

Onkológia



Odborný program a abstrakty

Bratislavské onkologické dni LIX. ročník

12. – 14. október 2022, Bratislava



s KISQALI majú pacientky s HR+, HER2- ABC
VIAC ŽIVOTA

VIAC KVALITNÉHO
ŽIVOTA*

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

Preukázané v troch klinických štúdiách fázy III.¹⁻⁵

- V štúdiu **MONALEESA-3** približne **4,5-ročný medián celkového prežívania** v ramene KISQALI + fulvestrant v liečbe postmenopauzálnych žien.
- V štúdiu **MONALEESA-7** takmer **5-ročný medián celkového prežívania** v ramene KISQALI + NSIA v liečbe premenopauzálnych žien.
- V štúdiu **MONALEESA-2** viac ako **5-ročný medián celkového prežívania** v ramene KISQALI + IA v liečbe postmenopauzálnych pacientok.

1. Súhrn charakteristických vlastností lieku KISQALI(ribociklib) Novartis; https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/kisqali-epar-product-information_sk.pdf; dátum poslednej revízie SPC: Jún 2022.

2. Hortobagyi GN, et al. Overall Survival with Ribociclib plus Letrozole in Advanced Breast Cancer. *N Engl J Med*. 2022;386(10):942-950.

3. Slamon DJ, et al. Ribociclib plus fulvestrant for postmenopausal women with hormone receptor-positive, human epidermal growth factor receptor 2-negative advanced breast cancer in the phase III randomized MONALEESA-3 trial: updated overall survival. *Ann Oncol*. 2021;32(8):1015-1024.

4. Lu YS, et al. Updated Overall Survival of Ribociclib plus Endocrine Therapy versus Endocrine Therapy Alone in Pre- and Perimenopausal Patients with HR+/HER2- Advanced Breast Cancer in MONALEESA-7: A Phase III Randomized Clinical Trial. *Clin Cancer Res*. 2022;28(5):851-859.

5. The ESMO-MCBS Scorecards – ribociclib; www.esmo.org/guidelines/esmo-mcbs/esmo-mcbs-scorecards?mcbs_score_cards_form%5BsearchText%5D=&mcbs_score_cards_form%5Btested-agent%5D=Ribociclib; navštevtené – august 2022.

Skrátená informácia o lieku

Názov lieku: Kisqali 200 mg filmom obalené tablety

Prezentácia: Filmom obalené tablety obsahujúce 200 mg ribociklibu. **Indikácie:** Kisqali je indikovaný na liečbu žien, s pozitívnou hormonálnych receptorov (HR) a negatívou receptora 2 pre ľudský epidermálny rastový faktor (human epidermal growth factor receptor 2, HER2), lokálne pokročilé alebo metastatického karcinómu prsníka v kombinácii s inhibítorom aromatázy alebo fulvestrantom ako začiatková terapia na endokrinnnej 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. Liečba má pokračovať tak dlho, kým sa pozoruje klinický prínos z terapie alebo kým sa nevyskytnú neakceptovateľná toxicita. **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 (trieda A podľa Childa Pugh) nie je potrebná úprava dávky, u pacientok so stredne ťažkou (trieda B podľa Childa Pugh) a ťažkou (trieda C podľa Childa Pugh) 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 arasydy, sóju alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok. **Upozornenia/Varovania:** **Neutropénia:** neutropénia bola najčastejšie hlásenou nežiaducou 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 pacientky 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 liekom Kisqali. **Intersticiálna choroba pľúc/pneumonitída:** na základe závažnostiILD/pneumonitidy, môže byť potrebné prerušenie dávkovania, zníženie dávky alebo ukončenie liečby. U pacientov je potrebné sledovať pľúcne príznaky svedčiace oILD/pneumonitide, 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. **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 majú používať účinnú antikoncepciu počas liečby a počas minimálne 21 dní po ukončení liečby liekom Kisqali. **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 reakcií 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 zníženej expozícii a následne riziku nedostatočnej účinnosti, je preto potrebné sa vyhnúť súbežnému použitiu silných induktorov CYP3A4. **Nežiaduce účinky** (veľmi časté): infekcie, neutropénia, leukopénia, anémia, lymfopénia, znížená chuť do jedla, bolesť hlavy, závrat, dyspnoe, kašeľ, nauzea, únava, hnačka, vracanie, zápcha, bolesť brucha, stomatitída, dyspepsia, alopecia, vyrážka, pruritus, bolesť chrbta, periférny edém, pyrexia, asténia, abnormálne hodnoty testov funkcie pečene. **Balenie:** 63 filmom obalených tabliet. **Registračné číslo:** EU/1/17/1221/005. **Dátum poslednej revízie SPC:** Jún 2022. **Poznámka:** Výdaj lieku je viazaný na lekársky predpis s obmedzením predpisovania. Pred predpísaním lieku si prečítajte súhrn charakteristických vlastností lieku, ktorý získate na adrese:

 **NOVARTIS** | Reimagining Medicine

Novartis Slovakia s.r.o.
Žižkova 22B, 811 02 Bratislava
Tel.: +421 2 5070 6111
www.novartis.sk

SK2210053600

Podujatie podporili

Exkluzívny partner



Generálny partner



Hlavní partneri



Partneri Plus



Partneri



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

Bratislavské onkologické dni

LIX. ročník

12. – 14. október 2022
Hotel Saffron, Bratislava

Hlavné témy:

- Nádory prsníka
- Nádory z neznámeho primárneho ložiska

Streda, 12. október 2022

13.30 **Registrácia**

14.15 – 16.50 **Otvorenie BOD – Podporené prednášky**

14.20 – 14.35 Drgoňa L.: **Anitivirotická liečba COVID-19 u onkologického pacienta**

Prednáška bola podporená finančným príspevkom spoločnosti Pfizer. Spoločnosť Pfizer žiadnym spôsobom nezasahovala do odborného obsahu podporenej prednášky.

14.35 – 14.50 Streško M.: **Neuroprotektívny účinok glutamínu pri periférnej neuropatii vyvolanej chemoterapiou**

Prednáška bola podporená finančným príspevkom spoločnosti PharmConsult. Spoločnosť PharmConsult žiadnym spôsobom nezasahovala do odborného obsahu podporenej prednášky.

14.50 – 15.05 Špánik S.: **Extendovaná adjuvantná liečba včasného karcinómu prsníka**

Prednáška bola podporená finančným príspevkom spoločnosti Pierre Fabre. Spoločnosť Pierre Fabre žiadnym spôsobom nezasahovala do odborného obsahu podporenej prednášky.

15.05 – 15.25 Palacka P.: **Klinické skúsenosti s liečbou metastatického svetlobunkového karcinómu obličky vo vyšších líniiach**

Prednáška bola podporená finančným príspevkom spoločnosti Ipsen. Spoločnosť Ipsen žiadnym spôsobom nezasahovala do odborného obsahu podporenej prednášky.

15.25 – 15.40 Bystrický B.: **Klinické skúsenosti s nanolipozomálnym irinotekanom v liečbe metastatického karcinómu pankreasu**

Prednáška bola podporená edukačným grantom spoločnosti Servier. Spoločnosť Servier žiadnym spôsobom nezasahovala do odborného obsahu podporenej prednášky.

15.40 – 15.55 Palacka P.: **Nivolumab v liečbe mRCC – odporúčania vs. klinická realita v SR**

Prednáška bola podporená finančným príspevkom spoločnosti Bristol Myers Squibb. Spoločnosť Bristol Myers Squibb žiadnym spôsobom nezasahovala do odborného obsahu podporenej prednášky.

15.55 – 16.10 Chovanec M.: **Apalutamid v liečbe karcinómu prostaty**

Prednáška bola podporená finančným príspevkom spoločnosti Janssen. Spoločnosť Janssen žiadnym spôsobom nezasahovala do odborného obsahu podporenej prednášky.

16.10 – 16.25 Denková L.: **Amivantamab – liečba pacientov s EGFR exón 20 mutáciou pri mNSCLC**

Prednáška bola podporená finančným príspevkom spoločnosti Janssen. Spoločnosť Janssen žiadnym spôsobom nezasahovala do odborného obsahu podporenej prednášky.

16.25 – 16.40 Veselá M.: **Brigatinib – účinná a bezpečná liečba pacientov s ALK+ NSCLC**

Prednáška bola podporená finančným príspevkom spoločnosti Takeda. Spoločnosť Takeda žiadnym spôsobom nezasahovala do odborného obsahu podporenej prednášky.

16.40 – 16.50 Urda M.: **KRAS – nový terapeutický cieľ v karcinóme pľúc**

Prednáška bola podporená finančným príspevkom spoločnosti Amgen. Spoločnosť Amgen žiadnym spôsobom nezasahovala do odborného obsahu podporenej prednášky.

16.50 – 17.00 **Prestávka**

17.00 – 20.00 **Diskusné fórum – Pociťia pacienti pozitívny vplyv 363?**

Moderuje: Zlatica Puškárová

Diskusné fórum bolo podporené finančným príspevkom spoločnosti Roche. Spoločnosť Roche žiadnym spôsobom nezasahovala do odborného obsahu podporeného diskusného fóra.

Dátum prípravy: august 2022
M-SK-00001271

Štvrtok, 13. október 2022

7.30

Registrácia

8.30

Slávnostné otvorenie BOD

8.30 – 19.20

Posterová sekcia

8.45 – 9.30

Onkológia na Slovensku a vo svete

Predsedníctvo: Mego M., Rečková M.

8.45 – 9.00

Rečková M.: **Výročná správa o stave onkológie na Slovensku v roku 2021**

9.00 – 9.15

Mego M.: **Správa o stave onkológie vo svete – Practice changing update za rok 2021**

9.15 – 9.30

Kállayová D.: **Európsky plán boja proti rakovine, Eu4 Health, Misia rakovina**

9.30 – 10.00

Plenárna prednáškaprof. Naoto T. Ueno (USA): **Inflammatory breast cancer**

10.00 – 10.15

Prestávka

10.15 – 11.45

Karcinóm prsníka I

Predsedníctvo: Bystrický B., Plank L.

10.15 – 10.30

Kučerová L.: **Patogenéza metastázovania pri karcinóme prsníka**

10.30 – 10.45

Urbán V.: **Hereditárne syndrómy asociované s karcinómom prsníka**

10.45 – 11.00

Mego M.: **Indikácie systémovej adjuvantnej liečby pri karcinóme prsníka**

11.00 – 11.15

Pobijaková M.: **Indikácie adjuvantnej rádioterapie pri karcinóme prsníka**

11.15 – 11.45

Diskusia

11.45 – 12.00

Odovzdanie diplomov recipientom NOI grantov na zahraničné stáže

12.00 – 13.20

Každý pacient je jedinečný Na mutácii a výbere cielenej liečby záleží

Predseda: Šufliarsky J.

- Lohajová Behulová R.: **MET-molekulárne mechanizmy v diagnostike a liečbe pacientov s NSCLC**
- Chowaniewicz G.: **Nové možnosti liečby NSCLC pre pacientov s METex14 mutáciou**
- Drgoňa L.: **Hematologické výzvy pri liečbe inhibítormi CDK4/6 – nie je neutropénia ako neutropénia**
- Bučeková E.: **Kardiologické aspekty pri liečbe HR+, HER2- ABC – na čo je skutočne potrebné sa zamerať**
- Vertáková Krakovská B.: **Keď traja robia to isté, nie je to to isté – koniec éry „class-effect“-u pre inhibítory CDK4/6**

Diskusia

Symposium bolo podporené finančným príspevkom spoločnosti Novartis. Spoločnosť Novartis žiadnym spôsobom nezasahovala do odborného obsahu podporeného sympózia.

13.20 – 14.20

Obed**Individuálna diskusia pri posteroch**



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[®] (dabrafenib), www.sukl.sk; revízia textu november 2021. 2. Súhrn charakteristických vlastností lieku Mekinist[®] (trametinib), www.sukl.sk; revízia textu júl 2022. 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.

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 opozretné. • U pacientov so stredne ťažkou alebo ťažkou poruchou funkcie pečene sa má dabrafenib používať opozretné. • 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 inhibitorom BRAF. • U pacientov liečených dabrafenibom samotným a v kombinácii s trametinibom boli hlásené prípady spinocelulárneho karcinómu kože (cuSCC). Odporúča sa vykonať každé 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) a pri dabrafenibe v kombinácii s inhibítormi 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 ≤ 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 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. Nevysvetliteľnú 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 opozretnosť. 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_{max} 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, hnačka, vracanie, artralgia a vyrážka. Uplný 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: 11/2021

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., Žižkova 22B, 811 02, Bratislava

Skrátená informácia o lieku

Mekinist 0,5 mg; Mekinist 2 mg

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 inhibítorom 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. • Zvládnutie 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 opozorne. • 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: Precitlivenosť 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 krvavých 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 opozorne. 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. • Pľúcna embólia alebo hlbková 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 eozinofiiliou 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 transportérmí.

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.

Dostupné veľkosti balenia: 30 x 0,5 mg, 30 x 2 mg

Registračné čísla: EU/1/14/931/002, EU/1/14/931/006

Dátum poslednej revízie SmPC: 07/2022

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

- 14.20 – 14.50 Mriňáková B.: **Význam imunoterapie pri TNBC**
Prednáška bola podporená finančným príspevkom spoločnosti MSD. Spoločnosť MSD žiadnym spôsobom nezasahovala do odborného obsahu podporenej prednášky.

14.50 – 16.05 Experimentálna onkológia

Predseda: Mego M., Matúšková M.

- 14.50 – 15.10 Matúšková M.: **Pokroky vo výskume rakoviny za rok 2021**
 15.10 – 15.20 Režuchová I., Bartošová M., Jelenská L., Zaťovičová M., Feriancová M., Pohlodek K.:
Expresia karbonickej anhydrázy IX v nádorovom tkanive a plazme pacientok s rakovinou prsníka
 15.20 – 15.30 Vigašová K., Durdík M., Gulati S., Košík P., Jakl L., Bérešová K., Fekete M., Zavacká I., Pobjaková M., Dolinská Z., Marková E., Belyaev I.: **Markery individuálnej rádiosenzitivity pacientok s rakovinou prsníka**
 15.30 – 15.40 Fridrichová I., Kalinková L., Čierniková S.: **Klinická relevancia CTC v nádoroch prsníka**
 15.40 – 15.50 Buociková V., Matúšková M., Gábelová A., Miklíková S., Cihová, M., Tyčiaková S., Smolková B.: **Modulácia epigenómu v liečbe karcinómu prsníka**
 15.50 – 16.05 Diskusia

16.05 – 16.20 Prestávka

16.20 – 17.10 (R)evolúcia v liečbe pokročilého TNBC

Predseda: Špánik S.

- Barila R.: **Zaostrené na TNBC**
- Malejčíková M.: **Sacituzumab govitekan – prelom v liečbe pokročilého TNBC**
- Bystrický B.: **Sacituzumab govitekan a jeho bezpečnostný profil**
- Špánik S.: **Postavenie sacituzumab goviketanu v liečbe pokročilého TNBC**

Sympóziu bolo podporené finančným príspevkom spoločnosti Gilead. Spoločnosť Gilead žiadnym spôsobom nezasahovala do odborného obsahu podporeného sympózia.

17.10 – 18.40 Karcinóm prsníka II

Predseda: Barila R., Bella V., Bystrický B.

- 17.10 – 17.25 Bystrický B.: **Súčasný pohľad na adjuvantnú liečbu HER2- karcinómu prsníka s vysokým rizikom relapsu**
 17.25 – 17.40 Barila R.: **Liečba HER2+ karcinómu prsníka v neskorších líniiach**
 17.40 – 17.55 Višňovská M.: **Neoadjuvantná liečba TNBC na Slovensku a vo svete**
 17.55 – 18.10 Malejčíková M.: **Neoadjuvantná liečba HR+ karcinómu prsníka, komu, kedy a prečo**
 18.10 – 18.25 Karaba M.: **Úloha a postavenie chirurgickej liečby v manažmente metastatickej choroby**
 18.25 – 18.40 Diskusia
 18.40 **Večera**

Liek TRODELVY je prvý
a jediný registrovaný ADC cieleňý na Trop-2

 **TRODELVY**®▼
sacituzumab govitekan
200 mg prášok na koncentrát na infúziu roztok

Na liečbu 2. a vyššej línie metastatického
trojito-negatívneho karcinómu prsníka¹

Prežitie predĺžené

Liek TRODELVY signifikantne predĺžil prežitie
pacientov s mTNBC liečených v 2. alebo vyššej línii v klinickom
hodnotení fázy III ASCENT¹

**Signifikantne
dlhší medián PFS**

4,8 vs. 1,7
mesiaca

**Signifikantne
dlhší medián OS**

11,8 vs. 6,9
mesiaca

4,8 mesiaca v ramene
s prípravkom TRODELVY
(95% CI, 4,1-5,8) vs. 1,7 mesiaca
v ramene s chemoterapiou
v monoterapii* (95% CI,
1,5-2,5); HR: 0,43 (95% CI,
0,35-0,54); $p < 0,001^{11}$

11,8 mesiaca v ramene
s prípravkom TRODELVY
(95% CI, 10,5-13,8) vs. 6,9 mesiaca
v ramene s chemoterapiou
v monoterapii* (95% CI,
5,9-7,7); HR: 0,51 (95% CI,
0,41-0,62); $p < 0,001^{11}$

¹ASCENT bolo medzinárodné, multicentrické, otvorené, randomizované klinické hodnotenie fázy III u pacientov s neresekovateľným, lokálne pokročilým alebo metastatickým TNBC (n=529). Pacienti boli randomizovaní v pomere 1:1, a to buď do ramena s prípravkom TRODELVY v dávke 10 mg/kg IV v deň 1 a deň 8 21 dňového cyklu, alebo do ramena s chemoterapiou v monoterapii podľa voľby lekára (eribulin, vinorelbín, gemcitabín alebo kapecitabín). Primárnym cieľovým parametrom účinnosti bolo PFS u pacientov bez mozgových metastáz pri vstupe do klinického hodnotenia (88 % z celkovej populácie) hodnotené BICR podľa kritérií RECIST v1.1.¹

¹¹Signifikantné zlepšenie PFS a OS v populácii pre primárnu analýzu bolo konzistentné s výsledkami v ITT populácii (medián PFS: 5,6 mesiaca vs. 1,7 mesiaca; HR=0,41, $p < 0,0001$; medián OS: 12,1 mesiace verus 6,7 mesiace; HR=0,48; $p < 0,0001$). Populácia pre primárnu analýzu zahŕňala pacientov bez mozgových metastáz pri vstupe do klinického hodnotenia (n=468). ITT populácia zahŕňala pacientov s alebo bez mozgových metastáz pri vstupe do klinického hodnotenia (n=529).¹

ADC, konjugát protilátka-liečivo; BICR, zaslepená, nezávislá, centralizovaná kontrolná skupina rádiológov; CI, interval spoľahlivosti; HR, pomer rizík; ITT, so zámerom liečiť; IV, intravenózne; mTNBC, metastatický trojito-negatívny karcinóm prsníka; OS, celkové prežitie; PFS, prežitie bez progresie; RECIST, kritériá hodnotenia onkologickej odpovede u solidných tumorov; TNBC, trojito-negatívny karcinóm prsníka; Trop-2, trofoblastický povrchový antigén 2.

Literatúra: 1. SPC TRODELVY.

Skrátenú informáciu o lieku TRODELVY nájdete na druhej strane.

SL-TRO-0042

▼ 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. Informácie o tom, ako hlásiť nežiaduce reakcie, nájdete v časti 4.8., v úplnej verzii SPC.

Trodelvy ▼ SKRÁTENÁ INFORMÁCIA O LIEKU

Názov: Trodelvy 200 mg prášok na koncentrát na infúzný roztok. **Zloženie lieku:** Jedna injekčná liekovka s práškom obsahuje 200 mg sacituzumabu govitekanu. **Indikácie:** Trodelvy je v monoterapii indikovaný na liečbu dospelých pacientov s neresekovateľným alebo metastatickým trojitým negatívnym karcinómom prsníka (mTNBC), ktorí dostali dve alebo viac predchádzajúcich systémových terapií, z ktorých bola minimálne jedna na pokročilé ochorenie. **Dávkovanie a spôsob podávania:** Trodelvy musia pacientom predpisovať a podávať len lekári so skúsenosťami s používaním protinádorovej liečby a podávať len v zariadení, v ktorom je k dispozícii kompletné vybavenie na resuscitáciu. Odporúčaná dávka sacituzumabu govitekanu je 10 mg/kg telesnej hmotnosti podávaná formou intravenózneho infúzie raz týždenne v 1. a 8. deň 21-dňových liečebných cyklov. Liečba má pokračovať až do progresie ochorenia alebo výskytu neprijateľných toxických účinkov. Pred každou dávkou sacituzumabu govitekanu sa odporúča liečba na predchádzanie reakciám súvisiacim s podaním infúzie a predchádzanie nevoľnosti a vracaniu vyvolaných chemoterapiou. **Starší pacienti:** U pacientov vo veku ≥ 65 rokov nie je potrebná žiadna úprava dávky. **Porucha funkcie pečene:** Pri podávaní sacituzumabu govitekanu pacientom s miernou poruchou funkcie pečene nie je potrebná žiadna úprava počiatočnej dávky. Bezpečnosť sacituzumabu govitekanu u pacientov so stredne závažnou alebo závažnou poruchou funkcie pečene nebola stanovená. Sacituzumab govitekan nebol skúmaný u pacientov s hladinou sérového bilirubínu $> 1,5$ ULN alebo hladinou AST alebo ALT > 3 ULN u pacientov bez metastáz do pečene alebo hladinou AST alebo ALT > 5 ULN u pacientov s metastázami do pečene. U týchto pacientov je potrebné vyhnúť sa použitiu sacituzumabu govitekanu. **Porucha funkcie obličiek:** Pri podávaní sacituzumabu govitekanu pacientom s miernou poruchou funkcie obličiek nie je potrebná žiadna úprava počiatočnej dávky. Sacituzumab govitekan sa neskúmal u pacientov so stredne závažnou poruchou funkcie obličiek, závažnou poruchou funkcie obličiek alebo ochorením obličiek v terminálnom štádiu. **Pediatrická populácia:** Bezpečnosť a účinnosť sacituzumabu govitekanu u detí vo veku 0 až 18 rokov neboli doteraz stanovené. Sacituzumab govitekan je určený len na intravenózne použitie. **Kontraindikácie:** Precitlivosť na liečivo alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok. **Osobitné upozornenia:** **Neutropénia:** Sacituzumab govitekan môže spôsobiť závažnú alebo život ohrozujúcu neutropéniu. Sacituzumab govitekan sa nemá podávať, ak je absolútny počet neutrofilov nižší ako 1 500/mm³ v 1. deň ktoréhokoľvek cyklu alebo ak je počet neutrofilov nižší ako 1 000/mm³ na 8. deň ktoréhokoľvek cyklu. Preto sa odporúča, aby sa počas liečby sledoval krvný obraz pacientov. Môže byť potrebná liečba faktorom stimulujúcim kolónie granulocytov a úprava dávky. Sacituzumab govitekan sa nemá podávať v prípade výskytu neutropenickej horúčky. **Hnačka:** Sacituzumab govitekan môže spôsobiť závažnú hnačku a nemá sa podávať v prípade hnačky 3. – 4. stupňa v čase plánovanej liečby a v liečbe sa má pokračovať len v prípade jej zmierňenia na ≤ 1 . stupeň. **Precitlivosť:** Sacituzumab govitekan môže spôsobiť závažnú a život ohrozujúcu precitlivosť, preto je jeho použitie kontraindikované u pacientov so známou precitlivosťou na sacituzumab govitekan. U pacientov, ktorí dostávajú sacituzumab govitekan, sa odporúča, aby sa pred infúziou liečbou podala liečba zahŕňajúca antipyretiká, blokátory H1 a H2 alebo kortikosteroidy. Pacientov je potrebné pozorne sledovať kvôli výskytu reakcií súvisiacich s podaním infúzie počas každej infúzie sacituzumabu govitekanu a najmenej 30 minút po ukončení každej infúzie. Ak sa u pacienta vyskytne reakcia súvisiaca s podaním infúzie, rýchlosť infúzie sacituzumabu govitekanu sa má spomaliť alebo infúzia prerušiť. **Nevoľnosť a vracanie:** Sacituzumab govitekan je emetogénny. Na predchádzanie nevoľnosti a vracaniu vyvolaných chemoterapiou (CINV) sa odporúča preventívna antiemetická liečba dvomi alebo tromi liekmi. Sacituzumab govitekan sa nemá podávať v prípade nevoľnosti 3. stupňa alebo vracania 3. – 4. stupňa v čase podania plánovanej liečby a v liečbe sa má pokračovať len podpornými opatreniami až do jej zmierňenia na ≤ 1 . stupeň. Na predchádzanie a liečbu nevoľnosti a vracania majú všetci pacienti dostať lieky na domáce užívanie s jasnými pokynmi. **Použitie u pacientov so zníženou aktivitou UGT1A1:** Jedinci, ktorí sú homozygotní pre alelu UGT1A1*28, sú potenciálne vystavení zvýšenému riziku neutropénie, febrilnej neutropénie a anémie a po začatí liečby sacituzumabom govitekanom môžu byť vystavení aj zvýšenému riziku iných nežiaducich reakcií. Pacienti so známou zníženou aktivitou UGT1A1 musia byť pozorne sledovaní kvôli výskytu nežiaducich reakcií. Ak táto nie je známa, nie je potrebné vyšetrovanie stavu UGT1A1, pretože zvládnutie nežiaducich reakcií vrátane odporúčaných úprav dávky bude rovnaké pre všetkých pacientov. **Embryo-fetálna toxicita:** Gravidné ženy a ženy vo fertilnom veku je potrebné informovať o možnom riziku pre plod, pretože podanie sacituzumabu govitekanu môže spôsobiť teratogenitu a/alebo embryo-fetálnu letalitu. U žien vo fertilnom veku sa pred začatím liečby sacituzumabom govitekanom má overiť stav gravidity. **Sodík:** Tento liek sa bude ďalej pripravovať na podanie s použitím roztoku obsahujúceho sodík, čo je potrebné vziať do úvahy v súvislosti s celkovým denným príjmom sodíka u pacienta zo všetkých zdrojov. **Interakcie:** Neuskutočnili sa žiadne interakčné štúdie. Očakáva sa, že inhibitory alebo induktry UGT1A1 zvýšia alebo znížia expozíciu SN-38. **Fertilita, gravidita a laktácia:** Ženy vo fertilnom veku musia používať účinnú antikoncepciu počas liečby a 6 mesiacov po podaní poslednej dávky. Pacienti s partnerkami vo fertilnom veku musia používať účinnú antikoncepciu počas liečby sacituzumabom govitekanom a 3 mesiace po podaní poslednej dávky. Nie sú k dispozícii žiadne údaje o použití sacituzumabu govitekanu u gravidných žien. Na základe mechanizmu účinku však sacituzumab govitekan môže spôsobiť teratogenitu a/alebo embryo-fetálnu letalitu, ak sa podá počas gravidity. Sacituzumab govitekan sa nemá používať počas gravidity, pokiaľ klinický stav ženy nevyžaduje liečbu sacituzumabom govitekanom. Nie je známe, či sa sacituzumab govitekan alebo jeho metabolity vylučujú do ľudského mlieka. Riziko u novorodencov/dojčiat nemôže byť vylúčené. Na základe zistení u zvierat môže sacituzumab govitekan poškodiť fertilitu samíc v reprodukčnom veku. **Ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje:** Sacituzumab govitekan má malý vplyv na schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje, ako je napr. závrat, únava, zápcha, znížený chuť do jedla, kašeľ a bolesť brucha. **Hlavné nežiaduce účinky:** Medzi najčastejšie nežiaduce účinky patrí: hnačka, nevoľnosť, neutropénia, únava, alopecia, anémia, vracanie. Najčastejšie hlásené závažné nežiaduce reakcie boli febrilná neutropénia a hnačka. Podrobnosti o nežiaducich účinkoch pozrite v úplnej verzii SPC. **Predávkovanie:** V prípade predávkovania je u pacientov potrebné pozorne sledovať prejavy alebo príznaky nežiaducich reakcií, najmä závažnej neutropénie, a má sa začať s vhodnou liečbou. **Uchovávanie:** Prášok na koncentrát v chladničke (2 °C – 8 °C). **Rekonštituovaný roztok:** má sa okamžite použiť na prípravu nariedeného roztoku na infúziu. Ak sa nepoužije okamžite, infúzný vak obsahujúci zriedený roztok sa môže uchovávať v chladničke (2 °C až 8 °C) až do 24 hodín, chránený pred svetlom. **Špeciálne opatrenia na likvidáciu a iné zaobchádzanie s liekom:** Trodelvy je cytotoxický liek. Musia sa dodržiavať príslušné osobitné postupy pre zaobchádzanie s ním a jeho likvidáciu. **Držiteľ rozhodnutí o registrácii:** Gilead Sciences Ireland UC, Carrigrohilly, County Cork, T45 DP77, Írsko. **Registračné čísla:** EU/11/21/1592/001. **Datum revízie textu:** 07/2022. **Výdaj lieku je viazaný na lekársky predpis a nie je hrađený z prostriedkov verejného zdravotného poistenia. Viac informácií si pozrite v úplnej verzii Súhrnu charakteristických vlastností lieku.**

Piatok, 14. október 2022

7.30 **Registrácia**

8.00 – 18.50 **Posterová sekcia**

8.00 – 9.30 **Karcinóm prsníka v gravidite a gravidita pri karcinóme prsníka**

Predsedenstvo: Mriňáková B., Špánik S., Bystrický B., Harbulák P.

8.00 – 8.30 Lambertini M. (Italy): **Fertility preservation in young women with early-stage breast cancer**

8.30 – 8.45 Harbulák P.: **Možnosti zachovania fertility u onkologických pacientok z pohľadu gynekológa**

8.45 – 9.00 Bôžik M.: **Karcinóm prsníka u tehotných/dojčiacich mladých žien a postavenie vyšetrovacích modalít v diagnostickom algoritme**

9.00 – 9.15 Mriňáková B.: **Princípy liečby karcinómu prsníka počas tehotenstva**

9.15 – 9.30 Diskusia

9.30 – 10.20 **Nové možnosti adjuvantnej liečby HR+, HER2- karcinómu prsníka s uzlinovým postihnutím a vysokým rizikom rekurencie**

Predsedajúci: Šufliarsky J.

- Šufliarsky J.: **Uvítanie a úvod**
- Gnant M. (Austria): **Current adjuvant treatment options in HR+, HER2-EBC with high risk of recurrence**
- Barila R.: **CDK 4 a 6 inhibícia pri HR+, HER2- karcinóme prsníka**
- Mriňáková B.: **Nové perspektívy inhibície CDK4 a 6 v adjuvantnej liečbe HR+, HER2- karcinómu prsníka: štúdia monarchE**
- Šufliarsky J.: **Diskusia, zhrnutie a záver sympózia**

Sympóziu bolo podporené finančným príspevkom spoločnosti Eli Lilly. Spoločnosť Eli Lilly žiadnym spôsobom nezasahovala do odborného obsahu podporeného sympózia.

10.20 – 10.30 **Prestávka**

NOVÁ
REGISTRÁCIA

PRE HR+,
HER2- EBC¹

PRE HR+,
HER2- MBC¹

 **každý deň**
Verzenios[®]
abemaciclib
dvakrát denne

*Pre vaše pacientky
s vysokým rizikom[#]*

Verzenios je **prvý a jediný** inhibítor CKD4 a 6 s kontinuálnou inhibíciou schválený pre dospelých pacientov ako pre včasnú (EBC), tak metastatickú rakovinu prsníka (MBC).^{1,2,3}

Verzenios registrovaný v kombinácii s hormonálnou terapiou na adjuvantnú liečbu skorých štádií HR+, HER 2- karcinómu prsníka s uzlinovým postihnutím a vysokým rizikom recidívy.[#]

Eli Lilly Slovakia s.r.o. Svätoplukova II. 18892/2 A,
Bratislava - mestská časť Ružinov 821 08
tel.: +421 2 2066 3111

PP-AL-SK-0169

Lilly

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

Skrátená 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 v kombinácii s endokrinnou terapiou (ET) je indikovaný na adjuvantnú liečbu dospelých pacientov so včasným karcinómom prsníka pozitívnym na hormonálne receptory (HR+), negatívnym na receptor 2 ľudského epidermálneho rastového faktora (HER2-), so pozitívnymi uzlinami a s vysokým rizikom recidívy. U žien v pre- alebo perimenopauze sa má endokrinná liečba inhibitorom aromatázy (IA) kombinovať s agonistom hormónu uvoľňujúceho luteinizačný hormón (LHRH). Verzenios je indikovaný na liečbu žien s lokálne pokročilým alebo metastazujúcim HR+/HER2- karcinómom prsníka v kombinácii s IA alebo fulvestrantom (FUL) ako počiatočnou ET alebo u žien, ktoré predtým podstúpili ET. U žien v pre- alebo perimenopauze sa má ET kombinovať s agonistom LHRH. **Režimy dávkovania a spôsoby podávania:** Odporúčaná dávka je 150 mg dvakrát denne (2xd) užívaná každý deň približne v rovnakom čase. V adjuvantnej liečbe sa má Verzenios užívať nepretržite počas dvoch rokov pokiaľ nedôjde k recidíve ochorenia alebo neprijateľnej toxicite. V liečbe pokročilého alebo metastazujúceho ochorenia sa má Verzenios užívať nepretržite, pokiaľ pretrváva klinický prínos alebo sa nevyskytne neprijateľná toxicita. Tableta sa má prehltnúť vcelku, s jedlom aj bez jedla, nemá sa užívať s grapefruitom ani s grapefruitovým džúsom. Ak pacient 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 2xd, eventuálne ďalšie zníženie na 50 mg 2xd. 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 pacientov s miernou a stredne závažnou poruchou obličiek alebo pečene. Pacientom so závažnou poruchou funkcie obličiek sa má abemaciclib podávať opatrne a majú sa starostlivo sledovať prejavy toxicity. U pacientov 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 podporu starostlivosťou. **Kontraindikácie:** Precitlivosť 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 s metastazujúcim ochorením). Pacienti majú hlásiť akýkoľvek výskyt horúčky svojmu lekárovi. Bol hlásený vyšší výskyt infekcií (letálne príhody u <1 % pacientok s metastazujúcim ochorením). Pacienty je potrebné sledovať na prejavy a príznaky infekcie a tieto majú byť náležite liečené. Bola hlásená intersticiálna choroba pľúc (ILD)/pneumonitída. Je potrebné sledovať pľúcne symptómy indikujúce ILD/pneumonitídu a náležite ich liečiť, eventuálne upraviť dávku abemaciclibu. Pri ILD/pneumonitíde 3. alebo 4. stupňa je treba liečbu abemaciclibom natrvalo ukončiť. Bolí hlásené prípady žilovej tromboembólie. Pacienti majú byť sledovaní na prejavy a príznaky hlbokej žilovej trombózy a pľúcnej embólie a liečení tak, ako je to medicínsky potrebné. Bolí hlásené zvýšené 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 prvých známkach hnačky majú pacienti začať s liečbou proti hnačkovým liekmi ako napr. loperamidom, zvýšiť prísnu perorálnu prijímaných tekutín a oboznámiť s tým svojho lekára. Úprava dávky sa odporúča pacientom, u ktorých sa vyskytla hnačka ≥ 2. stupňa. Nie sú k dispozícii žiadne údaje o účinnosti a bezpečnosti abemaciclibu u pacientov s viscerálnou krízou. Liek by nemali užívať pacienti 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 inhibitorov 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 inhibitorom CYP3A4, dávka abemaciclibu je potrebné zvýšiť na dávku užívanú pred začiatkom užívania inhibítora CYP3A4. U pacientov 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 bariérové antikoncepčné metódy. Pacientky užívajúce abemaciclib by nemali dojčiť. **Ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje:** Verzenios má malý vplyv na schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje. Pacienty je potrebné upozorniť, aby boli pri vedení vozidla a obsluhu strojov opatrní v prípade, ak počas liečby pociťujú únavu alebo závrat. **Klinicky významný potenciál na možnú liekovú závislosť:** nebol popísaný. **Nežiaduce účinky:** Najčastejšie sa vyskytujúci nežiaducimi reakciami sú hnačka, infekcie, neutropénia, leukopénia, anémia, únava, nevoľnosť, vracanie, alopecia a zníženie chuti do jedla. Z najčastejších nežiaducich reakcií, boli udalosti stupňa ≥ 3 v menej ako 5 % s výnimkou neutropénie, leukopénie a hnačky. Abemaciclib zvyšuje u pacienta v sérovy kreatinín (inhibíciu renálnych tubulárnych sekrečných transportérov, bez ovplyvnenia 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., Papendorpseweg 83, 3528 BJ Utrecht, Holandsko. **Číslo registračného rozhodnutia:** EU/1/18/1307/001-021 **Dátum poslednej revízie textu:** 1.4.2022

Pred predpisom sa oboznáňte s úplným znením súhrnu charakteristických vlastností lieku, ktoré môžete získať na adrese: Eli Lilly Slovakia s.r.o. Svätoplukova II. 18892/2 A, Bratislava - mestská časť Ružinov 821 08, tel.: +421 2 2066 3111 alebo na stránkach www.sukl.sk

* všímnite si prosím zmeny v skratenej informácii o lieku

EBC = skóry karcinóm prsníka, **MBC** = metastatický karcinóm prsníka, **CDK4 & 6** = cyklín-dependentnej kinázy 4 a 6;

Vysoko riziková EBC je v rámci EÚ indikácie definovaná ako ochorenie ≥ 4 pozitívne axilárne lymfatické uzliny, alebo 1 - 3 pozitívne axilárne lymfatické uzliny a aspoň jedno z nasledujúcich kritérií: veľkosť nádoru ≥ 5 cm alebo histologický stupeň 3.

