoločnosťou Astra Zeneca*

## **PARP inhibítory a ich význam v liečbe karcinómu pankreasu**

Cipková A.

Oddelenie klinickej onkológie, VOÚ, Košice

Karcinóm pankreasu je celosvetovo štvrtou najčastejšou príčinou úmrtia na malígne ochorenia, vyznačuje sa stúpajúcou incidenciou najmä vo vekovej skupine nad 50 rokov. Jeho incidencia je prakticky zhodná s mortalitou, po stanovení diagnózy sa 5-ročné prežívanie dosahuje iba u 8 % pacientov.

Odhaduje sa, že 5 – 7 % všetkých pacientov s karcinómom pankreasu má germinatívnu BRCA ½ mutáciu. U tejto podskupiny pacientov je na základe výsledkov klinickej štúdie POLO možné indikovať udržiavaciu liečbu olaparibom.

Olaparib podávaný v nadväznosti na liečbu platinou vedie k signifikantnému predĺženiu mediánu PFS v porovnaní s placebom (7,4 vs 3,8 mes., HR 0,53, p = 0,004).

Viac ako dvojnásobný počet pacientov bol bez progresie v porovnaní s placebom vo všetkých stanovených časoch.

Približne pätina pacientov zaznamenala odpoveď na liečbu olaparibom, väčšinou bola dlhodobá s mediánom trvania odpovede viac ako dva roky.

Výsledky klinickej štúdie POLO otvárajú dvere novej ére personalizovanej liečby tohto závažného ochorenia.

*Sympóziu podoporené spoločnosťou Astra Zeneca*

## **Manažment nežiaducich účinkov PARP inhibítorov**

Barila R.

Svet zdravia, s. r. o., Nemocnica Michalovce

PARP inhibítory predstavujú dnes novú liečebnú možnosť pri viacerých solidných nádoroch, karcinóme vaječníkov, karcinóme prsníka, ale i karcinóme pankreasu či prostaty u pacientov s relevantnými poruchami opravy mechanizmu reparácie DNA. Podobne ako iné typy targetovej liečby aj liečba PARP inhibítormi je sprevádzaná istou mierou toxicity, ktorá je však pri znalostiach optimálneho manažovania pomerne dobre zvládnuteľná. Prejavy toxicity pri uvedenej liečbe môžu byť hematologické a nehematologické. Pritom jednotlivé PARP inhibítory (používané v liečbe karcinómu vaječníkov) môžu mať túto toxicitu rôzne vyjadrenú. Najčastejšou je anémia. Napríklad pri liečbe olaparibom bolo podávanie krvných transfúzií potrebné asi u 23 % liečených žien. Podľa odporúčaní ASCO z roku 2020

je s cieľom korekcie anemického syndrómu po liečbe PARP inhibítormi možné aj podávanie erytropoetínu. Neutropénia a trombocytopénia bývajú častejšie pri liečbe rucaparibom a niraparibom. Medzi najčastejšie ne-hematologické vedľajšie prejavy patria gastrointestinálne, a to nauzea, vomitus, hnačky a obštipácia, z iných závraty a bolesti hlavy. Prejavy toxicity grade 3 bývajú častejšie pri hematologickej toxicite. Podobne ako pri iných cielených liečbach manažment toxicity spočíva v 3 po sebe nasledujúcich krokoch, ak si to klinická situácia vyžaduje, a to liečebná pauza, redukcia dávky a prerušenie liečby. Okrem toho treba brať na zreteľ aj prípadné interakcie s inými liečivami. V prezentácii o manažmente toxicity PARP inhibítorov sú uvedené miery závažnosti jednotlivých prejavov toxicity, podľa stupňa závažnosti, odporúčania dobre zrozumiteľné pre pacientov, ak ide o denné aktivity či stravovacie návyky, rovnako ako liečebné odporúčania pre daný typ toxicity. Primeranou edukáciou pacientov, sledovaním odporúčaných parametrov a podávaním adekvátnej podpornej liečby možno úskalí liečby pri PARP inhibítoroch dobre zvládnuť.

*Sympóziu podoporené spoločnosťou Astra Zeneca*

# Varia II

## Kvantifikácia počtu dospelých pacientok so zhubným nádorom ovárií v SR

Ondrušová M.<sup>1</sup>, Mego M.<sup>2</sup>,  
Suchanský M.<sup>1</sup>, Ondruš D.<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Pharm-In, spol. s r. o., Bratislava

<sup>2</sup>II. onkologická klinika LF UK a NOÚ, Bratislava

<sup>3</sup>I. onkologická klinika LF UK a OÚSA, Bratislava

**Úvod:** Zhubný nádor (ZN) ovárií (diagnoza C56 podľa MKCH-10) predstavuje u žien celosvetovo 7. najčastejšiu malignitu a 8. najčastejšiu príčinu smrti. ZN ovárií má v rámci najčastejších nádorov ženských pohlavných orgánov osobitné zastúpenie, a to z viacerých dôvodov: chýba jednoznačná detegovateľná *in situ* forma nádoru, neexistujú účinne aplikovateľné spôsoby skríningu a samotný nádor sa často (u 2/3 pacientok) manifestuje v klinicky pokročilom štádiu s nepriaznivou prognózou. Najvýznamnejším rizikovým faktorom vzniku ochorenia je pozitívna rodinná anamnéza, rodinný výskyt sa popisuje asi u 5 – 10 % prípadov. Najznámejšia je súvislosť s mutáciou génu BRCA1 (17q chromozóm) a BRCA2 (13q chromozóm). Prítomnosť BRCA1 mutácie zvyšuje riziko vzniku ochorenia v priebehu života o 15 – 30 %, pri BRCA2 mutácii o 10 – 15 %. Medzi ďalšie rizikové faktory patrí nuliparita a refraktérna infertilita. Protektívne faktory zahŕňajú multiparitu, perorálne kontraceptíva, ligáciu vajíčkovodov alebo hysterektómiu. Približne 90 % ZN ovárií

tvoria epitelové nádory, ktoré sa vyskytujú predovšetkým po 50. roku života. Ďalšími dôležitými, ale menej častými sú germinatívne nádory a nádory z buniek ovariálnej strômy, ktoré postihujú mladšie ženy. Vekovo-špecifická incidencia ochorenia má prudko vzostupný trend po 40. roku života, ak sa ochorenie vyskytne v mladšom veku, takmer v 90 % ide o nádory z germinatívnych buniek. Pokles počtu ochorení v mladších vekových skupinách sa pripisuje protektívnemu vplyvu v súčasnosti pomerne široko aplikovaných orálnych kontraceptív. Incidencia kulminuje v 7. decéniu a následne sa zaznamenáva jej mierny pokles. V celosvetových odhadoch IARC WHO pre rok 2020 predstavoval počet novodiagnostikovaných ZN ovárií u žien 313 959 (štandardizovaná incidencia priamou metódou na svetovú populáciu, ASR-W 6,6/100 000). ASR-W incidencia dosahuje najvyššie hodnoty v strednej a východnej Európe (10,7/100 000), severnej Európe a Polynézii (8,8/100 000), Severnej Amerike a juhovýchodnej Ázii (ASR-W 8,1/100 000). Karcinóm ovárií predstavuje celkovo 3,4 % všetkých novodiagnostikovaných ZN u žien v roku 2020. V celosvetových odhadoch IARC WHO pre rok 2020 predstavoval počet úmrtí na ZN ovárií u žien 207 252 (štandardizovaná incidencia priamou metódou na svetovú populáciu, ASR-W 4,2/100 000). ASR-W mortalita dosahuje najvyššie hodnoty v Mikronézii (7,3/100 000), Polynézii (6,6/100 000) a v strednej



a vo východnej Európe (ASR-W 5,6/100 000). Karcinóm ovárií predstavuje 7,7 % z odhadu všetkých úmrtí na ZN na svete u žien v roku 2020.

**Cieľ:** Cieľom predkladanej analýzy bolo identifikovať celkovú reálnu populáciu pacientok so ZN ovárií v Slovenskej republike (SR), aktualizovanú incidencia, mortalitu, klinické štádiá ochorenia a prevalenciu. Na základe deskriptívnej analýzy *hard-data* zo všetkých troch zdravotných poisťovní v SR sa definovali najčastejšie terapeutické prístupy a nákladovosť poskytovanej zdravotnej starostlivosti pri pacientkach so ZN ovárií.

**Materiál a metodika:** Podklady na výpočty deskriptívnej epidemiológie ZN ovárií sa získali z národných databáz a výstupov Národného onkologického registra (NOR), zo Štatistického úradu (ŠÚ) SR, z údajov zdravotných poisťovní v SR zverejnených na portáli MZ SR a z celosvetových databázových výstupov IARC WHO o incidencii, mortalite, prevalencii ZN a o prežívaní pacientov. Na analýzu vývoja časového trendu incidencie a mortality v čase sa použil log-lineárny model joinpoint regresnej analýzy s využitím softvéru Joinpoint Regression Program. Na výpočet absolútnej prevalence sa použil model založený na Weibullovom rozdelení, ktoré aproximuje prežívanie pacientok s karcinómom ovárií. Do výpočtu sa zaradila celá populácia prežívajúcich pacientok s karcinómom ovárií. Zastúpenie klinických štádií sa spracovalo z dostupných národných dát (roky 1978 – 2012) a z predikcií (roky 2013 – 2020), pričom

vývoj nezohľadňuje zmeny v TNM klasifikáciách. Veľkosť populácie pacientok s karcinómom ovárií sa hodnotila na základe údajov získaných z Národného centra zdravotníckych informácií (NCZI), ktoré zverejňuje každoročne tematické štatistické výstupy, z ukončených hospitalizácií v zariadeniach ústavnej zdravotnej starostlivosti (ÚZS) SR podľa diagnózy a veku a zo štatistiky hospitalizovaných v SR. S cieľom identifikovať počet pacientok s diagnózou C56 bola NCZI predložená špecifická žiadosť o poskytnutie informácií o typoch zdravotnej starostlivosti (ZS) a spotrebovaných produktoch ZS. Poskytnutá databáza na ciele štatistickej analýzy obsahuje 5 typov zdravotnej starostlivosti: ambulantná zdravotná starostlivosť (AZS), dopravná starostlivosť (DS), produkty zdravotnej starostlivosti (PZS), spoločné vyšetrovacie a liečebné zložky (SvLaZ) a ÚZS.

**Výsledky:** Deskriptívna epidemiológia zhubných nádorov ovárií v SR: Karcinóm ovárií predstavoval v poslednom štatisticky spracovanom a publikovanom roku 2012 podľa údajov z NCZI 8. najčastejšie novodiagnostikovaný ZN (s výnimkou nemelanómových nádorov kože) zo všetkých prípadov ZN u žien v SR. S počtom 555 prípadov tvoril 3,41 % zo všetkých ZN u žien, čo predstavuje incidenciu (štandardizovanú na svetovú populáciu) 11,91/100 000. Incidencia ochorenia má v SR z dlhodobého hľadiska vzostupný trend, z hodnôt 8,79/100 000 v roku 1968 na 11,91/100 000 v poslednom štatisticky uzatvorenom roku 2012. Pri analýze časových trendov vývoja in-

cidencie pomocou joinpoint regresie sa v rokoch 1968 – 2012 zisťuje signifikantný nárast hodnôt štandardizovanej incidencie priemerne o 0,85 % medziročne ( $p < 0,05$ ). Pozorovaný nárast je bez zaznamenaných bodov zlomu, to znamená, incidencia má kontinuálne rastúci trend. Predikcia počtu novodiagnostikovaných prípadov ochorení pre rok 2021 predstavuje u žien spolu 552 prípadov (ASR-W incidencia 10,5/100 000).

