

COVID-19 a onkologické ochorenie – ESMO odporúčania

MUDr. Mária Novisedláková

Oddelenie klinickej onkológie a paliatívnej starostlivosti, UNsP Milosrdní bratia Bratislava

Onkologickí pacienti majú zvýšené riziko získania infekcie SARS-CoV-2, ako aj závažnejšieho priebehu ochorenia, s vyššou mierou nutnosti vyššieho stupňa intenzívnej starostlivosti, majú aj rýchlejšie sa vyvíjajúce ochorenie a zvýšené riziko smrti.

Označenie všetkých onkologických pacientov za „COVID-19 vulnérabilných“ nie je celkom správne. Dôsledok je, že onkologickí pacienti (akéhokoľvek veku, pohlavia, nádorového podtypu a štádia) boli označení ako vysokorizikovní a to viedlo k rozsiahlym zmenám v manažmente pre všetky typy nádorových ochorení počas posledných niekoľkých mesiacov, zahrňujúc krátke rádioterapie, zmenu chemoterapeutických režimov z intravenózneho na perorálnu formu, vynechanie imunoterapie.

Pandemická situácia sa stále vyvíja a sú požadované pragmatické riešenia, ako sa vyrovnat' s výzvami liečby pacientov, zaistením ich práv, bezpečnosti a pohodlia.

ESMO (European Society of Medical Oncology) vydala odporúčania, ktoré by mali slúžiť ako sprievodca prioritizácie rôznych aspektov onkologickej starostlivosti k zmierneniu negatívnych účinkov pandémie COVID-19 na manažment onkologických pacientov.

ESMO multidisciplinárny konsenzus expertov sa týka manažmentu onkologických pacientov počas pandémie COVID-19, a to hlavne kľúčových kontroverzných klinických a technických oblastí, od diagnostiky až po terapeutické plánovanie.

ESMO na základe súčasných dostupných znalostí vypracovala a preskúmala aj odpovede na kľúčové otázky týkajúce sa účinnosti a bezpečnosti vakcín zameraných proti SARS-CoV-2.

Hlavným cieľom je pomôcť priniesť najlepšiu možnú starostlivosť počas pandémie COVID-19.

Kľúčové slová: pandémia COVID-19, ESMO odporúčania, ESMO konsenzus, vakcinácia

COVID 19 and cancer – ESMO recommendations

Cancer patients have been reported to be at increased risk of contracting SARS-CoV-2 infection and of running a more severe disease course, with a higher proportion requiring greater levels of intensive care, having a more rapidly evolving disease and an increased risk of death.

Labeling all cancer patients as 'COVID-19 vulnerable' is not correct. The consequence is, that cancer patients (of any age, sex or tumour subtype and stage) have been labeled as high risk for COVID-19 and this has led to sweeping changes in cancer management for all cancer types over the last few months, including abbreviation of radiotherapy, switching from intravenous to oral chemotherapy regimens and the avoidance of immunotherapy.

Pandemic situation is evolving, and pragmatic actions may be required to deal with the challenges of treating patients, while ensuring their rights, safety and wellbeing.

The ESMO has issued recommendations that should be used as guidance for prioritising the various aspects of cancer care in order to mitigate the negative effects of the COVID-19 pandemic on the management of cancer patients.

ESMO's multidisciplinary consensus of experts concerns the management of cancer patients during the COVID-19 pandemic, mainly key controversial clinical areas and technical issues from diagnosis to therapeutic planning.

Based on the current available knowledge, the ESMO has also developed and reviewed answers to key questions on the efficacy and safety of vaccines targeting the Severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2).

The main goal is to help to deliver the best possible care during the COVID-19 pandemic.

Key words: COVID-19 pandemic, ESMO recommendations, ESMO consensus, vaccination

Onkológia (Bratisl.), 2021;16(2):90-96

Úvod

Pandémia COVID-19 s viac ako 87 miliónmi prípadov a 1,9 miliónmi úmrtí celosvetovo zasiahla nepriaznivo naše životy, a to viacerými spôsobmi. Pandémia vážne ovplyvnila aj životy onkologických pacientov. Medzinárodná agentúra pre výskum rakoviny (International Agency for Research on Cancer, IARC) nedávno aktualizovala GLOBOCAN štatistiky pre nádorové ochorenia, v ktorých celosvetovo bolo dokumentované zvýšenie počtu výskytu

nových prípadov onkologických ochorení na 19,3 milióna (z toho 4,4 milióna v Európe) a takmer 10 miliónov úmrtí na nádorové ochorenie v roku 2020 (1).

Plný rozsah vplyvu pandémie COVID-19 v rôznych regiónoch sveta je v súčasnosti neznámy, oneskorenia v diagnostike a liečbe spojené s obavami jednotlivcov, zatvorenia zdravotných systémov vrátane pozastavenia skriningových programov a zníženia dostupnosti a prístupu k zdravotnej starostlivosti spôsobia

krátkodobý pokles výskytu nádorových ochorení nasledovaný nárastom diagnostiky ochorení v pokročilých štádiách a mortality na nádorové ochorenia v niektorých prípadoch (2).

Podľa GLOBOCAN v SR bolo v roku 2020 diagnostikovaných 30 316 nových prípadov nádorových ochorení, z toho 4 821 prípadov (15,9 %) kolorektálneho karcinómu, 3 316 (10,9 %) karcinómu pľúc, 3 078 (10,2 %) karcinómu prsníka, 2 501 (8,2 %) karcinómu prostaty, 1 336 (4,4 %) kar-

cinómu obličky a 15 264 (50,3 %) prípadov ďalších typov nádorových ochorení; počet úmrtí na nádorové ochorenie bol 16 279 (3). K 15. 4. 2021 bolo na Slovensku evidovaných celkovo 373 950 prípadov pozitívne PCR testovaných na ochorenie COVID-19 a celkovo na COVID-19 zomrelo 10 877 pacientov (4).

Dá sa predpokladať, že v dôsledku pandémie môže dôjsť k omeškaniu diagnostiky a liečby, ako aj kumulácii nových prípadov nádorových ochorení, čo ovplyvní celkovú mortalitu v nasledujúcich rokoch.