1. Verzenios SPC, <http://www.ema.europa.eu>. 2. Ibrance SPC, <http://www.ema.europa.eu>. 3. Kisqali SPC, <http://www.ema.europa.eu>.

Dátum schválenia materiálu: 09/2022

Eli Lilly Slovakia s.r.o. Svätoplukova II. 18892/2 A,
Bratislava - mestská časť Ružinov 821 08
tel.: +421 2 2066 3111

Lilly

10.30 – 11.20 **Multidisciplinárny prístup v manažmente pacienta s včasným HER2+ karcinómom prsníka**

Predsedajúci: Andrašina I.

- Vertáková Krakovská B.: **Terapia pacienta s včasným HER2+ karcinómom prsníka so zameraním na diagnostiku, sekvenciu liečby a aktuálne guidelines**
- Dyttert D., Chvalný P., Sabol M., Rekeň V., Donát R., Nemergut Š., Vertáková Krakovská B., Kajo K., Durdík Š.: **Chirurgický manažment axily u pacientok s HER2+ karcinómom po neoadjuvantnej terapii**
- Malejčíková M.: **Reziduálne ochorenie ako dôležitý rozhodovací bod v manažmente pacienta s včasným HER2+ karcinómom prsníka**

Sympóziu bolo podporené finančným príspevkom spoločnosti Roche. Spoločnosť Roche žiadnym spôsobom nezasahovala do odborného obsahu podporeného sympózia.

11.20 – 13.05 **Varia I**

Predsedníctvo: Beniak J., Kajo K., Sorkovská D.

- 11.20 – 11.35 Lutišanová A., Kállayová D.: **Prehľad epidemiologickej záťaže európskej populácie s rakovinou prsníka**
- 11.35 – 11.50 Kajo K., Kajová Machálek K., Biró C., Michalcová E., Kišac A., Macková M., Šidlová H.: **Nové entity vo WHO klasifikácii nádorov prsníka (2019)**
- 11.50 – 12.05 Lohajová Behulová R., Valenčíková R., Dolešová L.: **Genetické testovanie pacientov s karcinómom prsníka v ére personalizovanej medicíny: kam smerujeme?**
- 12.05 – 12.20 Prohászka P., Galbavý D., Macák D., Macúch J., Sieberová G., Kolníková G.: **Prognostické a prediktívne faktory pri karcinómoch prsníka z pohľadu patológa**
- 12.20 – 12.35 Masaryková A., Ščepanovič D.: **Naše skúsenosti s pooperačnou rádioterapiou po neoadjuvantnej chemoterapii u pacientok s karcinómom prsníka**
- 12.35 – 12.50 Sorkovská D.: **Nové možnosti systémovej liečby dobre diferencovaného karcinómu štítnej žľazy**
- 12.50 – 13.05 Diskusia

13.05 – 13.55 **Imunoterapia lokálne pokročilého neresekovateľného NSCLC – výzvy, ktoré prináša Moderovaná diskusia**

Predsedajúci: Godál R.

Účastníci diskusie:

- Zemanová M.
- Urda M.
- Priateľová I.

Sympóziu bolo podporené finančným príspevkom spoločnosti Astra Zeneca. Spoločnosť Astra Zeneca žiadnym spôsobom nezasahovala do odborného obsahu podporeného sympózia.

13.55 – 14.55 **Obed** **Individuálna diskusia pri posteroch**

NSCLC Štádium III

ES-SCLC 1. línia

 **IMFINZI™**
durvalumab
Infúzny koncentrát 50 mg/ml



ŠTÁDIUM III
NSCLC

PRE PACIENTOV S NERESEKOVATEĽNÝM NSCLC V ŠTÁDIU III
PO KONKOMITANTNEJ CHEMORÁDIOTERAPII S EXPRESIOU PD-L1 $\geq 1\%$

IMFINZI MENÍ OČAKÁVANIA 5-ROČNÉHO PREŽÍVANIA

50 % PACIENTOV PREŽÍVA 5 ROKOV¹

Miera OS: 50 % vs. 37 % placebo

Miera PFS: 36 % vs. 18 % placebo



Hradené od 1. 8. 2022 pre pacientov s neresekovateľným NSCLC
po konkomitatnej chemorádioterapii s expresiou PD-L1 $\geq 1\%$ ²
Registrované tiež pre prvú líniu pokročilého štádia SCLC
v kombinácii s etopozidom a karbo/cis-platinou³

AstraZeneca 

SKRÁTENÁ INFORMÁCIA O LIEKU IMFINZI® 50 mg/ml – infúzny koncentrát

▼ Tento liek je predmetom ďalšieho monitorovania.

Zloženie: Jedna injekčná liekovka s 2,4 ml koncentrátu obsahuje 120 mg durvalumabu. Jedna injekčná liekovka s 10 ml koncentrátu obsahuje 500 mg durvalumabu. Durvalumab je produkovaný v cicavčích bunkách technológiou rekombinantnej DNA. **Terapeutické indikácie:** IMFINZI je v monoterapii indikovaný dospelým na liečbu lokálne pokročilého, neresekovateľného nemalobunkového karcinómu pľúc (NSCLC) exprimujúceho PD-L1 na $\geq 1\%$ nádorových buniek a u ktorých po chemoradiačnej liečbe na báze platiny nedošlo k progresii ochorenia. IMFINZI je v kombinácii s etopozidom a karboplatinou alebo cisplatinou indikovaný dospelým na liečbu prvej línie malobunkového karcinómu pľúc v pokročilom štádiu (ES-SCLC). **Kontraindikácie:** Precitlivenosť na liečivo alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok. **Dávkovanie:** Lokálne pokročilý NSCLC: 10 mg/kg každé 2 týždne alebo 1 500 mg každé 4 týždne do progresie ochorenia, neprijateľnej toxicity alebo maximálne 12 mesiacov. ES-SCLC: 1 500 mg v kombinácii s chemoterapiou každé 3 týždne (21 dní) počas 4 cyklov, potom nasleduje 1 500 mg každé 4 týždne ako monoterapia do progresie ochorenia alebo neprijateľnej toxicity. Neodporúča sa eskalácia alebo zníženie dávky. Na základe individuálnej bezpečnosti a znášanlivosti môže byť potrebné oddialenie podania dávky alebo trvalé ukončenie liečby. **Spôsob podávania:** IMFINZI je určený na intravenózne použitie. Má sa podávať ako roztok na intravenóznú infúziu počas 1 hodiny. **Upozornenia:** U pacientov dostávajúcich IMFINZI sa vyskytla imunitne podmienená pneumonitída alebo intersticiálna choroba pľúc; imunitne podmienená hepatitída; imunitne podmienená kolitída alebo hnačka; imunitne podmienená hypotyreóza, hypertyreóza a tyreoiditída, pričom hypotyreóza môže nasledovať po hypertyreóze; imunitne podmienená insuficiencia nadobličiek; imunitne podmienený diabetes mellitus 1. typu; imunitne podmienená hypofyzitída alebo hypopituitarizmus; imunitne podmienená nefritída; imunitne podmienená vyrážka alebo dermatitída (vrátane pemfigoidu) a iné imunitne podmienené nežiaduce reakcie (myasténia gravis, myokarditída, myozitída, polymyozitída, meningitída, encefalitída, Guillainov-Barrého syndróm, imunitná trombocytopenia, neinfekčná cystitída a pankreatitída). Pacientov je potrebné sledovať pre prejavy a príznaky týchto reakcií a tiež reakcií súvisiacich s infúziou. **Gravidita:** Neodporúča sa používať počas gravidity a u žien vo fertilnom veku, ktoré počas liečby a počas minimálne 3 mesiacov po poslednej dávke nepoužívajú účinnú antikoncepciu. **Nežiaduce účinky*:** Najčastejšie: kašeľ, hnačka, vyrážka, pyrexia, infekcie horných dýchacích ciest, abdominálna bolesť, pruritus, artralgia, hypotyreóza, neutropénia, anémia, nevoľnosť, únava, alopecia, trombocytopenia a leukopenia. **Interakcie:** Pred začatím podávania durvalumabu sa neodporúča použitie systémových kortikosteroidov alebo imunosupresív. **Uchovávanie:** Uchovávať v chladničke (2 °C – 8 °C). **Držiteľ rozhodnutia o registrácii:** AstraZeneca AB, SE-151 85 Södertälje, Švédsko. **Dátum revízie textu:** 03/2022

Výdaj lieku je viazaný na lekársky predpis. Úplná informácia o lieku je k dispozícii v Súhrne charakteristických vlastností lieku dostupnom na www.sukl.sk alebo ju získate na adrese: AstraZeneca AB o.z., Lazaretská 12, 811 08 Bratislava, telefón: 02/57377777

LITERATÚRA: **1.** de Wit M, Spigel DR, Fajrre-Finn C, et al. 5-year survival outcomes with durvalumab after chemoradiotherapy in unresectable stage III NSCLC — an update from the PACIFIC trial. DEGRo congress, virtual 2021. Abs. #106. https://www.eventclass.org/context_degro2021/scientific/online-program/search?search=wit+pacific. **2.** S 16416-2022-0KCHL-22058 [online]. Ministerstvo zdravotníctva [31. 5. 2022]. Dostupné na: www.kategorizacia.mzsr.sk. **3.** SPC lieku Imfinzi [online]. ŠÚKL [31. 5. 2022]. Dostupné na: www.sukl.sk

POUŽITÉ SKRATKY: NSCLC – nemalobunkový karcinóm pľúc; SCLC – malobunkový karcinóm pľúc; CRT – chemoradioterapia; PD-L1 – ligand receptora programovanej bunkovej smrti 1; OS – celkové prežítavie; PFS – prežítavie bez progresie.

AstraZeneca AB o.z.

Lazaretská 12, 811 08 Bratislava | telefón: 02/57377777 | www.astrazeneca.sk

IMFINZI je ochranná známka skupiny spoločností AstraZeneca.

© 2022 AstraZeneca. Všetky práva vyhradené.

Dátum prípravy materiálu: jún 2022 | SK-0470

14.55 – 16.40 **Nádory z neznámeho primárneho ložiska**

Predsedníctvo: Andrašina I., Špánik S., Šufliarsky J.

14.55 – 15.10 Šufliarsky J.: **Rozdelenie a klasifikácia nádorov z neznámeho primárneho ložiska**

15.10 – 15.25 Rychlý B.: **Prínos histologických a molekulových metód k diagnostike Ca e loco ignoto**

15.25 – 15.40 Andrašina I., Cipková A.: **Slabo diferencovaný Ca e loco ignoto**

15.40 – 15.55 Godál R.: **Adenokarcinóm z neznámeho primárneho ložiska**

15.55 – 16.10 Špánik S.: **Skvamocelulárny Ca e loco ignoto**

16.10 – 16.25 Dolinský J.: **Neuroendokrinný Ca e loco ignoto**

16.25 – 16.40 Diskusia

16.40 – 16.50 **Prestávka**

16.50 – 17.20 Barila R.: **Tukatinib v manažmente HER2 pozitívneho karcinómu prsníka, údaje z klinickej štúdie HER2CLIMB**

Prednáška bola podporená finančným príspevkom spoločnosti Swixx Biopharma.

Spoločnosť Swixx Biopharma žiadnym spôsobom nezasahovala do odborného obsahu podporenej prednášky.

17.20 – 18.50 **Varia II**

Predsedníctvo: Beržinec P., Chovanec J., Šálek T.

17.20 – 17.35 Uhlárová B.: **Okultný karcinóm hlavy a krku**

17.35 – 17.50 Lukáč P.: **Digitalizácia v zdravotníctve – plánované zmeny NCZI**

17.50 – 18.05 Palaj L.: **Digitalizácia, plánované zmeny – MZSR**

18.05 – 18.20 Farkašová T.: **Klinické skúšania v onkológii – ako ďalej na Slovensku z pohľadu NOI**

18.20 – 18.35 Čečetková B.: **Klinické skúšania v onkológii – ako ďalej na Slovensku z pohľadu SLOVACRIN**

18.35 – 18.50 Diskusia

18.50 **Záver podujatia**

Posterová sekcia

1. Amiri A.: **Metabolic syndrome in TGCT survivors is modulated by habitual physical activity**
2. Ballová A.: **Epidemiológia tumorov CNS u detí na KDHaO LF UK a NÚDCH za obdobie rokov 2000 – 2020**
3. Bohušová Z., Horváthová E., Gerčáková K., Macejová D., Brtko J., Matúšková M.: **Testovanie cytotoxického účinku triorganocinitých zlúčenín na bunkových líniiach odvodených od karcinómu prsníka**
4. Dúbravický J.: **Rakovina penisu**
5. Galbavý D., Prohászka P., Kolníková G.: **Diagnostika nádorov neznámeho primárneho ložiska z pohľadu patológa**
6. Chomová A.: **Tvorba 3D modelov nádorov**
7. Kalinková L., Nikolaieva N., Smolková B., Čierniková S., Kajo K., Bella V., Horváthová Kajabová V., Kosnáčová H., Minárik G., Fridrichová I.: **Deregulácia miR-205-5p a ZEB1 u pacientok s duktálnym karcinómom prsníka**
8. Kotrbancová M.: **Klinická prax na oddelení detskej onkológie v Inštitúte Gustave Roussy v Paríži**
9. Kozáková K.: **Úloha onkointenzivistu v procese zlepšenia prežívania pacientov s germinatívnymi nádormi. Zážitky zo stáže v Indiana University Hospital, Indiana, USA**
10. Kutáková L.: **Epidemiológia karcinómu prsníka**
11. Maurerová M., Repková R., Cvoligová A., Kuncová M., Verebová J., Bodnár J.: **Diagnostika liposarkómov s využitím fluorescenčnej *in situ* hybridizácie (FISH)**
12. Šarkanová I., Müllerová J., Tichopád A., Hospodková P.: **Zdieľanie rizík pri vstupe inovatívnych liekov na slovenský trh: Dohody o riadenom vstupe**
13. Vanovčanová L.: **Predikcia odpovede nádorového procesu prsníka na neoadjuvantnú chemoterapiu na základe identifikácie špecifických MR parametrov**
14. Vertáková Krakovská B.: **Histopatologické parametre zhubných nádorov prsníka (HR, Ki67, HER2 status, TILs) a ich fúzia s MR znakmi iniciálneho zobrazovacieho vyšetrenia magnetickou rezonanciou v procese rozhodovania o indikácii neoadjuvantnej chemoterapie +/- biologickej liečby pri lokálne pokročilých karcinómoch prsníka**
15. Vigašová K., Durdík M., Jakl L., Dolinská Z., Pobijaková M., Fekete M., Závacká I., Belyaev I., Marková E.: **Faktory ovplyvňujúce analýzu DNA opravných fokusov pri štúdiu individuálnej rádiosenzitivity u pacientok s rakovinou prsníka**

SCHVÁLENÉ

Pre pacientov s mNSCLC a mutáciami vedúcimi
k vynechaniu exónu 14 génu *MET* (*METex14*)

TABRECTA

Zacielené na *METex14*
v mNSCLC



▼ Tento liek je predmetom ďalšieho monitorovania.

Tabrecta 150 mg a 200 mg filmom obalené tablety

Dôležité upozornenie: Pred predpísaním si pozrite úplnú informáciu o lieku. **Prezentácia:** Filmom obalená tableta obsahuje monohydrát kapmatinibium-dichloridu, čo zodpovedá 150 mg kapmatinibu. **Indikácie:** ♦ Tabrecta ako monoterapia je indikovaná na liečbu dospelých pacientov s pokročilým nemalobunkovým karcinómom pľúc so zmenami génu faktora mesenchýmovo-epitelovej tranziície vedúcimi k vynechaniu exónu 14 (METex14), ktorí vyžadujú systémovú liečbu po predchádzajúcej liečbe imunoterapiou a/alebo chemoterapiou na báze platiny.

Dávkovanie a spôsob podávania: **Dospelý:** Odporúčaná dávka Tabrecty je 400 mg perorálne dvakrát denne s jedlom alebo bez jedla. Úprava dávky ja na základe individuálnej bezpečnosti a znášanlivosti. U pacientov ktorí nie sú schopní tolerovať dávku 200 mg dvakrát denne sa má trvalo prerušiť liečba. **Pediatrickí pacienti (18 rokov a menej):** Bezpečnosť a účinnosť lieku Tabrecta nebola stanovená. **Osobitné populácie:** ♦ Porucha funkcie obličiek:

U pacientov s ťažkou poruchou funkcie obličiek je potrebné postupovať opatrne, u pacientov s ľahkou až stredne ťažkou poruchou funkcie obličiek nie je potrebná úprava dávky. ♦ Porucha funkcie pečene: U pacientov s ľahkou, stredne ťažkou alebo ťažkou poruchou funkcie pečene nie je potrebná úprava dávky. ♦ Starší pacienti (65 rokov a viac): Nie je potrebná úprava dávky. **Kontraindikácie:** Precitlivenosť na liečivo alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok. **Upozornenia a opatrenia:** ♦ Intersticiálna choroba pľúc (interstitial lung disease, ILD)/pneumonitída:

U pacientov liečených Tabrectou sa vyskytla ILD/pneumonitída, ktorá môže byť fatálna. Každého pacienta s novými alebo zhoršujúcimi sa pľúcnymi príznakmi svedčiacimi pre ILD/pneumonitídu je potrebné bezodkladne vyšetriť. U pacientov s podozrením na ILD/pneumonitídu je potrebné okamžite prerušiť liečbu Tabrectou a trvalo ukončiť liečbu, ak sa nezistia žiadne iné potenciálne príčiny ILD/pneumonitídy. ♦ Hepatálne účinky: U pacientov liečených Tabrectou sa vyskytli zvýšené hladiny transamináz. Pred začatím liečby, každé dva týždne počas prvých troch mesiacov liečby a následne raz mesačne alebo podľa klinickej indikácie, sa má urobiť funkčné vyšetrenie pečene. Podľa závažnosti nežiaducej reakcie liečbu Tabrectou buď dočasne prerušte, znížte dávku alebo trvalo ukončíte. ♦ Zvýšenie pankreatických enzýmov: U pacientov liečených Tabrectou sa vyskytli zvýšené hladiny amylázy a lipázy. Pred začatím liečby a pravidelne počas liečby Tabrectou je potrebné monitorovať amylázu a lipázu. Podľa závažnosti nežiaducej reakcie liečbu Tabrectou buď dočasne prerušte, znížte dávku alebo trvalo ukončíte. ♦ Embryofetálna toxicita: Tabrecta, ak sa podáva gravidným ženám, môže spôsobiť poškodenie plodu v dôsledku fetotoxicity a teratogenity. Gravidné ženy a ženy vo fertilnom veku musia byť poučené o potenciálnych rizikách pre plod. Sexuálne aktívne ženy vo fertilnom veku musia počas liečby Tabrectou a minimálne počas 7 dní po poslednej dávke používať účinnú antikoncepciu. Pacienti muži, ktorí majú sexuálne partnerky, ktoré sú gravidné, mohli by byť gravidné alebo by mohli otehotnieť, musia počas liečby Tabrectou a minimálne počas 7 dní po poslednej dávke používať kondómy. ♦ Riziko fotosenzitivity: Na základe zistení zo štúdií na zvieratách existuje pri Tabrecte potenciálne riziko fotosenzitívnych reakcií. Informujte pacientov aby počas liečby Tabrectou obmedzovali vystavenie sa priamemu ultrafialovému svetlu. **Liekové a iné interakcie:** ♦ Je potrebné vyhnúť sa silným CYP3A induktorom. Je potrebné zvážiť alternatívny liek bez potenciálu alebo s minimálnym potenciálom indukovať CYP3A. ♦ Zvýšená opatrnosť pri stredne silných induktoroch CYP3A a inhibítoroch protónovej pumpy. ♦ Dôkladne sledujte nežiaduce reakcie so silnými CYP3A inhibítormi. ♦ Znížte dávky substrátov CYP1A2 alebo P-gp/BCRP, minimálne zmeny koncentrácie môžu viesť k závažným nežiaducim reakciám týchto substrátov podľa schválenej písomnej informácie o lieku. **Gravidita, laktácia a reprodukčný potenciál u žien a mužov:** **Gravidita:** Ak sa Tabrecta podáva gravidným ženám, môže spôsobiť poškodenie plodu. Gravidné ženy a ženy vo fertilnom veku musia byť poučené o potenciálnych rizikách pre plod, ak sa Tabrecta užíva počas gravidity alebo ak pacientka otehotnie počas užívania Tabrecty. **Dojčenie:** Dojčenie sa nedoporučuje počas liečby Tabrectou a minimálne počas 7 dní po poslednej dávke. Reprodukčný potenciál u žien a u mužov: Prípadná gravidita u žien vo fertilnom veku sa má preveriť pred začiatkom liečby Tabrectou. Sexuálne aktívne ženy vo fertilnom veku musia počas liečby Tabrectou a minimálne počas 7 dní po poslednej dávke používať účinnú antikoncepciu. Pacienti muži, ktorí majú partnerky, ktoré sú gravidné, môžu byť gravidné, alebo môžu otehotnieť musia počas liečby Tabrectou a minimálne počas 7 dní po poslednej dávke používať kondómy. **Fertilita:** Nie sú údaje o účinku Tabrecty na fertilitu. **Nežiaduce účinky** Najčastejšie nežiaduce reakcie sú periférny edém, nauzea, únava, zvýšený kreatinín v krvi, vracanie, dyspnoe, znížená chuť do jedla a bolesť chrbta. Najčastejšie nežiaduce reakcie stupňa 3 alebo 4 sú periférny edém, zvýšená lipáza, zvýšená ALT, únava, dyspnoe a zvýšená amyláza. Úplný zoznam nežiaducich reakcií, ako aj popis vybraných nežiaducich reakcií je uvedený v súhrne charakteristických vlastností lieku. *Všimnite si, prosím, zmeny v súhrne charakteristických vlastností lieku. **Veľkosť balenia:** Balenia obsahujúce 60 alebo 120 filmom obalených tabliet. **Registračné číslo:** EU/1/22/1650/001-004 **Dátum poslednej revízie informácie:** Jún 2022 **Poznámka:** Výdaj lieku viazaný na lekársky predpis s obmedzením predpisovania. Pred predpísaním lieku si prečítajte súhrn charakteristických vlastností lieku, ktorý získate na adrese:

Podporené prednášky

Klinické skúsenosti s liečbou metastatického svetlobunkového karcinómu obličky vo vyšších líniiach

Palacka P.

II. onkologická klinika LF UK a NOÚ
Bratislava

Základom systémovej liečby jedincom s inoperabilným metastatickým svetlobunkovým karcinómom z renálnych buniek (mccRCC) sú inhibítory tyrozínkináz (TKI) a imunoterapia, ktorej mechanizmus účinku spočíva v inhibícii kontrolných bodov imunitného systému (PD-1, PD-L1, CTLA-4). Podľa aktuálnych odporúčaní Európskej spoločnosti pre klinickú onkológiu (ESMO) predstavujú prvolíniový terapeutický štandard dvojkombinácia nivolumabu s ipilimumabom pre pacientov so stredným a s vysokým rizikom podľa IMDC kritérií alebo kombinácia TKI s imunoterapiou, a to axitinib s pembrolizumabom, kabozantinib s nivolumabom a lenvatinib s pembrolizumabom. Recentne bola na kongrese ESMO 2022 v Paríži prezentovaná štúdia fázy 3, ktorá ukazuje vysokú účinnosť (ale súčasne aj značnú toxicitu) trojkombinácie kabozantinib + nivolumab + ipilimumab v porovnaní s nivolumabom + ipilimumabom u chorých s intermediárnym rizikom podľa IMDC. Výber optimálnej liečby v druhej línii je determinovaný aj prvolíniovou terapiou. V SR sú v zmysle úhrady zdravotnými poisťovňami naďalej dostupné výlučne TKI sunitinib a pazopanib. Po progresii na jednej z týchto v zásade obsolentných liečob má najpevnejšie postavenie monoterapia nivolumabom a kabozantinibom. V prípade dostupnosti by do úvahy prichádzali aj axitinib

a kombinácia lenvatinibu s mTOR inhibítorom everolimom. Po progresii na najčastejšie indikovanom a niektorými zdravotnými poisťovňami dokonca aj hrazenom nivolumabe má najpevnejšie postavenie kabozantinib, alternatívu predstavujú tivozanib alebo everolimus. Samotná prednáška je zameraná na prehľad najdôležitejších výsledkov registračných štúdií fázy 3 a klinické skúsenosti s liečbou mccRCC vo vyšších líniiach.

Prednáška bola podporená finančným príspevkom spoločnosti Ipsen. Spoločnosť Ipsen žiadnym spôsobom nezasažovala do odborného obsahu podporenej prednášky.

Klinické skúsenosti s nanolipozomálnym irinotekanom v liečbe metastatického karcinómu pankreasu

Kohútek F., Bystrický B.

Onkologická klinika FN Trenčín, Trenčín

Karcinóm pankreasu má jednu z najhorších prognóz zo všetkých malignít. Päťročné prežítie sa pohybuje okolo 2 – 10 %. Pegylovaný irinotekan (označovaný aj ako nal-iri (nanolipozomálny irinotekan)) je lipozomálna formulácia irinotekanu s lepšími farmakokinetickými vlastnosťami ako nelipozomálny irinotekan. Nal-iri má menší distribučný objem, menšiu väzbu na plazmatické bielkoviny a predĺžený čas v cirkulácii. Registračná štúdia NAPOLI-1 so 417 pacientami preukázala efektivitu lieku u predliečených pacientov s metastatickým karcinómom pankreasu pri zachovaní kvality života. Do júna 2022 sme liečili na

Onkologickej klinike FN Trenčín 10 pacientov kombináciou nal-iri spolu s 5FU/leukovorínom podľa štúdie NAPOLI-1. Všetkým pacientom sme pred začatím tejto kombinácie s kontinuálnym 5-FU zaviedli periférne vedený centrálny katéter alebo port (tzv. PICC-line, PICC-port). Intravenózna chemoterapia bola podávaná počas krátkej hospitalizácie každé dva týždne. Medián veku bol 65 rokov, všetci mali štádium IV. Režim bol podávaný v 2. aj 3. línii. V 3. línii mali pacienti čas do progresie (TTP) od 3 – 5 m, v 2. línii od 3 – 10 m a ďalší pacienti sú aktuálne v liečbe bez progresie (v druhej línii), najdlhšie od 9/2021 (!). V našom malom súbore sme dosiahli uspokojivé výsledky liečby, 40 % pacientov malo GIT toxicitu vyžadujúcu redukciu dávky a farmakoterapiu, 50 % malo hematotoxicitu, bez výskytu febrilnej neutropénie. Prezentované budú aktualizované výsledky pokračujúceho zberu dát.

Prednáška bola podporená edukačným grantom spoločnosti Servier. Spoločnosť Servier žiadnym spôsobom nezasahovala do odborného obsahu podporenej prednášky.

Brigatinib – účinná a bezpečná liečba pacientov s ALK+ NSCLC Veselá M.

Klinika pneumológie, ftizeológie a funkčnej diagnostiky SZU a UNB, Bratislava

V roku 2007 bola identifikovaná prestavba génu anaplastickej lymfómovej kinázy (ALK) u pacientov s nemalobunkovým karcinómom pľúc (NSCLC). Inverzia génov EML4 a ALK v krátkom ramene 2 chromozómu spôsobila vznik fúzneho onkogénu EML4-

ALK, ktorý sa nachádza približne u 2 – 7 % pacientov s NSCLC. Táto abnormalita koreluje s niektorými klinickými parametrami: mladší pacienti, prevažne nefajčiari, záchyt ochorenia v metastatickom štádiu a veľmi časté metastázovanie do CNS. Medián času od diagnózy pľúcneho karcinómu k diagnostike mozgových metastáz je 11 mesiacov. Prvý ALK tyrozínkinázový inhibítor (TKI) bol krizotinib, ktorý preukázal zlepšenie v PFS (prežitie bez progresie) a OS (celkové prežitie) v porovnaní so štandardnou chemoterapiou. Nasledovali ho druhogeneračné ALK TKI brigatinib, alektinib a ceritinib, účinnejšie ako krizotinib, s lepšou penetráciou do mozgu. Klinická randomizovaná, multicentrická štúdia 3. fázy ALTA-1L porovnávala brigatinib pri pokročilom ALK pozitívnom NSCLC oproti krizotinibu. Celkovo bolo zaradených 275 pacientov (brigatinib, n = 137; krizotinib, n = 138). Na konci štúdie (medián sledovania brigatinibu = 40,4 mesiaca) bol 3-ročný PFS podľa zaslepanej nezávislej hodnotiacej komisie 43 % (brigatinib) oproti 19 % (krizotinib; medián = 24,0 oproti 11,1 mesiacu, pomer rizika [HR] = 0,48, 95 % interval spoľahlivosti [CI]: 0,35 – 0,66). U pacientov s východiskovými mozgovými metastázami brigatinib znížil riziko progresie alebo smrti o 75 % v porovnaní s krizotinibom. Brigatinib vykazuje vysokú intrakraniálnu účinnosť, pričom riziko intrakraniálnej progresie sa znížilo o 56 % u všetkých pacientov s akýmkoľvek východiskovými mozgovými metastázami v porovnaní s krizotinibom. Naskytá sa otázka postavenia tretjogeneračného ALK tyrozínkinázového inhibítora lorlatinibu v liečebnej schéme. Rozhodovanie o výbere

prvolíniovej liečby závisí od viacerých faktorov a taktiež je potrebné prihliadať aj na toxicitu lieku a s ňou spojenými nežiaducimi účinkami.

Prednáška bola podporená finančným príspevkom spoločnosti Takeda. Spoločnosť Takeda žiadnym spôsobom nezasahovala do odborného obsahu podporenej prednášky.

KRAS – nový terapeutický cieľ v karcinóme pľúc

Urda M.

Oddelenie pneumológie a ftizeológie, FNŠP F. D. Roosevelta, Banská Bystrica

V poslednej dekáde bol vďaka checkpoint inhibitorom (ICI) a cielej liečbe driver mutácií zaznamenaný výrazný pokrok v liečbe pokročilých štádií nemalobunkového karcinómu pľúc (NSCLC). Prognóza pacientov s pokročilým NSCLC liečených druhou a vyššou líniou chemo- alebo imuniterapie zostáva neuspokojivá, s mierou odpovedí 6 – 20 % a prežívaním bez progresie (PFS) 2 – 4 mesiace. Štandardom liečby vyšších línií je chemoterapia docetaxelom alebo monoterapia pemetrexedom (neskvamózne histológie).

Aktivačné mutácie homológu vírusového onkogénu Kirsten Rat Sarcoma (KRAS) sú najčastejšou genetickou alteráciou pri NSCLC (25 – 30 % neskvamóznych foriem NSCLC). Z nich je najčastejšia mutácia p.G12C (glycín je na kodóne 12 nahradený cysteínom), prítomná pri 13 % pľúcnych adenokarcinómoch. Mutovaná forma proteínu KRAS p.G12C (guanozín trifosfatáza) vedie k hyperaktivácii onkogénnych dráh a nekontrolovanému nádorovému rastu.

Sotorasib je malá molekula, selektívny inhibítor KRAS G12C, kovalentne a ireverzibilne sa viaže na cysteín proteínu KRAS G12C. Blokuje signalizáciu a prežitie nádorových buniek KRAS G12C, inhibuje ich rast a selektívne podporuje apoptózu. Účinnosť sotorasibu bola skúmaná v jednoramennej otvorenej multicentrickej štúdii (CodeBreaK 100). Zaradení boli pacienti s lokálne pokročilým alebo metastatickým NSCLC s mutáciou KRAS G12C s progresiou ochorenia po liečbe ICI a/alebo chemoterapii na báze platiny. 126 pacientov bolo liečených monoterapiou sotorasibom v dávke 960 mg jedenkrát denne (z nich 124 malo merateľné ochorenie). Medián trvania liečby bol 5,5 mesiaca. Miera objektívnej odpovede (primárny cieľ) bola zaznamenaná u 46 pacientov (37,1 %; 95 % CI, 28,6 – 46,2), zahŕňajúc 4 (3,2 %) kompletné a 42 (33,9 %) parciálnych odpovedí. Medián trvania odpovede bol 11,1 mesiaca (95 % CI, 6,9–NA). Kontrola ochorenia bola dosiahnutá u 100 pacientov (80,6 %; 95 % CI, 72,6 – 87,2). Medián PFS bol 6,8 mesiaca (95 % CI, 5,1 – 8,2) a medián celkového prežívania bol 12,5 mesiaca (95 % CI, 10,0–NA). Nežiaduce udalosti spojené s liečbou sa vyskytli u 88 z 126 pacientov (69,8 %), zahŕňajúc udalosti stupňa 3 u 25 pacientov (19,8 %) a stupňa 4 u 1 pacienta (0,8 %).

Mutácia KRAS p.G12C predstavuje nový terapeutický cieľ v druhej a vyššej línii liečby pokročilého NSCLC.

Prednáška bola podporená finančným príspevkom spoločnosti Amgen. Spoločnosť Amgen žiadnym spôsobom nezasahovala do odborného obsahu podporenej prednášky.

Onkológia na Slovensku a vo svete

Výročná správa o stave onkológie na Slovensku v roku 2021

Rečková M.

Národný onkologický inštitút

Od svojho vzniku Národný onkologický inštitút každoročne prináša Výročnú správu o stave onkológie na Slovensku, ktorá je prehľadom dôležitých aktivít v oblasti klinickej, radiačnej, pediatrickej a experimentálnej onkológie na Slovensku. Tak ako v predchádzajúcich správach správa poskytuje za rok 2021 aktualizáciu súčasných možností poskytovania onkologickej starostlivosti na Slovensku, informácie o dostupnosti onkologickej liečby, činnosti onkologických spoločností a kooperatívnych skupín, činnosti Národného onkologického inštitútu a aj informáciu o aktivitách v oblasti výskumu a vývoja v onkológii, akreditácii odboru a aktivitách v oblasti vzdelávania, publikačnej aktivite a spolupráci so zahraničím. Dôležitou súčasťou správy je správa o Národnom onkologickom programe a Európskom pláne boja proti rakovine a identifikácia hlavných problémov na Slovensku a súčasných trendov v oblasti onkológie vo svete. Výročná správa je dostupná na webovej stránke Národného onkologického inštitútu v slovenskom a anglickom jazyku: <https://www.noisk.sk/o-nas/vyrocne-spravy> a vybrané dôležité aktivity budú prezentované na konferencii Bratislavské onkologické dni.