Podľa údajov ŠÚ SR sa v poslednom publikovanom roku 2020 registrovalo 318 úmrtí žien so ZN ovária, čo predstavuje 5,19 % zo všetkých úmrtí na ZN u žien, a štandardizovanú mortalitu (na svetovú populáciu) 5,25/100 000. Z dlhodobého hľadiska má mortalita pri nádoroch ovária v SR stabilizovaný trend, v roku 1968 predstavovala 4,48/100 000 a v roku 2020 predstavovala 5,25/100 000. Podľa aplikovanej joinpoint regresie sa pri mortalite nezaznamenáva žiadny medziročný výkyv, mortalita mala v rokoch 1968 – 1988 signifikantne rastúci trend o priemernú medziročnú hodnotu 1,71 % ( $p < 0,05$ ) a od roku 1988 veľmi mierne a signifikantne klesajúci trend o priemernú medziročnú hodnotu -0,64 % ( $p < 0,05$ ).

Počet všetkých žijúcich pacientok so ZN ovárií (absolútna prevalencia) v roku 2012 v SR bol 3 928 prípadov a predikcia ku koncu roku 2020 predstavuje 4 488 chorých. V rámci vývoja klinických štádií ochorenia sa u žien v SR dlhodobo zaznamenáva nepriaznivý trend poklesu počtu novodiagnostikovaných prípadov karcinómu ovárií

v I. a II. klinickom štádiu a signifikantný nárast počtu prípadov v III. a IV. klinickom štádiu (pri súčasne klesajúcom podiele pacientok v nezatriedennom klinickom štádiu). Keďže nie je možné zohľadniť zmeny v jednotlivých používaných TNM klasifikáciách a zároveň NOR SR nepublikuje výsledky validácie vlastných dát, nie je možné analyzovať, do akej miery sa na týchto zmenách podieľajú systémové administratívne vplyvy alebo reálny vývoj klinických dát.

Analýza údajov poskytnutých NCZI: v gynekologicko-pôrodných ambulanciách bolo k 31. 12. 2019 evidovaných 1 064 novozistených ochorení ZN rodidiel/karcinómu ovárií. Návratnosť výkazov od spravodajských jednotiek bola v roku 2019 za SR 87,83 %. Spravodajskými jednotkami sú ambulancie s odborným zameraním: gynekológia a pôrodnictvo, pediatrika gynekológia, gynekologická sexuológia, materno-fetálna medicína, onkológia v gynekológii a gynekologická urológia.

V zariadeniach ÚZS sa v roku 2020 evidovalo 2 006 ukončených hospitalizácií s diagnózou C56. Najviac ukončených hospitalizácií sa registrovalo vo vekovej kategórii 65 – 69 rokov. Poskytnutie ÚZS sa v roku 2018 zaznamenalo u 871 poistencov s diagnózou C56, AZS sa registrovala u 18 624 poistencov, SvaLZ u 18 089 poistencov a výdaj lieku sa zaznamenal u 2 240 poistencov.

**Záver:** V predkladanej deskriptívnej analýze sa hodnotila veľkosť populácie a nákladovosť pacientok so ZN ovárií v SR.

## **Súčasný odporúčaný algoritmus v diagnostike karcinómov maternice z pohľadu patológa – možnosti implementácie do praxe**

Galbavý D., Macák D., Macúch J., Sieberová G., Kolníková G.

Oddelenie patologickej anatómie, Národný onkologický ústav, Bratislava

V súčasnosti incidencia a mortalita endometriálnych karcinómov (EK) stúpa (1). Základná diagnostika EK sa opiera predovšetkým o histopatologickú typizáciu, grading a stanovenie rizikových faktorov karcinómu. Korelácia medzi patológmi v diagnostike EK nie je uspokojivá a aj napriek zhode typizácia, grading a rizikové faktory často nemajú výpovednú prognostickú hodnotu (2). Pre prognosticky výpovednejšiu diagnostiku je významná možnosť využitia molekulárnej klasifikácie. V roku 2013 The Cancer Genome Atlas (TCGA) vykonal analýzu genómu 373 endometriálnych karcinómov a identifikoval štyri molekulárne podtypy na základe ich genetických vlastností. Sú to POLE (ultra-mutované) 7 %, MSI (hyper-mutované) 28 %, NSMP (no specific molecular profile)/copy numbers low 39 % a serous-like (p53 abnormal) 26 %. Pri POLE podtype dochádza k mutáciám v exonukleázovej doméne DNA polyme-rázy epsilon. Sú najčastejšie endometrioidného histologického typu, postihuje mladšie ženy s BMI v rámci normy. Napriek vysokému gradingu a histopatologickým rizikovým faktorom ako napr. extenzívna lymfovaskulárna invázia (viac ako 5 postihnutých ciev) majú priaznivú prognózu s päťročným preživaním viac

ako 96 %. Pri MSI podtype ide o dysfunkciu MMR proteínov. Sú najčastejšie endometrioidného histologického typu, nie sú asociované vekom alebo BMI. NSMP majú nízky počet genetických alterácií. Najčastejšie endometrioidný histologický typ a sú asociované so zvýšeným BMI. Serous-like podtyp má ako hlavný znak mutáciu p53, čo sa prejaví abnormálnym imunohistochemickým farbením. Prevažná väčšina seróznych karcinómov endometria a karcinosarkómov endometria patrí do tejto skupiny. Postihuje hlavne staršie ženy a napriek tomu, že tvorí iba 15 % všetkých EK, má najvyššie percento mortality asociovanej s EC (50 – 70 %) (3). Pre diagnostiku serous-like podtypu EK je nevyhnutná správna interpretácia imunohistochemického farbenia p53. Čisto kvalitatívne hodnotenie na základe pozitivity a negativity nemá prognostický význam. Prognosticky významné je delenie na základné štyri typy. Wild-type je intenzívna jadrová pozitivita (1 – 75 % jadier) alebo 100 % neintenzívna jadrová pozitivita. Overexpresia je intenzívna jadrová pozitivita nad 75 %. Absencia je úplná strata jadrovej expresie. Cytoplazmatická pozitivita je expresia p53 aj mimo jadra. Wild-type expresia sa považuje za normálnu, nemutačnú, ale overexpresia, absencia alebo cytoplazmatická expresia sa považujú za abnormálne, mutačné (2). Diagnostický algoritmus ESGO/ESTRO/ESP pre molekulárnu klasifikáciu EK zahŕňa tri imunohistochemické markery – p53, MSH-6, PMS-2 a analýzu somatickej mutácie POLE. Na základe výsledkov tých-

to vyšetrení sa tumory delia do piatich kategórií: POLE, MSI, p53 abnormálne, NSMP a viacnásobne klasifikované. Pri dostupnosti diagnostických metód by molekulárna klasifikácia mala byť súčasťou konvenčnej patologickej diagnózy (4).

### Literatúra

1. Henley SJ, et al. Uterine cancer incidence and mortality. United States, 1999–2016. Morbidity and Mortality Weekly Report. 2018;67(48):1333.
2. Dundr P, et al. The value of immunohistochemical methods in diagnosing endometrial carcinoma. Czecho-slovak pathology and forensic medicine. 2021;57(2):73-85.
3. Yen TT, et al. Molecular classification and emerging targeted therapy in endometrial cancer. International Journal of Gynecological Pathology. 2020;39(1):26-35.
4. Concin N, et al. ESGO/ESTRO/ESP guidelines for the management of patients with endometrial carcinoma. International Journal of Gynecologic Cancer. 2021;31:1.

### Postavenie osteoprotektívnej liečby v manažmente včasného karcinómu prsníka

Mriňáková B.<sup>1,2</sup>, Thurzo A.<sup>3,4</sup>

<sup>1</sup>I. onkologická klinika LF UK a OÚSA, Bratislava

<sup>2</sup>Interná-onkologická klinika, Onkologický ústav sv. Alžbety, Bratislava

<sup>3</sup>Klinika stomatológie a maxilofaciálnej chirurgie LF UK a OÚSA, Bratislava

<sup>4</sup>Oddelenie čelustnej ortopédie, Onkologický ústav sv. Alžbety, Bratislava

V liečbe včasného karcinómu prsníka sa osteoprotektívna liečba etablovala pri prevencii protinádorovou liečbou indukovanej straty kostnej denzity. Na základe výsledkov prebehnutých klinických

štúdií je liečba bisfosfonátmi odporúčaná ako štandardná súčasť adjuvantnej/resp. aj neoadjuvantnej liečby karcinómu prsníka u postmenopauzálnych pacientok. Podľa odporúčaní ASCO a ESMO sa má liečba indikovať u postmenopauzálnych pacientok a premenopauzálnych pacientok počas liečby LHRH čo najskôr, t. j. hneď so začiatkom inej systémovej liečby (chemoterapia, resp. hormonálna liečba). Odporúča sa liečba kyselinou zoledrónovou 4 mg i.v. à 6 mesiacov 3 – 5 rokov, resp. počas trvania LHRH u premenopauzálnych pacientok. Podľa výsledkov viacerých klinických štúdií adjuvantné podanie bisfosfonátov znížilo riziko relapsu ochorenia, pričom v štúdií ZO-FAST sa potvrdilo aj zlepšenie celkového prežívania pacientok. Efekt liečby nebol závislý od statusu estrogénových receptorov, gradu primárneho nádoru, postihnutia axilárnych lymfatických uzlín či indikácie chemoterapie a predstavuje tak veľmi výhodnú adjuvantnú formu liečby pre širokú skupinu pacientok. Efekt liečby potvrdili štúdie: Austrian Breast and Colorectal Study Group -12 (ABCSG-12), AZURE, NSABP-B34, GAIN a metaanalýza Early Breast Cancer Trialists Collaborative Group (EBCTCG). Podľa dostupných výsledkov sa pri liečbe dá predpokladať redukcia rizika relapsu karcinómu prsníka o 25 % a rizika smrti o 26 %. Prevencia mortality 1 zo 6 pacientok počas 10 rokov je porovnateľná s predpokladaným prínosom taxánov v adjuvantnej liečbe. Riziko osteonekrózy čeluste pri adjuvantnej indikácii kyseliny zoledrónovej sa pohybuje na úrovni 1,26 %.

**Rádiochemoterapia a obrazom vedená brachyterapia v liečbe lokálne pokročilého karcinómu krčka maternice v NOÚ – analýza výsledkov**

Pobijáková M., Džongov M.,  
Fekete M., Paluga M.

Národný onkologický ústav, Oddelenie  
radiačnej onkológie, Bratislava

Rádiochemoterapia s následnou brachyterapiou je pre lokálne pokročilé karcinómy krčka maternice hlavnou modalitou liečby, pričom pravdepodobnosť lokálnej kontroly a stupeň toxicity okolitých tkanív sú závislé od dávky, ktorá je aplikovaná. Až využitie zobrazovacích modalít v brachyterapii umožnilo poznať

rozsah reziduálneho ochorenia po externej rádiochemoterapii a umiestniť aplikátory do tumoru tak, aby sme dokázali čo najviac chrániť okolité zdravé tkanivá a zabezpečiť zvýšenie lokálnej kontroly a aj zlepšenie prežívania.

