

COVID-19 a karcinóm prsníka

MUDr. Bela Mriňáková, PhD., MPH^{1,2}, Sára Gočárová³, MUDr. Klaudia Gočárová, PhD.²

¹I. onkologická klinika LF UK a Onkologický ústav sv. Alžbety, Bratislava

²Interná-onkologická klinika VŠZa SP a Onkologický ústav sv. Alžbety, Bratislava

³Lekárska fakulta Univerzity Komenského, Bratislava

Karcinóm prsníka (KP) patrí celosvetovo medzi onkologické ochorenia s najvyššou incidenciou a prevalenciou. Počas pandémie COVID-19 predstavoval KP v krajinách EÚ a Severnej Ameriky najčastejší typ malignity. Významný pokles indikácie skriningových zobrazovacích vyšetrení, zníženie počtu biopsií a odklad potrebnej chirurgickej liečby bude mať pravdepodobne vplyv na morbiditu a mortalitu pacientok s diagnózou KP. Z pohľadu rizika závažného klinického priebehu infekcie a následnej smrti nepatrí KP medzi rizikové onkologické diagnózy. V publikácii sú sumarizované vlastné skúsenosti s liečbou KP v Onkologickom ústave sv. Alžbety v Bratislave, ako aj medzinárodné odporúčania na liečbu diagnózy v období pandémie.

Kľúčové slová: karcinóm prsníka, COVID-19, pandémia, odporúčania liečby

COVID-19 and breast cancer

Worldwide, the breast cancer (BC) remains one of the malignancies with the highest rates of incidence and prevalence. During the COVID-19 pandemic, BC was the most common type of malignancy in the EU and North American countries. A significant decrease in the indication of screening imaging examinations, reduction in the number of biopsies and a delay in the necessary surgical treatment are likely to have an impact on the morbidity and mortality of patients diagnosed with BC. From the point of view of a serious clinical course of infection and subsequent death, BC belongs to the group of oncological diagnoses with lower risk. The publication summarizes our own experience with the treatment of BC in the St. Elizabeth Cancer Institute in Bratislava, as well as international recommendations for the treatment of BC during pandemics.

Key words: breast cancer, COVID-19, pandemics, treatment recommendations

Onkológia (Bratisl.), 2022;17(3):162-167

Úvod

Posledné roky sa pandémie koronavírusu SARS-CoV-2 COVID-19 (C-19) stala epidemiologickým fenoménom s dosahom na všetky oblasti fungovania spoločnosti vrátane zdravotnej starostlivosti. Pandémia mala negatívny vplyv na viaceré aspekty klinickej praxe a zdravotníckych služieb na celom svete. Dôsledky takejto krízy na starostlivosť o pacientov s onkologickými ochoreniami sa vopred nedali odhadnúť. Posledná rozsiahla celosvetová pandémia prebiehala v období s podstatne rozdielnou štruktúrou zdravotnej starostlivosti (1). Navyše prevencia, diagnostika a liečba onkologických ochorení bola oveľa menej komplexná, ale aj menej efektívna. Od začiatku pandémie odborníci diskutovali možnú výšku priamych, ako aj nepriamych vplyvov na morbiditu a mortalitu obyvateľstva, pričom onkologické ochorenia patrili medzi diagnózy s najvyšším vnímaným potenciálnym rizikom (2). Na druhej strane si treba uvedomiť, že dôsledky pandémie sa nedajú chápať len jednostranne, ale existujú aj pozitívne

vplyvy aj v oblasti zdravotnej starostlivosti. Medzi takého patrí napríklad rozvoj telemedicíny, snaha o optimalizáciu procesov a využitie non-inferiorných stratégií s potenciálom úspory zdrojov a času. Okrem klinickej praxe sa pozoroval aj vplyv na výskum. Počas pandémie sa zaznamenal celosvetovo nižší nábor pacientok do klinického výskumu. Na druhej strane jeho rozvoj bol badateľný v oblasti prevencie a liečby vírusových ochorení.

Karcinóm prsníka (KP) patrí celosvetovo medzi onkologické ochorenia s najvyššou incidenciou, prevalenciou aj mortalitou a počas časového úseku spadajúceho do doterajšieho obdobia pandémie C-19 predstavoval v krajinách EÚ a Severnej Ameriky najčastejší typ malignity, okrem nádorov kože (3).