Európsky plán boja proti rakovine, EU4 Health, Misia rakovina

Kállayová D.^{1,2}

¹Ministerstvo zdravotníctva SR, Odbor verejného zdravia, skríningu a prevencie

²Trnavská univerzita v Trnave, Fakulta zdravotníctva a sociálnej práce

Rakovina je závažná choroba a príčina úmrtí v celej Európe. V roku 2020 bola v Únii diagnostikovaná rakovina približne u 2,7 milióna ľudí (ECIS, 2022). Rakovina je prierezovou prioritou na európskej úrovni a implementácia hlavných a podporných akcií v rámci Európskeho plánu boja proti rakovine sa orientuje na programy skríningu rakoviny, najmä na ich monitorovanie a hodnotenie; na register nerovností v onkologickej starostlivosti; vytvorenie siete EÚ pre komplexné infraštruktúry pre rakovinu, na vytvorenie nových sietí odborných znalostí o rakovine a onkologických ochoreniach; na podporu siete existujúcich onkologických registrov v EÚ; na kvalitu života pacientov, ktorí prežili rakovinu. Implementácia aktivít boja proti rakovine je v súčasnosti podoprená aj aktivitami programu EU4Health 2021 – 2027, ktorý sa investovaním 5,1 miliardy eur stal najväčším programom v oblasti zdravia v histórii v kontexte objemu investovaných financií. Finančné prostriedky z tohto programu sú určené členským krajinám EÚ, zdravotníckym organizáciám a mimovládnym organizáciám. Priority pracovného programu

EU4Health na rok 2023 budú orientované na tému rakoviny pľúc, ktorá si vyžaduje ďalší rozvoj vrátane úplného manažmentu cesty pacienta; či rozvoja programu nízкодávkového CT pľúcneho skrínungu, či skrínungu rakoviny ústnej dutiny. Ďalšou prioritou bude onkologická starostlivosť zameraná na pacienta a kontrola rakoviny: rakovinu u detí, rakoviny so zlou prognózou, zriadenie európskej siete pre onkologický skrínung a včasnú detekciu. Komisia vydala 20. 9. 2022 očakávané Odporúčanie Rady o skrínungu rakoviny, ktoré nahrádza 20 rokov staré odporúčanie z roku 2003, ktoré bolo potrebné aktualizovať, aby

sa zohľadnili rozšírené poznatky o účinnom skrínungu rakoviny a zároveň, aby sa skrínung rakoviny podporoval v rámci celého procesu onkologickej starostlivosti ako súčasť nového prístupu Únie k prevencii rakoviny v rámci Európskeho plánu na boj proti rakovine. Je nevyhnutné pravidelné systematické monitorovanie skrínungových programov vrátane rozdielov prostredníctvom európskeho informačného systému o rakovine a registra nerovností v oblasti rakoviny a zdieľanie údajov o skrínungu rakoviny, a to aj prostredníctvom plánovaného Európskeho priestoru o zdravotných údajoch.

Karcinóm prsníka I

Patogenéza metastázovania pri karcinóme prsníka

Kučerová L.¹

¹Jednotka translačného výskumu LF UK a NOÚ, Bratislava

²Ústav experimentálnej onkológie BMC SAV, Bratislava

Metastázovanie pri karcinóme prsníka je zložitý proces, ktorý si vyžaduje mnoho anatomických, bunkových a molekulárno-genetických komponentov. Pri invázii a prístupe nádorových buniek k systémovej cirkulácii tiež zohrávajú úlohu mechanické faktory. Mnohobunkové agregáty metastázujú s oveľa vyššou účinnosťou ako bunky jednotlivé, čiastočne preto, že veľké zhľuky sa v obehu môžu zachytiť fyzikálne. Hoci nádorové bunky invadujú skôr cez lymfatické ako cievne kapiláry na primárnom mieste, určité karcinómy prsníka metastázujú bez toho, aby sa najprv dostali do lymfatických uzlín. To naznačuje indukciu sekrécie proteínov, cytokínov a/alebo peptidov, ktoré spôsobujú priamu inváziu do krvných ciev.

Identifikácia aktivovaných génov a iných molekulárnych markerov asociovaných so systémovými metastázami karcinómu prsníka je cenná nielen pre presnejší molekulárny popis nádoru, ale aj pre rozhodnutie o ďalšom postupe liečby. Výskum sa usiluje spojiť klinicky dôležité markery s mechanizmami metastázovania a smeruje k vývoju antimetastatických terapií na základe týchto molekulárnych markerov. Napríklad vieme, že pacienti

s HER-2/neu pozitívnym karcinómom prsníka sú vystavení vyššiemu riziku systémových metastáz, avšak neexistuje priamy dôkaz, že signalizácia cez HER-2/neu je zapojená do metastatického procesu. Podobne aj trojito-negatívny karcinóm prsníka (TNBC) nesie riziko horšieho prežívania ako nádory exprimujúce hormonálne receptory, ale zatiaľ nikto neidentifikoval súvisiace molekulárne alebo bunkové mechanizmy zodpovedné za tento rozdiel. Mechanizmy metastázovania sa môžu značne líšiť medzi rôznymi typmi karcinómov, podtypmi a jednotlivými pacientmi. V štádiu skúmania sú nielen presné biochemické a molekulárno-genetické signály, ktoré vyvolávajú inváziu lymfatických alebo krvných ciev, ale aj spôsob, ktorým nádorové bunky prežijú nebezpečnú cestu cez krvný obeh a ako presne sa tieto bunky usadzujú vo svojom novom prostredí. Keď objavíme viac podrobností o týchto mechanizmoch, budeme môcť lepšie zacieliť terapiu na kroky vedúce k vzniku metastáz. To nám umožní cielene eliminovať metastázy a takýto prístup je predzvesťou novej éry liečby karcinómu prsníka.

Hereditárne syndrómy asociované s karcinómom prsníka

Urbán V.

Oddelenie lekárskej genetiky, Národný onkologický ústav, Bratislava

Hereditárne onkogenetické syndrómy sú zodpovedné približne za 10 % (neselektovaných) prípadov rakoviny

prsníka – ide o tzv. monogénové ochorenia, pri ktorých za zvýšené riziko rakoviny zodpovedá konštitučná mutácia jedného génu. Charakteristické pre tieto syndrómy je nižší priemerný vek v čase diagnózy rakoviny, zvýšené riziko ďalších primárnych malignít (typicky vaječníkov, prostaty a pankreasu) a výskyt onkologických ochorení v rodinnej anamnéze.

Penetrancia (pravdepodobnosť klinického prejavu genetickej chyby, v tomto prípade riziko rozvoja rakoviny) je rôzna, v závislosti od genotypu. Medzi vysoko penetrantné („high-risk“) patria mutácie génov BRCA1 a BRCA2, CDH1, TP53, PALB2, PTEN a STK11, spojené s > 40 % kumulatívnym rizikom vzniku rakoviny prsníka a zvýšeným rizikom rekurencie ochorenia u onkologických pacientov. Mutácie génov CHEK2, ATM, BARD1, NF1, RAD51C a RAD51D (a poten-

ciálne mnohých ďalších) aktuálne radíme medzi stredne penetrantné („moderate-risk“) nálezy, pri ktorých je odhadované riziko rakoviny prsníka 20 – 40 %. Vysokorizikové genotypy môžu byť indikáciou na profylaktickú mastektómiu, pri stredne rizikových mutáciách však nie je (zatiaľ) jasne definovaná indikácia chirurgickej prevencie.

Väčšina uvedených génov je súčasťou DNA-reparačného systému, ktorý opravuje dvojvláknové zlomy pomocou homológnej rekombinácie – porucha tohto opravného mechanizmu u onkologických pacientov môže byť biomarkerom pre senzitivitu na platinové chemoterapeutiká a PARP-inhibitory. Diagnostika onkogenetických syndrómov je preto významná nielen z hľadiska primárnej a sekundárnej prevencie rakoviny, ale otvára aj možnosť personalizovanej (onkologickej/chirurgickej) liečby.

Každý pacient je jedinečný Na mutácii a výbere cielenej liečby záleží

MET-molekulárne mechanizmy v diagnostike a liečbe pacientov s NSCLC

Lohajová Behulová R.^{1,2}

¹Oddelenie lekárskej genetiky,
Onkologický ústav sv. Alžbety,
Bratislava

²Ústav genetiky a molekulovej medicíny
V. Izakoviča, Lekárska fakulta Slovenskej
zdravotníckej univerzity, Bratislava

Nemalobunkový karcinóm pľúc (NSCLC) je celosvetovo najčastejšou príčinou úmrtí v rámci onkologických ochorení. Súčasná liečba pokročilého NSCLC zahŕňa tradičnú chemoterapiu, rádioterapiu, cieľnú terapiu a imunoterapiu. Účinnosť cielenej terapie závisí od molekulárneho profilu nádoru a výskytu špecifických génových alterácií.

Nemalobunkový karcinóm pľúc predstavuje heterogénnu skupinu nádorov, kde v procese tumorogenézy zohrávajú významnú úlohu driver mutácie viacerých génov, ako sú napr. mutácie v génoch EGFR, ALK, BRAF, ROS1, NTRK1/2/3, RET, MET. MET protoonkogén kóduje tyrozínkinázový receptor pre hepatocytový rastový faktor (HGFR). Okrem tyrozínkinázovej domény obsahuje extracelulárnu, transmembránovú a juxtamembránovú doménu. Klinický efekt konkrétnej mutácie závisí aj od toho, ako bude ovplyvnená, resp. zmene-

ná štruktúra a funkcia jednotlivých domén. Pokroky v testovaní nových biomarkerov umožňujú pacientom s dokázanými alteráciami v géne MET indikovať cieľnú terapiu, priamo v závislosti od genotypovo-fenotypovej korelácie. V prezentácii sa zameriame na molekulárne mechanizmy v géne MET (MET exón 14 alterácie, MET mutácie kinázovej domény, MET amplifikácie, resp. nadexpresie a možné MET fúzie), ich klinický vplyv na liečbu a prognózu u pacientov s NSCLC.

SK2210043313

Nové možnosti liečby NSCLC pre pacientov s METex14 mutáciou

Chowaniecová G.

Oddelenie klinickej onkológie,
Špecializovaná nemocnica sv.
Svorada Zobor, Nitra

V systémovej liečbe nemalobunkového karcinómu pľúc (NSCLC) sa v súčasnosti využívajú tri prístupy: chemoterapia cytostatikami, imunoterapia inhibítormi kontrolných bodov imunity a cieľná liečba, eventuálne ich kombinácie. Jedným z geneticky definovaných podtypov NSCLC sú pľúcne nádory s riadiacou mutáciou génu mezenchýmovo-epitelovej tranzície (MET), konkrétne mutáciou MET vedúcej k vynechaniu exónu 14 (METex14). Výsledkom je strata juxtamembránovej domény MET receptora, porucha funkcie

MET, znížená degradácia MET a aktivácia signálnej dráhy. METex14 mutácie sa vyskytujú približne u 3 – 4 % pacientov s NSCLC. Nachádzajú sa pri všetkých typoch: pri adenokarcinóme, adenoskvamóznom, sarkomatoidnom a skvamocelulárnom karcinóme pľúc. Typicky ide o starších pacientov vo veku okolo 70 rokov, zvýšený je podiel nefajčiarov. Nedávnym registrovaním dvoch tyrozínkinázových inhibítorov kapmatinibu a tepotinibu zacielených na mutácie METex14 sa nám armamentárium liečebných možností rozšírilo. Schválenie kapmatinibu na liečbu pacientov s pokročilým NSCLC s mutáciou METex14, ktorí vyžadujú systémovú liečbu po predchádzajúcej liečbe imunoterapiou a/alebo chemoterapiou na báze platiny, je založené na výsledkoch skupiny 4 a 6 štúdie GEOMETRY mono-1. Liečba kapmatinibom viedla k rýchlemu nástupu odpovedí na liečbu (do dvoch mesiacov), pričom objektívne odpovede (ORR) boli zaznamenané u 40,6 % pacientov v skupine 4 a 51,6 % pacientov v skupine 6. Efekt bol pozorovaný aj u pacientov s mozgovými metastázami. Medián celkového prežívania bol 13,7 mesiaca v skupine 4, údaje zo skupiny 6 zatiaľ neboli publikované. Kapmatinib bol dobre tolerovaný so zvládnuteľným bezpečnostným profilom. Periférny edém a nauzea boli najčastejšie hlásené ako nežiaduce účinky. Tieto výsledky a bezpečnostný profil radia kapmatinib medzi nové terapeutické možnosti pre pacientov s pokročilým NSCLC s mutáciou METex14. Prezentujeme prípad 72-ročnej pacientky s lokálne pokročilým rozsiahlym centrál-

ným adenokarcinómom pľúc s METex14 mutáciou, ktorá po 1. línii CHT karboplatina plus pemetrexed dosiahla progresiu veľkosti tumoru a fluidotoraxu. V druhej línii bol nasadený kapmatinib s dobrým klinickým efektom, s dosiahnutím parciálnej remisie. Liečba trvá 4 mesiace (k septembru 2022), nežiaduce účinky sa nevyskytli.

SK2210043313

Hematologické výzvy pri liečbe inhibítormi CDK4/6 – nie je neutropénia ako neutropénia

Drgoňa Ľ.

Klinika onkohematológie LF UK a NOÚ, Bratislava

Inhibícia cyklín-dependentných kináz 4/6 spolu s hormonálnou liečbou je v súčasnosti štandardom liečby pacientok s HR+, HER2 negatívnym karcinómom prsníka, s lokálne pokročilým alebo metastatickým ochorením. Hematologická toxicita je najčastejší nežiaduci účinok v prípade všetkých troch dostupných inhibítorov CDK4/6, avšak sú isté prítomné odlišnosti, ktoré majú praktický význam.

Výskyt neutropénie akéhokoľvek stupňa sa pohybuje medzi 41 – 81 %, neutropénia stupňa 4 sa pozoruje u 22 – 65 % pacientov v závislosti od použitého prípravku. Incidencia febrilnej neutropénie je však veľmi nízka s frekvenciou do 2 %. V porovnaní s hematologickou toxicitou spôsobenou chemoterapiou je zriedkavejšia prítomnosť pancytopenie, nedochádza ku kumulácii toxicity v čase, nebol preukázaný negatívny vplyv neutro-

pénie na výsledok liečby a riešenie spočíva v znížení dávky alebo dočasnóm vysadení inhibítora CDK4/6. Mechanizmus účinku spočíva v znížení proliferácie krvotvorných buniek inhibíciou bunkového cyklu, na rozdiel od apoptózy navodenej bunkovej smrti krvotvorných buniek pri chemoterapii. Preto by bolo použitie rastových faktorov (G-CSF) v riešení neutropénie počas liečby inhibítormi CDK4/6 neúčelné a zbytočné. Odporúčané schémy úpravy dávkovania jednotlivých prípravkov pri výskyte hematologickej toxicity sú optimálnym spôsobom riešenia tejto komplikácie.

SK2210053597

Kardiologické aspekty pri liečbe HR+, HER2- ABC – na čo je skutočne potrebné sa zamerať

Bučeková E.^{1,2}¹Národný ústav srdcových a cievnych chorôb, Bratislava²Národný onkologický ústav, Bratislava

Onkologická liečba má známe nežiaduce účinky na kardiovaskulárny aparát. Vzhľadom na priemerný vek pacientok s pokročilým metastatickým karcinómom prsníka je vyššia pravdepodobnosť výskytu kardiovaskulárnych ochorení, preto je potrebné predvídať, identifikovať a efektívne zasiahnuť pri podozrení na začínajúcu kardiotoxicitu. V súčasnosti existujú štandardné klinické vyšetrenia, ktoré dokážu odhaliť včasné príznaky kardiotoxicity, medzi ktoré patrí elektrokardiogram, echokardiografické vyšetrenie, vyšetrenie laboratórnych parametrov, pravidelné meranie

krvného tlaku. Na EKG sledujeme rytmus a s ním spojené riziko tromboembolizmu, zmeny repolarizácie s odhalením ischémie a prevodové časy. Záchytným predĺženého korigovaného QT intervalu (QTc 500 ms) a následným medikamentóznym zásahom zabránime vzniku život ohrozujúcich malígnych arytmií. Polypragmázia, kachexia a menopauza s poklesom hladiny estrogénu znásobí niektoré rizikové faktory. Pri dodržiavaní pravidiel kardiálneho monitoringu môžeme zachytiť včasné známky toxicity a zlepšiť kvalitu a prežívanie pacientov.

SK2210053597

Keď traja robia to isté, nie je to to isté. Koniec éry „class-effect-u“ pre inhibítory CDK4/6

Vertáková Krakovská B.

Onkologický ústav sv. Alžbety, Bratislava

Dôležitým míľnikom v terapii pacientok s HR+/HER2- metastatickým karcinómom prsníka (MBC) je zaradenie inhibítorov cyklín-dependentných kináz 4 a 6 (CDK4/6i) do štandardnej liečby ochorenia. Charakteristickým znakom HR+ karcinómu prsníka je poškodená kontrola regulačných dráh bunkového cyklu vrátane signálnej dráhy CDK4/6. CDK4/6i majú cytostatický efekt a svojím účinkom dokážu zastaviť bunkový cyklus v kontrolnom bode G1, a teda blokovat proliferáciu buniek HR+/HER2- MBC. V súčasnosti dostupné tri CDK4/6i pre liečbu HR+/HER2- MBC – palbociklib, ribociklib a abemaciclib sú aj napriek podobnému mechanizmu účinku

v mnohých charakteristikách odlišné. Farmakologické rozdiely sú spôsobené ich rozdielnou afinitou k cieľovým a ne-cieľovým kinázam, čo ovplyvňuje aj ich efektivitu a selektivitu. Všetky tri CDK4/6i majú síce podobný mechanizmus účinku, ale rozdielnu štruktúru, účinnosť a toxicitu. Rozdiely v pomeroch inhibície jednotlivých CDK sú klinicky významné a ovplyvňujú ich toxicitu. Abemaciclib má z dôvodu najnižšej kinázovej selektivity najviac tzv. off-target interakcií, pričom najviac klinicky relevantná je jeho afinita k CDK9 súvisiaca s výskytom GIT toxicity. Ribociclib a palbociclib sú viac selektívne ako abemaciclib a v prípadoch ich použitia sú to práve leukopénie a neutropénie, ktoré sa z nežiaducich udalostí vyskytujú najčastejšie vzhľadom na ich selektivitu k CDK4 a CDK6. Najdôležitejším faktorom pri výbere CDK4/6i v terapii MBC je jeho účinnosť, pričom prínos v zlepšení celkového prežívania (OS) má prednosť pred

dosiahnutím benefitu v zlepšení prežívania bez progresie ochorenia. Ribociclib ako jediný z dostupných CDK4/6i preukázal benefit v zlepšení OS v 1. aj 2. línii v kombinácii s inhibítorom aromatázy alebo fulvestrantom u pre-, ale aj postmeno-pauzálnych pacientok. Palbociclib nedosiahol štatisticky signifikantné zlepšenie OS v 1. a rovnako ani v 2. línii, abemaciclib má publikované zlepšenie OS len v 2. línii liečby v kombinácii s fulvestrantom. Pri výbere konkrétneho CDK4/6i v liečbe HR+/HER2- MBC je potrebné zohľadniť predpokladanú efektivitu liečby, klinický prínos a osobitosti farmakodynamiky a farmakokinetiky, ale aj profil toxicity CDK4/6i a hlavne jeho vplyv na kvalitu života.

SK2210053597

Sympóziu bolo podporené finančným príspevkom spoločnosti Novartis. Spoločnosť Novartis žiadnym spôsobom nezasahovala do odborného obsahu podporeného sympózia.

Význam imunoterapie pri TNBC

Mriňáková B.

Interná onkologická klinika, OÚSA,
Bratislava

Trojito negatívny karcinóm prsníka (TNBC) predstavuje biologicky heterogénnu skupinu malignít prsníka bez expresie hormonálnych receptorov a HER2. Možnosti liečby TNBC sú historicky obmedzené. Z pohľadu systémovej liečby zostáva štandardom chemoterapia (CHT), napriek ktorej má ochorenie vysokú pravdepodobnosť recidívy a rýchlej progresie. Ako nová alternatíva v manažmente TNBC sa ukazuje imunoterapia inhibítormi imunitných kontrolných bodov (ICI). Medzi ICI a CHT sa pozoruje synergický efekt.

Výsledky klinického skúšania fázy III KEYNOTE-355 v 1. paliatívnej línii liečby TNBC poukázali na signifikantné predĺženie prežívania bez progresie (PFS) v prospech kombinácií pembrolizumabu s CHT (nab-paklitaxel, paklitaxel alebo gemcitabín plus karboplatina). Kombinácia pembrolizumabu a CHT odporúča u pacientov s *de novo* pokročilým/metastatickým ochorením alebo ochorením, ktoré progredovalo najmenej 6 mesiacov po dokončení neo/adjuvantnej liečby pri nádoroch s expresiou PD-L1 CPS ≥ 10 .

Predĺženie PFS v prospech kombinácie s imunoterapiou sa pozorovalo

aj v klinickom skúšaní fázy III IMpassion 130 pri liečbe atezolizumabom a nab-paklitaxelom, najmä u pacientok s PD-L1+ (na základe farbenia imunitných buniek). Naopak, v skúšaní IMpassion 131 sa prínos nepozoroval pre kombináciu atezolizumab a paklitaxel.

Imunoterapia sa aktuálne stáva aj novou možnosťou liečby včasného a lokálne pokročilého TNBC. V klinickom skúšaní fázy III KEYNOTE-522 sa porovnávalo podanie pembrolizumabu so štandardnou neoadjuvantnou CHT (4xpaklitaxel + karboplatina, 4xepirubicín + cyklofosfamid). Po operácii nasledovala adjuvantná fáza pembrolizumab/placebo 9 cyklov. Výsledky potvrdili signifikantný prínos v dosiahnutí nižšej hodnoty reziduálnej nádorovej záťaže, ako aj pCR v prospech ramena s ICI (64,8 % vs. 51,2 %, $p < 0,001$). Pri mediáne sledovania 3 rokov predstavuje bezrelapsové prežívanie 84,5 % v skupine s pembrolizumabom v porovnaní so 76,8 % v skupine s placebom. Na základe dosiahnutých výsledkov sa kombinácia s pembrolizumabom aktuálne odporúča v liečbe vysokorizikových lokalizovaných štádií TNBC.

Prednáška bola podporená finančným príspevkom spoločnosti MSD. Spoločnosť MSD žiadnym spôsobom nezasahovala do odborného obsahu podporenej prednášky.

KEYTRUDA:

ANTI-PD-1 MONOKLONÁLNA PROTILÁTKA

Keytruda má registrované
indikácie v diagnózach¹:

- malígny melanóm
- nemalobunkový karcinóm pľúc
- klasický Hodgkinov lymfóm
- uroteliálny karcinóm
- karcinóm hlavy a krku
- karcinóm z renálnych buniek
- karcinómy s MSI-H alebo dMMR
- kolorektálny karcinóm
- ezofágový karcinóm
- trojnásobne negatívny karcinóm prsníka
- endometriálny karcinóm
- cervikálny karcinóm

Skrátená informácia o lieku a vybrané bezpečnostné informácie

KEYTRUDA 25 mg/ml infúzy koncentrát

Zloženie: Jedna injekčná liekovicu so 4 ml koncentráta obsahuje 100 mg pembrolizumabu. Každý ml koncentráta obsahuje 25 mg pembrolizumabu. **Indikácie:** Melanóm. KEYTRUDA je v monoterapii indikovaná na liečbu pokročilého (neresekovateľného alebo metastatického) melanómu u dospelých a dospievajúcich vo veku 12 rokov a starších. KEYTRUDA je v monoterapii indikovaná na adjuvantnú liečbu dospelých a dospievajúcich vo veku 12 rokov a starších s melanómom v štádiách IIB, IIC alebo III, ktorí podstúpili úplnú resekciu*. Nematobunkový karcinóm pľúc (non-small cell lung carcinoma, NSCLC). KEYTRUDA je v monoterapii indikovaná ako liečba prvej línie metastatického nemalobunkového karcinómu pľúc u dospelých s expresiou PD-L1 v nádoroch, s proporčným skóre nádoru (tumour proportion score, TPS) $\geq 50\%$, bez pozitívity mutácií EGFR alebo ALK v nádorových bunkách. KEYTRUDA je v kombinácii s chemoterapiou obsahujúcou pemetrexed a platínu indikovaná ako liečba prvej línie metastatického neskvamózneho nemalobunkového karcinómu pľúc u dospelých bez pozitívity mutácií EGFR alebo ALK v nádorových bunkách. KEYTRUDA je v kombinácii s karboplatinou a buď paklitaxelom alebo nab-paklitaxelom (pakitaxel vo forme nanočastic viazaných na albumín) indikovaná ako liečba prvej línie metastatického skvamózneho nemalobunkového karcinómu pľúc u dospelých. KEYTRUDA je v monoterapii indikovaná na liečbu lokálne pokročilého alebo metastatického nemalobunkového karcinómu pľúc u dospelých s expresiou PD-L1 v nádoroch, s TPS $\geq 1\%$ a ktorí dostali minimálne jeden predchádzajúci chemoterapeutický režim. Pacienti s pozitívou mutáciou EGFR alebo ALK v nádorových bunkách majú pred podaním KEYTRUDY dostávať aj cieľnú liečbu. Klasický Hodgkinov lymfóm (classical Hodgkin lymphoma, cHL). KEYTRUDA je v monoterapii indikovaná na liečbu dospievajúcich a pediatrických pacientov vo veku 3 rokov a starších s recidivujúcim alebo refraktárnym klasickým Hodgkinovým lymfómom po zlyhaní autológnej transplantácie kmeňových buniek (autologous stem cell transplant, ASCT) alebo po minimálne dvoch predchádzajúcich terapiách v prípade, že ASCT nie je liečebnou možnosťou. Urotelálny karcinóm. KEYTRUDA je v monoterapii indikovaná na liečbu lokálne pokročilého alebo metastatického urotelálneho karcinómu u dospelých, ktorí boli v minulosti liečení chemoterapiou obsahujúcou platínu. KEYTRUDA je v monoterapii indikovaná na liečbu lokálne pokročilého alebo metastatického urotelálneho karcinómu u dospelých, u ktorých liečba chemoterapiou obsahujúcou cisplatinu nie je vhodná a ktorých nádory vykazujú expresiu PD-L1 s hodnotou kombinovaného pozitívneho skóre (combined positive score, CPS) ≥ 10 . Skvamocelulárny karcinóm hlavy a krku (head and neck squamous cell carcinoma, HNSCC). KEYTRUDA je v monoterapii alebo v kombinácii s chemoterapiou obsahujúcou platínu a 5-fluóruracil (5-FU) indikovaná ako liečba prvej línie metastatického alebo neresekovateľného rekurentného skvamocelulárneho karcinómu hlavy a krku u dospelých, ktorých nádory vykazujú expresiu PD-L1 s hodnotou CPS ≥ 1 . KEYTRUDA je v monoterapii indikovaná na liečbu rekurentného alebo metastatického skvamocelulárneho karcinómu hlavy a krku u dospelých, ktorých nádory vykazujú expresiu PD-L1 s hodnotou TPS $\geq 50\%$ a u ktorých došlo k progresii počas alebo po liečbe chemoterapiou obsahujúcou platínu. Karcinóm z renálnych buniek (renal cell carcinoma, RCC). KEYTRUDA je v kombinácii s axitinibom indikovaná ako liečba prvej línie pokročilého karcinómu z renálnych buniek u dospelých. KEYTRUDA je v kombinácii s lenvatinibom indikovaná ako liečba prvej línie pokročilého karcinómu z renálnych buniek u dospelých. KEYTRUDA je v monoterapii indikovaná na adjuvantnú liečbu dospelých s karcinómom z renálnych buniek so zvýšeným rizikom recidie po nefrektómii alebo po nefrektómii a resekci metastatických lézií*. Kolorektálny karcinóm (colorectal cancer, CRC). KEYTRUDA je v monoterapii indikovaná ako liečba prvej línie metastatického kolorektálneho karcinómu s vysokou mikrosatelitovou nestabilitou (microsatellite instability-high, MSI-H) alebo deficitom opravy chybné správaných báš (mismatch repair deficient, dMMR) u dospelých. MSI-H alebo dMMR karcinóm. KEYTRUDA je v monoterapii indikovaná na liečbu nasledujúcich MSI-H alebo dMMR nádorov u dospelých s: neresekovateľným alebo metastatickým kolorektálnym karcinómom po predchádzajúcej kombinovanej liečbe na báze fluorpyrimidínu; pokročilým alebo rekurentným endometriálnym karcinómom, u ktorých došlo k progresii ochorenia v priebehu alebo po predchádzajúcej liečbe terapiou obsahujúcou platínu v akýchkoľvek podmienkach a ktorí nie sú kandidátmi na kurtatívny chirurgický zákrok alebo ožarovanie; neresekovateľným alebo metastatickým žalúdočným karcinómom, karcinómom tenkého čreva alebo bilárneho traktu, u ktorých došlo k progresii ochorenia v priebehu alebo po minimálne jednej predchádzajúcej liečbe*. Ezofágový karcinóm. KEYTRUDA je v kombinácii s chemoterapiou na báze platiny a fluorpyrimidínu indikovaná ako liečba prvej línie lokálne pokročilého neresekovateľného alebo metastatického karcinómu ezofágu alebo adenokarcinómu gastroezofágového prechodu (gastroesophageal junction, GEJ) negatívneho na HER-2 u dospelých pacientov, ktorých nádory vykazujú expresiu PD-L1 s CPS ≥ 10 . Trojnásobne negatívny karcinóm prsníka (triple-negative breast cancer, TNBC). KEYTRUDA je v kombinácii s chemoterapiou indikovaná ako neoadjuvantná liečba a následne s pokračovaním vo forme monoterapie ako adjuvantná liečba po chirurgickom zákroku dostávajúci lokálne pokročilý trojnásobne negatívny karcinóm prsníka alebo trojnásobne negatívny karcinóm prsníka v skorom štádiu s vysokým rizikom recidie*. KEYTRUDA je v kombinácii s chemoterapiou indikovaná na liečbu lokálne rekurentného neresekovateľného alebo metastatického trojnásobne negatívneho karcinómu prsníka u dospelých, ktorých nádory vykazujú expresiu PD-L1 s CPS ≥ 10 a ktorí v minulosti neboli liečení chemoterapiou pre metastatické ochorenia. Endometriálny karcinóm (endometrial carcinoma, EC). KEYTRUDA je v kombinácii s lenvatinibom indikovaná na liečbu pokročilého alebo rekurentného endometriálneho karcinómu u dospelých, u ktorých došlo k progresii ochorenia v priebehu alebo po predchádzajúcej liečbe terapiou obsahujúcou platínu v akýchkoľvek podmienkach a ktorí nie sú kandidátmi na kurtatívny chirurgický zákrok alebo ožarovanie. Cervikálny karcinóm. KEYTRUDA je v kombinácii s chemoterapiou a bevacizumabom alebo bez neho indikovaná na liečbu perzistentného, rekurentného alebo metastatického cervikálneho karcinómu u dospelých, ktorých nádory vykazujú expresiu PD-L1 s CPS $\geq 1^*$. **Dávkovanie a spôsob podávania:** Liečbu musia začať a viesť odborní lekári, ktorí majú skúsenosti s liečbou rakoviny. Odporúčaná dávka KEYTRUDY u dospelých je buď 200 mg každé 3 týždne alebo 400 mg každých 6 týždňov podávaná vo forme intravenózneho infúzie počas 30 minút. Odporúčaná dávka KEYTRUDY u dospelých v monoterapii u pediatrických pacientov vo veku 3 rokov a starších s cHL je 2 mg/kg telesnej hmotnosti (až do maximálnej dávky 200 mg) každé 3 týždne podávané vo forme intravenózneho infúzie počas 30 minút. Pacienti sa majú liečiť KEYTRUDOU do progresie ochorenia alebo neakceptovateľnej toxicity. Pacienti liečení KEYTRUDOU musia dostať kartu s upozornením pre pacienta a byť poučení o rizikách liečby KEYTRUDOU. KEYTRUDA sa nesmie podávať formou rýchlej alebo bolusovej intravenózneho infúzie. Pri podávaní KEYTRUDY ako súčasť kombinovanej liečby s intravenóznou chemoterapiou sa má KEYTRUDA podať ako prvá. **Kontraindikácie:** Precitlivitosť na liečivo alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok. **Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní:** Aby sa zlepšila (dôsledovateľnosť biologického lieku, má sa zrozumiteľne zaznamenať názov a číslo šarže podaného lieku. Hodnotenie stavu PD-L1. Na hodnotenie stavu PD-L1 v nádore je dôležité vybrať dobre validované a robustnú metódotológiu, aby sa minimalizovali falošne negatívne alebo falošne pozitívne zistenia. Imunitne podmienené nežiaduce reakcie. Vyskytli sa imunitne podmienené nežiaduce reakcie, vrátane závažných a fatálnych prípadov. Na základe závažnosti nežiaducich reakcií sa má odlaďiť podanie pembrolizumabu a majú sa podať kortikosteroidy. Hlásila sa pneumonitída, kolitída, hepatitída, závažné endokrinopatie, závažné kožné reakcie. Reakcie súvisiace s infúziou: hlásila sa závažná reakcia súvisiace s infúziou, vrátane precitlivosti a anafylaxie. Karta s upozornením pre pacienta: Všetci lekári predpisujúci KEYTRUDU musia byť dôkladne oboznámení s informáciami pre lekára a ušermiarnikmi k liečbe. Predpisujúci lekár musí s pacientom diskutovať o rizikách liečby KEYTRUDOU. Pacient dostane kartu s upozornením pre pacienta pri každom predpísaní lieku. **Interakcie:** S pembrolizumabom sa nevykonali žiadne formálne farmakokinetické liekové interakčné štúdie. Pred začatím podávania pembrolizumabu sa má predísť použitiu systémových kortikosteroidov alebo imunosupresív z dôvodu ich možnej interferencie s farmakodynamikou aktivít a účinnosťou pembrolizumabu. **Gravidita a laktácia:** Nie sú k dispozícii žiadne údaje o použití pembrolizumabu u gravidných žien. Nie je známe, či sa pembrolizumab vylučuje do ľudského mlieka. **Nežiaduce účinky:** pri liečbe monoterapiou: veľmi časté ($\geq 1/10$): anémia, hypotenzia, znížená chuť do jedla, bolesť hlavy, dyspnoe, kašeľ, hnačka, abdominálna bolesť, nevoľnosť, vracanie, zápcha, vyrážka, pruritus, muskuloskeletálna bolesť, artralgia, únavu, asténia, edém, pyrexia, pri kombinácii s chemoterapiou: veľmi časté ($\geq 1/10$): anémia, neutropénia, trombocytopénia, hypokalcémia, znížená chuť do jedla, závrť, bolesť hlavy, periférna neuropatia, dysgeúzia, dyspnoe, kašeľ, hnačka, nevoľnosť, vracanie, zápcha, abdominálna bolesť, vyrážka, alopécia, pruritus, muskuloskeletálna bolesť, artralgia, únavu, asténia, pyrexia, edém, zvýšená hladina kreatinínu v krvi; pri kombinácii s axitinibom*: veľmi časté ($\geq 1/10$): hypertenzia, hypotenzia, znížená chuť do jedla, bolesť hlavy, dysgeúzia, hypertenzia, dyspnoe, kašeľ, dysfónia, hnačka, abdominálna bolesť, nevoľnosť, vracanie, zápcha, syndróm palmooplantárnej erytrodyzestézie, vyrážka, pruritus, muskuloskeletálna bolesť, artralgia, bolesť s končatinou, únavu, asténia, pyrexia, zvýšená hladina alaninaminotransferázy, zvýšená hladina aspartátaminotransferázy, zvýšená hladina kreatinínu v krvi. **Druh alebo obsah balenia:** 4 ml koncentráta v 10 ml injekčnej liekovicke z číreho skla typu I s potiahnutou sivou chlorbutylovou zátkou a hliníkovou obrubou s výkypiacim viečkom tmavomodrej farby obsahujúcej 100 mg pembrolizumabu. Každá škatuľka obsahuje jednu injekčnú liekovicu. **Držiteľ rozhodnutia o registrácii:** Merck Sharp & Dohme B.V., Vlaarderveeg 39, 2031 BN Haarlem, Holandsko. **Registračné číslo:** EU/115/10/2402. **Dátum revízie textu:** jún 2022

* Venujte prosím pozornosť zmenám v Súhrne charakteristických vlastností lieku.