Na našom oddelení používame obrazom vedenú brachyterapiu (plánovanie pomocou MRI/CT) od roku 2011. Analyzovali sme súbor 170 pacientok s lokálne pokročilým karcinómom krčka maternice, ktoré absolvovali v našom zariadení obrazom vedenú brachyterapiu, ale nie všetky aj externú rádiochemoterapiu. Zamerali sme sa pritom na faktory, ktoré môžu mať vplyv na lokálnu kontrolu a prežívanie.

# Aktuálne možnosti využitia TKI pri manažmente liečby RCC, HCC na Slovensku a skúsenosti s využitím SSA pri liečbe NET

## Liečba hepatocelulárneho karcinómu po zlyhaní prvej línie

Hrnčár M.

Onkologická klinika SZU a FNŠP FDR  
Banská Bystrica

Primárne zhubné nádory pečene patria medzi šiesty najčastejší typ rakoviny a sú treťou najčastejšou príčinou úmrtí spomedzi nádorových ochorení vôbec. Hepatocelulárny karcinóm (HCC) tvorí viac ako 90 % primárnych zhubných nádorov pečene. Podľa údajov z roku 2008 patrí Slovensko hodnotami 5,8 prípadu na 100 000 mužov, a 2,3 prípadu na 100 000 žien medzi krajiny so strednou, respektíve nižšou incidenciou HCC v Európe. Mortalita na HCC v roku 2008 bola na Slovensku 6 prípadov na stotisíc mužov a 2,6 prípadu na stotisíc žien. Bez liečby vedie HCC rýchlo k úmrtiu pacienta, 5-ročné prežívanie je okolo 5 %. Po kuratívnej resekcii dosahuje 5-ročné prežívanie 26 – 40 %. BCLC klasifikácia rozdeľuje pacientov s HCC do 5 štádií (0, A, B, C, D), podľa čoho určuje liečbu a prognózu ochorenia. Zahŕňa tri premenné: týkajúce sa nádoru, funkcie pečene a výkonnostného stavu. Premenné týkajúce sa nádoru sú veľkosť nádoru, počet ložísk, vaskulárna invázia, postihnutie

uzlín a prítomnosť metastáz. Funkciu pečene posudzujeme podľa Child-Pugh klasifikácie. Stav pacienta je hodnotený podľa ECOG klasifikácie.

Pacienti v štádiu BCLC C sú symptomatickí, majú zníženú kvalitu života (ECOG 1 – 2), makrovaskulárnu inváziu alebo disemináciu ochorenia mimo pečene. Priemerné prežívanie je 6 mesiacov. S využitím biologickej liečby sa postupne táto hranica predlžuje k dvom rokom. Donedávna bola jediná dostupná systémová liečba, ktorá dokázala predĺžiť celkové prežívanie pri pokročilom HCC, liečba sorafenibom. V súčasnosti sa armamentárium liečby rozširuje, do 1. línie je možné použiť aj lenvatinib alebo kombináciu atezolizumabu s bevacizumabom. V 2. línii je možné použiť cielenú liečbu kabozantinibom, regorafenibom, prípadne ramucirumabom. Výber liečby je veľká výzva s potrebou identifikovať biomarkery, aby sme mohli ušetriť liečbu na mieru každému pacientovi. V prednáške sa sústreďíme na rozdiely druholiniovej liečby s ohľadom na aktuálne odporúčania ESMO, EASL, NCCN.

Sympóziu podporené spoločnosťou IPSEN



## **SúčasnÉ použitie inhibítorov tyrozínkináz v liečbe pokročilého karcinómu obličky**

Palacka P.

II. onkologická klinika LF UK a NOÚ, Bratislava

Príchodom imunoterapie založenej na inhibícii kontrolných bodov a novších inhibítorov tyrozínkináz (TKI) do klinickej onkologickej praxe sa možnosti liečby a s tým súvisiaca celková prognóza pacientov s pokročilým karcinómom obličky (aRCC) zmenili zásadným spôsobom. Prednáška je zameraná na súčasné použitie TKI v liečbe aRCC. Podľa poslednej aktualizácie odporúčaní Európskej spoločnosti pre klinickú onkológiu (ESMO) majú v prvej línii naďalej svoje miesto sunitinib a pazopanib, k možnostiam monoterapie pribudli TKI tivozanib a kabozantinib. Podstatne lepšie liečebné výsledky sa však dosahujú pri kombinácii imunoterapie (pembrolizumab, nivolumab) s TKI (axitinib, kabozantinib). V druhej línii majú pevnú pozíciu najmä kabozantinib a axitinib v monoterapii, rovnako ako lenvatinib v kombinácii s everolimom. K možnos-

tiam liečby v tretej línii patrí monoterapia kabozantinibom alebo axitinibom. Dôkazy o účinnosti kabozantinibu u ťažko preliečených pacientov s aRCC v reálnej klinickej praxi priniesla francúzska observačná retrospektívna štúdia CABOREAL, do ktorej zaradili jedincov liečených  $\geq 1$  dávkou tohto TKI. Takmer 40 % chorých malo výkonnostný stav ECOG (Eastern Cooperative Oncology Group)  $\geq 2$ , viac ako 40 % bolo predliečených  $\geq 3$  líniami systémovej terapie a približne 16 % malo mozgovú metastázu. Medián dennej dávky kabozantinibu bol 40 mg. Medián trvania terapie bol 7,6 mesiaca a medián OS 14,4 mesiaca. Viac ako 50 % pacientov dostalo po progresii na kabozantinibe ďalšiu líniiu liečby. K prediktorom dlhšieho OS patrila hodnota body mass indexu (BMI)  $\geq 25$  kg/m<sup>2</sup>, predchádzajúca nefrektómia, zaradenie do dobrej a strednej skupiny podľa kritérií IMDC (International Metastatic Renal-Cell Carcinoma Database), rovnako aj iniciálna dávka kabozantinibu 60 mg denne.

Sympóziu podorené spoločnosťou IPSEN

## Varia III

### Moderní trendy v léčbě nádorové bolesti

Pochop L.

Klinika komplexní onkologické péče,  
Masarykův onkologický ústav, Brno

V pokročilých stádiích onkologického onemocnění je vystaveno bolesti až 90% pacientů. Prozatím zůstává 30% až 40% pacientů, kteří nemají dobře zmírněnou bolest. Proto je důležité, aby každý lékař byl obeznámen se základními principy léčby bolesti. V průběhu času se ukázalo, že numerická škála bolesti je pro pacienty hůře uchopitelná, proto se vracíme k hodnocení slovnímu (mírná, střední, nesnesitelná). Rozeznáváme různé typy bolesti a podle dominantní složky bolesti kombinujeme medikaci. Mimo opioidů je třeba myslet i na koanalgetika, mnohdy je vhodnější jednotlivé léky kombinovat, protože tyto vzájemně potencují svůj efekt. Zajímavým preparátem je léčebné konopí, které bylo spojeno s velkými očekáváními, ale stalo se spíše zajímavým koanalgetikem. Při vysokých dávkách opioidů v rámci bezpečnosti zvažujeme převod na nově dostupný preparát Metadon, nicméně tento postup patří do rukou zkušeného algeziologa. S opioidy jsou spojeny i nežádoucí účinky, kterým dominuje zácpa. Mnozí pacienti užívají osmotická projímadla, ale pokud tyto nedostačují, pak je možné převést pacienta na kombinovaný preparát oxycodon+naloxon, anebo k opioidům přidat pegylovaný naloxegol, který zácpu zmírňuje. Je třeba

ba myslet i na průlomovou bolest a její řešení, protože vybavený a edukovaný pacient nemusí navštívit pohotovost či být hospitalizován. Je tedy třeba k léčbě bolesti přistupovat pokorně s respektem, ale i poučeně a rázně.

### Novinky v oblasti radiačnej onkológie

Dubinský P.

Oddelenie radiačnej onkológie, VOÚ,  
Košice

Odbor radiačnej onkológie sa dočká v roku 2021 završenia projektu obnovy technológií, ktorého cieľom je zabezpečenie adekvátnej rádioterapie pre všetkých pacientov na Slovensku.

Vo vyspelých krajinách predstavuje odhadovaný podiel pacientov liečených rádioterapiou v priebehu ich onkologickej diagnózy približne 50 %. Na Slovensku zostáva tento podiel výrazne nižší, pri odhadnutej ročnej incidencii zhubných nádorov približne 35-tisíc, zostáva rádioterapiou liečených približne 11-tisíc pacientov (vrátane reiradiácie), čo predstavuje 32 %. Chronické, desaťročia pretrvávajúce technologické zaostávanie viedlo k rastúcej nedôvere ku kvalite poskytovanej starostlivosti, postupne sa začala prejavovať opotrebovanosť a poruchovosť lineárnych urýchľovačov a chýbanie zručností potrebných pre modernú rádioterapiu. Nízke platby za ožarovanie spolu so zadlženosťou nemocníc uzavreli bludný kruh technologického zlyhávania,

ktorý vyústil do neschopnosti poskytnúť potrebnú adekvátnu rádioterapiu (liečbu s dostatočnou kvalitou a v správnom čase) všetkým pacientom na Slovensku. Heterogenita onkologickej liečby sa tak stala závažným problémom.

Navyše, mnohí pacienti muse-  
li cestovať do zahraničia pre adekvátnu  
liečbu ožarovaním, predovšetkým pre  
kraniálnu a extrakraniálnu stereotaktickú  
rádioterapiu. Nedostatočná kvalita liečby  
viedla tiež k anomáliám, kedy nedostupná  
moderná fotónová rádioterapia bola často  
nahradzovaná podstatne drahším oža-  
rovaním protónmi, ktoré by inak nebolo  
indikované. Odporúčaný počet lineárnych  
urýchľovačov uvádzaný Európskou spo-  
ločnosťou radiačnej onkológie (ESTRO)  
v projekte HERO (Health economics in  
radiation oncology) je pre Slovensko 5 na  
1 milión obyvateľov. Moderný lineárny  
urýchľovač inštalovaný v krajine EÚ má  
umožňovať presné tvarovanie rozloženia  
dávky pomocou VMAT (liečba s modulo-  
vanou intenzitou volumetrickým kyvom)  
a poskytovať možnosť kontroly nastave-  
nia polohy pacienta 3-dimenzionálnym  
zobrazením. Podobne, každé oddelenie  
radiačnej onkológie má mať k dispozi-  
cii CT simulátor umožňujúci zachytenie  
zmeny polohy nádoru pri dýchaní (4D CT).  
Koncom tohto roku bude uvedenou tech-  
nológiou vybavené každé oddelenie ra-  
diačnej onkológie v zariadeniach, ktorých  
zriaďovateľom je MZ SR. Na inštaláciu  
technológií (17 lineárnych urýchľovačov  
a 7 CT simulátorov) nadviaže dlhodobý  
projekt klinických auditov na jednotlivých  
oddeleniach.