COVID-19 a onkologickí pacienti

Priebeh ochorenia u jednotlivcov s infekciou SARS-CoV-2 (severe acute respiratory syndrom coronavirus 2) je fenotypovo rozdielny. Väčšina pacientov trpí iba miernymi symptómami, niektorí nemajú žiadne symptómy, ale môžu aktívne prenášať infekciu. Avšak u niektorých jednotlivcov sa vyvinú veľmi závažné symptómy a môže nasledovať extrémny fenotyp s rozvojom respiračného zlyhania, syndrómu uvoľnenia cytokínov a multiorgánového zlyhania (1). Boli identifikované podskupiny so zvýšeným rizikom morbiditu a mortality, zahrňujúce pokročilý vek, mužské pohlavie, komorbiditu, ako sú arteriálna hypertenzia, chronické pľúcne ochorenie, diabetes mellitus a nádorové ochorenie (5, 6).

Onkologickí pacienti majú zvýšené riziko získania infekcie SARS-CoV-2, ako aj závažnejšieho priebehu ochorenia, s vyššou mierou nutnosti vyššieho stupňa intenzívnej starostlivosti, majú aj rýchlejšie sa vyvíjajúce ochorenie a zvýšené riziko smrti (5, 7, 8, 9).

Avšak termín „onkologický“ zahŕňa nespočetné množstvo ochorení s rôznymi podtypmi a štádiami primárnych tumorov, postihujúcich heterogénnu skupinu pacientov všetkých vekových kategórií, s rozdielnou prognózou a výsledkami liečby nádorového ochorenia.

Preto označenie všetkých onkologických pacientov za „COVID-19 vulnerabilných“ nie je správne. Ako dôsledok ich všeobecného označovania ako „COVID-19 vulnerabilných“ členov populácie, onkologickí pacienti (akéhokol'vek veku, pohlavia, nádorového podtypu a štádia) boli označení ako vysokoriziková a to viedlo k rozsiahlym zmenám v manažmente pre všetky typy nádorových ochorení počas posledných niekoľkých mesiacov, zahrňujúce krátenie rádioterapie, zmenu chemoterapeutických

režimov z intravenózne na perorálnu formu, vynechanie imunoterapie (5, 10, 11, 12).

Starostlivosť o onkologických pacientov počas pandémie, ESMO odporúčania, ESMO konsenzus

V dôsledku pandémie došlo k zmenám v organizácii poskytovania zdravotnej starostlivosti aj v Slovenskej republike (SR), tieto zmeny sa významne dotkli mnohých onkologických pacientov.

V dennej praxi onkologických pracovísk sa objavuje mnoho otázok týkajúcich sa manažmentu onkologických pacientov počas pandémie COVID-19.

Ako postupovať v ambulancii a na oddelení s ohľadom na ochorenie COVID-19, ak sú pacienti pozitívni? Ako postupovať za tejto pandémie u pacientov, ktorí sú negatívni? Aké sú odporúčania pre liečbu novodiagnostikovaných onkologických pacientov, pre adjuvantnú liečbu, liečbu pacientov s metastatickým ochorením, a to pre jednotlivé modalities, chirurgia, rádioterapia, chemoterapia, imunoterapia, biologická liečba? Ako dispenzarizovať vyliečených pacientov? A v neposlednej miere sú to aj otázky týkajúce sa očkovania u onkologických pacientov s ohľadom na prebiehajúcu alebo neprebíhajúcu aktívnu onkologickú terapiu.

Klinickí onkológovia by iste uvítali jasné informácie a odporúčania, ktoré by im pomohli v ich dennodennom náročnom rozhodovaní sa pri práci s onkologickými pacientmi.

Ministerstvo zdravotníctva SR vydalo Metodické usmernenie pre poskytovanie zdravotnej starostlivosti pacientom s onkologickým ochorením počas pandémie COVID-19 – základné postupy, ako aj Metodické usmernenie hlavného odborníka MZ SR pre hematológiu a hlavného odborníka MZ SR pre transplantácie krvotvorných buniek k manažmentu a liečbe hematologických a onko-hematologických pacientov v súčasnej situácii pandémie COVID-19 (13).

Dôležité informácie týkajúce sa problematiky pandémie COVID-19 pre onkologických pacientov, ako aj ich onkológov, je možné nájsť aj na webovej stránke Národného onkologického inštitútu <https://www.noisk.sk> a Slovenskej onkologickej spoločnosti <http://onkologia.sk>.

sk/odporucania-sos-onkologickym-pacientom-pocas-pandemie-covid-19/ (14, 15).

ESMO (European Society for Medical Oncology) sa tejto problematike podrobne venovala a vydala odporúčania týkajúce sa rôznych oblastí starostlivosti o onkologických pacientov.

ESMO odporúčania

ESMO vydala odporúčania (10), ktoré by mali slúžiť ako sprievodca prioritizácie rôznych aspektov onkologickej starostlivosti k zmierneniu negatívnych účinkov pandémie COVID-19 na manažment onkologických pacientov (10).

Kto je vystavený špecifickému riziku?

Zatiaľ nie sú k dispozícii žiadne systematické správy týkajúce sa vyššieho výskytu asymptomatických infekcií COVID-19 alebo SARS-CoV-2 u onkologických pacientov. Zdá sa však, že nedávne limitované údaje z Číny a novšie z Talianska a USA potvrdzujú vyššie riziko. Dostupné údaje naznačujú, že starší ľudia sú zraniteľnejší, s ochoreniami, ako sú chronické respiračné, kardiovaskulárne alebo chronické ochorenie obličiek, diabetes mellitus, aktívne nádorové ochorenie a všeobecnejšie závažné chronické ochorenia. Preto počas pandémie COVID-19 je u niektorých pacientov potrebné prehodnotiť pomer benefitu a rizika liečby nádorového ochorenia.

Boli identifikované dve skupiny pacientov: a to „**pacienti bez liečby**“ (A), ktorí ukončili liečbu alebo majú ochorenie pod kontrolou (bez liečby); a **liečených pacientov (neoadjuvantná alebo adjuvantná kuratívna liečba alebo liečba metastatického ochorenia)** (B). Pacienti s „aktívnym ochorením“ môžu vyžadovať chirurgický zákrok, chemoterapiu a/alebo rádioterapiu, biologickú terapiu, endokrinnú liečbu a imunoterapiu (buď v adjuvantnom, alebo metastatickom settingu).

Všetkým pacientom (A a B) je nutné poskytovať zdravotnú edukáciu:

- vyhýbať sa preplneným miestam,
- pri návšteve a ošetrovaní v nemocnici nosiť osobné ochranné pomôcky,
- správne si umývať ruky na základe odporúčania Svetovej zdravotníckej organizácie (WHO),

- d) neudržiavať kontakty s priateľmi a príbuznými s príznakmi COVID-19 alebo žijúcimi v endemických zónach,
- e) zaručiť sociálny dištanc so všetkými ľuďmi: chráňte sa, aby ste chránili ostatných.