Pred predpísaním si prosím preštudujte Súhrn charakteristických vlastností lieku. Vydaj lieku je viazaný na lekársky predpis.

Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Európskej agentúry pre lieky: <http://www.ema.europa.eu>

Literatúra: 1. Súhrn charakteristických vlastností lieku Keytruda (pembrolizumab), jún 2022



Copyright © 2022 Merck & Co., Inc., Rahway, NJ, USA and its affiliates. Všetky práva vyhradené.

Merck Sharp & Dohme, s.r.o., so sídlom Karadžičova 8/A, 821 08 Bratislava, Tel.: +421 2 5828 2010, dpoec_czechslovak@merck.com

SK-KEY-00142. Dátum vypracovania: jún 2022

Experimentálna onkológia

Pokroky vo výskume rakoviny za rok 2021

Matúšková M.

Ústav experimentálnej onkológie,
Biomedicínske centrum SAV v. i.,
Bratislava

V rámci onkologického výskumu bolo v roku 2021 publikovaných viacero zaujímavých objavov. Za zmienku určite stoja výsledky v oblasti cieľenej terapie. V popredí záujmu bolo zvýšenie účinnosti imunoterapie nádorových ochorení pomocou inhibície kontrolných imunitných bodov, cytotoxických T-lymfocytov, NK buniek, ako aj bišpeci-
fických protilátok. Boli uverejnené aj štúdie zamerané na mechanizmy karcinogenézy a vznik metastáz. Viaceré práce sa venovali úlohe extracelulárnych vezikúl v tomto procese. Na ďalších modeloch bol potvrdený význam epigenetickej modifikácie. Neoddeliteľnou súčasťou moderného onkologického výskumu je genetická modifikácia buniek pomocou technológie CRISPR/Cas-9. Organoidy odvodené z nádorových tkanív onkologických pacientov sú už samozrejmom súčasťou predklinického výskumu, zachovávajú si vlastnosti nádoru, z ktorého boli odvodené vrátane odpovede na liečbu. Vedci sa snažili odstrániť limitácie, ktoré tento model má, a pripraviť komplexné štruktúry – *assembloids*, ktoré ešte vernejšie kopírujú priestorové usporiadanie a interakcie v nádorovom tkanive a jeho okolí. Dôležité je vylepšovať aj modely, ktoré umožňujú výskum

mechanických interakcií v nádorovom mikroprostredí. Neustále sa vyvíjajú aj animálne, vo veľkej väčšine myšacie modely. Kmene s výraznou imunodeficienciou umožňujúce prijatie patientskych nádorových buniek/tkanív sú geneticky upravované tak, aby umožnili aj výskum komunikácie nádorových buniek v mikroprostredí vrátane interakcií s imunitným systémom.

Expresia karbonickej anhydrázy IX v nádorovom tkanive a plazme pacientok s karcinómom prsníka

Režuchová I.^{1,2}, Bartošová M.¹,
Jelenská L.¹, Zaťovičová M.^{1,2},
Feriancová M.³, Pohlodek K.³

¹Biomedicínske centrum, v.v.i.,
Slovenská akadémia vied, Bratislava

²MABPRO, a. s., Bratislava

³II. gynekologicko-pôrodná klinika
LF UK a UNB, Bratislava

Úvod: Vnútronádorová hypoxia má klinicky závažné dôsledky, pretože adaptácia buniek na hypoxiu zvyšuje ich odolnosť proti liečivám, rádioterapii, podporuje expanziu buniek s agresívnejším fenotypom, čím narastá metastatický potenciál nádoru. Karbonická anhydráza IX (CAIX) je transmembránový proteín exprimovaný v nádorových bunkách počas hypoxie a súvisí so zlou prognózou a rizikom výskytu vzdialených metastáz. Ukázalo sa, že solubilná CAIX uvoľňovaná z nádorových buniek do telových tekutín môže byť prediktívnym markerom odpovede

na niektoré liečebné režimy. Napriek týmto faktom sa CAIX ako biomarker bežne v klinickej praxi nepoužíva. Naším cieľom bolo preskúmať prognostickú a/alebo prediktívnu hodnotu tkanivo-vo asociovej a solubilnej CAIX v nádoroch prsníka (CaMa).

Súbor pacientov a metódy: Do prospektívnej štúdie bolo doteraz zaradených 94 pacientov s CaMa. Priemerný vek pacientov bol 59 rokov, z toho 30,77 % do 50 rokov a 69,23 % nad 50 rokov. Prítomnosť tkanivovej CAIX (tCAIX) v nádorovom tkanive a/alebo sentinelovej uzline sme vyšetrovali imunohistochemiou. Hladiny solubilnej CAIX (sCAIX) v plazme pred chirurgickým odstránením nádoru, počas liečby a po jej ukončení sme kvantifikovali pomocou ELISA.

Výsledky: Zistili sme, že expresia tCAIX v nádore významne koreluje s výskytom nekróz, s nízkym stupňom diferenciácie, veľkosťou nádoru, postihnutím lymfatických uzlín a je signifikantne asociovaná s TNBC, HER2+ a luminal B-like molekulárnymi typmi CaMa. U väčšiny pacientov sme zistili zvýšené predoperačné plazmatické hladiny sCAIX.

Záver: Potvrdili sme, že tCAIX je výborný marker tkanivovej hypoxie a vhodne dopĺňa existujúce markery prognózy ochorenia. Naše doterajšie zistenia ukazujú, že sCAIX je skôr negatívnym prognostickým markerom.

Táto práca bola podporovaná Ministerstvom zdravotníctva Slovenskej republiky v rámci projektu s registračným číslom 2019/26-LFUK-14.

Markery individuálnej rádiosenzitivity pacientok s rakovinou prsníka

Vigašová K.¹, Durdík M.¹, Gulati S.¹, Košík P.¹, Jakl L.¹, Bérešová K.¹, Fekete M.², Zavacká I.², Pobjaková M.², Dolinská Z.², Marková E.¹, Belyaev I.¹

¹Ústav experimentálnej onkológie, Biomedicínske centrum SAV, v. v. i., Bratislava

²Oddelenie radiačnej onkológie, Národný onkologický ústav, Bratislava

Rakovina prsníka je celosvetovo najčastejšie diagnostikovanou malignitou u žien. Rádioterapia (RT) je síce jeden z najefektívnejších liečebných postupov, avšak približne u 5 % pacientok RT spôsobuje vážne vedľajšie účinky. V súčasnosti sa vynakladá veľké úsilie na štúdium potenciálnych biomarkerov individuálnej rádiosenzitivity (RS) – DNA opravných fokusov, chromozomálnych aberácií (CA) a mikrojadier (MJ), ktoré by umožnili identifikáciu senzitivných pacientok a personalizáciu ich liečby. Cieľom tejto práce bolo preto validovať DNA opravné fokusy, CA a MJ v štúdiu individuálnej RS. DNA opravné fokusy sme vizualizovali imunofluorescenčným značením proteínov γ H2AX a 53BP1 v lymfocytoch periférnej krvi pacientok a následnou mikroskopickou analýzou systémom Metafer. Pre štúdium CA a MJ sme v lymfocytoch indukovali bunkový cyklus, ktorý sme neskôr zastavili tak, aby boli viditeľné CA, resp. MJ. Vzorky sme následne mikroskopicky hodnotili. Naše výsledky ukázali vyšší počet DNA opravných fokusov pred RT u RS pacientok, avšak táto metóda sa neukázala ako dostatočne citlivá na

stanovenie individuálnej RS na individuálnej úrovni. Počet DNA opravných fokusov bol tiež ovplyvnený chemoterapiou (CHT), ktorá sa podávala približne polovici pacientok pred RT. U pacientok liečených CHT bolo pred RT zvýšené množstvo kolakolizujúcich fokusov γ H2AX/53BP1, zatiaľ čo počas RT boli zvýšené len 53BP1 fokusy. *In vitro* ožarovanie ukázalo rozdielnú kinetiku DNA opravných fokusov medzi RS pacientkami a pacientkami, ktoré neboli senzitívne. U RS pacientok bolo indukovaných viac fokusov 53BP1 a γ H2AX/53BP1 ako u nesenzitívnych pacientok, ale počas následného ubúdania fokusov sa ich počet medzi pacientkami nelíšil. Pozorovali sme aj hromadenie CA a MJ počas rádiologickej liečby a po nej. Počas celej terapie bol pozorovaný trend vyššieho počtu MJ u RS pacientok, v množstve CA sa pacientky nelíšili. Vplyv CHT na množstvo CA a MJ sme neobjavili. Pri všetkých biomarkeroch sme pozorovali individuálnu variabilitu medzi pacientkami, ktorá vylučuje individuálne využitie týchto metód pri hodnotení RS, no ich kombinácia by mohla byť perspektívnym prístupom v budúcnosti.

Táto práca bola podporená projektmi VEGA 2/0147/17, TRANSMED 2, ITMS 26240120030, IAEA č. 24714.

Klinická relevancia CTC v nádoroch prsníka

Fridrichová I.¹, Kalinková L.¹,
Čierniková S.¹

¹Ústav experimentálnej onkológie,
Biomedicínske centrum SAV, v.v.i.,
Bratislava

Metastatické nádory prsníka patria medzi ochorenia s problematickou

liečbou a vysokou mortalitou, preto je potrebná včasná identifikácia charakteristík pre metastázovanie a rekurencie ochorenia. Nádejným kandidátom pre biomarkery na rozpoznanie metastatického potenciálu sú cirkulujúce nádorové bunky (CTC), ktoré tvoria heterogénne subpopulácie s rôznou morfológiou, odlišnými genetickými a epigenetickými zmenami a variabilnými profilmi génovej expresie. Experimentálne verifikovaná úloha epiteliálno-mezenchymálneho prechodu v metastázovaní nebola v nádoroch u ľudí jednoznačne popísaná, avšak vlastnosti kmeňových buniek u CTC významne prispievajú k zvýšenému metastatickému potenciálu. Jednotlivé CTC v krvnom riečisku sú chránené interakciou s T lymfocytmi a NK bunkami, zatiaľ čo interakcie CTC klastrov s trombocytmi, leukocytmi, neutrofilmi, nádorovo-asociovanými makrofágmi a fibroblastmi zvyšujú ich tumorigénne správanie. Na identifikáciu CTC/CTC klastrov vo vzorkách krvi boli vyvinuté mnohé technologické postupy založené na biologických alebo fyzikálnych vlastnostiach alebo priamom zobrazovaní. V skorých nádoroch prsníka bola zistená asociácia zvýšeného počtu CTC s včasnou detekciou rekurencie a efektivitou adjuvantnej chemo- a rádioterapie. V metastázujúcich nádoroch indikuje zvýšený počet CTC/CTC klastrov zhoršené prežitie bez progresie a celkové prežitie, ako aj vyššie riziko progresie ochorenia. Perzistujúce CTC/CTC klastre boli pozorované u pacientok s horšou odpoveďou na liečbu a s triple-negatívnym alebo HER2+ ná-

dorom. Napriek pokrokom vo výskume CTC je pre rutinnú diagnostiku a terapeutické stratégie potrebné zlepšiť citlivosť detekcie CTC a sústrediť sa na skúmanie molekulových vlastností, predovšetkým na úlohu zriedkavejších, ale viac tumorigénnych CTC klastrov.

Práca bola podporená agentúrou VEGA, čísla projektov 2/0036/19 a 2/0069/22.

Modulácia epigenómu v liečbe karcinómu prsníka

Buociková V., Matúšková M., Gábelová A., Miklíková S., Cihová, M., Tyčiaková S., Smolková B.

Ústav experimentálnej onkológie, Biomedicínske centrum SAV v. v. i., Bratislava

Epigenetická deregulácia génovej expresie preukázateľne prispieva k progresii onkologických ochorení a rozvoju rezistencie nádorových buniek voči štandardným liečebným postupom. Existuje čoraz viac dôkazov, že modulácia epigenómu v synergii s inými terapeutickými prístupmi môže zohrávať dôležitú úlohu v liečbe rezistentných typov solidných nádorov vrátane karcinómu prsníka a môže tak potenciálne zvýšiť účinnosť terapie aj u pacientov so zlou prognózou.

V rámci našej štúdie sme skúmali schopnosť decitabínu (DAC), inhibítora DNA metyltransferáz (DNMTs), zvýšiť

citlivosť nádorových buniek karcinómu prsníka na antracyklínové antibiotikum doxorubicín (DOX) a jeho lipozomálnu formuláciu pegylovaný lipozomálny doxorubicíniumchlorid (CX), ktorá sa v klinickej praxi využíva na liečbu metastatického karcinómu prsníka. Synergický účinok kombinovanej liečby *in vitro* sme sledovali na bunkovej línii JIMT-1, ktorá predstavuje trastuzumab-rezistentný HER2-pozitívny subtyp karcinómu prsníka. Schopnosť DAC senzibilizovať bunky JIMT-1 na liečbu DOX a CX sme študovali aj *in vivo* na imunodeficientnom myšacom modeli. Štvortýždňové sekvenčné podávanie DAC + DOX významne znížilo rast nádorov, expresiu DNMT1 a globálnu metyláciu DNA v tkanivách xenoinplantátov. Účinnosť kombinovanej terapie bola porovnateľná s účinkom monoterapie CX.

Naše výsledky demonštrujú potenciál epigenetických liečiv modulovať citlivosť rezistentných nádorových buniek karcinómu prsníka na iné typy protinádorovej liečby. Pre potvrdenie tejto hypotézy sú však potrebné ďalšie štúdie využívajúce epigenetické liečivá novej generácie v kombinácii s inovatívnymi nanonosičmi umožňujúcimi aktívny transport kombinácie liečiv.

Táto práca bola finančne podporená 7RP platformy ERA-NET, program EuroNanoMed II, projekt INNOCENT; APVV-16-0178; VEGA 2/0138/20.

Karcinóm prsníka II

Súčasný pohľad na adjuvantnú liečbu HER2- karcinómu prsníka s vysokým rizikom relapsu

Bystrický B.

Onkologická klinika FN Trenčín, Trenčín

Hormón-receptor pozitívny, HER2 negatívny karcinóm prsníka predstavuje väčšinu našich novodiagnostikovaných, operabilných pacientok s karcinómom prsníka. Asi polovica týchto pacientok spadá do tzv. „luminal A“ profilu, t. j. vysoká expresia ER/PR a nízky proliferatívny index Ki-67. Ostatné pacientky sú v „luminal B“ skupine (vysoký Ki67), alebo, minoritne, podľa genetického profilu HER2-enriched (aj keď imunohistochemicky sú HER2 negatívne), basal-like a normal-like. Prežívanie bez relapsu (DFS) pacientok s vysokým rizikom relapsu, aj pri N0, je znížené v 5 rokoch na 85 % (oproti 95 % pri luminal A, bez uzlín – N0). Okrem luminal B profilu a N+ ochorenia ďalšie rizikové faktory sú vysoký grade, slabá expresia ER/PR, vysoké skóre podľa genomických testov (napr. OncotypeDx), premenopauzálny vek. U týchto pacientok, okrem adjuvantnej chemoterapie, sa používa aj predĺžené podávanie hormonálnej liečby, ovariálna supresia, podávanie bisfosfonátov. Novinky predstavuje personalizovaná liečba PARPi a CDK4/6i. Olaparib zatiaľ ako jediný PARPi má EMA schválenie na 1-ročnú liečbu po operácii, (neo)adjuvantnej chemoterapii, rádioterapii pri štádiu II a III s gBRCA mutáciou. V registračnej štúdii OlympiA preuká-

zal signifikantné predĺženie iDFS s HR 0,58. Nedávno EMA schválila zatiaľ jeden CDK4/6i abemaciclib ako 2-ročnú liečbu rizikových pacientok spolu s hormonálnou liečbou na základe štúdie monarchE. V tejto štúdii liečba abemaciclibom zlepšila DFS (HR 0,68). Imunoterapia sólo pri ER+/HER2- podtype nefunguje. Prebiehajú štúdie v kombinácii s PARPi alebo chemoterapiou, avšak zatiaľ iba v neoadjuvancii.

Liečba HER2+ karcinómu prsníka v neskorších líniiach

Barila R.

Svet zdravia, a. s., Nemocnica Michalovce

HER2+ karcinóm prsníka je agresívne nádorové ochorenie, ktoré predstavuje asi 20 – 25 % všetkých prípadov. Metastatický nádor je už nevyliciteľný, avšak v súčasnosti máme relatívne účinné možnosti jeho terapie. Dnes už rozoznávame HER2+ high (IHC 3+, resp. IHC 2+ FISH pozitívny) a HER2+ low (IHC 1+, 2+ FISH negatívny). Témou prednášky je HER2+ high metastatický karcinóm prsníka a možnosti liečebného prístupu v neskorších líniiach. Súčasný liečebný štandard predstavuje kombináciu taxánov a doublet trastuzumab/pertuzumab na podklade štúdie CLEOPATRA, s preukázaným zlepšením celkového prežívania až o 17 mesiacov oproti rovnakej liečbe bez pertuzumabu. V druhej línii donedávna štandard v liečbe bol trastuzumab emtansín, ktorý sa skúšal opro-

ti kombinácii kapecitabín a lapatinib, resp. voľbe lekára v štúdiu EMILIA, resp. TH3RESA s predĺžením prežívania asi o pol roka. V súčasnosti však vývoj v tejto oblasti významne napreduje a dnes máme v liečbe k dispozícii viacero nových preparátov a algoritmus liečby sa mení. Trastuzumab deruxtecan je nový konjugát, efektívny v liečbe tak pri HER2+ high, ako aj pri HER2+ low pokročilom ochorení. V štúdiu DESTINY-Breast 01 boli liečené týmito preparátom pacientky, predtým predliečené trastuzumab emtansínom (T-DM1), ktoré mali relaps alebo T-DM1 netolerovali. Zistil sa medián PFS 16,4 mesiaca. V štúdiu DESTINY-Breast 03 bol trastuzumab deruxtecan porovnávaný práve oproti T-DM1 a medián PFS bol 25,1 vs 7,2 mesiaca. Efektivita bola významne lepšia aj pri mozgových metastázach. Nový TKI tucatinib v kombinácii s trastuzumabom a kapecitabínom významne zlepšil výsledky PFS aj OS u pacientok predtým predliečených trastuzumabom, pertuzumabom a T-DM1 a zvlášť sa ukázal ako efektívny opäť aj u pacientok s prítomnosťou mozgových metastáz v klinickej štúdiu fázy III HER2CLIMB. Ďalší TKI inhibitor neratinib opäť v kombinácii s kapecitabínom (bez trastuzumabu) zlepšil výsledky PFS aj OS u pacientok predliečených aspoň dvoma líniami anti-HER2 liečby oproti kombinácii staršieho lapatinibu s kapecitabínom a zlepšenie sa taktiež potvrdilo aj u pacientok s prítomnosťou mozgových MTS v klinickej štúdiu fázy III NALA. Margetuximab má rovnakú afinitu k HER2 ako trastuzumab s podobnou

schopnosťou narušiť signálnu dráhu, avšak vďaka špecifickým vlastnostiam margetuximab ovplyvňuje afinitu Fc receptora. Pacientky liečené v klinickej štúdiu fázy III SOPHIA mali za sebou dve alebo viac anti-HER2 liečob a aspoň 1 – 3 línie pre metastatickú chorobu. Chemoterapia bola podľa výberu investigátora eribulín, kapecitabín, vinorelbín a gemcitabín. Experimentálna skupina s margetuximabom preukázala zlepšenie v parametri PFS oproti liečbe obsahujúcej trastuzumab. Ďalším novým konjugátom, ktorý bol skúšaný v tejto skupine pacientok, bol trastuzuamb duocarmazín. Táto HER2 protilátka má rovnakú sekvenciu aminokyselín ako trastuzumab. Aktívny toxín (DUBA) alkyluje DNA a likviduje deliace sa aj nedeliace sa bunky a uplatňuje sa tzv. bystander efekt. V štúdiu fázy III TULIP boli zaradené pacientky, ktoré predtým mali aspoň dve línie anti-HER2 liečby, resp. T-DM1 pre metastatické ochorenie. Výsledky v parametri PFS boli významne lepšie v skupine s experimentálnym preparátom oproti liečbe podľa výberu investigátora (trastuzumab/kapecitabín, lapatinib/kapecitabín, trastuzumab/vinorelbín a trastuzumab/eribulín). Klinická štúdia SAFE-HEaRt sledovala kardiálnu bezpečnosť anti-HER2 liečby u žien so zníženou LVEF %, prítomnosťou rizikových faktorov a užívajúcich kardioprotektívnu liečbu ako beta-blokátory, resp. ACE-inhibítory a poukázala na potrebu úzkej spolupráce medzi kardiológmi a onkológmi. Intersticiálna choroba pľúc (ILD) môže byť závažnou toxicitou anti-HER2 protinádorovej liečby (trastu-

zumab deruxtecan) a musí sa jej venovať počas liečby náležitá pozornosť zo strany onkológa. Včasná diagnostika a intervencia sú dôležité na odvrátenie závažných následkov. V závere sa zmieňuje súčasný algoritmus liečby pokročilého HER2+ karcinómu prsníka v neskorších líniiach vo svetle nových poznatkov.

Neoadjuvantná liečba TNBC na Slovensku a vo svete

Višňovská M.

Východoslovenský onkologický ústav, a. s., Košice

Trojito negatívny karcinóm prsníka (TNBC) je agresívne ochorenie so zlou prognózou, s tendenciou k skorým recidívam, viscerálnym metastázam

a zhoršenému celkovému prežívaniu. Aj napriek poznatkom o molekulárnej heterogenite TNBC nie je známa účinná cielená liečba. Štandardom liečby pre včasné štádium ostáva liečba na báze antracyklínov a taxánov, ale optimálne režimy chemoterapie sú predmetom diskusií. Pridanie karboplatiny k antracyklínovým a taxánovým režimom zvyšuje kompletnú patologickú remisiu (pCR), ale za cenu zvýšenej toxicity. Prezentácia je zameraná na prehľad o výsledkoch účinnosti ďalších látok v neoadjuvantnej liečbe TNBC s cieľom dosiahnutia pCR vrátane platiny, imunoterapie, inhibítorov PARP, mTOR inhibítorov a stručne aj na biomarkerom predikujúcim dosiahnutie pCR.

Karcinóm prsníka v gravidite a gravidita pri karcinóme prsníka

Fertility preservation in young women with early-stage breast cancer

Lambertini M.

IRCCS Ospedale Policlinico San Martino, University of Genova

Fertility and pregnancy-related issues are considered one of the top three priorities for young women with breast cancer. Approximately one half of patients have fertility and pregnancy-related concerns at the time of diagnosis and decision making about oncological treatment. Loss of ovarian function may have a major negative impact on patients' quality of life being associated with impaired physical functioning, mental health, anxiety and depression as well as behavioural issues such as weight gain and sexual dysfunction. Despite the existence of guidelines for fertility preservation (FP) and pregnancy after breast cancer, physician's knowledge and compliance is low. Each patient receiving systemic treatment should be considered as being at potential risk of developing treatment-related gonadotoxicity. Therefore, all patients of reproductive age should receive complete oncofertility counselling as early as possible in the treatment planning process, irrespective of the type and stage of disease. Gonadotoxicity is highly dependent on the age of the patient and type/dose

of chemotherapy being administered. Currently, the first option of FP to be offered is embryo/oocyte cryopreservation. Cryopreservation of ovarian tissue is also efficient and safe whenever oocyte/embryo cryopreservation cannot be offered; however, some caution is needed in patients with hereditary syndromes associated with increased risk of ovarian cancer (e.g. BRCA carriers). Ovarian suppression with GnRHa during chemotherapy is effective in reducing the risk of chemotherapy-induced premature ovarian insufficiency, but the pregnancy rates are low and it should not be considered an alternative to cryopreservation options in patients interested in FP. Therefore, this method should be offered as an additional option in the attempt of FP after cryopreservation and also to patients who desire to preserve ovarian function after chemotherapy irrespective to FP desire. Subsequent pregnancy after completion of anticancer treatment is safe in breast cancer survivors, including among those with ER+ tumours and in BRCA carriers. The safety of temporary interrupting endocrine therapy for having a pregnancy before completion of standard 5 years is currently evaluated in an IBCSG&BIG clinical trial POSITIVE that is expected to report the preliminary safety results at the end of 2022.

Možnosti zachovania fertility u onkologických pacientok z pohľadu gynekológa

Harbulák P.

GYN-FIV, a. s., Bratislava,
Centrum pre gynekológiu, urológiu
a asistovanú reprodukciu

V súčasnosti ženy často odsúvajú plány otehotnieť až do vyššieho veku z kariérnych alebo spoločenských dôvodov. V dôsledku tohto trendu narastá populácia žien s karcinómom pred ukončením reprodukcie. Včasná diagnostika a možnosti liečby zvyšujú percento prežitia pacientok s karcinómom. Protinádorová liečba, aj keď je zameraná na zlepšovanie kvality života a redukciu jej dlhodobých následkov, negatívne ovplyvňuje reprodukčné funkcie ženy. Chemoterapia indukuje znižovanie ovariálnej rezervy a posúva „ovariálny vek“ takmer o 10 rokov.

Je veľmi dôležité, aby sa k ženám s onkologickým ochorením, ktoré v budúcnosti plánujú rodinu, dostali aktuálne a presné informácie o možnostiach zachovania plodnosti, ktoré môžu ovplyvniť celý ich život.

Ak nie je možná stimulácia ovárií, prichádza do úvahy kryoprezervácia tkaniva ovárií a neskôr ortotopická autotransplantácia alebo aspirácia antrálnych folikulov s in-vitro maturáciou. Stimulácia ovárií a kryokonzervácia oocytov predstavujú vďaka vitifikácii metódu s najvyššou pravdepodobnosťou úspechu pre zachovanie ženskej fertility. Odkrýva nové možnosti na materstvo v neskoršom období. Len 10 % využije

túto možnosť. Muži už dlhý čas využívajú kryokonzerváciu spermií z medicínskych indikácií (napr. práca v toxickom prostredí, plánovaná chemoterapia). Mrazenie oocytov zrovnoprávňuje ženy s mužmi a poskytuje im rovnakú šancu na založenie vlastnej rodiny. Refundácia nákladov na zmrazenie oocytov si vyžaduje odbornú aj spoločenskú diskusiu.

Základom úspechu v snahe urobiť viac pre našich pacientov je aktívna spolupráca a vytvorenie spoločného konsenzu v manažmente liečby medzi onkológmi, chirurgickými odborníkmi, centrami asistovanej reprodukcie a docieľiť úhradu liečby zdravotnými poisťovňami.

Pribúda počet podporných hlasov na zmenu odborného aj laického pohľadu z „onkologického pacienta“ na mladú bytosť, ktorá po prekonaní ťažkého ochorenia dostane reálnu šancu na plnohodnotný život a vlastnú rodinu.

Karcinóm prsníka u tehotných/ dojčiacich mladých žien a postavenie vyšetrovacích modalít v diagnostickom algoritme

Bôžik M.

Rádiologické oddelenie, Fakultná nemocnica Trenčín

Fyziologické zmeny, ktoré sa vyskytujú v prsníku počas tehotenstva, vedú k zväčšeniu objemu prsníka a s tým súvisiace hmatateľné ložiskovité/nodulárne zmeny, ktoré významne sťažujú klinické a rádiologické vyšetrenie prsníkov.

Autor sa snaží vo svojej prezentácii upozorniť na správne zvolenie metódy pre zobrazovanie prsníkov u premeno-

pauzálnych, tehotných a dojčiacich žien do jedného roka po pôrode.

Ultrasonografia je prvou líniou zobrazovacej metódy pri hmatnej ložiskovej lézii v prsníku u tehotnej alebo dojčiacej ženy. Prvoradou úlohou je odlíšiť solídnu, suspektnú léziu od cystickej kolekcie naplnenej serózne, prípadne mliečne sfarbeným obsahom. Na jednoduché diferencovanie lézií môžeme využiť možnosť PAB – punkčnej aspiračnej biopsie.

Dôležité je podrobne vyšetriť oba prsníky a axily na poznanie lokálneho stagingu suspektnéj ložiskovej lézie. Pri podozrení na malignitu počas tehotenstva, resp. dojčenia je nutné pristúpiť k odberu vzoriek zo suspektnéj lézie pomocou CCB – core cut biopsie.

Ak histologické vyšetrenie potvrdí malígnu léziu prsníka, pristupujeme u pacientky k mamografickému vyšetreniu prsníka v dvoch projekciách najmä preto, aby sme potvrdili alebo vylúčili prítomnosť patologicky usporiadaných mikrokalcifikátov spolu s inými suspektnými zmenami v zmysle poruchy architektiky, prípadne viacerých suspektných fokusov z hľadiska multifokality, prípadne multicentricity procesu. K tomu sa využíva aj vyšetrenie ženy pomocou magnetickej rezonancie.

Mnohé štúdie potvrdzujú vzťah medzi vysokou hustotou prsnej žľazy a zníženou senzitivitou jednotlivých vyšetrovacích modalít. Niekedy aj v prípade sonografického vyšetrenia sa denzná žľaza zobrazuje ako nehomogénne, difúzne neprehľadné

tkanivo s oblasťami rôznych denzít a premenlivej prehľadnosti jednotlivých anatomických štruktúr.

Menštruačný cyklus spôsobuje taktiež zmeny v parenchýme prsníka pri sýtení sa kontrastnou látkou počas MRI vyšetrenia v zmysle falošne pozitívnych zmien a maskovania malígneho procesu v prsnej žľaze. Kombinácia mamografie a ultrasonografie všeobecne zvyšuje u symptomatických žien v mladom veku senzitivitu s miernym poklesom špecificity.

Princípy liečby karcinómu prsníka počas tehotenstva

Mriňáková B.

Interná onkologická klinika, OÚSA, Bratislava

Za tzv. gestačný karcinóm prsníka sa považuje karcinóm prsníka diagnostikovaný počas tehotenstva a do jedného roka po pôrode. Výskyt je zriedkavý (u jednej z 3 000 tehotných žien), na druhej strane vo vekovej skupine 25- až 29-ročných žien najmenej 20 % prípadov karcinómu prsníka súvisí s tehotenstvom, pozorujeme stúpajúci trend. Až v 60 % prípadov sa diagnóza stanoví oneskorene, častejšie je postihnutie lymfatických uzlín. Vyššie zastúpenie má BRCA pozitivita a negativita hormonálnych receptorov, pozoruje sa aberantná expresia onkogénov. Prerušenie tehotenstva nemá vplyv na prognózu pacientky a nemá sa za týmto účelom odporúčať. Ako kľúčový sa ukazuje skorý začiatok liečby počas tehotenstva.

Chirurgická liečba je dominantnou liečebnou možnosťou, bezpečnou vo

všetkých troch trimestroch, preferuje sa posun po 12. t.t. Rozsah operácie je daný veľkosťou tumoru, prsníka, fázou tehotenstva a následnou plánovanou liečbou. V indikovaných prípadoch sú možné aj prsník zachovné výkony a biopsia sentinelových uzlín značených rádionuklidom. Rádioterapia je v tehotenstve všeobecne kontraindikovaná. Indikácie systémovej liečby sú rovnaké ako v prípade netehotných pacientok. Chemoterapia je v prvom trimestri kontraindikovaná pre riziko teratogenity počas organogenézy. Po prvom trimestri sa považuje za bezpečnú. Možné je podanie antracyklínov, aj taxánov (preferenčne týždňový paklitaxel) v štandardnom dávkovaní neo/adjuvantných režimov.

Ďalšie bezpečné cytostatiká sú 5-fluorouracil, vinorelbín a platina. Naopak, prísne kontraindikované je podanie metotrexátu. Hormonálna a biologická liečba sa počas tehotenstva nepodávajú, rovnako nie je indikovaná ani imunoterapia. Podľa možnosti sa ukončenie tehotnosti plánuje až v termíne pôrodu. Ukazuje sa, že novorodenecká morbidita súvisí viac s predčasnou než s podaním liečby, preto by sa pôrod nemal vyvolávať skôr ako v 37. t.t. U inak zdravých detí nie sú potrebné špeciálne popôrodné vyšetrenia ani sledovanie. Vzhľadom na špecifiká liečby a monitorovanie je dôležitý multidisciplinárny manažment, ideálne v centre so skúsenosťami s liečbou pacientok v gravidite.

Multidisciplinárny prístup v manažmente pacienta s včasným HER2+ karcinómom prsníka

Terapia pacienta s včasným HER2+ karcinómom prsníka so zameraním na diagnostiku, sekvenciu liečby a aktuálne guidelines

Vertáková Krakovská B.

Onkologický ústav sv. Alžbety,
Bratislava

Neoadjuvantná alebo predoperačná liečba (pri HER2 pozitívnom ochorení preferenčne chemoterapia a biologická liečba - NACHT) je indikovaná u pacientok s nádormi prsníka ako primárna liečebná modalita v špecifických situáciách. Indikácie a dôvody pre voľbu neoadjuvantnej liečby sú pomerne presne definované. Benefit v redukcii rizika vzdialeného relapsu prináša NACHT u pacientov s vyšším rizikom vzdialenej diseminácie (najmä HER2 pozitívne a triple negatívne nádory). Umožňuje tzv. „down-staging“ ochorenia v prsníku a axile, čím umožňuje vykonanie menej rozsiahleho chirurgického zákroku na prsníku/axile, a tým zníženie rizika poOP komplikácií (prsník-záchovný výkon vs mastektómia). V neposlednom rade je pre pacientku dôležitý kozmetický efekt, ako aj zníženie pooperačných komplikácií pri limitovanom výkone v axile (napr. lymfedém). Pre onkológa je vítané sledovanie a vyhodnocovanie odpovede na prebiehajúcu liečbu. Je možné in-

dividualizovať liečebné rozhodnutia a vybrať vhodné liečebné možnosti s ohľadom na efekt liečby. Po ukončení NACHT nasleduje vyhodnotenie odpovede nádoru na podanie systémovej liečby a rozhodnutie o adjuvantnej liečbe (odporúčenie „adjuvantnej liečby šitej na mieru“). Prítomnosť a rozsah reziduálnej invazívnej choroby po NACT je silným prognostickým faktorom pre rekurenciu (najmä o TNBC a HER2+).

Podľa medzinárodných odporúčaní je NACHT (pri HER2 pozit. tumoroch s antiHER2 blokádou) štandardom liečby pri tumoroch väčších ako T2 (od štádia cT2cN0), s následným dokončením adjuvantnej liečby (antiHER2 do jedného roka). U pacientok s dosiahnutím patologickej kompletnej remisie (pCR), ktoré mali pozitívne LU (N+) a/alebo boli HR negatívne, je odporúčená duálna blokáda (pertuzumab + trastuzumab). V prípade dosiahnutia pCR, alebo ak mali iniciálne N0, je odporúčené pokračovanie trastuzumabom do jedného roka. Ak pacientka nedosiahne pCR (non-pCR), je odporúčené adjuvantné podanie trastuzumab-emtanzínu (T-DM1; 14 cyklov).

Multidisciplinárna spolupráca je nevyhnutná pre správny manažment pacientok s lokálne pokročilým ochorením.