Liečba ionizujúcim žiarením sa  
musela prispôbiť obmedzeniam súvi-  
siacim s pandémiou COVID-19, pričom  
základom medzinárodných odporúčaní  
bola preferencia hypofrakcionácie. Podľa  
prehľadu vykonanom ESTRO väčšina eu-  
rópskych pracovísk implementovala do  
dennej praxe miernu a aj extrémnu hy-  
pofrakcionáciu v situáciách, kde máme  
dôkazy o bezpečnosti a účinnosti na-  
hradenia konvenčnej frakcionácie. Nové  
technológie nám tak umožňujú skrátiť  
napríklad pri karcinóme prostaty pri-  
márnu radikálnu liečbu na 5 frakcií opro-  
ti 38.

Stereotaktické technológie, kto-  
ré sa stali dostupnými aj na Slovensku,  
umožňujú podanie šetrnejšej a často aj  
účinnnejšej liečby oproti doterajším mož-  
nostiam. Príklad predstavuje stereo-  
taktické ožarovanie metastáz v moz-  
gu, v chrbtici alebo radikálne zasiah-  
nutie oligometastatického ochorenia.  
Extrémne hypofrakcionovanou rádiote-  
rapiou, niekedy podanou v jednej frakcii,  
vieme kontrolovať aj rádiorezistentné  
nádory s veľmi vysokou pravdepodob-  
nosťou. Nové možnosti lokálnej liečby sú  
sprevádzané viacerými otázkami o ich  
racionálnej indikácii.

V blízkej budúcnosti môžeme  
očakávať predovšetkým rozvoj rádiote-  
rapie vedenej zobrazením magnetickou  
rezonanciou v reálnom čase. V tomto  
roku bolo prvýkrát klinicky testované  
ožarovanie s extrémne vysokým dávko-  
vým príkonom umožňujúcim ožiarenie  
ablatívnou dávkou v priebehu milisekúnd  
(FLASH rádioterapia).

## Najkvalitnejšie lieky v onkológii na Slovensku chýbajú

Stanzel L.<sup>1</sup>, Böhm I.<sup>1</sup>, Vološin M.<sup>1</sup>, Antl R.<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Asociácia inovatívneho farmaceutického priemyslu, Pracovná skupina Orphan & oncology medicines, Bratislava

<sup>2</sup>Seesame, s. r. o., Bratislava

Rigidná aplikácia nástrojov liekovej politiky na Slovensku má výrazný vplyv na dostupnosť moderných liekov v terapii, a to predovšetkým v onkológii. Pri posudzovaní zaradenia lieku do systému úhrad z verejného zdravotného poistenia sa v mnohých prípadoch neprihliada na medicínske prínosy liečby ani na odporúčania popredných európskych odborníkov.

Tieto skutočnosti potvrdzuje aktuálna analýza Asociácie inovatívneho farmaceutického priemyslu (AIFP), ktorá hodnotí dostupnosť inovatívnych liekov v rámci registrovaných onkologických indikácií.

Podľa výsledkov analýzy AIFP z marca 2021 bola na Slovensku z celkového počtu 95 onkologických liekov registrovaných Európskou liekovou agentúrou v rokoch 2011 – 2020 hrađená zo zdravotného poistenia len tretina z nich (31 liekov). Okrem toho za dvanásť mesiacov roku 2020 pribudol do úhrady len jeden onkologický liek. Slovensko sa tak radí na koniec rebríčka krajín regiónu strednej Európy v prístupe onkologických pacientov k štandardne hradenej inovatívnej liečbe. Ako vyplýva z výsledkov analýzy, z celkového počtu 204 indi-

kácií registrovaných u 95 liekov je štandardne hradených 45 (z toho 3 v rámci DRG), čo predstavuje 22 %. Slovenskí pacienti tak nemajú z verejného zdravotného poistenia štandardný prístup k modernej terapii v prípade 159 indikácií.

Najviac zo sledovaného počtu indikácií sa týka karcinómov pľúc, lymfómov a karcinómov prsníka. Napriek tomu, že v Európe je na tieto typy onkologických ochorení registrovaných v poslednom období najviac indikácií nových liekov, na Slovensku je počet štandardne (z verejného zdravotného poistenia) hradených indikácií minimálny. Obmedzenú dostupnosť majú však aj pacienti s inými onkologickými diagnózami, ako napríklad s nádormi obličiek, pečene, močového mechúra, vaječníkov a ďalšími zasiahnutými orgánmi. Napriek tomu, že v rámci týchto oblastí existujú viaceré inovatívne lieky registrované v týchto indikáciách, ktoré sú odporúčané najvýznamnejšími európskymi onkologickými odborníkmi, na Slovensku neboli v marci 2021 zo zdravotného poistenia hrađené žiadne z nich.

## Dostupnosť a možnosti zlepšenia dostupnosti onkologickej liečby na Slovensku z pohľadu odborníka HTA Staňák M.

Odbor agentúry HTA, MZ SR, Bratislava

So zameraním sa na onkologické lieky je ich štandardná dostupnosť na Slovensku problémom. Základom pre rozumnú liekovú politiku, ktorá zahŕňa aj kvalitnú onkologickú liečbu, sú: 1) koherentný systém kategorizácie, 2) priestor

pre dočasnú kategorizáciu, 3) výnimky pre naozaj výnimočné situácie, a 4) práca s dôkazmi za cieľom udržateľného rozpočtu.

Základy systému kategorizácie boli na Slovensku nastavené zhruba dekádu dozadu, pričom ich aktualizácia v čase bola len kozmetická. Ide napríklad o otázky prahovej hodnoty, ktoré si vyžadujú zásadnú úpravu. Je potrebné aktualizovať, či na Slovensku chceme kalkulovať s konceptom straty zdravia a či to chceme robiť proporčným spôsobom (ako v Holandsku), absolútnym spôsobom (ako v Nórsku), alebo či chceme závažnosť ochorenia pretaviť do rozhodovacích procesov skrze preferovanie aj inej patientskej populácie ako tej s ultra vzácnymi ochoreniami (ako je to dnes).

Potrebuje vytvoriť systém dočasnej kategorizácie na to, aby sme vedeli kontrolované poskytovať aj tú zdravotnú

starostlivosť, ktorej potenciálna vysoká hodnota je viazaná na vysoké riziko, napríklad skrze systém ako „hradenie liečby s generovaním dôkazov“. Tu môže byť liečba hradená po obdobie troch až päť rokov s podmienkami, že po jej cenovej erózii a po vygenerovaní dostatočných dôkazov potvrdzujúcich jej prínos vstúpi do kategorizácie.

Zároveň je potrebné vrátiť slovu „výnimky“ jeho pôvodný význam a presunúť väčšinu jeho obsahu do jedného z dvoch uvedených bodov tak, aby dnešný stav tejto formy „paralelnej kategorizácie“ bol jednotný, transparentný, a aby sa vedelo promptne reagovať na vstup kvalitných nových liekov.

Tieto všetky body však vedia byť dané do praxe len za podmienky, že zlepšíme našu dnešnú prácu s dôkazmi a nastavíme liekovú politiku v rámci ekonomicky udržateľných limitov.



**Ak poznáte mutačný status,  
viete presne akú liečbu zvoliť**



**PIQRAY®**  
(alpelisib) tablety

**Prvá a jediná dostupná**  
liečba pre pacientky  
s HR+, HER2- ABC  
a mutáciou *PIK3CA*

### **Terapeutické indikácie<sup>1</sup>**

PIQRAY® (alpelisib) je indikovaný v kombinácii s fulvestrantom na liečbu postmenopauzálnych žien a mužov s lokálne pokročilým alebo metastatickým karcinómom prsníka s pozitivitou hormonálnych receptorov (HR), s negativitou receptora 2 pre ľudský epidermálny rastový faktor (HER2) a mutáciou *PIK3CA* po progresii ochorenia nasledujúcej po endokrinnnej liečbe ako monoterapie.



# Poznanie statusu prítomnosti mutácie *PIK3CA* poskytuje informáciu o následnom algoritme liečby

Testovanie prítomnosti mutácie *PIK3CA* je významnou súčasťou manažmentu pacientok s HR+, HER2- ABC



## Prečo testovať

- Z liečby liekom PIQRAY môžu mať prínos len pacientky, ktoré majú prítomnú mutáciu *PIK3CA* <sup>1,2,3</sup>



## Kedy testovať

- Prítomnosť mutácie *PIK3CA* by mala byť stanovená u pacientok s metastatickým HR+, HER2- ABC počas alebo po progresii ochorenia na endokrinnú liečbu v monoterapii <sup>4</sup>
- Mutácie *PIK3CA* sú všeobecne stabilné <sup>5</sup>



## Ako a kde testovať

- Prítomnosť mutácie *PIK3CA* je možné stanoviť zo vzoriek nádoru použitím validovaného testu <sup>1,6</sup>
- Prítomnosť mutácie *PIK3CA* je možné stanoviť z aktuálnej biopctickej vzorky alebo z archívneho materiálu <sup>2,5,6</sup>
- Vzorku pre testovanie je možné získať z tkaniva primárneho nádoru alebo metastatického ložiska <sup>5</sup>

**Kľúčovým faktorom pre liečbu s PIQRAY je informácia o statuse prítomnosti mutácie *PIK3CA***

ABC, pokročilý / metastatický karcinóm prsníka; HER2, receptor 2 pre ľudský epidermálny rastový faktor; HR, hormónový receptor; *PIK3CA*, katalytická podjednotka alfa fosfatidylinozitol (4,5)-bisfosfát 3-kinázy

**Literatúra:** **1.** Súhrn charakteristických vlastností lieku PIQRAY, (alpelisib) Novartis; [https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/piqray-epar-productinformation\\_sk.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/piqray-epar-productinformation_sk.pdf); Navštívené september 2021. **2.** André F, Ciruelos E, Rubovszky G, et al. Alpelisib for *PIK3CA*-mutated, hormone receptor-positive advanced breast cancer. *N Engl J Med.* 2019;380(20):1929-1940. **3.** André F, Ciruelos EM, Juric D, et al. Alpelisib plus fulvestrant for *PIK3CA*-mutated, hormone receptor-positive, human epidermal growth factor receptor-2-negative advanced breast cancer: final overall survival results from SOLAR-1. *Ann Oncol.* 2021;32(2):208-217. **4.** Van Poznak C, Somerfi eld MR, Bast RC, et al. Use of biomarkers to guide decisions on systemic therapy for women with metastatic breast cancer: American Society of Clinical Oncology clinical practice guideline. *J Clin Oncol.* 2015;33(24):2695-2704. **5.** Arthur LM, Turnbull AK, Renshaw L, et al. Changes in *PIK3CA* mutation status are not associated with recurrence, metastatic disease or progression in endocrine-treated breast cancer. *Breast Cancer Res Treat.* 2014;147(1):211-219. **6.** Cardoso F, Paluch-Shimon S, Senkus E, et al. 5th ESO-ESMO international consensus guidelines for advanced breast cancer (ABC 5). *Ann Oncol.* 2020;31(12):1623-1649.

Pred predpísaním si, prosím, preštudujte informáciu o lieku. Informácia o lieku je súčasťou prílohy tejto publikácie.