U pacientov, ktorým je aplikovaná aktívna liečba (B), žijúcich alebo nežijúcich v epidemických zónach, by malo byť špecifickým spôsobom zabezpečené načasovanie liečby s kuratívnym zámerom, a ak je to možné, aj v prípade pacientov s metastatickým ochorením. Ambulantné návštevy onkologických pacientov by sa mali obmedziť na najbezpečnejšiu a najvhodnejšiu úroveň bez toho, aby bola ohrozená starostlivosť o pacienta.

U pacientov liečených perorálnou liečbou, ktorých je možné monitorovať na diaľku, by sa mal zabezpečiť prísun liekov najmenej na 3 cykly chemoterapie, aby boli redukované návštevy nemocnice. Hematologické testy u týchto pacientov je možné vykonávať v miestnych laboratóriách v blízkosti ich bydliska. Navrhujeme implementáciu telemedicínskych služieb.

Odporúčame odložiť všetky dispenzárne návštevy. Intenzívnejší dohľad by mal byť počas liečby u pacientov s karcinómom pľúc alebo u pacientov, ktorí podstúpili predchádzajúcu operáciu pľúc, a u starších pacientov alebo u pacientov s inými komorbiditami. Mali by sa prijať intenzívne opatrenia, aby sa zabránilo nozokomiálnemu šíreniu.

Mali by existovať striktné a bezpečné postupy triáže na vyhodnotenie akýchkoľvek príznakov COVID-19 a naliehavosti a nevyhnutnosti hospitalizácie. S cieľom regulovať prístup do „onkologických centier“ zaviesť „oblasti kontrolných bodov“ skríning na včasnú detekciu potenciálne infekčných osôb. Zdravotnícky personál zodpovedný za oblasť „kontrolného bodu“ by mal byť vyškolený a nosiť osobné ochranné pomôcky.

Jednotlivci, ktorí spĺňajú kritériá pre vysokoprenosné ochorenie vyžadujúce izoláciu, ako napríklad nový COVID-19 alebo iné objavujúce sa infekcie, musia byť čo najskôr izolovaní podľa pokynov pre kontrolu infekcií uvedených na webových stránkach WHO a CDC. Mali by byť otestovaní a prevezení do oblastí vyhradených pre COVID-19.

U onkologických pacientov rizikové kategórie zahŕňajú:

- pacientov liečených chemoterapiou alebo pacientov, ktorí dostávali chemoterapiu počas posledných 3 mesiacov,
- pacientov, ktorí podstupujú extenzívnu rádioterapiu,
- pacientov, ktorí podstúpili transplantáciu kostnej drene alebo kmeňových buniek za posledných 6 mesiacov alebo stále užívajú imunosupresívne lieky,
- pacientov s niektorými typmi hematologických malignít, malignít lymfatického systému, ktoré poškodzujú imunitný systém, aj keď aktuálne nepotrebujú liečbu (napríklad chronická leukémia, lymfóm alebo myelóm).

Špecifickými rizikovými skupinami sú onkologickí pacienti so zníženou imunitou ako napríklad:

- leukocytopenia,
- nízka hladina imunoglobulínov,
- dlhotrvajúca imunosupresia (steroidy, protilátky).

Špeciálna pozornosť by sa mala venovať v prípade nedávnych nových príznakov, ako sú:

- horúčka,
- kašeľ,
- bolesť hrdla,
- sťažené dýchanie,
- bolesť svalov,
- únava,
- anosmia,
- dysgeúzia.

V takýchto situáciách odporúčania zahŕňajú:

- testovanie pre potvrdenie infekcie, ak ešte nebolo realizované,
- testovanie RT-PCR SARS-CoV-2 by malo byť navrhnuté všetkým pacientom podstupujúcim chirurgický zákrok, rádioterapiu, chemoterapiu alebo imunoterapiu, pokiaľ je to možné, a ideálne pred každým cyklom liečby.
- malo by sa tiež navrhnuť pacientom v následnom sledovaní alebo pacientom, ktorí prežili onkologické ochorenie, ak majú príznaky naznačujúce infekciu COVID-19.
- na identifikáciu predchádzajúcej infekcie COVID-19 u všetkých onkologických pacientov by sa malo navrhnuť sérologické vyšetrenie (ak je k dispozícii)

- ak sú kapacity obmedzené, malo by sa navrhnuť testovanie RT-PCR SARS-CoV-2 u všetkých pacientov so sugestívnymi príznakmi infekcie COVID-19, ktorí sú v aktívnej liečbe, vo fáze sledovania alebo dispenzarizácie.
- ak sú možnosti sérologického vyšetrenia obmedzené, malo by sa navrhnuť všetkým pacientom podstupujúcim chirurgický zákrok, rádioterapiu, chemoterapiu alebo imunoterapiu alebo akúkoľvek aktívnu protinádorovú liečbu.
- posudzovať závažnosť klinickými, rádiologickými, funkčnými pľúcny a biologickými testami,
- vyhodnotiť u pacientov potrebu hospitalizácie na špecializovaných jednotkách.

Odporúčania týkajúce sa rozhodnutí o liečbe:

- dôrazne sa odporúča komunikácia, diskusia s ostatnými odborníkmi a pacientmi, lepšie telefonicky ako tvárou v tvár,
- rozhodnutia o začatí alebo pokračovaní liečby musia byť prediskutované u neinfikovaných pacientov aj u pacientov pozitívnych na SARS-CoV2, ak sú asymptomatickí alebo mierne symptomatickí, stále sú liečení a sú ochotní tak urobiť po náležitom vysvetlení pomeru rizika a prínosu liečby,
- diskutovať o výhodách a rizikách súčasnej onkologickej liečby v podmienkach pandémie COVID-19: nastavenie liečby, prognóza ochorenia, komorbidity pacientov, preferencie pacientov, pravdepodobnosť a riziká infekcie COVID-19.
- ak sa plánuje lokálna liečba v počiatočnom štádiu (chirurgický zákrok alebo ožarovanie), preskúmať možnosti odloženia pomocou prístupu „wait and see“ (ako napr. pri niektorých karcinómoch prostaty) alebo uprednostniť liečbu vyvážením pomeru „cost and benefit“ podľa veku, komorbidity a vplyvu na výsledok chirurgického zákroku.
- ak pokračuje intravenózna liečba, je možné dočasne prejsť na perorálnu liečbu, ak je k dispozícii, aby sa zlepšila kontrola ochorenia.
- uprednostniť adjuvantnú liečbu u pacientov s resekovým vysokorizikovým ochorením, u ktorých sa očakáva, že bude mať významný prínos v absolútnom prežití.