Chirurgický manažment axily u pacientok s HER2+ karcinómom po neoadjuvantnej terapii

Dyttert D.¹, Chvalný P.¹, Sabol M.¹, Rekeň V.¹, Donát R.¹, Nemergut Š.¹, Vertáková Krakovská B.², Kajo K.³, Durdík Š.¹

¹Klinika onkologickej chirurgie LF UK a OÚSA, Bratislava

²Interná onkologická klinika VŠZaSP a OÚSA, Bratislava

³Oddelenie patológie OÚSA, Bratislava

Deeskalácia chirurgickej liečby pacientok s karcinómom prsníka je dlhodobý trend. Neoadjuvantná liečba rozširuje možnosti a spektrum pacientok, u ktorých je možné realizovať menej rozsiahle operačné výkony tak na prsníku, ako aj v axile pri zachovaní onkologickej radikality, ale s podstatne lepšou kvalitou života po operácii. Nevyhnutným predpokladom je však dodržanie aktuálnych indikačných kritérií. Indikácie chirurgickej liečby prechádzajú vývojom spolu s možnosťami systémovej terapie a prinášajú nové výzvy pre chirurgický manažment pacientok po systémovej terapii. Biopsia sentinelovej uzliny (SLNB) je široko akceptovanou metódou u pacientok s primárnou chirurgickou liečbou a klinicky negatívnymi uzlinami. U pacientok po neoadjuvantnej systémovej terapii však existuje v klinickej praxi veľká variabilita, a to tak u iniciálne N+ pacientok, ako aj u pacientok s NO statusom. Obava v odbornej verejnosti panuje najmä z rizika falošnej negativity SLNB, ktorá je vyššia ako pri primárnej chirurgickej liečbe, a tým ponechania

reziduálnej choroby v axile. S cieľom zníženia falošnej negativity sa preto aktuálne používajú rôzne techniky značenia predoperačne postihnutých uzlín a zavádza sa koncept TAD – cielej axilárnej disekcie. V prednáške sa venujeme aktuálnym možnostiam manažmentu axily, novým postupom v lokalizácii a excízii sentinelových aj non-sentinelových uzlín a prezentujeme náš súbor pacientok so zameraním sa na HER2+ pacientky, ktoré majú pri aktuálnych možnostiach systémovej liečby výborné výsledky v pCR primárneho tumoru aj v konverzii N+ na NO. Intenzívna multiodborová spolupráca umožňuje redukovat' chirurgickú liečbu na nevyhnutné minimum pri zodpovednej lokálnej kontrole ochorenia s cieľom zníženia pooperačných komplikácií a zlepšenia kvality života.

Reziduálne ochorenie ako dôležitý rozhodovací bod v manažmente pacienta s včasným HER2+ karcinómom prsníka

Malejčíková M.

Národný onkologický ústav, Bratislava

Pacientky s včasným HER2 pozitívnym karcinómom prsníka sú liečené neoadjuvantnou chemoterapiou v kombinácii s anti-HER2 liečbou, ak je veľkosť nádoru nad 2 cm. Cieľom takeho prístupu nie je dosiahnutie operability, ako to bolo v minulosti, ale dosiahnutie patologickej kompletnej remisie. Patologická kompletná remisia je definovaná ako úplné vymiznutie invazívneho karcinómu v prsníku a axile. Pacientky, u ktorých



TECENTRIQ JE ANTI PD-L1 MONOKLONÁLNA PROTILÁTKA, URČENÁ NA LIEČBU V INDIKÁCIÁCH:

- metastatický nemalobunkový karcinóm pľúc
- nemalobunkový karcinóm pľúc vo včasnom štádiu
- malobunkový karcinóm pľúc
- uroteliálny karcinóm
- trojnásobne negatívny karcinóm prsníka
- hepatocelulárny karcinóm



 **TECENTRIQ®**
atezolizumab

Skrátená informácia o lieku

Tecentriq 840 mg koncentrát na infúzny roztok Tecentriq 1 200 mg koncentrát na infúzny roztok

Zloženie

Jedna injekčná liekovka so 14 ml koncentrátu obsahuje 840 mg atezolizumabu.
Jedna injekčná liekovka s 20 ml koncentrátu obsahuje 1 200 mg atezolizumabu.

Charakteristika

Atezolizumab je upravená, humanizovaná monoklonálna protilátka podtypu IgG1 proti ligandu receptora programovanej bunkovej smrti-1 (PD-L1), ktorá má Fc oblasť upravenú technológiou génového inžinierstva, a ktorá je vytvorená technológiou rekombinantnej DNA v ovariálnych bunkách čínskeho škrečka.

Indikácie

Uroteliálny karcinóm

Tecentriq v monoterapii je indikovaný na liečbu dospelých pacientov s lokálne pokročilým alebo metastatickým uroteliálnym karcinómom (urothelial carcinoma, UC) po predchádzajúcej chemoterapii na báze platiny alebo na liečbu dospelých pacientov, u ktorých nie je vhodná liečba cisplatinou, a u ktorých je v nádore expresia PD-L1 $\geq 5\%$.

***Nemalobunkový karcinóm pľúc (non-small cell lung cancer, NSCLC) vo včasnom štádiu**

Tecentriq v monoterapii je indikovaný na adjuvantnú liečbu po kompletnej resekcii a chemoterapii na báze platiny dospelým pacientom s NSCLC s vysokým rizikom recidívy, u ktorých je v nádore

expresia PD-L1 $\geq 50\%$ nádorových buniek, a ktorí nemajú NSCLC s mutáciami EGFR alebo s pozitívnou ALK.

Metastatický NSCLC

Tecentriq v kombinácii s bevazicizumabom, paklitaxelom a karboplatinou je indikovaný na liečbu prvej línie dospelých pacientov s metastatickým neskvamóznym nemalobunkovým karcinómom pľúc (non-small cell lung cancer, NSCLC). U pacientov s NSCLC s mutáciami EGFR alebo s pozitívnou ALK je Tecentriq v kombinácii s bevazicizumabom, paklitaxelom a karboplatinou indikovaný len po zlyhaní všetkých vhodných možností cieľenej liečby. Tecentriq v kombinácii s nab-paklitaxelom a karboplatinou je indikovaný na liečbu prvej línie dospelých pacientov s metastatickým neskvamóznym NSCLC, ktorí nemajú NSCLC s mutáciami EGFR alebo s pozitívnou ALK. Tecentriq v monoterapii je indikovaný na liečbu prvej línie dospelých pacientov s metastatickým nemalobunkovým karcinómom pľúc, u ktorých je v nádore expresia PD-L1 $\geq 50\%$ nádorových buniek (tumour cells, TC) alebo $\geq 10\%$ nádor infiltrujúcich imunitných buniek (tumour infiltrating immune cells, IC) a ktorí nemajú NSCLC s mutáciami EGFR alebo s pozitívnou ALK. Tecentriq v monoterapii je indikovaný na liečbu dospelých pacientov s lokálne pokročilým alebo metastatickým NSCLC po predchádzajúcej chemoterapii. Pacienti s NSCLC s mutáciami EGFR alebo s pozitívnou ALK majú pred podávaním Tecentriqu dostávať aj cieľnú liečbu.

Malobunkový karcinóm pľúc

Tecentriq v kombinácii s karboplatinou a etopozidom je indikovaný na liečbu prvej línie dospelým pacientom s malobunkovým karcinómom pľúc v extenzívnom štádiu (extensive-stage small cell lung cancer, ES-SCLC).

Trojnásobne negatívny karcinóm prsníka

Tecentriq v kombinácii s nab-paklitaxelom je indikovaný na liečbu dospelých pacientov s neresekovateľným lokálne pokročilým alebo metastatickým trojnásobne negatívnym karcinómom prsníka

(triple-negative breast cancer, TNBC), u ktorých je v nádore expresia PD-L1 > 1%, a ktorí predtým nedostali chemoterapiu na metastatické ochorenie.

Hepatocelulárny karcinóm

Tecentriq v kombinácii s bevacizumabom je indikovaný na liečbu dospelých pacientov s pokročilým alebo neresekovateľným hepatocelulárnym karcinómom (hepatocellular carcinoma, HCC), ktorí predtým nedostali systémovú liečbu.

Dávkovanie a spôsob podávania

Podávanie Tecentriqu sa má začať a byť vedené lekárom so skúsenosťami s liečbou rakoviny.

Tecentriq v monoterapii

U pacientov, ktorí majú dostať prvú líniu liečby (1L) UC, u pacientov s NSCLC v časnom štádiu a u pacientov*, ktorí majú dostať 1L liečby metastatického NSCLC, je nutné validovaným testom potvrdiť expresiu PD-L1 v nádore.

Tecentriq v kombinovanej liečbe

U pacientov s predtým neličeným TNBC sa má zvoliť liečba na základe potvrdeného

a validovaného

vyšetrenia expresie PD-L1 v nádore.

*Dávkovanie

Keď sa Tecentriq podáva v kombinovanej liečbe, prečítajte si aj úplné preskripcioné informácie o liekoch podávaných v kombinácii.

*Tecentriq v monoterapii.

1L urolitálny karcinóm (UC); 1L nemalobunkový karcinóm pľúc (NSCLC). 840 mg každé 2 týždne alebo 1 200 mg každé 3 týždne alebo 1 680 mg každé 4 týždne. Dĺžka liečby až do progresie ochorenia alebo do vzniku nezhľadnuteľnej toxicity.

2L UC; 2L NSCLC - 840 mg každé 2 týždne alebo 1 200 mg každé 3 týždne alebo 1 680 mg každé 4 týždne. Až do straty klinického prínosu alebo do vzniku nezhľadnuteľnej toxicity.

***NSCLC v časnom štádiu:** 840 mg každé 2 týždne alebo 1 200 mg každé 3 týždne alebo 1 680 mg každé 4 týždne. Jeden rok, pokiaľ nedôjde k recidive ochorenia alebo k vzniku nepriateľnej toxicity. Liečba trvajúca dlhšie ako 1 rok nebola skúmaná.

Tecentriq v kombinovanej liečbe.

1L neskvámszy NSCLC s bevacizumabom, paklitaxelom a karboplatinou. Indukčná a udržiavacia fáza liečby: 840 mg každé 2 týždne alebo 1 200 mg každé 3 týždne alebo 1 680 mg každé 4 týždne.

Tecentriq sa má podať prvý, keď sa lieky podávajú v ten istý deň. Indukčná fáza liečby: bevacizumab, paklitaxel a potom karboplatina sa podávajú každé tri týždne. Udržiavacia fáza liečby (bez chemoterapie): bevacizumab každé 3 týždne. Indukčná fáza liečby: štyri alebo šesť cyklov. Udržiavacia fáza liečby: až do progresie ochorenia alebo do vzniku nezhľadnuteľnej toxicity. Pozorované boli atypické odpovede na liečbu (t. j. úvodná progresia ochorenia nasledovaná zmenšením nádoru), keď sa v liečbe Tecentriqom pokračovalo po progresii ochorenia. Liečba po progresii ochorenia je na zvaženie lekára.

1L neskvámszy NSCLC s nab-paklitaxelom a karboplatinou. Indukčná fáza liečby: 840 mg každé 2 týždne alebo 1 200 mg každé 3 týždne alebo 1 680 mg každé 4 týždne. Tecentriq sa má podať prvý, keď sa lieky podávajú v ten istý deň. Nab-paklitaxel a karboplatina sa podávajú v 1. deň; okrem toho sa nab-paklitaxel podáva na 8. a 15. deň každého cyklu. Udržiavacia fáza liečby: Tecentriq bez chemoterapie každé 2, 3 alebo 4 týždne. Indukčná fáza liečby: štyri alebo šesť cyklov.

Udržiavacia fáza liečby: až do progresie ochorenia alebo do vzniku nezhľadnuteľnej toxicity. Pozorované boli atypické odpovede na liečbu (t. j. úvodná progresia ochorenia nasledovaná zmenšením nádoru), keď sa v liečbe Tecentriqom pokračovalo po progresii ochorenia. Liečba po progresii ochorenia je na zvaženie lekára.

1L malobunkový karcinóm pľúc v extenzívnom štádiu (ES-SCLC) s karboplatinou a etopozidom. Indukčná fáza liečby: 840 mg každé 2 týždne alebo 1 200 mg každé 3 týždne alebo 1 680 mg každé 4 týždne. Tecentriq sa má podať prvý, keď sa lieky podávajú v ten istý deň. Karboplatina a potom etopozid sa podávajú v 1. deň; etopozid sa podáva aj na 2. a 3. deň každého cyklu. Udržiavacia fáza liečby: Tecentriq bez chemoterapie každé 2, 3 alebo 4 týždne. Indukčná fáza liečby: štyri cykly. Udržiavacia fáza liečby: až do progresie ochorenia alebo do vzniku nezhľadnuteľnej toxicity. Pozorované boli atypické odpovede na liečbu (t. j. úvodná progresia ochorenia nasledovaná zmenšením nádoru), keď sa v liečbe Tecentriqom pokračovalo po progresii ochorenia. Liečba po progresii ochorenia je na zvaženie lekára.

1L neresekovateľný lokálne pokročilý alebo metastatický trojnásobne negatívny karcinóm prsníka (TNBC) s nab-paklitaxelom. 840 mg každé 2 týždne alebo 1 200 mg každé 3 týždne alebo 1 680 mg každé 4 týždne. Tecentriq sa má podať pred nab-paklitaxelom, keď sa podávajú v ten istý deň. Nab-paklitaxel sa má podať v dávke 100 mg/m² v 1. 8. a 15. deň každého cyklu. Dĺžka liečby až do progresie ochorenia alebo do vzniku nezhľadnuteľnej toxicity.

Pokročilý alebo neresekovateľný hepatocelulárny karcinóm (HCC) s bevacizumabom.

840 mg každé 2 týždne alebo 1 200 mg každé 3 týždne alebo 1 680 mg každé 4 týždne. Tecentriq sa má podať pred bevacizumabom, keď sa podávajú v ten istý deň. Bevacizumab sa má podať v dávke 15 mg/kg telesnej hmotnosti (body weight, bw) každé 3 týždne. Dĺžka liečby až do straty klinického prínosu alebo do vzniku nezhľadnuteľnej toxicity.

Oneskorené alebo vychytené dávky

Ak sa vynesá plánovaná dávka Tecentriqu, tak sa podať čo najskôr ako je to možné. Schéma podávania sa má upraviť tak, aby sa medzi dávkami udržal vhodný interval. Znižovanie dávky Tecentriqu sa neodporúča.

Kontraindikácie

Prečítavosť na atezolizumab alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok.

Upozornenia

Aby sa zlepšila do(sledovateľnosť) biologického lieku, tak má zrozumiteľne zaznamenať názov a číslo šarže podávaného lieku do zdravotného záznamu pacienta. Väčšina imunitne podmiernených nežiadúcich reakcií, ktoré sa vyskytli počas liečby atezolizumabom pri prerušení liečby atezolizumabom a po začatí podávania kortikosteroidov alebo podpornej liečby, bola reverzibilná. Pozorovali sa imunitne podmiernené nežiaduce reakcie, ktoré sa týkali viac ako jedného orgánového systému. Imunitne podmiernené nežiaduce reakcie s atezolizumabom sa môžu vyskytnúť po poslednej dávke atezolizumabu.

Pri podrození na imunitne podmiernené nežiaduce reakcie sa má vykonať dôkladné zhodnotenie na potvrdenie ich etiologie alebo vylúčenie iných príčin. Podľa závažnosti nežiaducej reakcie sa má podávanie atezolizumabu prerušiť a má sa začať liečba kortikosteroidmi. Po zlepšení na +

1. stupeň sa má dávka kortikosteroidov postupne znižovať počas obdobia + 1 mesiac. Z dôvodu obmedzených údajov získaných z klinických štúdií u pacientov, ktorí imunitne podmiernené nežiaduce reakcie nemôžu byť kontrolované systematickým užívaním kortikosteroidov, sa má zväčšiť podávanie iných systémových imunosupresív. Liečba atezolizumabom sa má navrátať ukončiť pri akýchkoľvek rekurentných nežiaducich reakciách 3. stupňa a pri akýchkoľvek imunitne podmiernených nežiaducich reakciách 4. stupňa, s výnimkou endokrinopatií, ktoré sú kontrolované hormónálnou substitúciou liečbou.

V klinických štúdiách sa pozorovali prípady imunitne podmiernené pneumonitidy, vrátane smrteľných prípadov, prípady imunitne podmiernené hepatitidy, vrátane smrteľných prípadov, prípady imunitne podmiernené hnačky alebo kŕdľov, prípady imunitne podmiernené hypotyreózy, hypertyreózy, adrenálnej insuficencie, hypofyritidy a diabetes mellitus 1. typu, vrátane diabetetickej ketoacidózy, prípady imunitne podmiernené meningoencefalitidy, prípady imunitne podmiernených neuropatií - myastenický syndróm/myasténia gravis alebo Guillain-Barreho syndróm, ktoré môžu byť život ohrožujúce, prípady imunitne podmiernené pankreatitidy vrátane vzostupu amylázy a lipázy v sére, prípady imunitne podmiernené myokarditidy, prípady imunitne podmiernené nefritidy, prípady imunitne podmiernené myozitidy vrátane fatálnych prípadov, imunitne podmiernené závažné kožné nežiaduce reakcie vrátane prípadov Stevensohn-Johnsonovho syndrómu a toxikkej epidermálnej nekrolýzy, a taktiež, reakcie súvisiace s infúziou. *Vzhľadom na mechanizmus účinku atezolizumabu sa môžu vyskytnúť iné potenciálne imunitne podmiernené nežiaduce reakcie vrátane neinfekčnej cystitidy.

Opatriaia špecifické pre ochorenie

Lekári majú pred začiatkom liečby starostlivo zvažovať kombinované riziká štvorkombinácie atezolizumabu, bevacizumabu, paklitaxelu a karboplatiny. Neutropénia a periférne neuropatie vyskytujúce sa počas liečby atezolizumabom a nab-paklitaxelom môžu byť reverzibilné pri prerušení liečby nab-paklitaxelom. Lekári sa majú oboznámiť so súhrnom charakteristických vlastností nab-paklitaxelu (SPC) pre špecifické opatrenia a kontraindikácie tohto lieku. Nie je k dispozícii dostatočný počet údajov pre podskupinu pacientov, pre ktorých by nebola vhodná akákoľvek liečba chemoterapiou, preto by sa mal u týchto pacientov atezolizumab podávať s opatrnosťou a po starostlivom zvážení potenciálneho pomeru prínosu a rizika pre každého pacienta individuálne.

U pacientov s urolitálnym karcinómom, pre ktorých nie je vhodná liečba cisplatinou nie je k dispozícii dostatočný počet údajov pre podskupinu pacientov, pre ktorých by nebola vhodná akákoľvek liečba chemoterapiou, preto by sa mal u týchto pacientov atezolizumab podávať s opatrnosťou a po starostlivom zvážení potenciálneho pomeru prínosu a rizika pre každého pacienta individuálne.

Pacienti s NSCLC, ktorí mali zreteľnú nádorovú infiltráciu veľkých vnútorných ciev alebo zreteľnú kavitáciu v pľúcnych kŕčoch, potvrdené zobrazovacím vyšetrením, boli vylúčení z pilotnej klinickej štúdie IMpower150 po tom, ako sa zaznamenalo niekoľko prípadov fatálneho pľúcneho krvácania, ktoré je známym rizikovým faktorom súvisiacim s liečbou bevacizumabom. Pacienti liečení bevacizumabom majú zvýšené riziko krvácania a u pacientov s HCC, ktorí boli liečení atezolizumabom v kombinácii s bevacizumabom, boli hlásené prípady závažného gastrointestinálneho krvácania vrátane fatálnych prípadov. U pacientov s HCC sa má pred začiatkom liečby kombináciou atezolizumabu a bevacizumabu vykonať skríning a následná liečba varixov pažeráka v súlade so štandardnou klinickou praxou. Počas liečby atezolizumabom v kombinácii s bevacizumabom sa môže rozvinúť diabetický mellitus. Lekári majú sledovať hladiny glukózy v krvi pred začiatkom liečby atezolizumabom v kombinácii s bevacizumabom a pravidelne počas liečby podľa klinickej potreby.

Počas liečby atezolizumabom v monoterapii v 1L NSCLC majú lekári vziať do úvahy neskorší nástup účinku atezolizumabu predtým, ako ho v monoterapii začnú používať na liečbu prvej línie u pacientov s NSCLC.

Ženy vo fertilnom veku musia používať účinnú antikoncepciu počas liečby atezolizumabom a počas 5 mesiacov od poslednej dávky atezolizumabu. Nie sú k dispozícii údaje o použití atezolizumabu u gravidných žien, preto sa nemá používať počas gravidity, pokiaľ klinický stav pacientky nevyžaduje liečbu atezolizumabom.

Tecentriq má mierny vplyv na schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje.

Pacient obráziť Kartu pacienta a bude poučený, aby ju vždy nosil pri sebe.

Interakcie

Neuskutočnili sa žiadne farmakokinetické interakčné štúdie s atezolizumabom. Keďže sa atezolizumab z obehú eliminuje katabolizmom, neočakávajú sa pri súbežnom podávaní liekov metabolické interakcie. Je potrebné sa vyhnúť používaniu systémových kortikosteroidov alebo imunosupresív pred začatím liečby atezolizumabom, pretože majú potenciál zasahovať do farmakodynamiky aktivity a účinnosti atezolizumabu. Systémové kortikosteroidy alebo iné imunosupresíva sa však po začatí liečby atezolizumabom môžu použiť na liečbu imunitne podmiernených nežiaducich reakcií.

Nežiaduce účinky:

*Bezpečnosť atezolizumabu v monoterapii sa stanovila na základe zhrnateho súboru údajov od 4 349 pacientov s rôznymi typmi nádorov. Najčastejšími nežiaducimi reakciami (> 10 %) boli únava (30,1 %), znížená chuť do jedla (21,3 %), nauzea (20,0 %), vyrážka (19,3 %), pyrexia (19,0 %), kašeľ (18,6 %), hnačka (18,0 %), dyspnoe (17,2 %), artralgia (16,7 %), asténia (13,2 %), bolesť chrbta (12,8 %), vracanie (12,5 %), infekcia močového traktu (11,5 %) a bolesť hlavy (10,3 %). Bezpečnosť atezolizumabu podávaného v kombinácii s inými liekmi sa hodnotila u 4 535 pacientov s rôznymi typmi nádorov. Najčastejšími nežiaducimi reakciami (+ 20 %) boli anémia (36,8 %), neutropénia (36,6 %), nauzea (35,5 %), únava (33,1 %), alopecia (28,1 %), vyrážka (27,8 %), hnačka (27,6 %), trombocytopénia (27,1 %), záпча (25,8 %), znížená chuť do jedla (24,7 %) a periférna neuropatia (24,4 %).

Balenie:

Balenie 1 s injekčnou liekovkou. Výdaj lieku je viazaný na lekársky predpis. Podrobné informácie sú uvedené v Súhrne charakteristických vlastností lieku.

Držiteľ rozhodnutia o registrácii:

Roche Registration GmbH, Emil-Barell-Strasse 1, 79639 Grenzach-Wyhlen, Nemecko

Zastúpenie v SR:

Roche Slovensko, s.r.o., Pribinova 19, 811 09 Bratislava, tel: 02/5263 8201, fax:02/5263 5014,

www.roche.sk.

Dátum aktualizácie SPC: 25.7.2022, M-SK-00001277

*Všimnite si, prosím, zmeny v súhrne charakteristických vlastností lieku.

k nej nedôjde, majú horšiu prognózu a vyššie percento rekurencie. Dlhodobým štandardom bolo pokračovanie v liečbe trastuzumabom po operácii v celkovej dĺžke jeden rok od jeho prvej aplikácie. Štúdia fázy III KATHERINE zisťovala, či zmena anti-HER2 liečby po operácii u tejto prognosticky nepriaznivej skupiny pacientok má význam. Pacientky, ktoré po neoadjuvantnej liečbe nedosiahli patologickú kompletnú remisiu, boli randomizované do dvoch skupín. Jedna skupina dostávala trastuzumab emtanzín, druhá bola liečená trastuzumabom. Trastuzumab emtanzín je konjugovaná molekula trastuzumabu a cytostatika emtanzínu, mikrotubulárneho inhibítora. Po troch rokoch sledovania 88,3 %

pacientok, ktoré dostali trastuzumab emtanzín, nemalo recidívu invazívneho karcinómu v porovnaní so 77 % pacientok liečených samotným trastuzumabom. Vyššia toxicita bola zaznamenaná v skupine s trastuzumab emtanzínom, neobjavili sa však žiadne nové neočakávané nežiaduce reakcie v súvislosti so štúdiovou liečbou. Výsledky štúdie KATHERINE zmenili odporúčania liečby pacientok s včasným HER2 pozitívnym karcinómom, ktoré nedosiahli na neoadjuvantnej liečbe patologickú kompletnú remisiu.

Sympóziu bolo podporené finančným príspevkom spoločnosti Roche. Spoločnosť Roche žiadnym spôsobom nezasahovala do odborného obsahu podporeného sympózia.

Varia I

Prehľad epidemiologickej záťaže európskej populácie s karcinómom prsníka

Lutišanová A., Kállayová D.

Katedra verejného zdravotníctva,
Fakulta zdravotníctva a sociálnej
práce, Trnavská univerzita v Trnave

Úvod: Karcinóm prsníka je u žien najčastejšie nádorové ochorenie. Podľa predpokladov WHO celosvetovo narastie počet nových prípadov karcinómu prsníka do roku 2040 o 33,8 % a úmrtnosť o 51,5 %.

Metodika: Príspevok má charakter deskriptívnej štúdie opisujúcej epidemiologickú záťaž karcinómu prsníka pomocou vekovo-štandardizovaných indikátorov DALYs a mortality v krajinách východnej, strednej, západnej, severnej a južnej Európy v rokoch 1990 – 2019. Dáta boli získané z databázy Global Burden of Disease Compare.

Výsledky: Najvyššia zaznamenaná úmrtnosť žien je dlhodobo v Európe, hodnoty sa pohybujú medzi 32,2/100 000 v roku 1990 a 35,28/100 000 v roku 2019. DALYs má v európskom regióne klesajúci trend, vrchol zaznamenávame v roku 1995, 954,76/100 000. Od roku 2012 je najvyššia zaznamenaná úmrtnosť z krajín východnej Európy v Rumunsku. Na Slovensku je spomedzi krajín strednej Európy úmrtnosť najnižšia, avšak Slovensko má rastúci trend. Na Slovensku sa hodnoty DALYs pohybujú od 729,59/100 000 v roku 1990 po 882,43/100 000 v 2019. Klesajúci trend úmrtnosti zaznamenávame v Belgicku, Írsku, v Luxembursku

a v Spojenom kráľovstve. Rastúci trend a najvyššiu úmrtnosť zaznamenávame v Monaku, vrchol krivky evidujeme v roku 2012 86,28/100 000. Klesajúci trend úmrtnosti spomedzi krajín severnej Európy môžeme vidieť v Dánsku, Islande a Nórsku. Najvyššia úmrtnosť je evidovaná dlhodobo v Dánsku, v roku 1990 dosahovala hodnoty 63,57/100 000 a v roku 2019 47,74/100 000. Klesajúci trend úmrtnosti nemá ani jedna z krajín južnej Európy, stagnujúci trend majú krajiny ako Malta, Španielsko, Taliansko alebo Portugalsko. Krajiny s najvyššou úmrtnosťou spomedzi juhoeurópskych krajín sú Taliansko, Malta a Srbsko.

Záver: Zaznamenali sme najvyššiu úmrtnosť aj DALYs v Európskom regióne WHO. Najvyššia zaznamenaná hodnota indikátorov spomedzi všetkých krajín Európy takmer počas celého sledovaného obdobia v Monaku. Slovensko patrí medzi krajiny s nižšou úmrtnosťou aj DALYs, ako je priemer Európy, avšak evidujeme v ňom rastúci trend oboch indikátorov. Intervencie zamerané na zníženie zdravotnej záťaže by mali tvoriť prioritu zdravotnej politiky.

Nové entity vo WHO klasifikácii nádorov prsníka (2019)

Kajo K., Kajová Machálek K.,
Biró C., Michalcová E., Kišac A.,
Macková M., Šidlová H.

Ústav patológie OÚSA, s. r. o., Bratislava

V recentnej 5. edícii WHO klasifikácii tumorov prsníka (2019) boli medzi epitelové nádory uvedené dve nové

entity, a to karcinóm z vysokých buniek s obrátenou polaritou (tall cell carcinoma with reversed polarity – TCCRP) a mucinóny cystadenokarcinóm (MCAC). Obe tieto jednotky predstavujú zriedkavé, „triple negatívne“ typy karcinómov prsníka, ktoré sa prezentujú vysokými kolumnárnymi bunkami, pričom TCCRP je navyše charakterizovaný obrátenou jadrovou polaritou a asociáciou s mutáciami v géne IDH2 (p.Arg172) a MCAC je spojený s hojnou intracytoplazmatickou hlienotvorbou a vytváraním objemných cystických štruktúr, čím pripomína pankreatobiliárne alebo ovariálne mucinózne cystadenokarcinómy.

Autori vo svojej prezentácii podávajú vlastné pozorovania troch prípadov z registra Ústavu patológie OÚSA (dva prípady TCCRP a jeden prípad MCAC) s demonštráciou ich základných klinicko-patologických, histomorfologických, imunohistochemických a molekulovo-genetických charakteristík a relevantných biologických vlastností, ktoré sú rozhodujúce pre ich následný manažment.

Aj keď ide o veľmi raritné typy karcinómov prsníka so zatiaľ limitovanými poznatkami o ich biologickom správaní, väčšina doteraz zaznamenaných prípadov bola spojená s dobrou prognózou.

Genetické testovanie pacientov s karcinómom prsníka v ére personalizovanej medicíny: kam smerujeme?

Lohajová Behulová R.^{1,2},
Valenčíková R.¹, Dolešová L.¹

¹Oddelenie lekárskej genetiky, OÚSA, s. r. o., Bratislava

²Ústav genetiky a molekulovej medicíny V. Izakoviča, LF SZU, Bratislava

Genetickému testovaniu pacientov s karcinómom prsníka sa na Slovensku venujeme už 25 rokov. Výsledky genetickej analýzy umožňujú jednak stanoviť mieru rizika v rodinách s dedičnou záťažou, ale v súčasnosti sa do popredia čoraz viac dostáva testovanie biomarkerov v súvislosti s cieľnou personalizovanou terapiou. Na prediktívne testovanie spojené s liečbou sa využívajú prístupy od jednogénových analýz génov ako napr. BRCA1/2, PIK3CA až po komplexné multigénové testy zamerané na dôkaz konkrétnych mutácií, resp. kvantitatívne testy zamerané na stanovenie zmien génovej expresie. Rutinne využívané metódy masívneho paralelného sekvenovania sa využívajú na určenie genomického profilu nádoru, na základe ktorého je možné identifikovať práve podskupiny pacientov profitujúcich z podávanej systémovej terapie. Pochopenie molekulárnych mechanizmov u pacientov s karcinómom prsníka umožňuje prediktívne testovanie s cieľom nastavenia nových terapeutických možností. V našej prezentácii sa zameriame na súčasné možnosti testovania prediktívnych biomarkerov u pacientov s karcinómom prsníka, ako aj na možnosti využitia inovatívnych analýz epigenetického profilu nádoru alebo profilu na úrovni RNA.

Prognostické a prediktívne faktory pri karcinómoch prsníka z pohľadu patológa

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

Oddelenie patologickej anatómie,
Národný onkologický ústav,
Bratislava

Zhubné nádory prsníka sú najčastejšími malignitami u žien a sú štvrtou najčastejšou príčinou mortality celkovo u oboch pohlaví. Pre manažment pacientok s karcinómom prsníka je mimoriadne dôležitý histologický nález patológa, pretože neposkytuje len informácie o diagnóze a type nádoru, ale aj o viacerých prognostických a prediktívnych faktoroch. Prognostické faktory môžu byť definované ako merateľné premenné, ktoré korelujú s dĺžkou prežívania pacientok, nezávisle od terapie. Prediktívne faktory sú charakteristiky nádoru asociované s určitou liečebnou odpoveďou na špecifickú terapiu. Najdôležitejším prognostickým faktorom pri karcinóme prsníka je postihnutie axilárnych lymfatických uzlín, ktoré sa zvyčajne vyšetruje peroperačne biopsiou sentinelových lymfatických uzlín alebo axilárnou disekciou. Ďalšími dôležitými prognostickými faktormi sú veľkosť tumoru, lymfovaskulárna invázia, resekčné okraje či histologický grade tumoru. Niektoré faktory sú tak prognostické, ako aj prediktívne, napríklad status estrogénových a progesterónových receptorov (ER/PR) a HER2/neu status, ktoré sa vyšetrujú pomocou imunohistochemie.

Imunohistochemickými metódami sa vyšetruje aj proliferčný index Ki67, ktorý je negatívnym prognostickým faktorom. Imunohistochemická expresia PDL1 je používaná na predikciu odpovede na liečbu checkpoint inhibítormi. Pomocou RT-PCR sú testované PIK3CA mutácie na identifikáciu pacientok s pokročilým ER-pozitívnym karcinómom prsníka, ktoré sú vhodnými kandidátkami na liečbu PI3K inhibítormi. Určité histologické typy karcinómov prsníka sú všeobecne asociované s lepšou prognózou, napríklad tubulárny, mucinózny (koloidný) či papilárny karcinóm. V súčasnosti sú skúmané mnohé ďalšie veľmi sľubné faktory, ktoré môžu výrazne zlepšiť našu schopnosť zhodnotiť prognózu pacientok a odpoveď na liečbu.

Naše skúsenosti s pooperačnou rádioterapiou po neoadjuvantnej chemoterapii u pacientok s karcinómom prsníka

Masaryková A., Ščepanovič D.
Oddelenie radiačnej onkológie, NOÚ,
Bratislava

Cieľom aktuálnych štúdií, v ktorých sa používa neoadjuvantná chemoterapia pri operovateľnom karcinóme prsníka bolo, že včasná liečba subklinických mikrometastáz zlepši prežívanie pacientok v porovnaní s konvenčnou adjuvantnou terapiou. Hoci sa to nepreukázalo ako pravda, pri neoadjuvantnej chemoterapii sa pozorovalo významné zníženie nádorovej záťaže v prsníku a axilárnych uzlinách, čo viedlo k štúdiám skúmajúcim použitie neoadjuvantnej chemote-

rapie s cieľom vyhnúť sa mastektómii a znížiť používanie disekcie axilárnych lymfatických uzlín (v súčasnosti široko využívaná v klinickej praxi).

Cieľ: Cieľom našej práce je poukázať na súbor pacientok, ktoré podstúpili pooperačnú rádioterapiu po neoadjuvantnej chemoterapii a na rozhodovanie o veľkosti rádioterapeutického objemu podľa odpovede na neoadjuvantnú chemoterapiu a typ operácie.

Materiál a metódy: Rastúce používanie neoadjuvantnej chemoterapie u pacientok s operabilným karcinómom prsníka viedlo k „dilemám“ v liečbe pre radiačných onkológov, ktoré boli spôsobené nedostatkom dôkazov úrovne 1. Pred rokom 2021 sme zahŕňali do pooperačného rádioterapeutického objemu (po neoadjuvantnej chemoterapii) hrudnú stenu alebo celý prsník a všetky oblasti regionálnych lymfatických uzlín bez ohľadu na odpoveď na neoadjuvantnú chemoterapiu. Od roku 2021 sa rozhodujeme podľa odporúčania ESTRO (European Society for Radiotherapy and Oncology), ktoré sa týka indikácií pre pooperačnú rádioterapiu po neoadjuvantnej chemoterapii u pacientok s operabilným karcinómom prsníka.

Záver: V klinickej praxi sa indikácie na pooperačnú rádioterapiu u pacientok s karcinómom prsníka liečených neoadjuvantnou chemoterapiou zvyčajne stanovujú podľa klinického štádia pred chemoterapiou, odpoveďou na liečbu, podľa histologických a biologických charakteristík tumoru a typu vykonanej operácie.

Nové možnosti systémovej liečby dobre diferencovaného karcinómu štítnej žľazy

Sorkovská D.

Interná-onkologická klinika VŠZaSP a OÚSA, Bratislava

Karcinóm štítnej žľazy (DTC) je najčastejšia endokrinná malignita, ale v pokročilom štádiu ide o zriedkavé onkologické ochorenie. DTC má všeobecne priaznivú prognózu. Pri dobrom interdisciplinárnom manažmente dosahuje 90 % a viac pacientov trvalú remisiu ochorenia. Pri progresii ochorenia a výskyte vzdialených metastáz lokoregionálne terapie a liečba rádiojódom môžu byť kuratívne. V liečbe DTC, ktorý je refraktérny na rádiojód (RAI-R DTC), boli pre malú efektivitu chemoterapie (CHT) skúmané multikinázové inhibítory (MKI).