 **NOVARTIS** | Reimagining Medicine

Novartis Slovakia s.r.o.,  
Žižkova 22B, 811 02 Bratislava, Tel.: +421 2 5070 6111, [www.novartis.sk](http://www.novartis.sk)

 **PIQRAY®**  
(alpelisib) tablety

# POSTERY

## Gastroblastóm – nová jednotka vo WHO klasifikácii nádorov tráviaceho systému

Prohászka P., Macák D., Macúch J., Sieberová G., Kolníková G.  
Oddelenie patologickej anatómie,  
Národný onkologický ústav,  
Bratislava

Gastroblastóm je raritný malígny bifázický tumor žalúdka s epiteliálnym a mezenchymálnym komponentom. Prvýkrát ho opisali Miettinen et al. v sérii troch kazuistík v roku 2009 (1). Do dnešného dňa bolo evidovaných celosvetovo menej ako 15 prípadov (3). Ako nová jednotka bol zaradený do WHO klasifikácie nádorov tráviaceho systému v roku 2019. Postihuje predovšetkým deti a mladých dospelých do 30 rokov, viac mužov. Klinické prejavy sú väčšinou nešpecifické, zahŕňajú bolesť v epigastriu, únavu, niekedy sa objavuje hematochézia. Histologicky ide o nádor vychádzajúci z muscularis propria, pozostáva z vretenovitých a epiteliálnych buniek, ktoré formujú hniezda. Epiteliálna zložka je pozitívna na cytokeratín, stromálna zložka je pozitívna na vimentín a CD10 (2). Charakteristická je prítomnosť fúzneho génu MALAT1-GLI1, ktorý je možné vyšetriť pomocou RT-PCR alebo FISH (4). Základom liečby je chirurgická resekcia. Z jedenástich pacientov, o ktorých sú dostupné informácie, podstúpili všetci chirurgickú resekciu, u dvoch pacientov sa následne objavili metastázy v pečeni a u jedného pacienta došlo k lokálnej rekurencii (2). Diferenciálna diagnostika zahŕňa

gastrointestinálne stromálne nádory, karcinosarkóm a bifázický synoviálny sarkóm žalúdka (3).

Od zaradenia tejto jednotky do klasifikácie nádorov sme v NOÚ nezaznamenali žiadny prípad gastroblastómu. Na túto diagnózu však treba myslieť v diferenciálnej diagnostike nádorov žalúdka u mladých ľudí, predovšetkým ak sa vysávajú bifázickou histológiou.

## Literatúra

1. Miettinen M, Dow N, Lasota J, Sobin LH. A distinctive novel epitheliomesenchymal biphasic tumor of the stomach in young adults („gastroblastoma“): a series of 3 cases. *Am J Surg Pathol.* 2009;33(9):1370-1377.
2. WHO Classification of Tumours Editorial Board. Digestive system tumours. (WHO classification of tumours series, 5th ed.; vol. 4). Lyon (France): International Agency for Research on Cancer; 2020. s.102.
3. Centonze G, Mangogna A, Salviato T, et al. Gastroblastoma in Adulthood-A Rarity among Rare Cancers-A Case Report and Review of the Literature. *Case Rep Pathol.* 2019;2019:4084196.
4. Graham RP, Nair AA, Davila JI, et al. Gastroblastoma harbors a recurrent somatic MALAT1-GLI1 fusion gene. *Modern Pathology.* 2017;30:1443-1452.

## Efficacy and tolerability evaluation of cetuximab in combination with radiotherapy in patients with locally advanced head and neck cancer

Bolješíková E.<sup>1</sup>, Ligačová A.<sup>1</sup>, Gočárová K.<sup>2</sup>, Sorkovská D.<sup>2</sup>, Streško M.<sup>3</sup>, Hrubý R.<sup>4</sup>, Kecskés I.<sup>4</sup>, Bergendyová E.<sup>5</sup>, Paľo M.<sup>5</sup>, Rosenberg V.<sup>5</sup>, Barilíková G.<sup>6</sup>, Dubinský P.<sup>6</sup>, Stanzel L.<sup>7</sup>

<sup>1</sup>Klinika radiačnej onkológie OÚSA a SZU, Bratislava

<sup>2</sup>Interná onkologická klinika, OÚSA, Bratislava

<sup>3</sup>Oddelenie radiačnej a klinickej onkológie, Fakultná nemocnica Nitra

<sup>4</sup>Oddelenie radiačnej a klinickej onkológie, FNsP, Žilina

<sup>5</sup>Oddelenie radiačnej onkológie, FNsP J. A. Reimana, Prešov

<sup>6</sup>Oddelenie radiačnej onkológie, VOÚ, a. s., Košice

<sup>7</sup>Merck. spol. s r. o., Bratislava

The current observational study was planned to evaluate the efficacy and tolerability of cetuximab in Slovakia with locally advanced SCCHN. 5 centers were involved between January 2012 to February 2019. The 98 patients are analysed, mostly males with a mean age of 57 years, having mainly stage 3 or 4 SCCHN, an ECOG performance status of  $\leq 1$ . Median time, since diagnosis to treatment start was 2 months. Squamous cell carcinoma was localized mainly at oropharynx (39,8 %), oral cavity (34,7%) and hypopharynx (13,3 %). The duration of follow up was 5 years . The primary endpoint of study was duration of loco-regional control; however, the type of disease progression (local-regional versus distant metastases) was not recorded in the CRF and so primary endpoint was therefore changed to PFS. Median PFS was 13.9 months. Progression free survival rates were 57% at 12 months, 33.7% at 24 months, 23.8% at 36 months, 17.9% at 48 months, and 13.6% at 60 months. Secondary endpoint were overall survival and treatment compliance. Median OS was 20.5 months (OS was

73.3% at 12 months, 45.3% at 24 months, 33.7% at 36 months, 27.8% at 48 months, and 21.2% at 60 months). Best overall response was 71.4% (CR in 37.8% of subjects, PR in 33.7%), SD was the best overall response in 16.3% of patients, resulting in a disease control rate of 87.8%. Disease progression was seen in 4,1% patients.

Cetuximab dose reductions were observed in 19.4% subjects, the most common reason was adverse event/toxicity. Cetuximab dose delays were observed in 46.9% of subjects and the mean number of days delayed per subject with delays was 1.9 days. The most common reason was adverse event/toxicity. In 74.5% of subjects at least one AE was reported and in 29.6% subjects at least one AE of grade  $\geq 3$  was reported during the study. Seventy-two (73.5%) subjects had at least one AE related to cetuximab and 65 (66.3%) subjects had at least one AE related to radiotherapy. Seventeen (17.3%) subjects had at least one AE of grade  $\geq 3$  related to cetuximab and 26 (26.5%) subjects had at least one AE of grade  $\geq 3$  related to radiotherapy. Only one AE was of grade 4 (infusion related reaction related to cetuximab), but no grade 5 AE was reported. No new safety signals for concomitant cetuximab radiotherapy administration were identified; tolerability and compliance with the treatment was in line with previous findings. The mean cumulative dose of radiotherapy was 64,9 Gy. Dose reduction was observed for 21,4 % of patients. We may conclude that in

the light of these results cetuximab plus radiotherapy is a feasible treatment in Slovak clinical practice for patients with locally advanced SCCHN. In comparison with the randomized controlled Bonner trial our results did not show comparable outcomes in terms of PFS and OS.

### **Hodnotenie frekvencie srdca a jej variability (HRV) u pacientok s karcinómom prsníka**

Hunáková L.<sup>1,2</sup>, Zvarík M.<sup>3</sup>,  
Majerová K.<sup>2</sup>, Ricon-Becker I.<sup>4</sup>,  
Hanalis-Miller T.<sup>4</sup>, Bella V.<sup>5</sup>

<sup>1</sup>Imunologický ústav LF UK Bratislava

<sup>2</sup>Ústav experimentálnej onkológie  
BMC, SAV, Bratislava

<sup>3</sup>Oddelenie jadrovej fyziky  
a biofyziky, Fakulta matematiky,  
fyziky a informatiky UK, Bratislava

<sup>4</sup>School of psychological sciences,  
Tel-Aviv University, Tel-Aviv, Israel

<sup>5</sup>Oddelenie mamológie, OÚSA  
Bratislava

Autonómny nervový systém (ANS) okrem regulácie činnosti organizmu za fyziologických situácií zohráva významnú úlohu aj pri vzniku a progresii celého spektra somatických chorôb vrátane nádorových chorôb. Neinvazívne hodnotenie aktivity ANS prostredníctvom posúdenia variability frekvencie srdca (heart rate variability – HRV) sa javí ako nádejný prístup v skúmaní vplyvu nervového systému na priebeh choroby u pacientok s karcinómom prsníka.

HRV, čiže oscilácie frekvencie srdca okolo svojej priemernej hodnoty, odráža komplexné a dynamicky sa me-

niace sympatikové a parasympatikové regulačné vplyvy na chronotropnú reguláciu činnosti srdca a naznačuje fyziologickú adaptabilitu a flexibilitu organizmu, ako aj narušenie rovnováhy činnosti ANS počas patologických situácií.

V našej práci sme hodnotili krátkodobú HRV metódami lineárnej aj nelineárnej analýzy. Päťminútové záznamy za sebou nasledujúcich úderov srdca boli zaznamenávané v pokoji a sede prístrojom emWave Pro (HeartMath, LLC, Boulder, Colorado) s automatickou detekciou a kalibráciou pulznej vlny získanej pletyzmografom. Dáta boli analyzované programom Kubios Premium. Popri lineárnej analýze (časová a frekvenčná doména) sme použili aj nelineárnu analýzu na stanovenie entropie a metódu symbolickej dynamiky.

Získali sme parametre HRV u štyroch skupín subjektov: pacientok s benígnymi nádormi prsníka, pacientok s karcinómom prsníka, pacientok po základnej terapii a zdravých žien (kontrolná skupina). Lineárna analýza preukázala signifikantné rozdiely medzi pacientkami s karcinómom prsníka oproti pacientkam s benígnymi nádormi prsníka a zdravým ženám, zatiaľ čo nelineárna symbolická analýza naznačuje, že aj u pacientok po základnej terapii v remisii pretrvávajú parametre asociované s aktivitou sympatika a parasympatika odlišné od skupín pacientok s benígnymi nádormi prsníka a zdravých žien. Uvedené nálezy naznačujú, že detekcia HRV poskytuje neinvazívne hodnotenie aktivity ANS onkologických pacientov s možnosťou

návrhu následných podporných farmakologických a nefarmakologických intervencií, ktoré by mohli viesť k zlepšeniu komplexného manažmentu choroby.