Ako štandardné ciele sa v prípade manažmentu karcinómu prsníka môžu definovať diagnostika a liečba vo včasných štádiách ochorenia s kuratívnym zámerom a stratégie zabezpečujúce dlhodobé bezrelapsové prežívanie. V prípade paliatívnej liečby ide o zabezpe-

čenie dobrej kvality života pacientok. V oboch uvedených situáciách sa navyše vo všeobecnosti sleduje predĺženie celkového prežívania. K týmto cieľom počas pandémie pribudla snaha o minimalizáciu rizika expozície, zachovanie zdrojov (optimalizácia nákladových položiek – materiálu, financií), ale aj kapacity zdravotníckych zariadení a zdravotníckeho personálu.

Diagnóza a oneskorenie začiatku liečby

V prípade KP predstavuje diagnóza v skoršom štádiu jeden zo zásadných princípov zlepšujúcich prežívanie pacientok, pričom na tejto stratégii je založený význam skriningu ochorenia (4). Najväčší pokles preventívnych vyšetrení sa pozoroval v krajinách so stredným a nízkym príjmom per capita. Napríklad v Brazílii sa počas prvej vlny pandémie zaznamenal pokles zobrazovacích vyšetrení a biopsií prsníka až o 78,9 % a celkový počet mamografií bol počas trvania pandémie nižší až 35 % (5). Vplyv na diagnostiku karcinómu prsníka sa

ukázal podstatnejší napríklad v porovnaní s kolorektálnym karcinómom, kde sa môže vykonať základný skriningový test v domácom prostredí (6). V podmienkach USA sa včasná diagnostika a diagnostika už symptomatického KP znížila o 21 – 45 %. Prediktívne modely projektujú vzostup mortality súvisiaci so zníženým skriningom, oneskorenou diagnózou symptomatických prípadov a obmedzením indikácie chemoterapie u žien s hormonálne pozitívnym (ER+) KP vo včasnom štádiu. Analýzy ukázali, že vplyv na úmrtnosť môže byť do roku 2030 v závislosti od modelovania pandemických účinkov až dvojnásobný (7). Situáciu môže okrem zvýšenia efektivity protipandemických opatrení a prevencie ťažkého priebehu C-19 u infikovaných pacientov pomocou očkovania zlepšiť aj zvýšenie flexibility v prístupe k diagnostike a zdravotnej starostlivosti.

Liečba karcinómu prsníka v období pandémie

Protipandemické opatrenia v čase nedostupnosti účinnej vakcinácie aj vrátane sprísnenia bezpečnostných postupov v zdravotníckych zariadeniach mali za cieľ najmä zníženie rizika nákazy C-19. V rámci režimových opatrení sa lekárom odporúčalo predĺženie času venovaného návšteve jedného pacienta a prevencia úzkeho kontaktu medzi ľuďmi napríklad v čakárni a počas návštev. Pri obmedzovaní času pacienta stráveného v zariadení sa časť kontrol u lekára realizovala telefonicky, resp. online. Skrátili sa aj pobyty v nemocnici po operácii. Prechodne sa predĺžili čakacie lehoty na operácie prsníka, najmä v prípade benígnych lézií a menej agresívnych typov KP. V úvode pandémie boli zmeny v liečebných plánoch stresujúce pre pacientov aj pre poskytovateľov zdravotnej starostlivosti.

Ako rizikové faktory závažného priebehu C-19 s rizikom zvýšenej mortality sa identifikovali vek > 75 rokov, mužské pohlavie a obezita. Pozoroval sa vplyv aktívneho nádorového ochorenia na zvýšené riziko závažných následkov C-19 (8). Onkologickí pacienti sa identifikovali ako vulnérabilná skupina hneď na začiatku pandémie na základe retrospektívnych údajov z epicentra pandémie v Číne (9, 10). Táto hypotéza následne

viedla k rozsiahlym globálnym zmenám v indikáciách protinádorovej liečby, najmä chemoterapie. Zatiaľ čo observačné štúdie uvádzali vysokú úmrtnosť u pacientov najmä po podaní chemoterapie, iné štúdie toto pozorovanie konzistentne nepotvrdili (11 – 13). Závažnejší priebeh C-19 sa pozoroval skôr u pacientov s hematologickými malignitami, KP prsníka nepatril z pohľadu mortality k vysokorizikovým onkologickým diagnózam (13, 14). Riziko komplikácií bolo zvýšené najmä v prípade metastatického ochorenia, u pacientok s komorbiditami a zlým výkonnostným stavom.