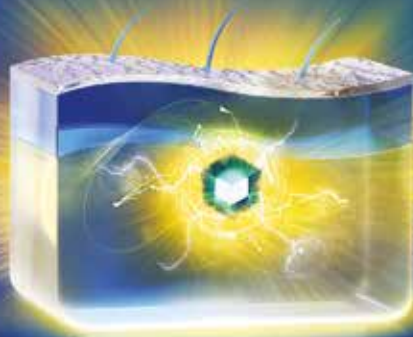
V randomizovaných štúdiách fázy III MKI sorafenib (DECISION) a lenvatinib (SELECT) dosiahli predĺženie prežívania bez progresie (PFS) oproti placebo. Novší MKI kabozantinib bol schválený EMA v roku 2022 na základe výsledkov randomizovanej štúdie fázy III COSMIC-311 u pacientov, ktorí spregredovali počas alebo po predchádzajúcej liečbe MKI (lenvatinib, sorafenib). Benefit kabozantinibu v predĺžení PFS oproti placebo pretrváva aj pri dlhšom sledovaní (medián 10,1 mesiaca) bez ohľadu na predchádzajúcu liečbu s lenvatinibom, sorafenibom alebo oboma MKI. V liečbe RAI-R DTC sa používajú aj iné MKI („off label“), ktorých efektivita nebola skúmaná v randomizovaných štúdiách; ide o malé súbory. U pacien-

tov nevhodných na liečbu MKI, ev. pri výskyte život ohrozujúcej „off target“ toxicity či v prípade progresie po viacerých líniiach MKI je možné použiť aj CHT, avšak liečebné odpovede sú pomerne nízke a ich trvanie krátke (v poslednom období kombinácia GEMOX).

V prednáške bude vysvetlená problematika indikovania systémovej liečby (pri signifikantnej alebo klinicky významnej progresii), jej výberu i ná-

sledných sekvencií s ohľadom na efektivitu, nežiaduce účinky a kvalitu života. Súčasný algoritmus liečby RAI-R DTC zahŕňa potrebu personalizovanej liečby na základe genetickej fenotypizácie nádoru, čo robíme už aj v OÚSA. Ukazuje sa, že genomické testovanie by malo byť povinné pri tejto diagnóze! Rovnako na dosiahnutie optimálnych výsledkov liečby RAI-R DTC je potrebná kvalitná multidisciplinárna spolupráca.

DLHODOBÁ LIEČEBNÁ ODPOVEĎ PRI KARCINÓME Z MERKELOVÝCH BUNIEK¹⁻³



**BAVENCIO® (AVELUMAB) JE PRVÁ A JEDINÁ SCHVÁLENÁ ANTI-PD-L1 IMUNOTERAPIA
PRE LIEČBU PACIENTOV S METASTATICKÝM KARCINÓMOM Z MERKELOVÝCH BUNIEK (MMCC)^{1,4,5}**

1. BAVENCIO®, SPC, Február 2022.

2. D'Angelo SP, Lebbé C, Mortier L, *et al.* First-line avelumab in a cohort of 116 patients with metastatic Merkel cell carcinoma (JAVELIN Merkel 200): primary and biomarker analyses of a phase II study. *J Immunother Cancer.* 2021;9(7):e002646.

3. D'Angelo SP, Bhatia S, Brohl AS, *et al.* Avelumab in patients with previously treated metastatic Merkel cell carcinoma (JAVELIN Merkel 200): updated overall survival data after >5 years of follow-up. *ESMO Open.* 2021;6(6):100290.

4. IMFINZI SPC, Október 2021.

5. TECENTRIQ SPC, September 2021.

MERCK

Pfizer

BAVENCIO®
avelumab²⁰ mg/ml
Infúzny koncentrát

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 infúzny 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 (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 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 ≥ 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:** február 2022. **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.**

Dátum prípravy materiálu: apríl 2022
SK-AVEMCC-00016

 **BAVENCIO**[®]
avelumab 20 mg/ml
Infúzny koncentrát

MERCK

 **Pfizer**

MERCK spol. s r. o.; Dvořákovo nábrežie 4, 810 06 Bratislava 16; Slovenská republika; www.merck.sk
Pfizer Luxembourg SARL, o.z.; Pribinova 25, 811 09 Bratislava; Slovenská republika; www.pfizer.sk

Imunoterapia lokálne pokročilého neresekovateľného NSCLC – výzvy, ktoré prináša

Imunoterapia lokálne pokročilého neresekovateľného NSCLC – výzvy, ktoré prináša

Godál R.¹, Urda M.², Priateľová I.³, Zemanová M.⁴

¹Národný onkologický ústav, Bratislava

²Oddelenie pneumológie a ftizeológie, FN s P. F. D. Roosevelta, Banská Bystrica

³Východoslovenský onkologický ústav, Košice

⁴Onkologická klinika 1. LF UK a VFN Praha

V liečbe metastatického NSCLC je v súčasnosti schválených niekoľko inhibítorov imunitných kontrolných bodov. Na základe štúdie Pacific bola na liečbu lokálne pokročilého neresekovateľného štádia NSCLC schválená konsolidačná liečba durvalumabom, čo umožňuje prístup k imunoterapii aj pacientom s NSCLC štádia III. Výsledky tejto štúdie

u pacientov s PD-L1 ukazujú predĺženie prežívania bez progresie na 24,9 mesiaca pri liečbe durvalumabom v porovnaní s 5,5 mesiaca pri placebe a celkové prežívanie na 63,1 mesiaca pri liečbe durvalumabom v porovnaní s 29,6 mesiaca pri placebe. Pre maximálne využitie účinku durvalumabu a schválenie liečby je potrebné kontrolovať kľúčové body liečby, ktoré musí pacient absolvovať. Cieľom stretnutia je prediskutovať tieto body, ich načasovanie a inšpirovať sa skúsenosťami českých kolegov, ktorí už durvalumab v liečbe pravidelne využívajú. Ide najmä o chemoterapeutické možnosti chemorádioterapie, manažment konkomitantnej chemorádioterapie a nežiaduce účinky spojené s imunoterapiou.

Sympóziu bolo podporené finančným príspevkom spoločnosti Astra Zeneca. Spoločnosť Astra Zeneca žiadnym spôsobom nezasahovala do odborného obsahu podporeného sympózia.

Nádory z neznámeho primárneho ložiska

Rozdelenie a klasifikácia nádorov z neznámeho primárneho ložiska

Šufliarsky J.

Národný onkologický ústav,
Bratislava

Nádory z neznámeho primárneho ložiska (CUP – cancer of unknown primary) tvoria necelé 2 % všetkých nádorov. Nádory z neznámeho primárneho ložiska môžeme rozdeliť na:

1. adenokarcinómy z neznámeho primárneho ložiska – tvoria až 70 % nádorov z neznámeho ložiska. Primárne ložisko sa podarí identifikovať len v 15 – 20 % prípadov – najčastejšie v pankrease, hepatobiliárnom trakte alebo v pľúcach. Imunohistochemická analýza vzorky musí obsahovať stanovenie ER, PR u ženy a PSA u muža.
2. nediferencovaný karcinóm – tvorí 15 – 20 % nádorov z neznámeho ložiska. Kľúčová je identifikácia extragonadálneho germinatívneho nádoru, potrebné je vyšetriť hladinu AFP a HCG. Liečiteľných je asi 10 % nádorov tejto skupiny.
3. nediferencovaný nádor z neznámeho primárneho ložiska predstavuje asi 5 % nádorov z neznámeho primárneho ložiska. Najdôležitejšie je potvrdiť alebo vylúčiť non-Hodgkinov lymfóm, ktorý tvorí zhruba 35 – 65 % týchto nádorov.
4. skvamocelulárny karcinóm je zriedkavý podtyp, tvorí asi 5 % CUPs.

5. neuroendokrinný karcinóm má viac variantov, tvorí asi 1 % CUPs.

V súčasnosti sa na spresnenie diagnostiky využívajú metódy imuno-histochemie, genetické metódy na stanovenie pôvodu tkaniva pomocou analýzy expresie génov – molecular cancer classifier assays – MCCAs, ako aj molekulový mutačný profil (NGS – next generation sequencing) pre potenciálnu terapiu. Rozsiahle štúdie NCI MATCH alebo ASCO TAPUR sa snažia zistiť efektivitu cieľenej liečby pri konkrétnej mutácii pri rôznych nádoroch.

V ostatných prípadoch empirické liečebné režimy dosahujú medián prežívania asi 10 – 12 mesiacov, 2-ročné prežívanie sa pozoruje u 20 – 25 % pacientov.

Adenokarcinóm z neznámeho primárneho ložiska

Godál R.

Národný onkologický ústav,
Bratislava

Adenokarcinóm z neznámeho primárneho ložiska (adenocarcinoma of unknown primary) je záhadná onkologická entita označovaná aj ako syndróm. Ide o maligne onkologické ochorenie, kde sú metastázy histologicky potvrdené, ale kde nie je možné identifikovať miesto pôvodu napriek komplexnej diagnostike. Táto diagnóza je stanovená po vylúčení všetkých iných možností. Incidencia okolo

2 % je najnižšia na akademických pracoviskách vyspelých krajín a odzrkadľuje vyspelosť spoločnosti a diagnostické možnosti svojej doby. Zle definované diagnostické kritériá na odlišenie tejto onkologickej entity od jednotlivých orgánových lokalizácií významne limitujú klinický výskum. Pri klinických štúdiách v rámci akademických pracovísk vo vyspelých krajinách býva u nadpolovičnej väčšiny prípadov nezhoda v diagnóze karcinómu neznámej primárnej lokalizácie. Napriek istému zlyhaniu diagnostiky vždy bolo cieľom poskytnúť aj tejto skupine pacientov liečbu s kuratívnym, prípadne so zmysluplným paliatívnym terapeutickým potenciálom, ak by neznámy biologický charakter ich ochorenia umožňoval tento potenciál využiť. Pri lokalizovanom metastatickom alebo oligometastatickom ochorení chirurgická liečba a rádioterapia majú zásadný význam. Systémová liečba sa vyvíja s dobou. Pred dvoma dekadami to boli antracyklíny s alkylačnými cytostatikami spolu s cisplatinou pre ich kuratívny potenciál pri lymfómoch a vysokú efektivitu pri niektorých karcinómoch. Podobne významná bola cisplatina s etopozidom pre ich potenciál pri germinatívnych a neuroendokrinných tumoroch. Pri adenokarcinómoch s predpokladaným pôvodom v gastrointestinálnom trakte to bola chemoterapia na báze 5FU. Pre pokrok v histologickej diferenciálnej diagnostike bolo možné túto stratégiu modifikovať. V súčasnosti je kladený dôraz na detekciu prediktívnych biomarkerov cieľenej liečby a imunoterapie na báze PD1/PDL1 blokády.

Skvamocelulárny Ca e loco ignoto

Špánik S.

Interná-onkologická klinika
Onkologický ústav sv. Alžbety,
Bratislava

Skvamocelulárne karcinómy predstavujú asi 10 % mikroskopicky diagnostikovaných nádorov neznámej primárnej lokalizácie (carcinoma of unknown primary – CUP).

Pri diagnostike a pátraní po primárnom nádorovom ložisku sa riadime lokalitou, kde bol nádor diagnostikovaný, využívame laboratórne a zobrazovacie vyšetrovacie metódy.

V diferenciálnej diagnostike sa najčastejšie používa profilovanie genetickej expresie (GEP), molekulárne profilovanie, eseje na báze DNA, eseje na báze mRNA (messenger RNA) a miRNA (microRNA). Najnovšie sa na charakterizáciu genómu CUP používa metóda sekvenovania novej generácie (NGS). V súčasnosti, keď máme k dispozícii nové cieľené lieky proti špecifickým nádorovým mutáciám, to má význam nielen diagnostický, ale môže to byť podkladom cieľenej protinádorovej liečby.

Základnými zobrazovacími vyšetreniami sú RTG hrudníka, USG alebo CT brucha, mamografia, MRI a PET na diagnostiku presnejších lokalizácií, identifikáciu štádia a prípadne diferenciálnu diagnostiku nádorov z neznámeho primárneho miesta. PET/CT má schopnosť detegovať primárne ložisko CUP častejšie (24 – 40 %) ako konvenčné zobrazovanie (20 – 27 %). PET/CT má osobitný význam pri plánovaní

lokálnej a/alebo regionálnej terapie na vylúčenie prítomnosti vzdialených metastáz.

Pacienti s metastázami skvamocelulárneho karcinómu v krčných lymfatických uzlinách, predovšetkým lokalizovanými v hornej alebo strednej oblasti krku, vyžadujú kompletné vyšetrenie hlavy a krku. Patrí sem priame endoskopické vyšetrenie orofaryngu, hypofaryngu, nosohltana, hrtana a horného pažeráka. Je dôležité odobrať materiál na histologické vyšetrenie zo všetkých podozrivých miest. Takýmto postupom je často možné identifikovať primárne ložisko nádoru a asi 85 až 90 % prípadov sú nádory hlavy a krku. Ak primárna lokalizácia nádoru nie je známa, liečebná stratégia je podobná liečbe karcinómov hlavy a krku. Iba radikálna cervikálna disekcia, adjuvantná rádioterapia po radikálnej disekcii, samotná rádioterapia majú približne rovnaké výsledky. V retrospektívnych analýzach týchto skupín pacientov je dlhodobé prežívanie bez ochorenia asi 30 % až 40 %

Dolné bronchiálne alebo supraklavikulárne lymfatické uzliny s identifikovaným skvamocelulárnym karcinómom sú indikované na bronchoskopické vyšetrenie s výplachom a biopsiou. V prípade metastázy v axilárnych lymfatických uzlinách je najčastejšou diagnózou rakovina v supradiafragmatickej oblasti

– karcinóm pľúc. Liečebná stratégia je podobná liečbe karcinómu pľúc.

Pacienti s metastázami skvamocelulárneho karcinómu v inguinálnej oblasti majú s najväčšou pravdepodobnosťou neidentifikované nádory perinea, anorekta. Pre pacientky to môže byť karcinóm vulvy, pošvy, krčka maternice či maternice, preto je indikované kompletné gynekologické vyšetrenie, pre mužov je to karcinóm penisu, indikované je urologické vyšetrenie. Pacienti bez identifikovaného primárneho nádoru sú liečení disekciou inguinálnych lymfatických uzlín a rádioterapiou alebo bez rádioterapie. Niektorí pacienti môžu mať dlhodobé prežívanie. Neoadjuvantná a adjuvantná chemoterapia sa môžu použiť v terapii rovnakým spôsobom ako pri liečbe známych cervikálnych a análnych nádorov. V prípade viacerých lokalizácií ochorenia je indikovaná paliatívna chemoterapia.

Skvamocelulárne karcinómy neznámej primárnej lokalizácie sa dajú pomerne dobre kategorizovať podľa nálezu histologizovaného tumoru. Liečba je potom analogická ako pri známych nádoroch príslušnej anatomickej oblasti. Aj v súčasnosti sa darí dosiahnuť u signifikantnej časti tejto populácie dlhodobé prežívanie. Samozrejme, je stále veľký priestor na zlepšenie diagnostiky a cieľenej liečby.

Varia II

Okultný karcinóm hlavy a krku

Uhliarová B.

ORL oddelenie FNsP F.D. Roosevelta,
Banská Bystrica

Nádory hlavy a krku tvoria 3 – 5 % novodiagnostikovaných malignít ročne. Najčastejšie sa diagnostikuje skvamocelulárny karcinóm orofaryngu, laryngu a hypofaryngu. Okultné alebo neznáme origo s metastatickým postihnutím lymfatických uzlín na krku sa zistí v 5 %.

V rámci pátrania po primárnom nádore je potrebné dôsledné ORL vyšetrenie, predovšetkým priamo endoskopické vyšetrenie horného aerodigestívneho traktu v celkovej anestézii, s histologizáciou suspektných lézií v nosohltane a hypofaryngu, vykonaním tonzilektómie a resekcie koreňa jazyka. U väčšiny pacientov sa deteguje origo v ORL oblasti, predovšetkým v tonzile a koreni jazyka.

V prednáške sa zaoberáme manažmentom pacientov pri pátraní po origu a vlastnými skúsenosťami s pacientami s touto diagnózou.

Klinické skúšania v onkológii – ako ďalej na Slovensku z pohľadu SLOVACRIN

Čečetková B., Snderlichová S.

Lekárska fakulta UPJŠ, Košice
SLOVACRIN

SLOVACRIN je národný uzol pre akademické klinické skúšania na Slovensku zriadený na Lekárskej fakulte Univerzity Pavla Jozefa Šafárika

v Košiciach a je súčasťou európskeho konzorcia pre akademické klinické skúšania ECRIN-ERIC. SLOVACRIN podporuje akademické klinické skúšania v zdravotníckych zariadeniach po celej Slovenskej republike a zabezpečuje kompletný servis pre klinické skúšania organizované lekármi výskumníkmi. Onkologicky zamerané štúdie predstavujú takmer polovicu všetkých aktuálne prebiehajúcich klinických štúdií.

SLOVACRIN podporuje funkčné jednotky projektového manažmentu klinických skúšaní v zdravotníckych zariadeniach. Podieľa sa na dostupnosti klinických skúšaní pre slovenské pracovníkov, poskytuje podporu pre lekárov (*Investigator Initiated Trials*) a participuje na procese dlhodobého vzdelávania koordinátorov klinických skúšaní.

SLOVACRIN je súčasťou Cestovnej mapy výskumných infraštruktúr (SK VI Roadmap 2020 – 2030) a vytvára Cestovnú mapu pre akademické klinické skúšania na Slovensku – národnú sieť pracovísk (klinických či akademických), ktoré sú schopné sa zapojiť v rôznych špecializáciách do realizácie akademických klinických skúšaní.

SLOVACRIN participuje na medzinárodných aj národných projektoch a klinických skúšaniach. Akademické klinické skúšania v oblasti onkológie sú realizované s podporou NOP.

SLOVACRIN sa zameriava aj na implementáciu nového nariadenia pre klinické skúšanie, ktoré predstavuje

zásadnú zmenu na vykonávanie klinických skúšaní v Európe. Nariadenie o klinických skúšaniach (CTR) harmonizuje procesy predkladania, hodnotenia a dohľadu nad klinickými skúšaniami v Európskej únii (EÚ). Základom zmien, ktoré prináša CTR, je nový Informačný systém klinických skúšaní (CTIS). CTIS je jediným vstupným bodom pre zadávateľov a regulačné orgány klinických

skúšaní na predkladanie a hodnotenie údajov z klinických skúšaní, ktoré zahŕňa verejnú databázu s možnosťou vyhľadávania pre zdravotníckych pracovníkov, pacientov a širokú verejnosť. Úlohou národného uzla SLOVACRIN je poskytovať aj informácie zdravotníckym zariadeniam o ich nových povinnostiach vyplývajúcich z CTR a CTIS a poskytovať im asistenciu.

Postery

Epidemiológia tumorov CNS u detí na KDHaO LF UK a NÚDCH za obdobie rokov 2000 – 2020)

Ballová A.¹, Hederová S.¹, Lénart J.¹, Džatková M.¹, Mocná A.¹, Makohusová M.¹, Husáková K.¹, Jakešová S.², Chrenko R.⁴, Rychlý B.³, Kaiserová E.¹, Kolenová A.¹

¹Klinika detskej hematológie a onkológie LF UK a NÚDCH, Bratislava

²Rádiologické oddelenie NÚDCH, Bratislava

³Diagnosticke centrum patológie Unilabs, Bratislava

⁴Pracovisko detskej neurochirurgie, NÚDCH, Bratislava

Úvod: Nádory CNS patria medzi najčastejšie sa vyskytujúce solídne tumory v detskej onkológii, pričom tvoria 20 – 25 % zo všetkých onkologických ochorení a zároveň sú najčastejšou príčinou úmrtia u detského onkologického pacienta. Ide o histologicky veľmi heterogénnu skupinu nádorov s rozdielnym biologickým správaním, preto sa terapia a celkové prežívanie a kvalita života jednotlivých podskupín diametrálne líšia v závislosti od samotného histologického podtypu, lokalizácie a možností liečby.

Metodika: Retrospektívne zhodnotenie súboru pacientov s diagnostikovaným tumorom CNS na Klinike detskej hematológie a onkológie za 20-ročné obdobie od 1. 1. 2000 do 31. 12. 2020.

Výsledky: Na Klinike detskej hematológie a onkológie v Bratislave bolo za uvedené 20-ročné obdobie diagnostikovaných celkovo 397 pacientov s nádorom CNS, z toho bolo 242 chlapcov a 155 dievčat. Najčastejšiu histologickú skupinu tvorili astrocytomy (42,8 %) zahŕňajúc low-grade gliómy, high-grade gliómy a gliómy optického nervu. Za nimi nasledovali embryonálne tumory (18,4 %), nehistologizované nádory mozgového kmeňa (10,3 %), ependymálne nádory (8,1 %), ostatné gliómy – neuronálne a zmiešané glioneuronálne tumory a oligodendrogliómy (6,3 %). Najmenej početné v našom súbore boli germinálne tumory so zastúpením (3,8 %) a tumory chorioidálneho plexu (2,8 %).

Celkové prežívanie (OS) pacientov tejto heterogénnej skupiny bolo 76,6 %, pričom najlepšie prežívanie bolo zaznamenané v skupine pacientov s low-grade gliómami (95,3 %), naopak, najhoršie prežívanie bolo u pacientov s high-grade gliómami (15 %). Za ostatnú dekádu sme zaznamenali lepšie prežívanie ako v období rokov 2000 – 2010.

Záver: Nádory centrálného nervového systému u detí predstavujú druhú najčastejšiu malignitu v detskej onkológii. Výsledky z našej kliniky potvrdzujú výrazné rozdiely v celkovom prežívaní a EFS ovplyvnené histologickou variabilitou, genetikou, lokalizáciou, a tak limitovanými možnosťami liečby jednotlivých nádorov.



Oncology

VÁŠ PARTNER V ONKOLOGII

Testovanie cytotoxického účinku triorganociničitých zlúčenín na bunkových líniiach odvodených od karcinómu prsníka

Bohušová Z.¹, Horváthová E.¹, Gerčáková K.¹, Macejová D.², Brtko J.², Matúšková M.¹

¹Ústav experimentálnej onkológie, Biomedicínske centrum SAV v. v. i., Bratislava

²Ústav experimentálnej endokrinológie, Biomedicínske centrum SAV v. v. i., Bratislava

Organokovové zlúčeniny sa v liečbe onkologických ochorení používajú už dlho. Podobne ako pri iných protinádorových liečivách sa často stretávame s nedostatočnou odpoveďou na liečbu a na druhej strane toxicitou proti zdravým tkanivám. Aktuálna je teda identifikácia nových, účinnejších látok so selektívnym účinkom.

Silná schopnosť indukovať apoptózu bola zistená aj pri triorganociničitých zlúčeninách.

Cieľom štúdie bolo otestovať *in vitro* cytotoxický účinok troch vybraných triorganociničitých zlúčenín: trifenylociničitan N,N-dimetylditiokarbamátu (PhS2), tributylciničitan trichlóracetátu (Cl3CO) a tributylciničitan trifluórometánsulfonátu (F3SO3) na bunkových líniiach odvodených od karcinómu prsníka a líniiach zo zdravých tkanív. Na stanovenie cytotoxického efektu sme použili MTT test a luminiscenčný test viability. Apoptózu sme detegovali prietokovou cytometriou anexínovým testom. Sledovali sme aj vplyv anotovaných zlú-

čenín na bunkový cyklus a genotoxický účinok pomocou kométového testu.

Všetky látky vykazovali významný cytotoxický účinok, hodnoty IC₅₀ boli pre všetky testované zlúčeniny podobné a pohybovali sa v rozmedzí 0,06 – 0,07 μM pri línii T47D, pri kontrolnej línii MCF10 sme detegovali IC₅₀ 0,1 – 0,15 μM. Kométovým testom sme zistili, že ani jedna látka neindukuje významné poškodenie DNA pri línii T47D. Ďalšie štúdie zameriame na testovanie účinnosti a toxicity látok na myšacom modeli a na odhalenie mechanizmu ich účinku.

Štúdia bola podporená Agentúrou pre výskum a vývoj, č. projektu APVV-20-0314 a medzinárodným grantom (SR-Rakúsko) 2019-10-15-009.

Rakovina penisu

Dúbravický J.

Urocentrum Bratislava, s. r. o

Karcinóm penisu je na Slovensku zriedkavé ochorenie, ale jeho výskyt sa zvyšuje, čo spôsobuje obavy. S ochorením bolo spojených niekoľko rizikových faktorov vrátane infekcie ľudským papilomavírusom (HPV). Poznatky o patogenéze HPV viedli k vývoju vakcíny, ktorá sa ukázala ako užitočná pri znižovaní výskytu rakoviny u žien súvisiacich s HPV, stále sa však nekladie dostatočný dôraz na výskyt, prenos a následky HPV indukovaného karcinómu penisu u mužov. Našťastie, miera zaočkovanosti u mužov aj žien v posledných rokoch stúpa. S pokračujúcim vzdelávaním a výskumom pacientov sa liečba a prevencia premalígnych lézií súvisiacich s HPV a karcinómom penisu pravdepodobne zníži.

CELKOVÉ PREŽÍVANIE V CENTRE POZORNOSTI^{1,2}

22,1 MESIACA

mOS

BAVENCIO + BSC



14,6 MESIACA

mOS

samotná 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)²

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 infúzny 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 (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 antihistaminikom a paracetamolom. **Kontraindikácie:** Precitlivenosť 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. Dojčiacie 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 %), 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: február 2022. 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., Dvoračovo 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, február 2022

Diagnostika nádorov neznámeho primárneho ložiska z pohľadu patológa

Galbavý D., Prohászka P., Kolníková G.
Oddelenie patologickej anatómie,
Národný onkologický ústav,
Bratislava

Nádory neznámeho primárneho ložiska sú definované ako malígne metastatické ochorenia bez identifikovanej primárnej lokalizácie napriek extenzívnemu klinickému vyšetreniu (1). Diagnostika týchto nádorov vyžaduje patologické hodnotenie, ktoré má za úlohu určiť histologický typ, primárne origo a biomarkery nádoru, ktoré môžu ovplyvniť výber liečby daného ochorenia (2). Diagnostický patologický algoritmus začína hodnotením adekvátnosti vzorky, diferenciáciou malígneho od benígneho procesu a následne kategorizáciou na podklade morfológie do základných štyroch skupín: karcinóm, melanóm, lymfóm a sarkóm. Ak nádor nie je možné zaradiť na základe morfológie, môžeme využiť imunohistochemický panel prvej línie. Tento panel pozostáva z epiteliálneho markera pan-cytokeratín AE1/3, melanocytového markera S100 a lymfoidného markera LCA. Pri suspekcií sarkómu sa môže pridať do prvej línie vimentín, hoci všeobecne sa v prvej línii pre zriedkavosť sarkómov v nádoroch neznámeho origa neaplikuje. Na základe pozitivity jednotlivých markerov sa určí druhá línia imunohistochemických markerov, ktoré potvrdia diagnózu a podtyp nádoru (3). Pre karcinómy sú v druhej línii kľúčové markery CK7 a CK20. Jednotlivé

karcinómy sú zaradené do štyroch kategórií podľa pozitivity alebo negativity spomínaných markerov a následne sa pokračuje v diagnostickom postupe (4). Pre patologickú diagnostiku a výber imunohistochemických markerov je výraznou pomocou adekvátna spolupráca s onkológmi, ktorí poskytnú patológovi čo najviac klinických informácií. Ako napríklad pacientovu symptomatológiu, osobnú anamnézu, výsledky zobrazovacích vyšetrení, sérové markery, prípadne ich pracovnú diagnózu (3).

Literatúra

1. Qaseem, Aisha, et al. Cancer of unknown primary: a review on clinical guidelines in the development and targeted management of patients with the unknown primary site. *Cureus*. 2019;11:9.
2. Ettinger D, et al. Occult Primary (Version 1.2023). NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology, (2022).
3. Oien KA. Pathologic evaluation of unknown primary cancer. *Seminars in oncology*. WB Saunders, 2009;36:1
4. Selves J, et al. Immunohistochemistry for diagnosis of metastatic carcinomas of unknown primary site. *Cancers*. 2018;10(4)108.

Deregulácia miR-205-5p a ZEB1 u pacientok s duktálnym karcinómom prsníka

Kalinková L.¹, Nikolaieva N.¹,
Smolková B.¹, Čierniková S.¹,
Kajo K.^{1,2}, Bella V.³, Horváthová
Kajabová V.¹, Kosnáčová H.¹,
Minárik G.⁴, Fridrichová I.¹

¹Ústav experimentálnej onkológie,
Biomedicínske centrum SAV,
Bratislava

²Ústav patológie, Onkologický ústav
sv. Alžbety, s. r. o., Bratislava

³Mamologické oddelenie,

nemetastatický CRPC

PREŽÍVAŤ

ŽIŤ


NUBEQA®
(darolutamid) 300 mg
tablety

NUBEQA® — inhibítor AR, ktorý predlžuje
MFS aj OS bez zhoršenia kvality života¹⁻³

Muži liečení kombináciou
NUBEQA + ADT
oproti
placebo + ADT mali:

**medián
MFS**

40 MESIACOV¹

**o 31 %
NIŽŠIE RIZIKO
smrti²**

**VÝSKYT NÚ BOL NÍZKY
V POROVNANÍ
s placebom + ADT²**

**BEZ ZVÝŠENIA PREDČASNÝCH
UKONČENÍ LIEČBY
v dôsledku NÚ²**

Skrátaná informácia o lieku - NUBEQA 300 mg filmom obalené tablety

▼ 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: nezidauce.ucinky@su.kl.sk.

Zloženie lieku: liečivo: 300 mg darolutamidu. **Lieková forma:** Filmom obalená tableta. **Terapeutické indikácie:** NUBEQA je indikovaná na liečbu dospelých mužov s nemetastatickým karcinómom prostaty rezistentným na kastráciu (nmCRPC, non-metastatic castration resistant prostate cancer), u ktorých je vysoké riziko vzniku metastatického ochorenia. **Dávkovanie a spôsob podávania:** Odporúčaná dávka je 600 mg darolutamidu (dve tablety po 300 mg) užívaná dvakrát denne, čo zodpovedá celkovej dennej dávke 1 200 mg. Počas liečby pacientov, ktorí nie sú chirurgicky kastrovaní, sa má pokračovať v liekovej kastrácii analógom hormónu uvoľňujúceho luteinizačný hormón (LHRH). Ak sa u pacienta vyskytne toxicita ≥3. stupňa, alebo neobohratelná nežiaduca reakcia, má sa užívanie lieku prerušiť alebo znížiť na 300 mg dvakrát denne, pokiaľ sa príznaky nezlepšia. Liečbu môže potom pokračovať v dávke 600 mg dvakrát denne. Neodporúča sa znížiť dávku pod 300 mg dvakrát denne, pretože účinnosť nebola stanovená. **Osobitné skupiny pacientov:** **Porucha funkcie obličiek:** U pacientov s miernou alebo stredne ťažkou poruchou funkcie obličiek nie je potrebná žiadna úprava dávky. U pacientov s ťažkou poruchou funkcie obličiek (eGFR 15 - 29 ml/min/1,73 m²), ktorí nie sú hemodialyzovaní, sa odporúča začiatková dávka 300 mg dvakrát denne. **Porucha funkcie pečene:** U pacientov s miernou poruchou funkcie pečene nie je potrebná žiadna úprava dávky. K dispozícii sú len obmedzené údaje o farmakokinetických vlastnostiach darolutamidu pri stredne ťažkej poruche funkcie pečene. Darolutamid sa neskrúšava u pacientov s ťažkou poruchou funkcie pečene. U pacientov so stredne ťažkou až ťažkou poruchou funkcie pečene (Childova-Pughova skóre B a C) sa odporúča začiatková dávka 300 mg dvakrát denne. **Spôsob podávania:** NUBEQA sa užíva perorálne. **Kontraindikácie:** Precitlivosť na liečivo alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok. Ženy, ktoré sú tehotné alebo môžu otehotnieť. **Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní:** K dispozícii sú len obmedzené údaje u pacientov s ťažkou poruchou funkcie obličiek. Každé zloženie môže byť zvýšené, u týchto pacientov sa majú dôkladne sledovať nežiaduce reakcie. K dispozícii sú len obmedzené údaje u pacientov so stredne ťažkou poruchou funkcie pečene, darolutamid sa neskrúšava u pacientov s ťažkou poruchou funkcie pečene. Každé zloženie môže byť zvýšené, u týchto pacientov sa majú dôkladne sledovať nežiaduce reakcie. Pacienti s klinicky významným kardiovaskulárnym ochorením v posledných 6 mesiacoch vrátane cievnnej mozgovej príhody, infarktu myokardu, závažnej/nestabilnej

anginy pectoris, koronárneho/periférneho arteriálneho bypassu a symptomatického kongestívneho zlyhania srdca boli vylúčení z klinických štúdií. Z tohto dôvodu nebola bezpečnosť darolutamidu u týchto pacientov preukázaná. Používanie silných induktorov CYP3A4 a P-gp počas liečby darolutamidom môže znížiť plazmatické koncentrácie darolutamidu a neodporúča sa, pokiaľ existuje terapeutická alternatíva. Má sa zvýšiť výber alternatívneho súbežne podávaného lieku, ktorý má menší potenciál indukovať CYP3A4 alebo P-gp. U pacientov sa majú sledovať nežiaduce reakcie spôsobené substrátmi BCRP, OATP1B1 a OATP1B3, pretože súbežné podávanie s darolutamidom môže zvýšiť plazmatické koncentrácie týchto substrátov. Treba sa vyhnúť súbežnému podávaniu s rosuvastatínom, pokiaľ existuje terapeutická alternatíva. U pacientov s rizikovými faktormi predĺženia QT v anamnéze a u pacientov užívajúcich súbežne lieky, ktoré môžu predĺžiť QT interval, majú lekári zvážiť pomer prínosu a rizika vrátane potenciálneho rizika Torsade de pointes pred začatím liečby liekom NUBEQA. NUBEQA obsahuje laktózu. Pacienti so zriedkavými dedičnými problémami galaktózovej intolerancie, celkovým deficitom laktázy alebo glukozy galaktózovou malabsorpciou nesmú užívať tento liek. **Nežiaduce účinky:** Veľmi časté: únava/ostenie svaly (zahŕňa únavu a asténiu, letargiu a maladsť), znížený počet neutrofilov, zvýšená hladina bilirubínu, zvýšená hladina AST; Časté: ischemická choroba srdca (zahŕňa artriasklerózu koronárnej tepny, chorobu koronárnej tepny, oklúziu koronárnej tepny, stenózu koronárnej tepny, akútny koronárny syndróm, akútny infarkt myokardu, angínu pectoris, nestabilnú angínu, infarkt myokardu, ischemiu myokardu), zlyhanie srdca (zahŕňa zlyhanie srdca, akútne zlyhanie srdca, chronické zlyhanie srdca, kongestívne zlyhanie srdca, kardiogénny šok), výrážka, bolesť v končatinách, bolesť svalov a kostí, zlomeniny. **Výdaj lieku:** Výdaj lieku je viazaný na lekársky predpis. **Držiteľ rozhodnutia o registrácii:** Bayer AG, 51368 Leverkusen, Nemecko. **Registračné číslo:** EU/. Pred predpísaním lieku sa, prosím, podrobne oboznámte s úplným znením Súhrnu charakteristických vlastností lieku. **Dátum revízie textu Súhrnu charakteristických vlastností lieku:** 10/2020. **Dátum prípravy Skrátenej informácie o lieku:** 09/2021. MA-M_DAR-SK-0004-1, 09/2021

Bayer, spol. s r.o., Karadžičova 2, 811 09 Bratislava, tel. +421 2 592 13 321, www.bayer.sk

NÚ nežiaduce účinky, ADT androgén deprivačná terapia, AR androgénny receptor, MFS prežívania bez metastáz, nmCRPC nemetastatický kastrocenzitný karcinóm prostaty, OS celkové prežívania.

Literatúra: 1. Súhrn charakteristických vlastností lieku Nubeqa, október 2020. 2. Fizazi K, et al. N Engl J Med. 2020;383:1040-1049. 3. Ito Y, Sador MD. Enzalutamide and blocking androgen receptor in advanced prostate cancer: lessons learnt from the history of drug development of antiandrogens. Res Rep Urol. 2018;10:23-32.

Materiál je určený výhradne osobám oprávneným predpisovať alebo vydávať lieky.