*Práca bola podporená grantmi APVV-17-0090, VEGA 2/0092/16, VEGA 1/0136/18 a VEGA 2/0052/18.*

### **Potenciálne markery skríningu gliómov z periférnej krvi**

Klučková K.<sup>1</sup>, Kozák J.<sup>2</sup>, Švajdler M.<sup>3,4</sup>, Suchánková M.<sup>1</sup>, Šteňo J.<sup>2</sup>, Matejčík V.<sup>2</sup>, Ďurmanová V.<sup>1</sup>, Zsemlye E.<sup>1</sup>, Blažíčková S.<sup>5</sup>, Bucová M.<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Imunologický ústav Lekárskej fakulty Univerzity Komenského, Bratislava

<sup>2</sup>Neurochirurgická klinika LF UK a UN Bratislava

<sup>3</sup>Cytopathos, spol. s r. o., Bratislava

<sup>4</sup>Šiklův ústav patológie, Univerzita Karlova, Lékařská fakulta Plzeň a Fakultní nemocnice Plzeň, Česká republika

<sup>5</sup>Fakulta zdravotníctva a sociálnej práce, Trnavská Univerzita, Trnava

Gliómy patria k najčastejším primárnym nádorom mozgu, pričom viac ako polovica pacientov má diagnostikovaný stupeň IV – glioblastóm. Väčšina nádorov centrálného nervového systému je diagnostikovaná po objavení sa klinických symptómov, keď sú už chirurgické odstránenie, rádioterapia a chemoterapia menej účinné ako v skorších štá-

diách nádoru. Diagnostické a prognostické markery u pacientov s gliómami sú stále predmetom výskumu. V našej retrospektívnej štúdii sme analyzovali niektoré molekuly imunitného systému v periférnej krvi u pacientov s gliómami stupňa II, III a IV a skúmali sme ich vplyv na prognózu ochorenia. Do štúdie sme zaradili 63 pacientov starších ako 18 rokov s parciálnou alebo kompletnou resekciou gliómu. Referenčnú skupinu tvorilo 17 – 26 zdravých dobrovoľníkov. Analyzovali sme sérové hladiny solubilnej molekuly sTREM-1, HMGB1 a plazmatické hladiny IL-6, IL-10, IL-4, IL-13, sHLA-G, IFN- $\gamma$ , TGF- $\beta$ , VEGF, BDNF a CX3CL1 sendvičovým testom ELISA. Sérové hladiny vitamínu D boli vyhodnotené elektrochemiluminiscenčným väzbovým testom. V našej štúdii boli markery sTREM-1, sHLA-G, BDNF, VEGF, IL-10, IL-13 a CX3CL1 štatisticky významne odlišné od zdravých jedincov. Hladiny solubilnej molekuly HLA-G nad 40 U/ml a hodnoty vitamínu D pod 20  $\mu$ g/l sú spojené s výrazne horším celkovým prežitím pri stupni IV. Pri stupňoch II a III sérové alebo plazmatické markery neboli výrazne odlišné od zdravých kontrol. Pri potvrdení našich výsledkov na väčšom súbore pacientov by uvedené molekuly mohli slúžiť ako potenciálne markery skríningu gliómov z periférnej krvi.



každý deň

# Verzenios<sup>®</sup>

abemaciclib

dvakrát denne

Trochu iný CDK4/6 inhibítor  
na liečbu HR+/HER2-  
karcinómu prsníka

Verzenios je indikovaný na liečbu žien s lokálne pokročilým alebo metastázujúcim HR+/HER2-karcinómom prsníka v kombinácii s inhibítorom aromatázy (AI) alebo fulvestrantom (FUL) ako počiatočnou endokrinnou liečbou alebo u žien, ktoré predtým podstúpili endokrinnú liečbu.

U žien v premenopauze alebo perimenopauze sa má endokrinná liečba kombinovať s agonistom hormónu uvoľňujúceho luteinizačný hormón.<sup>1</sup>

Referencia: 1. Verzenios SPC, <http://www.ema.europa.eu>.

▼ Tento liek je predmetom ďalšieho monitorovania. Pred predpisom prípravku sa, prosím, oboznámte s úplným znením súhrnu charakteristických vlastností lieku, ktorý je k dispozícii na stránkach <http://www.ema.europa.eu>.

*Lilly*



▼ Tento liek je predmetom ďalšieho monitorovania. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenia na nežiaduce reakcie.

**Skrátaná informácia o lieku Verzenios 150 mg, 100 mg a 50 mg filmom obalené tablety\*:**

Verzenios (abemaciklib) je antineoplastická látka, inhibitor cyklín-dependentných kináz 4 a 6. Zloženie: jedna filmom obalená tableta obsahuje 150 mg, 100 mg alebo 50 mg abemaciklibu (pomocná látka monohydrát laktózy). **Indikácie:** Verzenios je indikovaný na liečbu žien s lokálne pokročilým alebo metastázujúcim HR+/HER2- karcinómom prsníka v kombinácii s inhibítorom aromatázy (AI) alebo fulvestrantom (FUL) ako počiatočnou endokrinnou liečbou alebo u žien, ktoré predtým podstúpili endokrinnú liečbu. U žien v premenopauze alebo perimenopauze sa má endokrinná liečba kombinovať s agonistom hormónu uvoľňujúceho luteinizačný hormón. **Režimy dávkovania a spôsoby podávania:** Odporúčaná dávka abemaciklibu je 150 mg dvakrát denne (2x d) užívaná každý deň približne v rovnakom čase. Tableta sa má prehĺtnuť vcelku, s jedlom aj bez jedla, nemá sa užívať s grapefruitom ani s grapefruitovým džúsom. Verzenios sa má užívať nepretržite, pokiaľ pretrvávajú klinický prínos alebo sa nevyskytnú neprijateľná toxicita. Ak pacientka vracia alebo vynechá dávku, má užiť ďalšiu dávku v plánovanom čase a nemá sa užívať dávka navyše. Liečba niektorých nežiaducich reakcií môže vyžadovať prerušenie užívania /alebo zníženie dávkovania na 100 mg 2x d, eventuálne ďalšie zníženie na 50 mg 2x d. Má sa sledovať celkový krvný obraz a hodnoty ALT a AST pred začiatkom liečby Verzeniom, každé dva týždne v priebehu prvých dvoch mesiacov, raz mesačne v priebehu ďalších dvoch mesiacov a tak, ako je klinicky indikované. Nie je potrebná úprava dávky podľa veku a u pacientok s miernou a stredne závažnou poruchou obličiek alebo pečene. Pacientkam so závažnou poruchou funkcie obličiek sa má abemaciklib podávať opatrne a majú sa starostlivo sledovať prejavy toxicity. U pacientok so závažnou poruchou funkcie pečene sa odporúča zníženie frekvencie dávkovania na 1x denne. K dispozícii nie sú žiadne údaje o bezpečnosti a účinnosti abemaciklibu u detí a dospievajúcich (<18 rokov). V prípade predávkovania sa môže vyskytnúť únava a hnačka. Je potrebné poskytnúť všeobecnú podpornú starostlivosť. **Kontraindikácie:** Precitlivenosť na liečivo alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok. **Osobitné upozornenia\*:** Pri výskyte neutropénie stupňa 3 alebo 4, sa odporúča úprava dávky (letálne príhody u <1 % pacientok). Pacientky majú hlásiť akýkoľvek výskyt horúčky svojmu lekárovi. U pacientok užívajúcich abemaciklib s endokrinnou liečbou bol hlásený vyšší výskyt infekcií (letálne príhody u <1 % pacientok). Pacientky je potrebné sledovať na prejavy a príznaky infekcie a tieto majú byť náležite liečené. U pacientok užívajúcich abemaciklib bola hlásená intersticiálna choroba pľúc (ILD)/pneumonitída. Je potrebné sledovať pľúcne symptómy indikujúce ILD/pneumonitídu a náležite ich liečiť, eventuálne upraviť dávku abemaciklibu. Pri ILD/pneumonitíde 3. alebo 4. stupňa je treba liečbu abemaciklibom natrvalo ukončiť. Prípady žilovej tromboembólie boli hlásené u 5,3 % pacientok liečených abemaciklibom s FUL alebo AI, v porovnaní s 0,8 % pacientok liečených placebom s FUL alebo AI. Pacientky majú byť sledované na prejavy a príznaky hlbokéj žilovej trombozy a pľúcnej embólie a liečené tak, ako je to medicínsky potrebné. U pacientok užívajúcich abemaciklib boli hlásené zvýšené ALT a AST; môže byť potrebná úprava dávky abemaciklibu, prípadne trvalé ukončenie liečby. Hnačka je najčastejšia nežiaduca reakcia a môže byť spojená s dehydratáciou. Pri prvej známke riedkej stolice majú pacientky začať s liečbou proti hnačkovým liekmi ako napr. loperamidom, zvýšiť prísun perorálne prijímaných tekutín a oboznámiť s tým svojho lekára. Úprava dávky sa odporúča pacientkam, ktorých sa vyskytla hnačka ≥ 2. stupňa. Nie sú k dispozícii žiadne údaje o účinnosti a bezpečnosti abemaciklibu u pacientok s viscerálnou krízou. Liek by nemali užívať pacientky zo zriedkavými dedičnými ťažkosťami s intoleranciou galaktózy, úplným deficitom laktázy alebo glukózo-galaktózovou malabsorpciou. 1 tableta lieku obsahuje menej ako 1 mmol sodíka. **Interakcie:** Je potrebné sa vyhnúť užívaniu silných inhibítorov CYP3A4 spolu s abemaciklibom. Ak je potrebné súbežne užívať silné inhibitory CYP3A4, dávka abemaciklibu sa má znížiť a následne sa má dôkladne sledovať toxicita. Ak sa ukončí liečba inhibítorom CYP3A4, dávku abemaciklibu je potrebné zvýšiť na dávku užívanú pred začiatkom užívania inhibítora CYP3A4. U pacientok liečených stredne silnými alebo slabými inhibítormi CYP3A4 nie je úprava dávky potrebná, majú však byť dôkladne sledované na prejavy a príznaky toxicity. Kvôli riziku zníženia účinnosti abemaciklibu je potrebné vyhnúť sa súbežnému užívaniu silných induktorov CYP3A4. Abemaciklib a jeho hlavné aktívne metabolity inhibujú niektoré renálne transportéry, môžu sa vyskytnúť interakcie abemaciklibu s klinicky relevantnými substrátmi týchto transportérov, ako napr. kreatinínom alebo so substrátmi týchto transportérov s úzkym terapeutickým indexom, ako napr. s digoxínom alebo dabigatran etexilátom. Nevyskytli sa žiadne klinicky relevantné farmakokinetické liekové interakcie medzi abemaciklibom a anastrozolom, fulvestrantom, exemestanom, letrozolom alebo tamoxifénom. **Fertilita, gravidita a laktácia:** Účinnok abemaciklibu na fertilitu u ľudí nie je známy. Verzenios sa neodporúča počas gravidity ani u žien vo fertilnom veku, ktoré nepoužívajú antikoncepciu. Ženy vo fertilnom veku majú počas liečby a najmenej 3 týždne po ukončení liečby používať vysoko účinné antikoncepčné metódy. Ženám užívajúcim systémovo pôsobiace hormonálne kontraceptíva sa odporúča pridať aj bariérové antikoncepčné metódy. Pacientky užívajúce abemaciklib by nemali dojčiť. **Ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje:** Verzenios má malý vplyv na schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje. Pacientky je potrebné upozorniť, aby boli pri vedení vozidla a obsluhu strojov opatrné v prípade, ak počas liečby pociťujú únavu alebo závrat. **Klinický významný potenciál na možnú liekovú závislosť:** nebol popísaný. **Nežiaduce účinky:** Najčastejšie sa vyskytujúci nežiaducimi reakciami sú hnačka, infekcie, neutropénia, anémia, únava, nevoľnosť, vracanie a zníženie chuti do jedla. Abemaciklib zvyšuje u pacientok sérový kreatinín (inhibíciou renálnych tubulárnych sekrečných transportérov, bez ovplyvnenia glomerulárnej funkcie) **Dostupné liekové formy\*, zariadenie lieku podľa spôsobu jeho vydaja:** Dostupné balenia po 42 filmom obalených tabliet (PCTFE/PE/PMC blistre uzavreté hliníkovou fóliou). Výdaj lieku je viazaný na lekársky predpis s obmedzeným predpisovaním a liek nie je dosiaľ hradený. **Uchovávanie:** Liek nevyžaduje žiadne osobitné podmienky na uchovávanie. **Držiteľ rozhodnutia o registrácii:** Eli Lilly Nederland B.V., Papendorpseweg 83, 3528 BJ Utrecht, Holandsko. **Číslo registračného rozhodnutia:** EU/1/18/1307/001-021 **Dátum poslednej revízie textu:** 19.7.2021