- prediskutovať výhody a riziká paliatívnych terapií a možnosti „terapeutických prázdnin“ „Stop and Go“ prístupu, udržiavacej liečby, prechodu na perorálnu formu, ak je k dispozícii, počas pandémie.
- zvažovať ďalšie voliteľné režimy a protokoly k zníženiu počtu návštev nemocnice.
- u pacientov, ktorí sa liečia perorálne, uprednostniť z dôvodu konzultácie a preskripcie telefonické alebo e-mailové kontakty.
- ak je to potrebné, uprednostniť telefonický alebo elektronický kontakt aj pre hodnotenie toxicity, úpravu dávkovania a odporúčanie podpornej starostlivosti.
- diskutovať s radiačnými onkológmi o kratších/akcelerovaných alebo hypofrakcionovaných radiačných režimoch, ak je to vedecky odôvodnené a vhodné pre pacienta.

Onkologickí pacienti s horúčkou:

- nesmú byť vyšetrení v onkologických denných centrách,
- iníciaľne vyšetrenie má byť mimo oblasti s vysokou koncentráciou onkologických pacientov alebo onkologického personálu,
- musí sa zvážiť a vyhodnotiť možnosť výskytu koronavírusu,
- stabilní pacienti by mali byť liečení ambulatnou perorálnou antibiotickou liečbou.

Prioritizácia onkologických pacientov

Viacúrovňový prístup ESMO pri poskytovaní usmernení pre onkologických pacientov počas pandémie COVID-19 je navrhnutý na troch úrovniach priorit, a to: úroveň 1 (intervencia s vysokou prioritou), 2 (stredná priorita) a 3 (nízka priorita) – definované podľa kritérií Cancer Care Ontario, Huntsman Cancer Institute a ESMO-Magnitude of Clinical Benefit Scale (ESMO-MCBS), ktoré obsahujú informácie o prioritizácii založenej na hodnote a klinickej naliehavosti intervencií.

- **Vysoká priorita:** stav pacienta je okamžite život ohrozujúci, klinicky nestabilný a/alebo veľkosť benefitu kvalifikuje intervenciu ako vysokú prioritu (napr. významné celkové prežitie [OS] a/alebo podstatné zlepšenie kvality života [QoL]);

- **Stredná priorita:** situácia pacienta nie je kritická, ale oneskorenie dlhšie ako 6 týždňov by mohlo potenciálne ovplyvniť celkový výsledok a/alebo veľkosť benefitu kvalifikovaného pre strednú prioritu;
- **Nízka priorita:** stav pacienta je dostatočne stabilný na to, aby sa procedúry mohli oddialiť po obdobie pandémie COVID-19 a/alebo intervencia nie je prioritná na základe veľkosti prínosu (napr. žiadne zvýšenie prežitia bez zmeny alebo zníženie QoL).

Na webovej stránke <https://www.esmo.org/guidelines/cancer-patient-management-during-the-covid-19-pandemic>, je možné nájsť prioritizáciu pacientov pre jednotlivé typy solídnych a hematologických malignít počas pandémie COVID-19 (10).

ESMO konsenzus

Pandemická situácia sa stále vyvíja a sú požadované pragmatické riešenia, ako sa vyrovnáť s výzvami liečby pacientov, zaistením ich práv, bezpečnosti a pohodlia.

Medzinárodné konzorcium vytvorilo ESMO multidisciplinárny konsenzus expertov, týkajúci sa manažmentu onkologických pacientov počas pandémie COVID-19, a to hlavne kľúčových kontroverzných oblastí a technických otázok (5).

Riadiaci výbor pripravil 10 pracovných súborov adresovaných významným klinickým otázkam od diagnostiky po chirurgický zákrok. Panel expertov sa zhodol na 28 konsenzuálnych stanoviskách (vyhláseniach), ktoré možno použiť, aby sa predišlo mnohým klinickým a technickým oblastiam neistoty, a to od diagnostiky k terapeutickému plánovaniu a liečbe počas pandémie COVID-19, sú uvedené v tabuľke (5). Nie všetky postupy sú v podmienkach SR aplikovateľné, keďže napr. kombinovaná imunoterapia v SR nie je dostupná.

Vakcinácia proti COVID-19 u onkologických pacientov – ESMO stanoviská

Jediný spôsob, ako dostať pandémiu pod kontrolu, je očkovanie. Slovenská onkologická spoločnosť (SOS) vydala, čo sa týka vakcinácie, výzvu pre onkologických pacientov. A to v zmysle odporúčania očkovania (aj na základe ESMO výzvy) proti COVID-u-19 u onkologických pacientov (9, 15, 21).

Tieto odporúčania vyplývajú z pozorovania zvýšeného rizika ťažšieho priebehu ochorenia COVID-19 u niektorých skupín ľudí, medzi ktoré patrí aj časť onkologických pacientov. Ide hlavne o tých onkologických pacientov, u ktorých prebieha protinádorová liečba alebo liečba bola v nedávnom období ukončená. Ďalším rizikom je vek nad 65 rokov, obezita, cukrovka, závažné pľúcne ochorenia, ochorenia srdca, neuspokojivo liečený vysoký tlak, ochorenia pečene, obličiek alebo imunitného systému.

Pacienti s hematologickými malignitami a pacienti po transplantácii krvotvorných buniek podliehajú špecifickým podmienkam očkovania.

Doterajšie skúsenosti z očkovania nedokázali zvláštne riziko pre onkologických pacientov ani pre ich liečbu (15).

V súčasnosti sú v EÚ registrované štyri vakcíny od spoločností Pfizer/Biontech (mRNA vakcína), Moderna (mRNA vakcína), AstraZeneca (vektorová vakcína) a Janssen – Cilag Johnson&Johnson vakcína (vektorová vakcína). Prvými tromi vakcínami sa očkuje aj na Slovensku.

V registračných štúdiách na tieto vakcíny neboli zahrnutí onkologickí pacienti, avšak sú už k dispozícii nové údaje z očkovacích registrov, ktoré zahŕňajú aj onkologických pacientov.