Onkologický ústav sv. Alžbety, s. r. o.,
Bratislava

⁴Ústav molekulárnej biomedicíny,
Lekárska fakulta Univerzity
Komenského v Bratislave

Diseminácia nádorových buniek a s ňou spojená metastatická choroba postihuje až do 35 % pacientok s karcinómom prsníka (BC). Nádorové bunky prechádzajú z primárneho tumoru prostredníctvom krvných alebo lymfatických ciev a invadujú sekundárne orgány. V našej práci sme sa rozhodli študovať potenciálne prognostické faktory (miRNA a gény regulujúce CDH1) zapojené do procesov invazivity.

Vo vzorkách z centra nádoru (TU-C), invazívneho frontu nádoru (TU-IF), metastáz v lymfatických uzlinách (LNM) a CD45 depletovanej periférnej krvi (CD45-DB) sme u 31 pacientok s duktálnym karcinómom prsníka analyzovali expresiu 7 miRNA (miR-9-5p, miR-124-3p, miR-200c-3p, miR-203a-3p, miR-205-5p, miR-221-3p, miR-720) a 6 cieľových génov vrátane CDH1 a EMT-asociovaných génov TWIST1, SNAI1, SNAI2, ZEB1, ZEB2. Úroveň expresie bola stanovená metódou RT-PCR arrays a následne štatisticky hodnotená asociácia s klinicko-patologickými charakteristikami.

Zistili sme široké spektrum asociácií medzi deregulovanými miRNA a génmi a viacerými relevantnými klinickými parametrami. Vo vzorkách CD45-DB sme zaznamenali zvýšenú expresiu miR-205 u pacientok s LNM a vyšším štádiom TNM, ale u pacientok pozitívnych na prítomnosť cirkulujúcich

nádorových buniek (CTC+) sme zaznamenali downreguláciu miR-205 v porovnaní s CTC- naznačujúcu potenciálny efekt v hematogénnej invazivite. Vo vzorkách LNM sme pozorovali upreguláciu CDH1 a ZEB1 v porovnaní so vzorkami TU-C a TU-IF. Navyše sme u pacientok so vzdialenými metastázami detegovali vo vzorkách LNM vysokú expresiu génu ZEB1, čo by mohlo naznačovať zvýšenie lymfogénne podmieneného metastatického potenciálu. Naše výsledky miRNA a génových expresií spolu s pozorovanými klinickými asociáciami poukazujú na možné markery metastatického potenciálu u BC pacientok.

Táto práca bola podporená vedeckou grantovou agentúrou VEGA, číslo projektu 2/0036/19.

Klinická prax na oddelení detskej onkológie v Inštitúte Gustave Roussy v Paríži

Kotrbcová M.

Klinika pediatrickej onkológie a hematológie SZU, DFNP, Banská Bystrica

Autorka prezentuje výsledky klinickej stáže na oddelení onkológie pre deti a dorast v Inštitúte Gustave Roussy v Paríži, ktorú absolvovala v termíne od 27. 6. 2022 do 29. 7. 2022. Stáž mohla absolvovať vďaka získanému NOI grantu č.20200304/SVKNOI/2 pridelenému Národným onkologickým inštitútom. Inštitút Gustave Roussy je popredné onkologické centrum v Európe a patrí medzi najlepšie onkologické centrá celosvetovo. Oddelenie pediatrie vzniklo v roku 1950



CABOMETYX®

(kabozantinib) tablety

60 mg | 40 mg | 20 mg

Indikovaný k liečbe mRCC*:

- ♦ v 1. línii u dospelých pacientov v kombinácii s nivolumabom
- ♦ v 1. línii v monoterapii u dospelých pacientov so stredným alebo vysokým rizikom
- ♦ v monoterapii u dospelých, ktorá nadväzuje na predchádzajúcu terapiu cieľnú proti VEGF*

Indikovaný k liečbe HCC*:

- ♦ v monoterapii u dospelých pacientov predtým liečených sorafenibom

Indikovaný k liečbe DTC*:

- ♦ v monoterapii u dospelých pacientov, ktorí nereagujú na liečbu, alebo nie sú vhodní na liečbu RAI*, a u ktorých došlo k progresii ochorenia počas predchádzajúcej systémovej liečby alebo po nej

*Skratky:

mRCC – pokročilý karcinóm z renálnych buniek,
VEGF – rastový faktor cievneho endotelu,
HCC – hepatocelulárny karcinóm,
DTC – diferenciovaný karcinóm štítnej žľazy,
RAI – rádioaktívny jód

Referencie:

SPC lieku Cabometyx®,
posledná revízia textu apríl 2022

Skrátaná informácia o lieku:

Názov lieku: CABOMETYX 20 mg, 40 mg, 60 mg filmom obalené tablety. Zloženie: kabozantinib (S)-maleát, ktorý zodpovedá 20 mg (40 mg, 60 mg) kabozantinibu. Každá filmom obalená tableta obsahuje 46,61 mg laktózy.

Lieková forma: Filmom obalená tableta. **Indikácie:** Karcinóm z renálnych buniek (renal cell carcinoma, RCC) monoterapiou pokročilého karcinómu z renálnych buniek: u dospelých pacientov so stredným alebo vysokým rizikom ako liečba prvej línii, u dospelých, ktorá nadväzuje na predchádzajúcu terapiu cieľnú proti rastovému faktoru cievneho endotelu (VEGF). v kombinácii s nivolumabom je indikovaný u dospelých na liečbu pokročilého karcinómu z renálnych buniek v prvej línii. Hepatocelulárny karcinóm (hepatocellular carcinoma, HCC) monoterapiou na liečbu hepatocelulárneho karcinómu (HCC) dospelými, ktorí boli predtým liečení sorafenibom. Diferencovaný karcinóm štítnej žľazy (differentiated thyroid carcinoma, DTC) CABOMETYX je indikovaný ako monoterapia na liečbu dospelých pacientov s lokálnym pokročilým alebo metastatickým diferenciovaným karcinómom štítnej žľazy (DTC), ktorí nereagujú na liečbu alebo nie sú vhodní na liečbu rádioaktívnym jódom (RAI), a u ktorých došlo k progresii ochorenia počas predchádzajúcej systémovej liečby alebo po nej. **Dávkovanie a spôsob podávania:** ako monoterapia Pri RCC a HCC 60 mg raz denne. v kombinácii s nivolumabom pri pokročilom RCC v prvej línii 40 mg raz denne v kombinácii s nivolumabom podávaným intravenózne buď v dávke 240 mg každé 2 týždne alebo 480 mg každé 4 týždne. Liečba má pokračovať až do progresie ochorenia alebo výskytu neprijateľnej toxicity. Podávanie nivolumabu má pokračovať až do progresie ochorenia, výskytu neprijateľnej toxicity alebo do 24 mesiacov u pacientov bez progresie ochorenia (pre dávkovanie nivolumabu pozri súhrn charakteristických vlastností lieku (SPC)). **Úprava liečby:** Zvláštnutie podozrení na nežiaduce reakcie lieku si môže vyžadovať dočasné prerušenie liečby a/alebo zníženie dávky. Ak je pri monoterapii nevyhnutné znížiť dávku, odporúča sa znížiť ju na 40 mg denne a potom na 20 mg denne. Prerušenie dávkovania sa odporúča na zvládanie toxicít 3. alebo vyššieho stupňa podľa CTCAE alebo pri netolerovateľných toxicitách 2. stupňa. Zníženie dávky sa odporúča pri takých udalostiach, ktoré sa v prípade pretrvávania môžu stať závažnými alebo netolerovateľnými.

Kontraindikácie: precitlivosť na lanreotid, somatostatín alebo príbuzné peptidy alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok. **Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní:** Keďže väčšina nežiaducich reakcií sa môže vyskytnúť na začiatku liečby, lekár má počas prvých ôsmich týždňov liečby pozorne vyhodnocovať stav pacienta s cieľom stanoviť, či je potrebná úprava dávky. Nežiaduce reakcie, ktoré sa zvyčajne prejavajú na začiatku liečby, zahŕňajú hypokalcémiu, hypokaliémiu, trombocytopéniu, hypertenziu, palmárno-plantárny erytrodyzestetický syndróm (PPES), proteinúriu a gastrointestinálne (GI) udalosti (abdominálna bolesť, zápal sliznice, zápchu, hnačku, vracanie). detailné informácie sú uvedené v SPC. **Liekové a iné interakcie: Inhibitory a induktory CYP3A4** K podávaniu silných inhibitorov CYP3A4s kabozantinibom nutno pristupovať opatrne. Treba sa vyhnúť dlhodobému súbežnému podávaniu induktorov CYP3A4. **Látky meniace pH žalúdka:** Pri podávaní látok meniacich pH žalúdka súbežne s kabozantinibom nie je indikovaná úprava dávky. **Inhibitory MRP2** Údaje in vitro preukázali, že kabozantinib je substrátom MRP2. Podávanie inhibitorov MRP2 preto môže spôsobiť zvýšenie koncentrácie kabozantinibu v plazme. **Sekvestranty žľožových solí** Sekvestranty žľožových solí, napríklad cholestyramín a cholestalg, môžu interagovať s kabozantinibom a môžu ovplyvniť absorpciu (alebo reabsorpciu), čo môže viesť k zníženej expozícii. **Účinok kabozantinibu na iné lieky:** Účinok kabozantinibu na farmakokinetiku antikoncepčných steroidov sa neskúmal. Interakcia s warfarínom je možná. V prípade takejto kombinácie sa majú sledovať hodnoty INR. Substráty P-glykoproteínu Kabozantinib bol inhibítorom (IC₅₀ = 7,0 µM), ale nie substrátom transportných aktivít Pgp v dvojsmerom testovacom systéme, ktorý používal bunky MDCK-MDR1. Kabozantinib preto môže mať potenciál zvýšiť koncentrácie súbežne podávaných substrátov Pgp v plazme. Pri užívaní kabozantinibu musia byť pacienti upozornení na užívanie substrátov Pgp (ako je fexofenadín, aliskiren, ambrisentan, dabigatran etexilát, digoxín, kolchín, maraviroc, posaconazol, ranolazín, saxagliptín, sitagliptín, talinolol, tolvaftan). **Fertilita, gravidita a laktácia:** Ženy vo fertilnom veku musia byť poučené, aby sa vyhlížali tehotenstvu, kým užívajú kabozantinib. Partnerky pacientov užívajúcich kabozantinib sa takisto musia vyhnúť tehotenstvu. Pacienti aj pacienti a ich partneri a partnerky majú počas liečby a aspoň 4 mesiace po jej skončení používať účinné metódy antikoncepcie. Keďže perorálna antikoncepcia nie je možné považovať za „účinnú metódu antikoncepcie“, je nutné ju používať spolu s ďalšou metódou, napríklad bariérovou. **Gravidita:** Potenciálne riziko u ľudí nie je známe. Kabozantinib sa nemá užívať počas gravidity, pokiaľ klinický stav ženy nevyžaduje liečbu kabozantinibom. **Dôjčenie:** Nie je známe, či sa kabozantinib a/alebo jeho metabolity vylučujú do ľudského mlieka. Z dôvodu možného poškodenia dieťaťa má matka prerušiť dojčenie počas liečby kabozantinibom a počas aspoň 4 mesiacov po jej skončení. **Fertilita:** Nie sú k dispozícii údaje o fertilitě u doviaka. Muži aj ženy musia byť poučení, aby vyhli tehotenstvu a pred liečbou zvažili zachovanie fertility. **Nežiaduce účinky:** Najčastejšími závažnými nežiaducimi účinkami liekov v populácii RCC (≥ 1% výskytu) sú bolesť brucha, hnačka, nauzea, hypertenzia, embólia, hyponatremia, embólia pľúc, vracanie, dehydratácia, únava, asténia, znížený chuť do jedla, hlboká žilová trombóza, závrty, hypomagneziémia a palmárno-plantárny erytrodyzestetický syndróm (PPES). Najčastejšie nežiaduce reakcie všetkých stupňov (postihujúce aspoň 25 % pacientov) v populácii RCC zahŕňali hnačku, únavu, nauzeu, znížený chuť do jedla, PPES, hypertenziu, zníženú telesnú hmotnosť, vracanie, dysgeziu, zápchu a zvýšenú hladinu AST. Hypertenzia bola pozorovaná častejšie v skupine bez predchádzajúcej liečby RCC (67 %) v porovnaní s pacientmi s RCC po predchádzajúcej cieľnej liečbe VEGF (37 %). Najčastejšie závažné nežiaduce reakcie na liek v populácii HCC (≥ 1% výskytu) sú hepatálna encefalopatia, asténia, únava, PPES, hnačka, hyponatremia, vracanie, bolesť brucha a trombocytopénia. Najčastejšie nežiaduce reakcie akéhokoľvek stupňa (vyskytujúce sa najmenej u 25 % pacientov) v populácii HCC zahŕňali hnačku, PPES, únavu, nauzeu, hypertenziu a vracanie. **Držiteľ rozhodnutia o registrácii:** Ipsen Pharma, 65 quai Georges Gorse, 92100 Boulogne-Billancourt, Francúzsko. **Registračné číslo:** CABOMETYX 20 mg filmom obalené tablety, EU/1/16/1136/002, CABOMETYX 40 mg filmom obalené tablety, EU/1/16/1136/004, CABOMETYX 60 mg filmom obalené tablety, EU/1/16/1136/006 **Datum revízie textu:** apríl 2022. Vydaj lieku je viazaný na lekársky predpis. Pred predpísaním lieku si prečítajte úplné znenie súhrnu charakteristických vlastností lieku. Akékoľvek podozrenie na nežiaduce účinky môžete hlásiť na tel.: + 421 2 507 01 206 alebo e-mail: nežiaduce.ucinky@sukl.sk. Táto skrátaná informácia o lieku je určená pre odbornú verejnosť. Podrobnejšie informácie sú uvedené v Súhrne charakteristických vlastností lieku, ktorý získate na adrese: www.sukl.sk.

ako prvé detské onkologické oddelenie vo Francúzsku a liečia sa tam všetky druhy solídnych nádorov a lymfómov u detí.

Počas 5-týždňového stážového pobytu pracovala na oddelení pre onkologických pacientov so solídnymi nádormi vo veku 13 – 21 rokov a na jednotke intenzívnej starostlivosti pre pacientov liečených vysokodávkovou chemoterapiou a následnou autológou transplantáciou krvotvorných buniek. Zúčastňovala sa na multidisciplinárnych stretnutiach, oboznámila sa s aktuálne prebiehajúcimi klinickými štúdiami. Cenné kontakty nadobudla počas ambulantných vyšetrení na odborných ambulanciách s rôznymi špecialistami.

Nadobudnuté skúsenosti poslúžia na osobný rozvoj a pri príprave na špecializáciu z pediatrickej hematológie a onkológie. Vďaka sťaži môže medzinárodné postupy implementovať do praxe na oddelení detskej pediatrie. Za dôležité považuje zapojenie Slovenska do ďalších medzinárodných klinických štúdií a protokolov v pediatrickej onkológii. Vďaka získaným kontaktom sa aj Slovensko môže zúčastniť online multidisciplinárnych stretnutí v Inštitúte Gustave Roussy, prípadne môžeme odoslať pacientov priamo do inštitútu s cieľom liečby, ktorá sa u nás nevykonáva (napr. brachyterapia).

Úloha onkointenzivistu v procese zlepšenia prežívania pacientov s germinatívnymi nádormi. Zážitky zo stáže v Indiana University Hospital, Indiana, USA
Kozáková K.

Oddelenie anestéziológie a intenzívnej medicíny, Národný onkologický ústav, Bratislava

Celosvetovo uznávaná a vysokoúčinná onkologická liečba pacientov s metastatickými germinatívnymi nádormi, cisplatinová chemoterapia a chirurgická disekcia retroperitoneálnych uzlín boli v minulosti zdokonaľované odborníkmi na Lekárskej fakulte Univerzity v Indiane, v USA. Dodnes je poprednou inštitúciou špecializovanou na túto diagnózu, kde sú liečení pacienti z celého sveta. Klinikou výzvou ostávajú pacienti refraktérni na konvenčnú liečbu a vyžadujú špecifický liečebný prístup, ktorý býva často spätý so závažnými komplikáciami.

Tento poster stručne zaznamenáva autorkine skúsenosti z dvojmesačnej zahraničnej stáže, ktorá prebehla v meste Indianapolis, práve na spomínanej univerzite pod vedením špecialistu v intenzívnej starostlivosti v pneumológii, doktora Roberta F. Machadu. V rámci grantového projektu s názvom: „Úloha onkointenzivistu v procese zlepšenia prežívania pacientov s germinatívnymi nádormi,“ autorka spoznala viaceré špecializované tímy, ktoré sa venujú jednotlivým kritickým bodom počas starostlivosti o takéhoto pacienta.

Stáž prebiehala v troch nemocniciach a na siedmich oddeleniach. Konkrétne sú to špecializované jednotky intenzívnej starostlivosti zamerané aj na pacientov po transplantáciách alebo pacientov vyžadujúcich mimotelové oxigenačné metódy, ECMO. Na operačných sálach autorka spolupracovala s tímom

VZOPRITE SA PROGRESII* PREDĹŽTE ŽIVOT

u pacientov s vysoko rizikovým nmCRPC
a u pacientov s mHSPC

Skrátená informácia o lieku ERLEADA*

* 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.

Názov lieka a lieková forma: ERLEADA® 60 mg filmom obalené tablety

Účinná látka: apalutamid

Indikácie: ERLEADA® je indikovaný dospelým mužom na liečbu nemetastatického karcinómu prostaty rezistentného na kastráciu (nmCRPC, non-metastatic castration resistant prostate cancer), u ktorých je vysoké riziko vzniku metastatického ochorenia; dospelým mužom na liečbu metastatického, hormónálne citlivého karcinómu prostaty (mHSPC) v kombinácii s androgénou deprivačnou liečbou (ADT). **Dávkovanie a spôsob podávania:** Odporúčaná dávka je 240 mg (štyri 60 mg tablety) ako jednorazová perorálna denná dávka. U pacientov, ktorí nepodstúpili chirurgickú kastráciu, má počas liečby pokračovať lieková kastrácia analógom hormónu uvoľňujúceho gonadotropín (GnRH). Ak dôjde k vynechaniu dávky lieku ERLEADA®, dávka sa má podať čo najskôr v ten istý deň s návratom k normálnemu rozvrhu užívania nasledujúci deň. Nemajú sa užívať tablety navyše, aby sa nahradila vynechaná dávka. Ak sa u pacienta vyvinie toxicita ≥ 3 . stupňa alebo netolerovateľná nežiaduca reakcia, dávkovanie sa má pozastaviť a liečba sa nemá opätovne začať, kým príznaky toxicity nedosiahnu s 1. stupňa alebo vyššieho stupňa, potom sa má pokračovať v rovnakej alebo zníženej dávke (180 mg alebo 120 mg), ak je to opodstatnené. ERLEADA® je určená na perorálne použitie. Tablety sa majú prehltnúť celé a môžu sa užívať s jedlom alebo bez jedla. **Kontraindikácie:** Precitlivenosť na liečivo alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok. Ženy, ktoré sú tehotné alebo môžu otehotnieť. **Osobitné upozornenia:** ERLEADA® sa neodporúča u pacientov s anamnézou záchvatov alebo iných predisponujúcich faktorov, vrátane, ale nielen, existujúceho poškodenia mozgu, nedávnej mozgovej príhody (do jedného roka), primárnych mozgových nádorov alebo mozgových metastáz. Ak sa počas liečby liekom ERLEADA® vyskytnú záchvaty, liečba sa má natrvalo prerušiť. Riziko záchvatů môže byť zvýšené u pacientov užívajúcich súběžné lieky, ktoré znižujú prahovú hodnotu záchvatů. U pacientov užívajúcich liek ERLEADA® sa vyskytli pády a zlomeniny. Pacienti majú byť posúdení z hľadiska rizika zlomenín a pádov pred začatím liečby a majú byť naďalej sledovaní, zlomeniny sa majú liečiť podľa stanovených liečebných postupů a má sa zvážiť použitie liekov cieľených na zachovanie kostí. U pacientov liečených apalutamidom sa vyskytla ischemická choroba srdca a ischemické cerebrovaskulárne poruchy vrátane udalostí vedúcich k smrti. Väčšina pacientov mala rizikové faktory spojené s chorobou srdca/ischemickým cerebrovaskulárnym ochorením. U pacientov sa majú sledovať prejavy a príznaky ischemickej choroby srdca a ischemického cerebrovaskulárneho ochorenia. Manažment rizikových faktorů, ako je hypertenzia, diabetes alebo dyslipidemia sa má optimalizovať podľa štandardů starostlivosti. ERLEADA® je silný induktor enzýmov a môže viesť k strate účinnosti mnohých bežne používaných liekov. Pri začatí liečby sa má preto vykonať kontrola súběžne podávaných liekov, a liekom, ktoré sú citlivými substrátmi mnohých metabolizujúcich enzýmov alebo transportérov, sa má vo všeobecnosti vyhnúť. Je potrebné vyhnúť sa súběžnému podávaniu s warfarínom a antikoagulantami kumarínového typu. Ak sa ERLEADA® podáva súběžne s antikoagulantami metabolizovanými CYP2C9 (ako je warfarín alebo acenokumarín), má sa vykonať dodatočné monitorovanie medzinárodného normalizovaného pomeru (INR). Pacienti s klinicky významným kardiovaskulárnym ochorením za posledných 6 mesiaců vrátane závažnej/nestabilnej anginy pectoris, infarktu myokardu, symptomatického kongestívneho zlyhania srdca, arteriálnych alebo venózných tromboembolických príhod (napr. pľúcna embólia, cerebrovaskulárna príhoda vrátane prechodných ischemických záchvatů) alebo klinicky významných ventrikulárnych arytmií boli vylúčení z klinických štúdií. Z toho dôvodu nebola bezpečnosť apalutamidu u týchto pacientů preukázaná. Ak je predpísaná ERLEADA®, pacienti s klinicky významným kardiovaskulárnym ochorením majú byť sledovaní z hľadiska rizikových faktorů, ako je hypercholesterolemia, hypertriglyceridemia alebo iné kardiometabolické poruchy. Pokiaľ je to potrebné, po začatí liečby liekom ERLEADA® majú byť pacienti liečení podľa stanovených liečebných postupů. U pacientov s anamnézou alebo s rizikovými faktormi predĺženia QT a u pacientov užívajúcich súběžné lieky, ktoré môžu predĺžiť QT interval, majú lekári zvážiť pomoc prínosu a rizika vrátane potenciálneho rizika Torsade de pointes pred začatím liečby liekom ERLEADA®. V súvislosti s liečbou Erleadou boli pozorované hlásenia Stevens-Johnsonov syndróm (JS), toxická epidermálna nekrolýza (TEN), ktoré mohli byť život ohrožujúce alebo smrteľné, a frekvencia je „neznáma“. Ak sa tieto príznaky pozorujú, liečba Erleadou sa má okamžite ukončiť a pacienti majú vyžadovať okamžitú lekársku pomoc. **Interakcie:** Eliminácia apalutamidu u tvorba jeho aktívneho metabolitu, N-demetylovaného apalutamidu, je sprostredkovaná tak CYP2C8, ako aj CYP3A4 v podobnom rozsahu v rovnovážnom stave. Neocakávajú sa klinicky významné zmeny ich celkovej expozície v dôsledku liekovej interakcie s inhibítormi alebo indukctormi CYP2C8 alebo CYP3A4. Apalutamid je silný induktor enzýmov a zvyšuje syntézu mnohých enzýmov a transportérov, preto sa očakáva interakcia s mnohými bežnými liekmi, ktoré sú substrátmi enzýmov alebo transportérov. Zníženie plazmatických koncentrácií môže byť podstatné a môže viesť k strate alebo zníženiu klinického účinku. Existuje aj riziko zvýšenej tvorby aktívnych metabolitů. **Tehotenstvo a dojčenie:** ERLEADA® môže byť škodlivá pre vyvíjajúci sa plod. Pacienti, ktorí sexuálne žijú so ženami vo fertilnom veku, majú používať kondóm spolu s ďalšou vysoko účinnou antikoncepciou metódou počas liečby a 3 mesiace po poslednej dávke. ERLEADA® je kontraindikovaná u žien, ktoré sú tehotné alebo môžu otehotnieť. Na základe reprodukčnej štúdie na zvieratách a svojho mechanizmu účinku môže Erleada spôsobiť poškodenie plodu a zníženie gravidity. Keď sa podáva tehotnej žene. Nie sú k dispozícii žiadne údaje o používaní lieku ERLEADA® u tehotných žien. ERLEADA® sa nemá užívať počas dojčenia. **Nežiaduce účinky:** Najčastejšie nežiaduce reakcie sú únava (26 %), kožná vyrážka (26 %), akýkoľvek stupeň a 6. stupeň (3 alebo 4), hypertenzia (22 %), ťažká horúčka (18 %), artralgia (17 %), hnačka (16 %), pľd (13 %) a úbytok hmotnosti (13 %). Ďalšie dôležité nežiaduce reakcie zahŕňajú zlomeniny (11 %) a hypotyreózu (8 %). Komplexný prehľad nežiaducich účinků nájdete v aktuálnej verzii Súhrnu charakteristických vlastností lieku ERLEADA®. U starších pacientů nie je potrebná úprava dávkovania. U pacientů s ľahkou až stredne ťažkou poruchou funkcie obličiek nie je potrebná úprava dávky. Opatrnosť sa vyžaduje u pacientů s ťažkou poruchou funkcie obličiek, pretože ERLEADA® nebola skúmaná v tejto populácii pacientů. Pacienti s ľahkou alebo stredne ťažkou poruchou funkcie pečene (trieda A a B podľa Childa-Pughu) nie je potrebná úprava dávky. ERLEADA® sa neodporúča u pacientů s ťažkou poruchou funkcie pečene, pretože pre túto skupinu pacientů nie sú k dispozícii žiadne údaje a ERLEADA® sa priamne eliminuje pečeňou. Použitie lieku ERLEADA® sa nevýkľada pediatrickú populáciu pre indikáciu nemetastatický karcinóm prostaty rezistentný na kastráciu. **Predávkovanie:** Nie je známe žiadne špecifické antidotum na predávkovanie liekom ERLEADA®. V prípade predávkovania sa má ukončiť podávanie a vykonať všeobecné podporné opatrenia, až kým klinická toxicita nebude zmiernená alebo nepominie. Nežiaduce reakcie v prípade predávkovania neboli doteraz pozorované. **Oplyvnenie schopnosti viesť motorové vozidlo a obsluhovať stroje:** ERLEADA® nemá žiadny alebo má zanedbateľný vplyv na schopnosť viesť vozidlo a obsluhovať stroje. U pacientů užívajúcich liek ERLEADA® boli však zaznamenané záchvaty. Pacienti majú byť informovaní o tomto riziku v súvislosti s vedením vozidla alebo s obsluhou stroja. **Balenie:** Biela nepriehľadná fľaša z polyetylénu s vysokou hustotou (HDPE) s polypropylénovým (PP) detekčným bezpečnostným uzáverom. Jedna fľaša obsahuje 120 filmom obalených tabliet. **Uchovávanie:** Uchovávať v pôvodnom obale na ochranu pred vlhkosťou. Tento liek nevyžaduje žiadne zvláštne teplotné podmienky na uchovávanie. **Držiteľ rozhodnutia o registrácii:** Janssen-Cilag International NV, Turnhoutseweg 30, B-2340 Beerse, Belgicko

Registračné čísla: EU/1/18/1342/001, EU/1/18/1342/002, EU/1/18/1342/003 **Dátum poslednej revízie textu:** 02/2022.

Liek je vyznačený na lekárskej predpis. LIEK NIE JE HRADENÝ Z VEREJNÉHO ZDRAVOTNÉHO POISTENIA. Úhrada z verejného zdravotného poistenia v indikácii nmCRPC alebo mHSPC je možná po individuálnom schválení poisťovňou. Pred predpisovaním si, prosím, prečítajte súhrn charakteristických vlastností lieku. Podrobné informácie o lieku ERLEADA® nájdete aj na adrese: Janssen, Johnson & Johnson, s.r.o., Karadžičova 12, 821 08 Bratislava, www.janssen.com/slovakia

Štatisticky významné zníženie rizika vzniku vzdialených metastáz alebo úmrtia (MFS) pre liek ERLEADA+ADT vs. samotná ADT u nmCRPC (HR = 0,28; 95 % CI = 0,23 - 0,35; p < 0,001); a štatisticky významné predĺženie OS a PFS v kombinácii lieku ERLEADA+ADT vs. samotná ADT u pacientů s mHSPC.

Literatúra: 1. Súhrn charakteristických vlastností lieku ERLEADA. Dátum revízie 02/2022.

janssen Oncology

Janssen, divízia Johnson & Johnson, s. r. o.
CBČ II, Karadžičova 12, 821 08 Bratislava 2, Slovensko
Tel.: +421 2 3240 8400 | Fax.: +421 2 3240 8490
www.janssen.com/slovakia

anestéziológov a intervenčných bronchoskopistov, so zameraním na celkový perioperačný manažment, manažment bolesti, tréning ťažkého zaistenia dýchacích ciest a hemodynamický monitoring invazívnych aj neinvazívnych metód.

Okrem nadviazania spolupráce s jednotlivými odborníkmi boli neoceniteľnými výsledkami stále aj získané znalosti zo sledovania zaujímavých prípadov. Jedným bol mladý pacient s metastatickým germinatívnym tumorom, ktorý úspešne podstúpil rozsiahly operačný výkon, retroperitoneálnu disekciu s nefrektómiou a transaortálnym bi-femorálnym by-passom. Taktiež klinicky zaujímavým bol raritný prípad pacienta s germinatívnym nádorom a bleomycínovým zlyhaním pľúc liečeným aj mimoteloovou oxygenačnou metódou.

Stáž bola podporená NOI grantom č. 20211213/SVKNOI/8.

Epidemiológia karcinómu prsníka v Slovenskej republike

Kutáková Ľ.

Ústav epidemiológie, LF UK
Bratislava

Karcinóm prsníka je v súčasnosti najčastejšie diagnostikovaným zhubným nádorom v populácii žien SR, zároveň je najčastejšou príčinou smrti na zhubné nádory u žien. V roku 2001 bol jeho podiel na novodiagnostikovaných nádorových ochoreniach 17,6 % a odhad NCZI pre rok 2022 hovorí o 17,7 % (3 677 prípadov). Incidencia karcinómu prsníka má dlhodobý vzostupný trend. Ukazovatele incidence stúpajú so stúpajúcim vekom,

a to najmä od 40. roku veku, keď zaznamenávame najvyšší počet novozistených ochorení. V roku 2006 to bolo 97 % diagnostikovaných karcinómov prsníka, predikcia WHO pre rok 2020 ukazuje 95 % vo vekovej kategórii 40+ a 82 % vo vekovej kategórii nad 50 rokov. Z pohľadu klinických štádií ochorenia pozorujeme mierny vzostup podielu I. štádia na celkovom počte novozachytených prípadov. V roku 2001 bol počet prípadov v I. štádiu 437, čo predstavovalo 23,4 % diagnostikovaných karcinómov prsníka, v roku 2012 až 1 087 prípadov (37,0 %). Práve tieto čísla poukazujú na dôležitosť populačného skriningu, včasnej diagnostiky a edukácie odbornej aj laickej verejnosti. V rámci národných skriningových programov sa Ministerstvo zdravotníctva SR v spolupráci s Národným onkologickým inštitútom zameriava aj na populačný skrining karcinómu prsníka, ktorého cieľom je aktívne vyhľadávanie včasných štádií ochorenia bez príznakov.

Diagnostika liposarkómov s využitím fluorescenčnej *in situ* hybridizácie

Maurerová M.¹, Repková R.¹,
Cvoligová A.¹, Kuncová M.²,
Verebová J.¹, Bodnár J.²

¹Laboratórium lekárskej genetiky,
Unilabs, Košice

²Diagnostické centrum patológie,
Unilabs, Košice

Liposarkómy patria medzi najčastejšie nádory mäkkých tkanív, pričom na základe najnovšej klasifikácie WHO sa udáva päť podtypov s odlišnými histopatologickými znakmi a klinickým

ONIVYDE® - pegylovaný lipozomálny irinotekán -
schválený na liečbu metastatického adenokarcinómu
pankreasu v kombinácii s 5-fluóruracilom (5-FU) a
leukovorínom (LV) u dospelých pacientov, u ktorých
došlo k progresii ochorenia po liečbe
gemcitabínom*.

**ONIVYDE JE PEGYLOVANÝ LIPOZOMÁLNY IRINOTEKÁN,
ŠPECIÁLNE NAVRHNUTÝ NA ÚČINNÚ LIEČBU RAKOVINY
PANKREASU A VEDIE K SILNEJŠEJ INHIBÍCIÍ RASTU
NÁDORU OPROTI KONVENČNÉMU IRINOTEKÁNU¹⁻⁴**

**VÝSLEDKY KLINICKÉHO SKÚŠANIA 3. FÁZY
PREUKÁZALI JEDINEČNÚ KLINICKÚ HODNOTU
ONIVYDE+5-FU/LV:⁵⁻¹¹**

Konzistencia vo všetkých koncových ukazovateľoch účinnosti: významné predĺženie prežívania a vyššia miera odpovede⁵⁻⁷

- Zachovanie kvality života^{5, 8, 9}
- Dobre charakterizovaný bezpečnostný profil^{5, 6, 10, 11}

**ONIVYDE+5-FU/LV SA SPÁJA S VÝZNAMNOU
ÚČINNOSŤOU POTVRDENOU V KLINICKEJ PRAXE** ^{5,12-15}

**ONIVYDE+5-FU/LV ODPORÚČAJÚ ESMO a NCC
MEDZINÁRODNÉ ODBORNÉ IISMERENIA¹⁶⁻¹⁹**

Reference 1. Kalra M et al. Cancers 2019; 11:7032–7013. [CrossRef] | KAHF Future Evidence 2019; 454–461. Drummond DC et al. Cancer Res 2006;66:3271–327. 4. Lamo YJ, Connell LJ. Drugs 1977;7785–792. 5. Wang S, Gani A et al. Lancet. 2016;387:545–562. 6. Wang J, Gani A et al. Eur J Cancer. 2019;108:78–87. 7. Chen LT et al. Cancer Materials 2018;10:571–78. 8. Hubner RA et al. Eur J Cancer. 2019;106:24–33. 9. Hubner RA et al. Eur J Cancer. 2019;106:24–33 [supplementary materials]. 10. SPCC updated guidelines 2019; 11–13. 11–13. Nao N et al. The Arch Med J Canada Oct 2019;119–9. 14. Pelino EA et al. JAMA Oncol. 2019;P660. 15. Kater M et al. J Clin Med. 2020;9:1–16. 16. Duxreux M et al. Ann Oncol. 2015;25:S69 [S56–68]. 17. EUSO Guidelines of the Pancreas Taskforce Recommendations. Published June 20, 2019. ESMO Guidelines Committee. 18. Okusaka T et al. Pancreas. 2020;49:226–335. 19. ESMO Guidelines Committee. 2020. Available from: <https://www2.tricube.org/mco/guidelines/pancreatic/english/pancreatic.pdf>. Published November 2019. Last Accessed July 2020.



 **onivyde®**
pegylovaný lipozomálny irinotekán

ONIVYDE pegylated liposomal 4,3 mg/ml koncentrát na infúziu

[illegible][illegible][illegible]

*Pre úplné informácie pozri plnú verziu slovenského Súhrnu charakteristických vlastností lieku.

Pre dospelých HLA-A*02:01 pozitívnych pacientov

Predĺženie prežívania u pacientov s metastatickým uveálnym melanómom^{1,2}

KIMMTRAK (tebentafusp) je indikovaný ako monoterapia na liečbu dospelých pacientov pozitívnych na ľudský leukocytový antigén (HLA)-A*02:01 s neresekovateľným alebo metastatickým uveálnym melanómom²



 **KIMMTRAK** ▼
(tebentafusp)

Koncentrát na infúzny roztok 100 mcg/0,5 ml

MEDISON

IMMUNOCORE

Skrátená informácia o lieku KIMMTRAK ▼

▼ 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 na Štátny ústav pre kontrolu liečiv, Sekcia klinického skúšania liekov a farmakovigilancie, Kvetná ul. 11, SK-825 08, Bratislava 26, Tel.: +421 2 5070 1206, email: neziaduce.ucinky@sukl.sk. Tlačivo na hlásenie nežiaduceho účinku je na webovej stránke www.sukl.sk v časti Bezpečnosť liekov/Hlásenie o nežiaducich účinkoch. Formulár na elektronické podávanie hlásení <https://portal.sukl.sk/eskada/>.