Pred predpisom sa oboznáňte s úplným znením súhrnu charakteristických vlastností lieku, ktoré môžete získať na adrese: Eli Lilly Slovakia s.r.o., Panenská 6, 811 03 Bratislava, tel.: +421 220 663 111 alebo na stránkach [www.sukls.sk](http://www.sukls.sk)

\* všimnite si prosím zmeny v skratenej informácii o lieku

Dátum schválenia materiálu: September 2021

Eli Lilly Slovakia s.r.o., Panenská 6, 811 03 Bratislava,  
tel.: +421 220 663 111





# LIEČBA, KTORÁ JE ÚČINNÁ, TAM, KDE JE POTREBNÁ.



## Lokalizácia pri mCRC je dôležitá.<sup>1-2</sup>

**Erbitux® + FOLFOX alebo FOLFIRI je jediná cieľená liečba**

RAS wt mCRC, ktorá preukázala štatisticky signifikantný benefit vs. bevacizumab + CHT v štádiách fázy III pri ľavostrannej lokalizácii nádoru.<sup>1-5</sup>

### Skrátená informácia o lieku

Erbitux 5 mg/ml infúzný roztok. Každý ml infúzneho roztoku obsahuje 5 mg cetuximabu, injekčná liekovka obsahuje 20 ml. **Indikácie:** Erbitux je indikovaný na liečbu pacientov s metastatickým kolorektálnym karcinómom s divokým (nezmutovaným) typom génu RAS s expresiou epidermálneho receptora rastového faktoru v kombinácii s chemoterapiou na báze irinotekanu alebo FOLFOX, aj ako samostatne podávaný liek u pacientov, u ktorých zlyhala liečba na základe oxaliplatinu a irinotekanu a ktorí trpia neznášanlivosťou na irinotekan. Erbitux v kombinácii s rádioterapiou je indikovaný pri liečbe pacientov s lokálne pokročilým skvamocelulárnym karcinómom hlavy a krku, alebo v kombinácii s liečbou na báze platiny pri rekurentnom a/alebo metastatickom ochorení. **Dávkovanie:** Erbitux sa podáva pri všetkých indikáciách raz týždenne. Úplne prvá dávka je 400 mg cetuximabu na m<sup>2</sup> plochy povrchu tela. Všetky následné týždenné dávky sú 250 mg/m<sup>2</sup> na každý týždeň. **Kontraindikácie:** Erbitux je kontraindikovaný u pacientov so známymi závažnými (stupeň 3 alebo 4) hypersenzitívnymi reakciami na cetuximab. Pred začatím kombinovanej liečby sa musia zväziť kontraindikácie pre irinotekan alebo rádioterapiu. Kombinácia Erbituxu s CHT obsahujúcou oxaliplatinu je kontraindikovaná u pacientov s mCRC s mutovanými gémi RAS a u pacientov s neznáмым stavom génov RAS. **Špeciálne upozornenia:** Výskyt závažnej reakcie súvisiacej s infúziou si vyžaduje okamžité a trvalé prerušenie liečby cetuximabom a môže si vyžadovať urgentnú terapiu. Ak sa u pacienta objaví závažná kožná reakcia, liečba cetuximabom musí byť prerušená. **Interakcie:** Nie sú k dispozícii údaje o tom, že bezpečnostný profil cetuximabu je ovplyvnený irinotekanom alebo naopak. **Nežiaduce účinky:** Poruchy metabolizmu a výživy: hypomagnezémia; poruchy nervového systému: bolesť hlavy; ochorenia oka: konjunktivitída, keratitída; poruchy dýchacej sústavy, hrudníka a mediastína: intersticiálne ochorenie pľúc, ktoré môže byť smrteľné; pľúcna embólia; poruchy kože a podkožného tkaniva: kožné reakcie sa môžu prejavovať u viac než 80 % pacientov a prejavujú sa hlavne ako vyrážky podobné akné a/alebo ako svrbenie, suchá pokožka, šupinaté odlupovanie kože, hypertrichóza alebo poruchy nechytov (napríklad paronychia); celkové poruchy: mierne až stredne silné reakcie súvisiace s infúziou a zahŕňajúce príznaky ako horúčka, zimnica, nevoľnosť, vracanie, bolesť hlavy, závrat alebo dýchavica, ktoré sa vyskytujú v tesnom časovom spojení hlavne s prvou infúziou cetuximabu. Môžu sa vyskytnúť závažné reakcie súvisiace s infúziou, v zriedkavých prípadoch končiacie smrťou. **Liek je viazaný na lekársky predpis. Pred použitím sa oboznámte s kompletnou informáciou v SPC.**

**Dátum poslednej revízie textu:** máj 2019. Držiteľ rozhodnutia o registrácii: Merck Europe B.V., Gustav Mahlerplein 102, 1082 MA Amsterdam, Holandsko. Informácie o lieku nájdete v spoločnosti Merck spol. s r.o., Dvořákovo nábrežie 4, 810 06 Bratislava, Slovensko.

### Referencie:

1. Holch JW et al. Eur J Can 2017;70:87-98. 2. Arnold D et al. Ann Oncol 2017; epub 12 Apr 2017.
3. Tejpar S et al. JAMA Oncol 2016; epub 10 Oct 2016. 4. Venook AP et al. Oral presentation at ESMO 2016.
5. Qin S et al. ASCO GI 2017 (Abstract 83).

**ERBITUX®**  
CETUXIMAB

**MERCK**

Merck spol. s r.o.,  
Dvořákovo nábrežie 4, 810 06 Bratislava  
Slovenská republika, [www.merck.sk](http://www.merck.sk)



## **Tafinlar 50 mg, 75 mg tvrdé kapsuly**

**Prezentácia:** Tvrdé kapsuly obsahujúce 50 mg alebo 75 mg dabrafenibu.

**Indikácie:** • **Melanóm:** Dabrafenib v monoterapii alebo v kombinácii s trametinibom je indikovaný na liečbu dospelých pacientov s neresekovateľným alebo metastatickým melanómom s mutáciou V600 génu BRAF. • **Adjuvantná liečba melanómu:** Dabrafenib v kombinácii s trametinibom je indikovaný na adjuvantnú liečbu dospelých pacientov s melanómom v III. štádiu s mutáciou V600 génu BRAF, po kompletnej resekcii. • **Nemalobunkový karcinóm pľúc:** Dabrafenib v kombinácii s trametinibom je indikovaný na liečbu dospelých pacientov s pokročilým nemalobunkovým karcinómom pľúc s mutáciou V600 génu BRAF.

**Dávkovanie:** Pred začatím užívania dabrafenibu sa musí u pacientov validovaným testom potvrdiť prítomnosť mutácie V600 génu BRAF v nádorových bunkách. Odporúčaná dávka dabrafenibu v monoterapii alebo v kombinácii s trametinibom je 150 mg dvakrát denne. Odporúčaná dávka trametinibu, pokiaľ sa užíva v kombinácii s dabrafenibom, je 2 mg raz denne. • Zvládnutie nežiaducich reakcií si môže vyžadovať prerušenie liečby, zníženie dávky alebo ukončenie liečby. • U pacientov vo veku > 65 rokov nie je potrebná žiadna úprava úvodnej dávky. • U pacientov s miernou alebo stredne ťažkou poruchou funkcie obličiek alebo s miernou poruchou funkcie pečene nie je potrebná žiadna úprava dávky. U pacientov s ťažkou poruchou funkcie obličiek sa má dabrafenib používať opozorne. • U pacientov so stredne ťažkou alebo ťažkou poruchou funkcie pečene sa má dabrafenib používať opozorne. • Bezpečnosť a účinnosť dabrafenibu u detí a dospievajúcich (< 18 rokov) neboli doteraz stanovené.

**Kontraindikácie:** Precitlivosť na liečivo alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok.

**Upozornenia:** Účinnosť a bezpečnosť dabrafenibu neboli stanovené u pacientov s divokým typom génu BRAF, a preto sa dabrafenib nemá používať u týchto pacientov. • K dispozícii sú len obmedzené údaje u pacientov užívajúcich kombináciu dabrafenibu s trametinibom, u ktorých došlo k progresii ochorenia počas predchádzajúcej liečby inhibítorom BRAF. • U pacientov liečených dabrafenibom samotným a v kombinácii s trametinibom boli hlásené prípady spinocelulárneho karcinómu kože (cuSCC). Odporúča sa vykonať kožné vyšetrenie pred začiatkom liečby dabrafenibom a raz za mesiac počas celej liečby a počas šiestich mesiacov po liečbe cuSCC. V sledovaní sa má pokračovať 6 mesiacov po ukončení liečby dabrafenibom. • V klinických skúšaníach boli hlásené nové primárne melanómy u pacientov liečených dabrafenibom. • Pri expozícii dabrafenibu môže dôjsť k zvýšenému riziku nekožných malignít, keď sú prítomné mutácie RAS. V klinických skúšaníach boli hlásené malignity súvisiace s mutáciami RAS tak pri inom inhibítore BRAF (chronická myelomonocytozá leukémia a nekožný SCC hlavy a krku), ako aj pri dabrafenibe v monoterapii (adenokarcinóm pankreasu, adenokarcinóm žľazového tkaniva) a pri dabrafenibe v kombinácii s inhibítorom MEK, trametinibom (kolorektálny karcinóm, karcinóm pankreasu). • U pacientov užívajúcich kombináciu dabrafenibu s trametinibom sa vyskytli krvavé príhody vrátane závažných krvácaných príhod a fatálnych krvácaní. • Hlásené boli oftalmologické reakcie vrátane uveitídy, iridocyklitídy a iritídy u pacientov liečených dabrafenibom ako monoterapiou a v kombinácii s trametinibom. Pacientov treba počas liečby pravidelne sledovať kvôli očným prejavom a príznakom. Pri kombinácii dabrafenibu s trametinibom sa môžu vyskytnúť RPED a RVO. • V klinických skúšaníach s dabrafenibom v monoterapii a v kombinácii s trametinibom bola hlásená horúčka. Liečba sa má prerušiť, ak je teplota pacienta  $\geq 38^{\circ}\text{C}$ . • Zlyhanie obličiek sa zistilo u < 1 % pacientov liečených samotným dabrafenibom a u  $\leq 1\%$  pacientov liečených dabrafenibom v kombinácii s trametinibom. U pacientov sa má počas liečby rutinne sledovať koncentrácia kreatinínu v sére. • U pacientov užívajúcich dabrafenib v kombinácii s trametinibom bola hlásená rabdomyolýza. • V klinických skúšaníach dabrafenibu v kombinácii s trametinibom sa zaznamenali prípady pneumonitídy alebo intersticiálnej choroby pľúc. • U pacientov liečených dabrafenibom v monoterapii a v kombinácii s trametinibom bola hlásená pankreatitída. Nevysvetliteľná bolesť brucha treba urýchlene vyšetriť, vrátane stanovenia hladín amylázy a lipázy v sére. • Pľúcna embólia alebo hlboká žilová trombóza sa môže vyskytnúť, ak sa dabrafenib užíva v kombinácii s trametinibom. V prípade pľúcnej embólie ohrozujúcej život natrvalo ukončíte liečbu trametinibom a dabrafenibom. • Počas liečby kombinovanou terapiou dabrafenibom / trametinibom boli hlásené prípady závažných kožných nežiaducich účinkov, vrátane Stevensovho Johnsonovho syndrómu a reakcie na liek s eozinofiliou a systémovými príznakmi, ktoré môžu byť život ohrozujúce alebo fatálne. • Ženy vo fertilnom veku musia používať účinný spôsob antikoncepcie počas liečby a 2 týždne po ukončení liečby dabrafenibom a 16 týždňov po poslednej dávke trametinibu, keď sa podáva v kombinácii s dabrafenibom. Dabrafenib môže znížiť účinnosť perorálnych alebo iných systémových hormonálnych kontraceptív a má sa používať účinný alternatívny spôsob antikoncepcie. Dabrafenib sa nemá podávať gravidným ženám, pokiaľ potenciálny prínos pre matku neprevyšuje nad možným rizikom pre plod. Dabrafenib môže narušiť plodnosť mužov a žien.