Extrapoláciou údajov z očkovania proti chrípke a herpes zoster u onkologických pacientov na chemoterapii je očkovanie účinné aj v tejto populácii (16). Očkovanie by malo znížiť morbiditu a mortalitu týchto pacientov na COVID-19 a tiež umožniť neprerušenu onkologickú liečbu, ako bolo spomínané pacienti s hematologickými malignitami majú určité špecifiká (17).

Na základe preskúmania súčasných dostupných znalostí ESMO vypracovala a preskúmala odpovede na kľúčové otázky týkajúce sa účinnosti a bezpečnosti vakcín zameraných proti SARS-CoV-2 a vydala desať stanovisk k riešeniu problémov a obáv týkajúcich sa imunizácie onkologických pacientov proti COVID-19 (18).

Aké vakcíny sa vyvíjajú a blížia na schválenie?

Stanoviská:

- 1. Účinné a bezpečné vakcíny proti COVID-19 povolené po dôkladnom, nezávislom vedeckom preskúmaní

Tabuľka 1. Prehľad pracovných súborov a hlavných vyhlásení panelu expertov (5)

WP (pracovné súbory)	Hlavné vyhlásenia
Stratégie pre manažment a dispenzarizáciu pacientov	VYHLÁSENIE 1: Telemedicina v onkológii môže byť excelentným nástrojom pre videokonzultácie na roztriedenie primárnej starostlivosti a intervencie, ako sú konzultácie, preskripcia a manažment medikácie, manažment dlhobežnej liečby a koordinácia po prepustení podporovaná možnosťami vzdialeného monitorovania. Môže byť výborným nástrojom na rehabilitačné intervencie a v oblastiach, ako sú zdravotná edukácia, fyzická aktivita, monitoring diéty, hodnotenie zdravotného rizika, adherencie k liečbe a kognitívnej kondície.
Prevenca SARS-COV-2 infekcie u onkologických pacientov a prioritizácia onkologickej starostlivosti	VYHLÁSENIE 2: Prioritizácia onkologickej starostlivosti a jej intenzita by mala byť prispôbená pandemickému scenáriu (od 1 do 4 podľa ECDC), lokálnemu R0 indexu a zdravotníckym zariadeniam a zdrojom. VYHLÁSENIE 3: Ak je to realizovateľné v kontexte dostupných zdrojov, onkologický pacient vyžadujúci hospitalizáciu pre onkologickú liečbu by mal byť testovaný na SARS-CoV-2 bez ohľadu na symptómy alebo rádiologický nález na hrudníku, ak je vysokorizikový, čo sa týka mortality v prípade infekcie SARS-CoV-2. VYHLÁSENIE 4: Uskutočniť hodnotenie rizika pravdepodobnosti infekcie SARS-CoV-2 vrátane klinického obrazu pacienta a preveriť klinickú, epidemiologickú a cestovateľskú anamnézu. To by malo viesť k dosiahnutiu rýchleho zhodnotenia rizika infekčnosti na základe príznakov, symptómov a postupov, ktoré môžu viesť k produkcii infekčných respiračných kvapiek a aerosólov. VYHLÁSENIE 5: Osobné ochranné prostriedky by mali byť poskytnuté všetkým zdravotníckym profesionálom a používané precízne. Zdravotníci v uzavretých priestoroch by mali nosiť aj ochranu očí, plášť a chirurgickú masku, ak sú k dispozícii, a FFP a uskutočňovať hygienu alebo ochranu (uzavretých) rúk. Testovanie výtermi by malo byť poskytnuté všetkým symptomatickým zdravotníckym profesionálom.
Použitie G-CSF a tromboprofylaxia u onkologických pacientov počas pandémie COVID-19: benefity, riziká a účinky u COVID-19 negatívnych a COVID-19 pozitívnych onkologických pacientov	VYHLÁSENIE 6: K zníženiu rizika febrilnej neutropénie zväzť rozšírenie indikácie G-CSF u pacientov so stredným (10 % - 20 %) a vysokým rizikom febrilnej neutropénie (> 20 %) a osobitne u starších pacientov s komorbiditami. VYHLÁSENIE 7: U onkologických pacientov s COVID-19 je zvýšené riziko tromboembolických príhod a súvisiacich komplikácií, ako je obštrukčný trombo-inflamatórny syndróm pľúcnych ciev. Odporúča sa profylaxia pomocou LMWH alebo NOAKmi.
Testovanie COVID-19: kto, kedy a ako (PCR, sérológia)	VYHLÁSENIE 8: Detekcia SARS-CoV-2 RNA pomocou RT-PCR je súčasným zlatým štandardom pre diagnostiku akútnej infekcie pôvodcom COVID-19. VYHLÁSENIE 9: Sérologické Ab testy nemôžu nahradiť testovanie na nukleovú kyselinu SARS-CoV-2. Môžu byť použité pre longitudinálnu detekciu sérokonverzie a séroprevencie u pacientov predtým pozitívnych na SARS-CoV-2. VYHLÁSENIE 10: Infekčnosť pacientov pre SARS-CoV-2 je určená prítomnosťou vírusu v rôznych telesných tekutinách, sekrétoch a exkrétoch. Perzistencia a klírens vírusovej RNA v rôznych vzorkách pacientov s COVID-19 ostávajú nejasné. Potrebujeme longitudinálne štúdie, aby sme odlišili včasne asymptomatických pacientov s pozitívnym výsledkom od pacientov, ktorí prekonali COVID-19, a ktorí majú stále pozitívny RT-PCR test, pretože ich infekčnosť sa môže líšiť.