Názov lieku: KIMMTRAK 100 mikrogramov/0,5 ml koncentrát na infúzný roztok. **Zloženie:** Jedna 0,5 ml injekčná liekovka obsahuje 100 mikrogramov tebentafuspu. **Lieková forma:** Sterilný koncentrát na infúzný roztok. **Terapeutické indikácie:** KIMMTRAK je indikovaný ako monoterapia na liečbu dospelých pacientov pozitívnych na ľudský leukocytový antigén (HLA)-A*02:01 s neresekovateľným alebo metastatickým uveálnym melanómom. **Dávkovanie a spôsob podávania:** KIMMTRAK sa má podávať pod vedením a dohľadom lekára, ktorý má skúsenosti s používaním protinádorových látok a ktorý je schopný liečiť syndróm uvoľňovania cytokínov v prostredí, v ktorom je okamžite k dispozícii kompletné resuscitačné zariadenie. Hospitalizácia sa odporúča aspoň pri prvých troch infúziách. Odporúčaná dávka KIMMTRAKU je 20 mikrogramov v 1. deň, 30 mikrogramov v 8. deň, 68 mikrogramov v 15. deň a potom 68 mikrogramov raz týždenne. Na minimalizáciu rizika hypotenzie spojenej so syndrómom uvoľňovania cytokínov (CRS) sa majú podávať intravenózne tekutiny pred začatím infúzie KIMMTRAKU na základe klinického hodnotenia a objemového stavu u pacienta. Usmernenia pre klasifikáciu a liečbu CRS sa nachádzajú v plnom znení SPC. **Spôsob podávania:** KIMMTRAK je určený na intravenózne použitie. Odporúčané trvanie infúzie je 15 až 20 minút. KIMMTRAK je potrebné riešiť injekčným roztokom chloridu sodného 9 mg/ml (0,9 %) obsahujúcim ľudský albumín na intravenóznú infúziu. Prvé tri dávky KIMMTRAKU sa majú podať v nemocnici so sledovaním CRS po dobu najmenej 16 hodín počas hospitalizácie cez noc. Vitálne znaky sa majú sledovať pred podaním dávky a najmenej 4 hodiny po odznení príznakov. Ak sa u pacientov vyskytne počas ktorejkoľvek z prvých troch infúzií KIMMTRAKU hypotenzia 3. alebo 4. stupňa, majú byť počas ďalších troch infúzií v ambulantnom zariadení sledovaní každú hodinu najmenej po dobu 4 hodín. Potom, ako je tolerovaná dávka 68 µg, sa ďalšie dávky môžu podávať v prostredí ambulantnej starostlivosti. Po každej infúzii majú byť pacienti sledovaní po dobu minimálne 60 minút. **Kontraindikácie:** Precitlivosť na liečivo alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok. **Upozornenia a varovania:** Syndróm uvoľňovania cytokínov (CRS): U väčšiny pacientov sa po infúzii tebentafuspu vyskytol CRS. Diagnóza CRS bola najčastejšie stanovená na základe pyrexie, po ktorej nasledovala hypotenzia a menej často hypoxia. Medzi ďalšie často pozorované príznaky CRS patrili triaška, nevoľnosť, vracanie, únava a bolesť hlavy. Pacienti majú byť kvôli CRS najmenej 16 hodín po prvých troch infúziách tebentafuspu v nemocničnom prostredí s okamžitým prístupom k liekom a resuscitačnému zariadeniu na liečbu CRS. Akutné kožné reakcie: Pri infúzii tebentafuspu boli hlásené akútne kožné reakcie, ktoré môžu vychádzať z mechanizmu účinku a exprimujúce gp100 v normálnych melanocytoch v koži. Akútne kožné reakcie zahŕňali najmä vyrážku, pruritus, erytém a kožný edém. Ochorenie srdca: U pacientov, ktorí dostávali liečbu tebentafuspom, sa pozorovali srdcové príhody, ako je sínusová tachykardia a arytmia. Pacienti s existujúcimi kardiovaskulárnymi poruchami môžu mať zvýšené riziko následkov súvisiacich s CRS a majú byť dôkladne sledovaní. Antikoncepcia: Ženy vo fertilnom veku musia používať účinnú antikoncepciu počas liečby a aspoň 1 týždeň po poslednej dávke liečby tebentafuspom. **Interakcie:** S tebentafuspom sa neuskutočnili žiadne formálne liekové interakčné štúdie. Začatie liečby tebentafuspom spôsobuje prechodné uvoľňovanie cytokínov, ktoré môžu potláčať enzýmy CYP450. Najvyššie riziko liekových interakcií je počas prvých 24 hodín po podaní prvých troch dávok tebentafuspu. **Gravidita a laktácia:** Nie sú k dispozícii žiadne údaje o použití tebentafuspu u gravidných. Tebentafusp sa neodporúča používať počas gravidity a u žien vo fertilnom veku nepoužívajúcich antikoncepciu. U žien vo fertilnom veku sa má pred začatím liečby tebentafuspom overiť, či nie sú tehotné. Dojčenie má byť počas liečby tebentafuspom ukončené. **Oplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje:** Tebentafusp nemá žiadny alebo má zanedbateľný vplyv na schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje. **Nežiaduce účinky:** Veľmi časté: CRS, znížená chuť do jedla, hypomagneziémia, hyponatrémia, hypokaliémia, hypokaliémia, nespavosť, bolesť hlavy, závrat, parestézia, tachykardia, hypotenzia, sčervenenie, hypertenzia, kašeľ, dyspnoe, nevoľnosť, vracanie, hnačka, bolesť brucha, zápch, dyspepsia, vyrážka, pruritus, suchá koža, hypo-/hyperpigmentácia, erytém, artralgia, bolesť chrbta, myalgia, bolesť končatín, pyrexia, únava, triaška, edém, ochorenie podobné chrípke, zvýšená hladina: aspartátaminotransferázy, alaninaminotransferázy, bilirubínu v krvi, lipázy a kreatinínu v krvi; anémia, znížený počet lymfocytov, znížený hladiny fosfátov v krvi; Časté: nazofaryngitída, úzkosť, porucha chuti, arytmia, fibrilácia predsienej, orofaryngálna bolesť, hypoxia, alopecia, nočné potenie, svalový kŕč, zvýšený počet bielych krviniek, zvýšená hladina: amylázy, gamaglutamyltransferázy, alkalické fosfatázy v krvi a glukózy v krvi; Neznamé:-. Všetky detaily o týchto a ďalších nežiaducich účinkoch sú dostupné v úplnej verzii SPC. **Balenie:** Sklenená injekčná liekovka obsahujúca 0,5 ml koncentráto. **Špeciálne upozornenie na uchovávanie:** Uchovávať a prepravovať v chlade (2° - 8°C). **Registračné číslo:** EU/1/22/1630/001. **Držiteľ rozhodnutia o registrácii:** Immunocore Ireland Limited, Unit 1, Sky Business Centre, Dublin 17, D17 Fy82. **Dátum poslednej revízie textu:** 04/2022.

Poznámka: Výdaj lieku je viazaný na lekársky predpis. Pred predpisaním lieku si prečítajte Súhrn charakteristických vlastností lieku. Nájdete ho aj na stránke Štátneho ústavu pre kontrolu liečiv www.sukl.sk alebo na adrese Medison Pharma s.r.o., The Europeum Bratislava, Suché Mýto 1, 811 03 Bratislava, ktorá vám na vyžiadanie poskytne aj ďalšie dodatočné informácie.

* Všimnite si, prosím, zmeny v súhrne charakteristických vlastností lieku.

Referencie:

1. Nathan P, Hassel JC, Rutkowski P, et al. IMCgp100-202 Investigators. Overall survival benefit with tebentafusp in metastatic uveal melanoma. N Engl J Med. 2021 Sep 23; 385(13): 1196-1206. doi: 10.1056/NEJMoa2103485. 2. Súhrn charakteristických vlastností lieku KIMMTRAK, dátum revízie textu 04/2022, www.sukl.sk.

Medison Pharma s.r.o.

European Bussines Centre, Suché Mýto 1, 811 03 Bratislava,
office.slovakia@medisonpharma.com.

Medison Pharma s.r.o. je autorizovaným zástupcom spoločnosti Immunocore na Slovensku.

MEDISON

správaním. Na stanovenie vhodnej liečby a prognózy liposarkómov je diferenciálna diagnostika a ich presná klasifikácia veľmi dôležitá, no často problematická. Jednou z najvyužívanejších molekulárno-cytogetických techník v diferenciálnej diagnostike nádorových ochorení je FISH metóda, kedy pomocou lokusovo špecifických sond je možné detegovať numerické či štrukturálne aberácie chromozómov a na základe vedeckých poznatkov určiť typ nádoru.

Od roku 2020 sme metódou FISH na našom pracovisku vyšetrili 65 pacientov v rámci diferenciálnej diagnostiky liposarkómov. V súbore vyšetovaných pacientov sme zaznamenali zaujímavý prípad pacienta, u ktorého sme FISH analýzou v nádorových jadrách detegovali koamplifikáciu MDM2/CDK4, ktorá je spoľahlivým indikátorom na odlíšenie ALT/WDLPS a DDLPS od benígneho lipomatózneho tumoru a taktiež ostatných podtypov nediferencovaných sarkómov. Použitím sondy na detekciu prestavby génu DDIT3 charakteristickej pre MLPS, nebola vo vyšetrovanom tkanive pacienta pozorovaná translokácia, no zaznamenali sme prítomnosť amplifikácie tohto génu. Podľa súčasných poznatkov je táto amplifikácia spájaná s dediferencovaným liposarkómom, resp. dobre diferencovaným liposarkómom s morfológiou podobnou myxoidnému liposarkómu (DDLPS, resp. WDL with MLPS-like morphology).

Detekcia preskupení či amplifikácie vybraných génov prostredníctvom analýzy FISH je cenným nástrojom na potvrdenie histopatologickej diagnózy.

Zdieľanie rizík pri vstupe inovatívnych liekov na slovenský trh: Dohody o riadenom vstupe

Šarkanová I.¹, Müllerová J.¹, Tichopád A.¹, Hospodková P.²

¹CEEOR, s. r. o., Bratislava, Slovenská republika)

²Fakulta biomedicínskeho inžinýrství ČVUT, Kladno, Česká republika

Novela zákona č. 363/2011, ktorá od augusta vstúpila do platnosti, zavádza a podporuje viaceré nové nástroje na zabezpečenie efektívneho a účinného využívania verejných zdrojov v zdravotníctve. Cieľom novely je uľahčiť vstup na slovenský trh inovatívnym liekmi, na ktoré sa donedávna vzťahoval tzv. režim výnimiek. Ten v nemalej miere prispel k tomu, že Slovensko patrí v Európe ku krajinám s najhoršou dostupnosťou inovatívnej liečby. Ministerstvo zdravotníctva deklaruje ambiciózný zámer zaradiť do kategorizačných zoznamov až 70 liekov z režimu výnimiek v prvých dvoch rokoch platnosti zákona.

Jedným zo spomínaných nástrojov sú dohody o riadenom vstupe (MEA – managed entry agreement) vrátane tých, ktoré merajú individuálny výkon (PB – performance based). Tie sa v zahraničí čoraz častejšie využívajú pre inovatívne technológie, ktorých vysoká cena spolu s neistotou ohľadom ich účinnosti predstavujú značnú bariéru znemožňujúcu ich vstup na trh. PB-MEA dohody majú zabezpečiť, aby úhrada liekov z verejného zdravotného poistenia zodpovedala primerane preukázanému klinickému prínosu, ktorý liek prináša pacientovi.

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

Lokalizácia pri mCRC je dôležitá.^{1,2}

Erbitux® + FOLFOX alebo FOLFIRI je cieleňá liečba RAS wt mCRC, ktorá preukázala štatisticky signifikantný benefit vs. bevacizumab + CHT v štúdiách fázy III pri ľavostrannej lokalizácii nádoru.¹⁻⁵

Pravá strana, správna odpoveď.

Keď rýchle zmenšenie nádoru je Váš cieľ, Erbitux® + FOLFOX alebo FOLFIRI je terapia prvej línie pre RAS wt mCRC, ktorá je účinná u pacientov s pravostrannými nádormi.^{6,7}



Skrátená informácia o lieku: Erbitux 5 mg/ml infúzny 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 platíny pri rekurentnom a/alebo metastatickom ochorení. **Dávkovanie:** Erbitux sa podáva pri všetkých indikáciách raz týždenne. Úplne prvá dávka je 400 mg cetuximabu na m² plochy povrchu tela. Všetky následné týždenné dávky sú 250 mg/m² 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 zvážiť kontraindikácie pre irinotekan alebo rádioterapiu. Kombinácia Erbituxu s CHT obsahujúcou oxaliplatinu je kontraindikovaná u pacientov s mKRK s mutovanými génmi RAS a u pacientov s neznámym 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 nechťov (napríklad paronychia); celkové poruchy: mierne až stredne silné reakcie súvisiace s infúziou a zahrňujúce 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 oboznáňte s kompletnou informáciou v SPC.**

Dátum poslednej revízie textu: máj 2022. 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); **6.** Heinemann V et al. Lancet Oncol 2014;15:1065-1075;
7. Venook AP et al. JAMA 2017;317:2392-2401.



Pre výrobcu/držiteľa licencie a platcu predstavujú spôsob, ako spravodlivejšie medzi sebou rozdeliť náklady na liečbu a s tým súvisiace riziká.

Faktory ovplyvňujúce analýzu DNA opravných fokusov pri štúdiu individuálnej rádiosenzitivity u pacientok s rakovinou prsníka

Vigašová K.¹, Durdík M.¹, Jakl L.¹, Dolinská Z.², Pobijaková M.², Fekete M.², Závacká I.², Belyaev I.¹, Marková E.¹

¹Ústav experimentálnej onkológie, Biomedicínske centrum SAV, v. v. i., Bratislava

²Oddelenie radiačnej onkológie, Národný onkologický ústav, Bratislava

Hoci je pre pacientky s rakovinou prsníka rádioterapia (RT) prospešná, u rádiosenzitívnych (RS) pacientok sa objavujú závažné vedľajšie účinky spôsobené ionizujúcim žiarením. Predpokladá sa, že RS je podmienená nedostatočnou opravou DNA, čo môže zvyšovať množstvo DNA dvojvláknových zlomov. Vizualizované DNA opravné proteíny, napríklad fosforylovaný histón 2AX (γ H2AX) a proteín viažuci p53 (53BP1), nazývané DNA opravné fokusy, umožňujú kvantifikovať DNA dvojvláknové zlomy a stávajú sa tak potenciálnym biomarkerom RS. Pre analýzu fokusov sa často používajú lymfocyty izolované z periférnej krvi pacientok. Niekedy je však potrebné analyzovať vzorky s odstupom času od odberu krvi, a preto je výhodné uskladniť izolované lymfocyty v tekutom dusíku – kryoprezervovať ich. To môže

v bunkách indukovať stres sprevádzaný tvorbou reaktívnych foriem kyslíka a potenciálne tak zvyšovať počet DNA dvojvláknových zlomov a DNA opravných fokusov. Okrem kryoprezervácie môže na množstvo fokusov vplývať aj chemoterapia (CHT), ktorú pacientky podstupujú pred RT. Niektoré cytostatiká poškodzujú DNA a vytvárajú v nej DNA dvojvláknové zlomy zvyšujúc tak počet DNA opravných fokusov. V tejto práci sme preto študovali efekt kryoprezervácie lymfocytov a chemoterapie na množstvo DNA opravných fokusov. Vplyv kryoprezervácie sme skúmali v rôznych časových intervaloch po ožiarení *in vitro* dávkou 2 Gy, účinok chemoterapie bol analyzovaný v lymfocytoch odobratých pred, počas (po kumulatívnej dávke 10 Gy) a po RT. DNA opravné fokusy sme vizualizovali imunofluorescenčným značením proteínov γ H2AX a 53BP1 a následnou mikroskopickou analýzou automatizovaným systémom Metafer. Zistili sme, že v kryoprezervovaných bunkách bol vyšší počet primárnych fokusov γ H2AX/53BP1, čo naznačuje, že kryoprezervácia ovplyvňuje tvorbu DNA opravných fokusov v lymfocytoch pacientok s rakovinou prsníka. U pacientok liečených CHT sme zistili pred a počas RT vyšší počet fokusov než u pacientok bez CHT, ale po RT sme nezistili žiadny rozdiel. Výsledky našej práce naznačujú, že kryoprezervácia lymfocytov a chemoterapia ovplyvňujú analýzu DNA opravných fokusov pri posudzovaní statusu RS pacientok s rakovinou prsníka.

Táto práca bola finančne podporená projektom VEGA 2/0147/17, IAEA č. 24714.

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^{1,2}

- 30% redukcia rizika smrti v porovnaní s placebom¹
- predĺženie mediánu celkového prežitia o 3,6 mesiaca (14,9 vs. 11,3; HR=0,70)¹
- 5,8 mesačné oddialenie času do prvej symptomatickej kostnej príhody (15,6 vs. 9,8; HR=0,66)²
- 1-minútová intravenózna injekcia, pričom sa podá 6 injekcií v 4-týždňových intervaloch¹

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.

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 zvažovať 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

Xofigo®
chlorid radnatý Ra 223
ROZTOK NA INJEKCIU

Riešenie je jednoduché...

Skrátená informácia o lieku Klertis 12,5 mg, 25 mg a 50 mg tvrdé kapsuly

▼ **Liečivo:** Každá kapsula obsahuje sunitinibium-cyklamát zodpovedajúci 12,5 mg, 25 mg alebo 50 mg sunitinibu. **Terapeutické indikácie:** Gastronitistálny stromálny tumor (GIST): liečba neresekovateľného a/alebo metastatického maligného GIST u dospelých po zlyhaní liečby imatinibom v dôsledku rezistencie alebo neznášanlivosti. Metastatický karcinóm z obličkových buniek (MRCC): liečba pokročilého/metastatického karcinómu z obličkových buniek u dospelých. Pankreatické neuroendokrinné nádory (pNET): liečba neresekovateľných alebo metastatických, dobre diferencovaných pNET s progresiou ochorenia u dospelých. **Dávkovanie a spôsob podávania:** Pre GIST a MRCC je odporúčaná dávka 50 mg užívaná perorálne raz denne počas 4 po sebe nasledujúcich týždňov, po ktorých nasleduje 2-týždňová prestávka v liečbe (schéma 4/2), aby sa zavŕšil kompletný 6-týždňový cyklus. Pre pNET je odporúčaná dávka 37,5 mg užívaná perorálne raz denne bez plánovanej prestávky v liečbe. Pre GIST a MRCC sa zmeny dávky môžu vykonávať postupne po 12,5 mg v závislosti od individuálnej bezpečnosti a znášanlivosti. Denná dávka nesmie prekročiť 75 g, ani byť znížená pod 25 mg. Pre pNET sa zmeny dávky môžu vykonávať postupne po 12,5 mg v závislosti od individuálnej bezpečnosti a znášanlivosti. Maximálna dávka podávaná v 3. fáze štúdie s pNET bola 50 mg denne. **Kontraindikácie:** Precitlivosť na liečivo alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok. **Osobitné upozornenia a opatrenia:** Pacientov treba upozorniť, že počas liečby sa môže objaviť depigmentácia vlasov alebo kože. Pacientom, ktorí sú súčasne liečení antikoagulantmi, sa má pravidelne kontrolovať krvný obraz, hemokoagulačné faktory a robiť fyzikálne vyšetrenie. Podporná starostlivosť pri gastrointestinálnych nežiaducich reakciách vyžadujúcich liečbu môže zahŕňať liečbu antiemetikami, antidiarikami alebo antacidami. V súvislosti so sunitinibom bola hlásená hypertenzia, vrátane závažnej hypertenzie. Pacienti majú byť preventívne vyšetrení na hypertenziu a v prípade potreby primerane liečení. Na začiatku každého liečebného cyklu sa musí pacientom vyšetriť celkový krvný obraz. Kardiovaskulárne príhody, vrátane zlyhania srdca, kardiomyopatie, zníženia ejekčnej frakcie ľavej komory pod dolnú hranicu normy, myokarditidy, ischémie myokardu a infarktu myokardu, z ktorých niektoré boli smrteľné, boli hlásené u pacientov liečených sunitinibom. Tieto údaje naznačujú, že sunitinib zvyšuje riziko kardiomyopatie. Sunitinib sa má s opatnosťou používať u pacientov so známou anamnézou predĺženia QT-intervalu, u pacientov, ktorí užívali antiarytmiká alebo lieky, ktoré môžu predlžovať QT-interval alebo u pacientov s už existujúcim závažným ochorením srdca, bradykardiou alebo s poruchou elektrolytovej rovnováhy. U všetkých pacientov sa odporúča vykonať základné laboratórne vyšetrenia funkcie štítnej žľazy. U pacientov liečených sunitinibom bola pozorovaná hepatotoxická. Pred začatím liečby, počas každého cyklu a vždy, keď je to z klinického hľadiska indikované, monitorujte testy pečenej funkcie. Odporúča sa vstupné vyšetrenie moču a pacienti majú byť monitorovaní na rozvoj alebo zhoršenie proteinúrie. **Interakcie:** Podávanie sunitinibu so silnými inhibítormi CYP3A4 (napr. ritonavírom, itraconazolom, erytromycínom, klaritromycínom, grapefruitovou šťavou) môže zvýšiť koncentrácie sunitinibu. Podávanie so silnými induktormi CYP3A4 (napr. dexametazónom, fenytoínom, karbamazepínom, rifampicínom, fenobarbitalom alebo fytofarmakami obsahujúcimi ľubovník bodkovaný) môže znížiť koncentrácie sunitinibu. **Nežiaduce účinky:** Najzávažnejšie nežiaduce reakcie, niekedy smrteľné, sú renálne zlyhanie, srdcové zlyhanie, pľúcna embólia, gastrointestinálna perforácia a hemorágie (napr. krvácanie z dýchacej sústavy, gastrointestinálneho traktu, krvácanie do nádoru, močových ciest a do mozgu). Najčastejšie nežiaduce reakcie akéhokoľvek stupňa závažnosti zahŕňali: zníženú chuť do jedla, poruchu chuti, hypertenziu, únavu, gastrointestinálne poruchy (napr. hnačku, nevoľnosť, stomatitídu, dyspepsiu a vracanie), zmeny sfarbenia kože, syndróm palmárno-plantárnej erytrodyzestézie. Tieto príznaky môžu slabnúť pri pokračovaní liečby. Počas liečby sa môže vyvinúť hypotyreóza. Hematologické poruchy (napr. neutropénia, trombocytopénia a anémia) patria medzi najčastejšie sa vyskytujúce nežiaduce reakcie. **Veľkosť balenia:** 28 kapsúl. **Držiteľ rozhodnutia o registrácii:** Egis Pharmaceuticals PLC, Maďarsko. **Dátum poslednej revízie textu:** Máj 2021. Výdaj lieku je viazaný na lekársky predpis s obmedzením predpisovania. Pred predpísaním lieku si pozorne prečítajte súhrn charakteristických vlastností lieku. Úplná informácia o lieku na vyžiadanie.

Onkológia – Supplement 4/2022

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

Skrátená informácia o lieku

Kadcyla 100 mg prášok na infúziu koncentrát

Kadcyla 160 mg prášok na infúziu koncentrát

Zloženie: Jedna injekčná lieková prášku na infúziu koncentrát obsahuje 100 mg/160 mg trastuzumab emtanzinu. Po rekonštitúcii obsahuje jedna lieková s 5 ml/8 ml roztoku 20 mg/ml trastuzumab emtanzinu. **Charakteristika:** Trastuzumab emtanzin je konjugát protilátky a liečiva, ktorý obsahuje trastuzumab, humanizovaný monoklonálnu protilátku IgG1 vytvorenú cicavčou (vaječník čínskeho škrečka) kultúrou bunkovej suspenzie, kovalentne viazaný na DM1, inhibitor mikrotubulov, prostriedkom stabilného tiešterového linkera MCC 4-[N-maleimidometyl] cyklohexán-1-karboxylát. **Indikácie:** **Včasný karcinóm prsníka (EBC):** Kadcyla, v monoterapii, je indikovaná na adjuvantnú liečbu dospelých pacientov s HER2-pozitívnym včasným karcinómom prsníka, ktorí majú reziduálne invazívne ochorenie v prsníku a/alebo v lymfatických uzlinách po neadjuvantnej liečbe na báze taxánu a HER-2 cieľnej liečbe. **Metastatický karcinóm prsníka (MBC):** Kadcyla, v monoterapii, je indikovaná na liečbu dospelých pacientov s HER2 pozitívnym, neresekovateľným lokálne pokročilým alebo metastatickým karcinómom prsníka, ktorí boli predtým liečení trastuzumabom a taxanom, samostatne alebo v kombinácii. Pacienti budú: boli predtým liečení na lokálne pokročilé alebo metastatické ochorenie alebo u nich dôšlo k recidíve ochorenia počas adjuvantnej liečby alebo v priebehu šiestich mesiacov po ukončení adjuvantnej liečby. **Dávkovanie:** Odporúčaná dávka trastuzumab emtanzinu je 3,6 mg/kg telesnej hmotnosti podávaná ako intravenózna infúzia každé 3 týždne (21- dňový cyklus). Úvodná dávka sa má podávať vo forme 90-minútového intravenózneho infúzie. Je potrebné pozorovať pacientov počas infúzie a minimálne počas 90 minút po prvej infúzii, či sa u nich nevyskytnú horúčka, zimnica alebo iné reakcie súvisiace s infúziou. Miesto infúzie sa má starostlivo sledovať kvôli možnej subkutánnej infiltrácii počas podávania. Ak bola predchádzajúca infúzia dobre tolerovaná, ďalšie dávky trastuzumab emtanzinu sa môžu podávať vo forme 30- minútových infúzií. Je potrebné pozorovať pacientov počas infúzie a minimálne počas 30 minút po infúzii. Rýchlosť infúzie trastuzumab emtanzinu sa má znížiť alebo podávanie prerušiť, ak sa u pacienta objavia symptómy súvisiace s infúziou. V prípade život ohrožujúcich infúzných reakcií sa má trastuzumab emtanzin vysadiť. **Dĺžka trvania liečby:** Včasný karcinóm prsníka (EBC)- pacienti majú dostávať liečbu počas celkovo 14 cyklov, pokiaľ nedôjde k recidíve ochorenia alebo k vzniku nezhodnuteľnej toxicity. Metastatický karcinóm prsníka (MBC)- pacienti majú dostávať liečbu až do progresie ochorenia alebo do vzniku nezhodnuteľnej toxicity. Liečba symptomatických nežiaducich reakcií si môže vyžadovať dočasné prerušenie liečby, zníženie dávky alebo vysadenie liečby trastuzumab emtanzinom podľa doporučení uvedených v SPC. Dávka trastuzumab emtanzinu sa nemá znovu zvyšovať po znížení dávky. **Kontraindikácie:** Precitlivosť na zložky alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok. **Upozornenia:** Aby sa zlepšila (do)sledovateľnosť biologického lieku, má sa zoznamiteľne zaznamenať názov a číslo šarže podaného lieku. **Aby sa predišlo zámeně liekov, je dôležité skontrolovať etikety na injekčných liekovičkách, aby sa zabezpečilo, že liek, ktorý sa pripravuje a podáva, je Kadcyla (trastuzumab emtanzin) a nie iný liek obsahujúci trastuzumab (napr. trastuzumab alebo trastuzumab deruxetan).** Trombocytopénia alebo znížený počet krvných doštičiek bol často hlásený v súvislosti s liečbou trastuzumab emtanzinom a bola to najčastejšia nežiaduca reakcia vedúca k vysadeniu lieku, k zníženiu dávky a k prerušeniu podávania dávky. Odporúča sa sledovanie počtu krvných doštičiek, a to pred každou dávkou trastuzumab emtanzinu. V súvislosti s liečbou trastuzumab emtanzinom boli hlásené prípady krvácania vrátane hemorágie centrálneho nervového systému, respiračnej a gastrointestinálnej hemorágie. Niektoré z týchto prípadov krvácania mali fatálne následky. Hepatotoxicita, hlavne vo forme asymptomatických nárastov koncentrácií sérových transamináz (transaminidáza 1. - 4. stupňa), sa pozorovala počas liečby v klinických štúdiách. U pacientov liečených trastuzumab emtanzinom sa pozorovali závažné hepatobiliárne poruchy vrátane nodulárnej regeneratívnej hyperplázie (NRH) pečene, pričom niektoré mali fatálny následok z dôvodu poškodenia pečene spôsobeného liekom. Pred začiatkom liečby a pred každou dávkou má byť sledovaná funkcia pečene. Po diagnostike NRH sa musí liečba trastuzumab emtanzinom natrvalo vysadiť. Pri liečbe pacientov s poruchou funkcie pečene je nutná opatnosť. Neurotoxicita: V klinických štúdiách sa zaznamenala periférna neuropatia, predovšetkým 1. stupňa a prevažne zmyslová. Pacienti sa majú priebežne klinicky sledovať kvôli príznakom/ prejavom neurotoxicity. U pacientov liečených trastuzumab emtanzinom je zvýšené riziko rozvoja dysfunkcie ľavej komory. U pacientov liečených trastuzumab emtanzinom sa pozorovala ejekčná frakcia ľavej komory < 40 %, a preto je potenciálnym rizikom symptomatické kongestívne zlyhávanie srdca. Standardné vyšetrenie funkcie srdca (echokardiogram alebo rádionuklidová ventrikulografia MUGA) sa má vykonať pred začatím liečby a tiež počas liečby v pravidelných intervaloch (napr. každé tri mesiace). Dávka sa má odložiť alebo liečba sa má podľa potreby vysadiť v prípadoch dysfunkcie ľavej komory. Rozhodnutie podľa trastuzumab emtanzin pacienta s MBC s nízkou LVEF sa musí urobiť len po starostlivom vyhodnotení rizika a prínosu a u týchto pacientov sa musí starostlivo sledovať funkcia srdca. Pacientov je potrebné starostlivo sledovať kvôli hypersenzitívnym/alerickým reakciám, ktoré môžu mať rovnaké klinické prejavy ako IRR. V prípade skutočnej hypersenzitívnej reakcie (pri ktorej závažnosť reakcie sa zvyšuje s nasledujúcimi infúziami) sa má liečba trastuzumab emtanzinom natrvalo vysadiť. U pacientov vo veku ≥ 65 rokov však analýza podskupiny 345 pacientov preukázala tendenciu vyššej incidence nežiaducich udalostí 3., 4. a 5. stupňa, závažných nežiaducich udalostí a nežiaducich udalostí vedúcich k vysadeniu/prerušeniu liečby. **Antikoncepcia u mužov a žien:** Ženy vo fertilnom veku musia používať účinnú antikoncepciu počas liečby trastuzumab emtanzinom a ešte 7 mesiacov po poslednej dávke trastuzumab emtanzinu. Mužskí pacienti alebo ich partnerky majú tiež používať účinnú antikoncepciu. **Gravidita:** Nie sú k dispozícii údaje o použití trastuzumab emtanzinu u gravidných žien. Trastuzumab, zložka trastuzumab emtanzinu, môže spôsobiť poškodenie alebo úmrtie plodu, ak sa podáva gravidnej žene. V sledovaní po uvedení lieku na trh sa u gravidných žien užívajúcich trastuzumab zaznamenali prípady oligohydramniou, v niektorých prípadoch spojené s fatálnou hypoplaziou pľúc. Podávanie trastuzumab emtanzinu gravidným ženám sa neodporúča a ženy majú byť informované o možnosti poškodenia plodu predtým, ako otehotnie. Ak je liečená trastuzumab emtanzinom tehotná žena, odporúča sa starostlivé sledovanie multidisciplinárnu skupinou lekárov. **Program prevencie gravidity:** Pre pacientky, ktoré otehotnie počas liečby liekom Kadcyla alebo počas 7 mesiacov po poslednej dávke, je potrebné bezprostredne ohlásiť tehotenstvo na Roche linku +421 2 52638201. Budú sa vyžadovať ďalšie informácie v súvislosti s expozíciou lieku Kadcyla počas tehotenstva a ďalej v prvom roku života dieťaťa. To umožní spoločnosti Roche lepšie porozumieť bezpečnostnému profilu lieku Kadcyla a poskytovať primerané informácie zdravotníckym orgánom, poskytovateľom zdravotníckej starostlivosti a pacientom. Pre ďalšie informácie prosím pozrite SPC lieku Kadcyla. **Interakcie:** Neuskutočnili sa žiadne oficiálne interakčné štúdie. Súčasne používanie silných inhibitorov CYP3A4 s trastuzumab emtanzinom sa treba vyhnúť z dôvodu možnosti zvýšenia expozície a toxicity DM1. **Nežiaduce účinky:** Najčastejšie závažné nežiaduce liekové reakcie (u > 0,5% pacientov) boli hemorágia, pyrexia, trombocytopénia, dyspnoe, bolesť brucha, muskuloskeletálna bolesť a vracanie. Najčastejšie nežiaduce liekové reakcie boli nauzea, únava, muskuloskeletálna bolesť, hemorágia, bolesť hlavy, zvýšené hladiny transamináz, trombocytopénia a periférna neuropatia. Väčšina ADR bola hlásená ako 1. alebo 2. stupňa závažnosti. Najčastejšie ADR viac ako 3. stupňa boli trombocytopénia, zvýšené hladiny transamináz, anémia, neutropénia, únava a hypokalémia. **Balenie:** Balenie s 1 injekčnou liekovkou. Výdaj lieku je viazaný na lekársky predpis s obmedzením predpisovania. Podrobné informácie sú uvedené v Súhrne charakteristických vlastností lieku. **Držiteľ rozhodnutia o registrácii:** Roche Registration GmbH, Emil-Barell-Strasse 1, 79639 Grenzach-Wyhlen, Nemecko. **Zastúpenie na Slovensku:** Roche Slovensko s.r.o., Pribinova 19, 811 09 Bratislava, tel.: 02/5263 8201, fax: 02/5263 5014, www.roche.sk

Dátum revízie SPC: 27. január 2022.

*Všimnite si, prosím, program prevencie gravidity.

M-SK-00001270

Verzia august 2022

Pre pacientky, ktoré otehotnie počas liečby liekom Kadcyla alebo počas 7 mesiacov po poslednej dávke, je potrebné bezprostredne ohlásiť tehotenstvo na Roche linku +421 2 52638201. Budú sa vyžadovať ďalšie informácie v súvislosti s expozíciou lieku Kadcyla počas tehotenstva a ďalej v prvom roku života dieťaťa. To umožní spoločnosti Roche lepšie porozumieť bezpečnostnému profilu lieku Kadcyla a poskytovať primerané informácie zdravotníckym orgánom, poskytovateľom zdravotníckej starostlivosti a pacientom. Pre ďalšie informácie prosím pozrite SPC lieku Kadcyla.

M-SK-00001270, dátum prípravy: august 2022

Roche Slovensko, s. r. o., Pribinova 7828/19, 811 09 Bratislava, tel. 02/5263 8201, www.roche.sk



PRELOMOVÝ OKAMIH v liečbe eBC

TERAPEUTICKÉ INDIKÁCIE

Včasný karcinóm prsníka (EBC)

Kadcyla, v monoterapii, je indikovaná na adjuvantnú liečbu dospelých pacientov s HER2-pozitívnym včasným karcinómom prsníka (early breast cancer, EBC), ktorí majú reziduálne invazívne ochorenie v prsníku a/alebo v lymfatických uzlinách po neoadjuvantnej liečbe na báze taxánu a HER-2 cielej liečbe.

Metastatický karcinóm prsníka (MBC)

Kadcyla, v monoterapii, je indikovaná na liečbu dospelých pacientov s HER2 pozitívnym, neresekovateľným lokálne pokročilým alebo metastatickým karcinómom prsníka (metastatic breast cancer, MBC), ktorí boli predtým liečení trastuzumabom a taxánom, samostatne alebo v kombinácii:

- pacienti boli predtým liečení na lokálne pokročilé alebo metastatické ochorenie alebo
- u nich došlo k recidíve ochorenia počas adjuvantnej liečby alebo v priebehu šiestich mesiacov po ukončení adjuvantnej liečby