**Interakcie:** Pri súbežnom podávaní dabrafenibu so silnými inhibítormi CYP2C8 alebo CYP3A4 je potrebná opozornosť. Treba sa vyhnúť súbežnému podaniu dabrafenibu so silnými induktormi CYP2C8 alebo CYP3A4. • Súbežné opakované podávanie trametinibu a dabrafenibu malo za následok klinicky významné zmeny C<sub>max</sub> a AUC trametinibu alebo dabrafenibu.

**Nežiaduce účinky:** Najčastejšie sa vyskytujúce nežiaduce reakcie na liek hlásené pri liečbe dabrafenibom boli hyperkeratóza, bolesť hlavy, pyrexia, artralgia, únava, nauzea, papilóm, alopecia, vyrážka a vracanie. Najčastejšie nežiaduce reakcie pri trametinibe v kombinácii s dabrafenibom boli: pyrexia, únava, nauzea, triaška, bolesť hlavy, nahačka, vracanie, artralgia a vyrážka. Úplný zoznam nežiaducich účinkov, pozri súhrn charakteristických vlastností lieku.

**Veľkosť balenia:** 28 alebo 120 tvrdých kapsúl

**Registračné číslo:** EU/1/13/865/001-002

**Dátum poslednej revízie SPC:** August 2021

**Poznámka:** Vydaj lieku viazaný na lekársky predpis. Pred predpísaním lieku si prečítajte súhrn charakteristických vlastností lieku, ktorý získate na adrese: Novartis Slovakia s.r.o., Žitkova 22B, 811 02, Bratislava



## **Mekinist 0,5 mg, 2 mg filmom obalené tablety**

**Prezentácia:** Filmom obalené tablety obsahujúce 0,5 mg alebo 2 mg trametinibu.

**Indikácie:** • **Melanóm:** Trametinib v monoterapii alebo v kombinácii s dabrafenibom je indikovaný na liečbu dospelých pacientov s neresekovateľným alebo metastatickým melanómom s mutáciou V600 génu BRAF. Klinický účinok trametinibu v monoterapii sa nepreukázal u pacientov, u ktorých došlo k progresii ochorenia počas predchádzajúcej liečby inhibitorom BRAF. • **Adjuvantná liečba melanómu:** Trametinib v kombinácii s dabrafenibom je indikovaný na adjuvantnú liečbu dospelých pacientov s melanómom v III. štádiu s mutáciou V600 génu BRAF, po kompletnej resekcii. • **Nemalobunkový karcinóm pľúc:** Trametinib v kombinácii s dabrafenibom je indikovaný na liečbu dospelých pacientov s pokročilým nemalobunkovým karcinómom pľúc s mutáciou V600 génu BRAF.

**Dávkovanie:** Pred začatím užívania trametinibu sa musí u pacientov validovaným testom potvrdiť prítomnosť mutácie V600 génu BRAF. Odporúčaná dávka trametinibu v monoterapii alebo v kombinácii s dabrafenibom je 2 mg jedenkrát denne. • Zvláštnutie nežiaducich reakcií si môže vyžadovať zníženie dávky, prerušenie liečby alebo ukončenie liečby. • U pacientov s miernou alebo stredne ťažkou poruchou funkcie obličiek nie je potrebná žiadna úprava dávkovania. U pacientov so stredne ťažkou alebo ťažkou poruchou funkcie obličiek sa má trametinib používať obozretné. • U pacientov s miernou poruchou funkcie pečene nie je potrebná žiadna úprava dávkovania. • U pacientov vo veku > 65 rokov nie je potrebná žiadna úprava úvodnej dávky. U pacientov vo veku > 65 rokov môžu byť potrebné častejšie úpravy dávky. • Bezpečnosť a účinnosť trametinibu u detí a dospievajúcich (< 18 rokov) neboli stanovené.

**Kontraindikácie:** Precitlivosť na liečivo alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok.

**Upozornenia:** • U pacientov liečených trametinibom v kombinácii s dabrafenibom boli hlásené prípady skvamocelulárneho karcinómu kože a nové primárne melanómy, ktoré sa môžu riešiť excíziou a nevyžadujú si úpravu liečby. • U pacientov užívajúcich trametinib v monoterapii a v kombinácii s dabrafenibom sa vyskytli krvavé príhody vrátane závažných krvácaných príhod a fatálnych krvácaní. • Hlásilo sa, že trametinib znižuje EFLK, ak sa užíva v monoterapii alebo v kombinácii s dabrafenibom. U pacientov s poruchou funkcie ľavej komory sa má trametinib používať obozretné. EFLK sa má vyšetriť u všetkých pacientov pred začiatkom liečby trametinibom, jeden mesiac po začatí liečby a potom približne v 3 mesačných intervaloch počas liečby. • V klinických skúšaníach s trametinibom v monoterapii alebo v kombinácii s dabrafenibom bola hlásená horúčka. Liečba sa má prerušiť, ak je teplota pacienta  $\geq 38^{\circ}\text{C}$ . • Liečba trametinibom sa má dočasne prerušiť u pacientov so suspektnou intersticiálnou chorobou pľúc alebo pneumonitídou, vrátane pacientov, u ktorých sú prítomné novo vzniknuté alebo zhoršujúce sa pľúcne príznaky a nálezy zahŕňajúce kašeľ, dyspnoe, hypoxiu, pleurálny výpotok alebo infiltráty. • Pri liečbe trametinibom v monoterapii a v kombinácii s dabrafenibom sa môžu vyskytnúť ochorenia súvisiace s poruchou zraku vrátane RPED a RVO. U pacientov s RVO v anamnéze sa trametinib neodporúča. Ak pacienti ohlásia novo vzniknuté poruchy zraku akými sú znížené centrálné videnie, rozmazané videnie alebo strata zraku kedykoľvek v priebehu liečby trametinibom, odporúča sa promptné oftalmologické vyšetrenie. U pacientov, u ktorých sa diagnostikuje RVO, sa má liečba trametinibom natrvalo ukončiť. • Vyrážka sa pozorovala približne u 60 % pacientov liečených trametinibom v monoterapii a u 24 % pacientov liečených trametinibom v kombinácii s dabrafenibom. • U pacientov užívajúcich trametinib v monoterapii alebo v kombinácii s dabrafenibom bola hlásená rabdomyolýza. • Y Pľúcna embólia alebo hlboká žilová trombóza sa môže vyskytnúť, ak sa trametinib užíva v monoterapii alebo v kombinácii s dabrafenibom. V prípade život ohrozujúcej pľúcnej embólie natrvalo ukončíte liečbu trametinibom a dabrafenibom. • Pri dabrafenibe v kombinácii s trametinibom boli hlásené pankreatitída a zlyhanie obličiek. • U pacientov užívajúcich trametinib v monoterapii alebo v kombinácii s dabrafenibom bola hlásená kolitída a gastrointestinálne perforácie, vrátane smrteľných prípadov. • Počas liečby kombinovanou terapiou dabrafenibom / trametinibom boli hlásené prípady závažných kožných nežiaducich účinkov, vrátane Stevensovho Johnsonovho syndrómu a reakcie na liek s eozinofiliou a systémovými príznakmi, ktoré môžu byť život ohrozujúce alebo fatálne. • Ženám vo fertilnom veku treba odporučiť, aby používali účinné spôsoby antikoncepcie počas liečby trametinibom a 16 týždňov po ukončení liečby. Trametinib sa nemá podávať gravidným ženám alebo dojčiacim matkám. Trametinib môže narušiť fertilitu ľudí.

**Interakcie:** Keďže trametinib sa metabolizuje predovšetkým deacetyláciou sprostredkovanou hydrolytickými enzýmami, jeho farmakokinetika pravdepodobne nebude ovplyvnená inými látkami prostredníctvom metabolických interakcií. Je nepravdepodobné, že by trametinib významne ovplyvnil farmakokinetiku iných liekov prostredníctvom interakcie s enzýmami CYP alebo transportérmi.

**Nežiaduce účinky:** Najčastejšie nežiaduce reakcie pri trametinibe boli: vyrážka, hnačka, únava, periférny edém, nauzea a akneiformná dermatitída. Najčastejšie nežiaduce reakcie pri kombinovanej liečbe trametinibom a dabrafenibom boli: pyrexia, únava, nauzea, triaška, bolesť hlavy, hnačka, vracanie, artralgia a vyrážka. Úplný zoznam nežiaducich účinkov, pozri súhrn charakteristických vlastností lieku.

**Veľkosť balenia:** 7 alebo 30 tabliet

**Registračné číslo:** EU/1/14/931/01-02, EU/1/14/931/05-06

**Dátum poslednej revízie SPC:** August 2021

**Poznámka:** Výdaj lieku viazaný na lekársky predpis. Pred predpísaním lieku si prečítajte súhrn charakteristických vlastností lieku, ktorý získate na adrese: Novartis Slovakia s.r.o., Žižkova 22B, 811 02, Bratislava





**V LIEČBE METASTATICKÉHO MELANÓMU**

**V ADJUVANTNEJ LIEČBE MELANÓMU V ŠTÁDIU III**



## **VIAC MOŽNOSTÍ PRE ŽIVOT**

**Rýchla a dlhodobá účinnosť  
v liečbe melanómu v štádiu III alebo IV  
s prítomnou mutáciou V600 génu *BRAF***

Referencie: 1. Súhrn charakteristických vlastností lieku Tafinlar<sup>®</sup> (dabrafenib), [www.sukl.sk](http://www.sukl.sk); revízia textu august 2021. 2. Súhrn charakteristických vlastností lieku Mekinist<sup>®</sup> (trametinib), [www.sukl.sk](http://www.sukl.sk); revízia textu august 2021. 3. Robert C, et al. N Engl J Med 2019; 381:626-636. 4. Dummer R, et al. N Engl J Med 2020;383(12):1139-48.