Použitie imunoterapie	VYHLÁSENIE 11: Pre schválenú indikáciu (neo) adjuvantnej liečby, ak existuje významný prínos pre prežitie, by sa v prípade neprítomnosti infekcie SARS-CoV-2 imunoterapia nemala vynechávať alebo odkladať. U pacientov, ktorí mali pozitívny test na SARS-CoV-2, sa má (neo) adjuvantná imunoterapia odložiť do zotavenia. VYHLÁSENIE 12: U pacientov s metastatickým melanómom, s mRCC so stredným/vysokým rizikom, PD-L1-pozitívnym NSCLC a hepatocelulárnym karcinómom, u ktorých existuje jasný prínos pre prežitie, by mala byť imunoterapia pre COVID-19 prerušená. O opätovnom začatí liečby sa má uvažovať po úplnom odznení COVID-19 po negatívnom RT-PCR teste. Kombinácia imunoterapie s cytotoxickou ChT by mala byť zvažovaná a prediskutovaná s pacientmi, ak je pomer cost/benefit priaznivý (zisk OS), podľa rizikových faktorov a preferencií pacienta. VYHLÁSENIE 13: Vysoké dávky steroidov môžu predstavovať potenciálny rizikový faktor pre mortalitu u onkologických pacientov infikovaných SARS-CoV-2. V prípade potreby riešenia G3-4 irAE, ak je to možné, prejdite na iné imunosupresívum. VYHLÁSENIE 14: Kombinácia anti-CTLA4 a anti-PD-L1 by sa mala podať, ak si ochorenie pacienta vyžaduje takúto imunoterapiu (v prípade schválenej indikácie), vzhľadom na nedostatok dôkazov o tom, že postupné použitie anti-PD-L1 a anti-CTLA4 je rovnako účinné alebo menej toxické. VYHLÁSENIE 15: K diferenciálnej diagnostike irAE od SARS pneumonitídy je potrebné odobrať nazofaryngeálny výter na PCR a malo by sa vykonať CT vyšetrenie hrudníka s vysokým rozlíšením. Ak sú negatívne, mala by sa zväziť BAL (zvýšené riziko pre pľúcny onkologický tím) pre diferenciálnu irAE a COVID-19.
Použitie cielej terapie TKI	VYHLÁSENIE 16: TKI osi PI3K / AKT / mTOR alebo RAS / RAF / MEK môžu interferovať s kritickými cestami zapojenými do vrodenej alebo adaptívnej imunitnej reakcie. Rozhodnutie prerušiť liečbu týmito TKI závisí od rovnováhy risk – benefit. Následne by sa veľkosť benefitu (ESMO-MCBS) z TKI mala brať do úvahy v kontexte špecifickom pre nádor v rozhodovacom procese, kým nebude k dispozícii viac klinických údajov. VYHLÁSENIE 17: Z dôvodu akútnej kinetiky COVID-19 je rozumné prerušiť liečbu TKI u pacientov s onkologicky stabilizovaným ochorením, kým sa pacient nezotaví. TKI sa nemusí prerušiť u pacientov s menej závažným COVID-19 alebo u pacientov s „cieliteľnými“, onkogén-závislými vysokoobjemovými nádormi s vysokým rizikom vzplanutia po vysadení TKI.
Implementácia adjuvantnej/ neoadjuvantnej ChT	VYHLÁSENIE 18: U pacientov s karcinómom prsníka v kuratívnom settingu, režimy a dávky systémovej adjuvantnej/neoadjuvantnej liečby by mali nasledovať až po predchádzajúcej multidisciplinárnej diskusii, analýze rizika a benefitu a po diskusii s pacientom. Malo by sme sa vyhnúť významným oneskoreniam a mali by byť implementované ochranné/podporné opatrenia (podpora rastových faktorom, výber menej imunosupresívneho režimu). VYHLÁSENIE 19: V štádiu II/III NSCLC sa odporúča adjuvantná ChT (s konkurentnou alebo sekvenčnou RT vo fáze III) u fit mladých pacientov bez významných komorbidít po informovanej diskusii s pacientom. V prípade nedostatku chirurgických zdrojov u vysoko selektovaných podskupín pacientov možno zväziť neoadjuvantnú ChT nasledovanú chirurgickým zákrokom. VYHLÁSENIE 20: Pri karcinóme rekta by sa mal namiesto štandardnej dlhobežnej CRT zvažovať prechod na SCPRT (5 x 5 Gy).
RT stratégie počas pandémie COVID-19	VYHLÁSENIE 21: Pacienti podstupujúci adjuvantnú alebo definitívnu pľúcnu RT sú vystavení riziku závažných komplikácií vyvolaných COVID-19. Aby sa znížilo riziko liečby a hospitalizácie počas pandémie COVID-19, mala by o použití redukovanej frakcionácie RT diskutovať multidisciplinárna nádorová komisia, ako by mala prebiehať diskusia aj s pacientom, aby došlo k vybalansovaniu rizika a benefitu tohto prístupu. VYHLÁSENIE 22: V prípade diagnostikovaného pacienta s COVID-19 s karcinómom pľúc odporúčame pokračovať v kuratívnom zámere hrudnej RT, berúc do úvahy závažnosť klinického syndrómu COVID-19, riziko recidívy nádoru / progresie s prerušením liečby a lokálnych zdrojov.
Stanovenie priorít pre onkologickú starostlivosť a triedenie JIS u onkologických pacientov/ rehabilitácia po Infekcii spôsobenej ochorením COVID-19	VYHLÁSENIE 23: Aktívne a progredujúce nádorové ochorenie, pokročilý vek, zlý PS, fajčenie, komorbidity a prípadne typ nádorového ochorenia (hematologické, hrudné malignity) a podávanie cytotoxického ChT boli pôvodne identifikované ako významné rizikové faktory závažnosti a mortality na COVID-19. VYHLÁSENIE 24: Rozhodnutie o prevoze na JIS závisí od kmeňových JIS zdrojov a je potrebné ho upraviť podľa R0 indexu ECDC pandemického scenára; etická hodnota maximalizácie počtu pacientov, ktorí prežijú COVID-19 s primeranou dĺžkou života má najvyššiu prioritu.
Aktivity klinického skúšania v ére COVID-19	VYHLÁSENIE 25: Profil rizika a benefitu na zahrnutie jednotlivého pacienta do klinického skúšania by sa mal prispôbiť R0 indexu a počtu prípadov pandémie, ako aj charakteristikám a zdrojom organizácie zdravotnej starostlivosti. VYHLÁSENIE 26: Počas pandémie COVID-19 môžu byť odchýlky od protokolu klinického skúšania (z dôvodov rizikovosti) zvažované za predpokladu, že v lekárskom zázname pacienta je dôkladná dokumentácia a že je oznámená sponzorovi čo najskôr. V hlásení o bezpečnosti nie sú prijateľné odchýlky. VYHLÁSENIE 27: Počas pandémie COVID-19 by sme mali pokračovať v lobovaní za podporu klinického výskumu rakoviny, lepšie terapeutické možnosti pre pacientov s nádormi. Rakovina je a naďalej bude jednou z najvýznamnejších príčin morbidita a mortality. VYHLÁSENIE 28: Aj keď globálne pokračujeme v podpore klinického výskumu rakoviny ako jediného spôsobu hľadania lepšej liečby a na zlepšenie prognózy nádorových ochorení, mali by sme pokračovať v hodnotení priorít z hľadiska hodnoty pre najvhodnejší klinický výskum.

Ab – protilátka; BAL – broncho-alveolárna laváž; ChT – chemoterapia; CRT – chemorádioterapia; CT – počítačová tomografia; CTLA4 – cytotoxický T-lymfocyty-asociovaný proteín 4; ECDC – Európske centrum pre prevenciu a kontrolu ochorení; ESMO-MCBS; ESMO – škála významnosti klinického benefitu; G – stupeň; ICI – inhibitor imunitného kontrolného bodu; irAE – imunitne súvisiace nežiaduce účinky; NOAK – nové perorálne antikoagulantium; OS – celkové prežítie; PS – výkonnostný stav; RT – rádioterapia; SARS-CoV-2 – závažný akútne respiračný syndróm koronavírusu 2; SCPRT – krátkodobá predoperačná rádioterapia; TKI – tyrozínkinázový inhibitor

regulačnými orgánmi by sa mali podávať v rámci operatívne spoľahlivých očkovacích programov. V rámci očkovacieho programu je plán farmakovigilancie povinný.

- 2. Odporúča sa pokračovať vo výskume v kontexte klinických štúdií a registrácií, ako aj v štúdiových a po-štúdiových sledovaniach, aby sa získalo viac údajov o účinnosti a bezpečnosti vakcín v bežnej populácii ako aj v špeciálnych populáciách vrátane pacientov s aktívnym onkologickým ochorením alebo nádorovým ochorením v anamnéze.

Aká je incidencia a závažnosť COVID-19 u onkologických pacientov a aké je ich miesto v prioritných vakcinačných postupoch?

Stanoviská:

- 3. Onkologickí pacienti majú zvýšené riziko závažného COVID-19 (t. j. hematologické malignity vyžadujúce chemoterapiu alebo aktívny, pokročilý solídny nádor alebo anamnézu solídneho nádoru pred < 5 rokmi) a mali by byť očkovaní proti SARS-CoV-2 bez ohľadu na akékoľvek iné indikácie (t. j. vek) a umiestnení vo vysokej prioritě. Pacienti, ktorí mali depléciu B buniek za posledných 6 mesiacov, môžu mať zníženú ochranu. Časový bod očkovania po alogénnej transplantácii kmeňových buniek by sa mal riadiť všeobecnými odporúčaniami – obvykle pri absencii reakcie štepu proti hostiteľovi (GvHD) sa vakcína môže aplikovať 6 mesiacov po transplantácii kmeňových buniek. Pacienti v klinických štúdiách, napr. imunoterapia, by nemali byť ukrátení o očkovaníu proti COVID-19; malo by sa preto vyvinúť úsilie na to, aby protokoly klinických štúdií umožňovali súbežnú vakcináciu proti COVID-19.
- 4. Pri očkovaní by mali mať prioritu zdravotnícki pracovníci starajúci sa o onkologických pacientov so zvýšeným rizikom, aby sa minimalizoval nozokomiálny prenos.
- 5. Účinnosť a trvanie imunity u onkologických pacientov sú stále neznáme a nepreskúmané. Vzhľadom

na často imunokompromitovaný stav a krehkosť týchto pacientov navrhujeme, sledovanie v kontexte registrácií a klinických štúdií.

- 6. Po očkovaní COVID-19 je potrebný dôkladný dohľad a monitorovanie onkologických pacientov, aby sa mohli vyhodnotiť potenciálne nežiaduce účinky a zmerať klinické výsledky, napr. infekcia, závažnosť a mortalita na COVID-19, komplikácie nádorového ochorenia atď.
- 7. Počas pandémie sú stále potrebné fyzické dištančné opatrenia, masky, tvárové štíty, dezinfekčné prostriedky a ďalšie hygienické opatrenia, a to aj u onkologických pacientov a mali by určite sprevádzať vakcinačné stratégie.

Aká je schopnosť onkologických pacientov dosiahnuť imunitnú odpoveď po vakcinácii?

Stanovisko:

- 8. Akumulované dôkazy z vakcinácií proti chrípke naznačujú, že onkologickí pacienti sú schopní ochrannej imunitnej odpovede na vakcíny anti-SARS-CoV-2, aj keď úroveň imunity môže byť ovplyvnená mnohými faktormi (typom malignity, antineoplastickými terapiami a načasovaním podania, preexistujúcou imunitnou dysfunkciou, kondíciou). Sú potrebné údaje o interakcii týchto faktorov s vakcínou indukovanou imunitou u onkologických pacientov.

Aké je riziko interakcie vakcíny SARS-CoV-2 s antineoplastickými terapiami?

Stanovisko:

- 9. Aj keď nie sú žiadne evidentné obavy o bezpečnosť, je jasná potreba získať údaje o preferencii vakcinačnej technológie a interakcii SARS-CoV-2 vakcín s protinádorovou liečbou u onkologických pacientov, čo môže mať potenciálny vplyv na účinnosť, dávkovanie alebo toxicitu, cestou štúdiového, post-štúdiového a registračného monitoringu.

Aké sú prioritné úvahy, ktoré je potrebné vykonať u onkologických pacientov, aby sa identifikovali skupiny s rôznymi benefitmi zo SARS-CoV-2 vakcíny?

Stanovisko:

- 10. Aj keď uznávame potrebu získavania údajov v kontexte klinických štúdií alebo registrácií s cieľom spresniť profil rizika a prínosu a uprednostniť podskupiny onkologických pacientov pri očkovaní proti anti-SARS-CoV-2, navrhujeme štvorstupňový proces:
 - **Krok 1:** Zvážte fázu malígneho ochorenia a terapie: aktívne ochorenie na liečbe, chronické ochorenie po liečbe alebo prežívanie.
 - **Krok 2:** Zvažujte vek, kondíciu/výkonnosť stav, medicínske komorbidity a všeobecné rizikové faktory; konkrétne obezita, diabetes mellitus, hypertenzia, respiračné, kardiálne a renálne ochorenie.
 - **Krok 3:** Zvážte interakcie vakcíny s nádorom a s účinnosťou liečby.
 - **Krok 4:** Zabezpečte informovaný súhlas a zlepšite spoločné rozhodovanie sa.

Na webovej stránke <https://www.esmo.org/meetings/esmo-webinar-series/sars-cov-2-vaccination-special-considerations-in-patients-with-cancer>, je možné dohľadať webináre venujúce sa tejto problematike (19).

Podrobnejšie informácie o imunológii ochorenia COVID-19 aj po jeho prekonaní, ako aj o vakcinácii je možné nájsť aj na webovej stránke <https://www.ssaki.eu/> (stránka Slovenskej spoločnosti alergológie a klinickej imunológie).

Záver

Panel expertov vytvoril ESMO odporúčania a stanoviská s cieľom pomôcť poskytovateľom zdravotnej starostlivosti viesť liečbu onkologických pacientov a vyhnúť sa mnohým klinickým a technickým prekážkam týkajúcich sa diagnostiky, hodnotenia rizika, odpovede, plánovania chirurgického zákroku, rádioterapie a medikamentózneho liečby počas pandémie COVID-19 a vakcinácie proti COVID-19 u onkologických pacientov.

V konečnom dôsledku tento súbor stanovísk bude slúžiť ako dynamický zdroj vedomostí, s ďalšou akumuláciou dát o biológii SARS-COV-2, COVID-19 pandemických charakteristikách, rizikách COVID-19 a ich modulujúcich faktoroch u onkologických pacientov, vedúci k optimálnej onkologickej starostlivosti počas prítomnosti tohto vírusu.

Hlavným cieľom je pomôcť priniest onkologickým pacientom najlepšiu možnú starostlivosť počas pandémie COVID-19 (5).

Literatúra

- Sung H, Ferlay J, Siegel RL, et al. Global cancer statistics 2020: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin.* 2021 Feb 4. doi: 10.3322/caac.21660. Epub ahead of print. PMID: 33538338
- Ferlay J, Colombet M, Soerjomataram I, et al. Cancer statistics for the year 2020: an overview. *Int J Cancer.* 2021 Apr 5. doi: 10.1002/ijc.33588. Epub ahead of print. PMID: 33818764.
- Slovakia. Source: GLOBOCAN 2020. Slovakia fact sheets. Dostupné na: <https://gco.iarc.fr/today/data/factsheets/population-s/703-slovakia-fact-sheets.pdf>
- Koronavirus na Slovensku v číslach. Aktualizované 15.04.2021. Dostupné na <https://korona.gov.sk/koronavirus-na-slovensku-v-cislach/>
- Curigliano G, Banerjee S, Cervantes A, et al. Panel members. Managing cancer patients during the COVID-19 pandemic: an ESMO multidisciplinary expert consensus. *Ann Oncol.* 2020;31(10):1320-1335.
- Report of the WHO-China Joint Mission on Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). Available at [https://www.who.int/publications-detail/report-of-the-who-china-joint-mission-on444-coronavirus-disease-2019-\(covid-19\)](https://www.who.int/publications-detail/report-of-the-who-china-joint-mission-on444-coronavirus-disease-2019-(covid-19)). Accessed April 22, 2020.
- Liang W, Guan W, Chen R, et al. Cancer patients in SARS-CoV-2 infection: a 446 nationwide analysis in China. *Lancet Oncol.* 2020;21(3):335e337.
- Yu J, Ouyang W, Chua MLK, et al. SARS-CoV-2 transmission in patients with cancer at a tertiary care hospital in Wuhan, China. *JAMA Oncol.* 2020;6(7):1108e1110.
- Miyashita H, Mikami T, Chopra N, et al. Do patients with cancer have a poorer prognosis of COVID-19? An experience in New York City. *Ann Oncol.* 2020;31(8):1088e1089.
- ESMO. Cancer patient management during the COVID-19 pandemic. Available at <https://www.esmo.org/guidelines/cancer-patient-management-during-the-covid-19-pandemic>. Accessed April 25, 2020.
- Anil I, Arnold R, Benkwitz-Beford S, et al. The UK Coronavirus Cancer Monitoring Project: protecting patients with cancer in the era of COVID-19. *Lancet Oncol.* 2020;21(5):622e624.
- Kuderer NM, Choueiri TK, Shah DP, et al. Clinical impact of COVID-19 on patients with cancer (CCC19): a cohort study. *Lancet.* 2020;395(10241):1907e1918
- Metodické usmernenie pre poskytovanie zdravotnej starostlivosti pacientov s onkologickým ochorením počas pandémie COVID-19 – základné postupy. Metodické usmernenie hlavného odborníka MZ-SR pre hematológiu a hlavného odborníka MZ-SR pre transplantácie krvotvorných buniek k manažmentu a liečbe hematologických a onko-hematologických pacientov v súčasnej situácii pandémie COVID19. Dostupné na <https://www.health.gov.sk/?covid-19-metodicke-usbmerenia>
- Národný onkologický inštitút. Pandémia COVID 19. Dostupné na <https://www.noisk.sk/>
- Slovenská onkologická spoločnosť. Odporúčania SOS onkologickým pacientom počas pandémie COVID-19. Dostupné na <http://onkologia.sk/odporucania-sos-onkologickym-pacientom-pocas-pandemie-covid-19/>
- Bystrický B. SOS Očkovanie proti COVID-19 u onkologických pacientov. <http://onkologia.sk/ockovanie-proti-covid-19-u-onkologickych-pacientov/> spracované ku dňu 28.2.2021
- Winston DJ, Mullane KM, Cornely OA, Boeckh MJ, Brown JW, Pergam SA, et al. Inactivated varicella zoster vaccine in autologous haemopoietic stem-cell transplant recipients: an international, multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *The Lancet.* 2018;391(10135):2116–27.
- ESMO. COVID-19 vaccination in cancer patients: ESMO statements. Available at <https://www.esmo.org/covid-19-and-cancer/covid-19-vaccination>. Accessed December 22, 2020
- SARS-CoV-2 Vaccination: Special Considerations in Patients with Cancer [Internet]. 2021 [cited 2021 Feb 19]. Available from: <https://www.esmo.org/meetings/esmo-webinar-series/sars-cov-2-vaccination-special-considerations-in-patients-with-cancer>
- Slovenská spoločnosť alergológie a klinickej imunológie. Imunológia COVID-19 a POST-COVID-19. Informácie k očkovaniu proti COVID-19. Dostupné na <https://www.ssaki.eu/>
- ESMO. ESMO-Call-to-Action-Slovak-COVID-19. Dostupné na <https://www.esmo.org/content/download/410765/7924418/1/ESMO-Call-to-Action-Slovak-COVID-19.pdf>

MUDr. Mária Novisedláková

Oddelenie klinickej onkológie a paliatívnej starostlivosti
UNSp Milosrdní bratia
Námestie SNP 10, 811 06 Bratislava
maria.novisedlakova@gmail.com