V prípade vysokorizikových ER+, HER2+ alebo trojito negatívnych KP chemoterapia v neoadjuvantnej alebo adjuvantnej indikácii významne zvyšuje pravdepodobnosť vyliečenia. Pandémia viedla u pacientok k nárastu psychickej záťaže vrátane strachu a úzkosti z aktívnej onkologickej liečby. Tento jav mal vplyv na kvalitu života pacientok, ale zvýšil aj pravdepodobnosť odloženia alebo odmietnutia onkologickej liečby (14). Na začiatku pandémie chýbali relevantné odporúčania. Populácia onkologických pacientov sa vnímala ako riziková najmä počas aktívnej liečby a bez možnosti profylaxie ťažkého klinického priebehu C-19 očkovaním sa v prípade klinických rozhodnutí v hraničných situáciách uprednostňovalo vynechanie potenciálne imunopresívnej liečby.

Voľne dostupný internetový patientsky portál s vysokou sledovanosťou pacientok s KP uvádzal napríklad ako rizikovú liečbu: paklitaxel, docetaxel, cyklofosamid, karboplatina, palbociklib, ribociklib, abemaciklib a alpelisib (15). Väčšina uvedených liekov predstavuje štandardné terapeutické možnosti liečby najmä v prípade metastatického KP. Vplyv na dodržiavanie liečebného režimu v prípade perorálnej liečby sme v našich podmienkach nehodnotili. U pacientok, ktoré prekonali C-19 počas liečby inhibítormi cyklín dependentných kináz 4/6 (CDK4/6i) v Onkologickom ústave svätej Alžbety (OÚSA), sme však nepozorovali riziko horšieho priebehu (hospitalizácia a úmrtie u jednej pacientky). Bezpečnosť liečby potvrdzuje aj komparatívna štúdia z Veľkej Británie (16). Pacientkam so symptomatickou infekciou sme odpo-

rúčali krátke prerušenie liečby do rekonvalescencie. Pri asymptomatickom priebehu sa pacientkam odporúčalo pokračovanie v liečbe v nezmenenej dávkovej schéme.

Priebeh C-19 u pacientok s KP – skúsenosti v OÚSA

U väčšiny infikovaných pacientok s diagnózou KP sa pozorovali mierne až stredne závažné respiračné symptómy a na zotavenie nebolo potrebné špeciálne ošetrovanie alebo hospitalizácia. Výnimkou neboli asymptomatické pacientky zachytené pri skriningových vyšetreniach SARS-CoV-2. Ako rizikové pacientky sa identifikovali najmä pacientky s metastatickým postihnutím pľúc, na liečbe vyvolávajúcej výraznú imunopresiu a pacientky so stavmi spojenými so zhoršením prognózy C-19 (8).

V rámci cieľovej intervencie a propagácie očkovania v OÚSA u pacientok s KP sme sa zameriavali najmä na pacientky vo veku nad 65 rokov, pacientky s chronickou obštrukčnou chorobou pľúc, prípadne iným závažným pľúcny ochorením, pacientky s ochoreniami srdca, diabetes mellitus, chronickou renálnou insuficienciou, obezitou a na fajčiarky.

Zvýšené sledovanie vyžadovala liečba s rizikom pľúcnej toxicity (17). V prípade liečby KP ide napríklad o preparáty: palbociklib, ribociklib, abemaciklib, atezolizumab, taxány, gemcitabín, ado-trastuzumab emtansín. Počas doterajšieho priebehu pandémie sme v prípade diagnózy KP v OÚSA nezachytili koincidenciu prejavov C-19 a závažnej pľúcnej toxicity liečby.

Vzhľadom na charakter pracoviska a liečbu onkologických pacientov aj mimo regiónu nemocnice je potrebné uviesť, že počas doterajšieho priebehu pandémie boli pacienti liečení v OÚSA hospitalizovaní v prípade komplikovanej infekcie C-19 aj v regionálnych zdravotníckych zariadeniach a nemáme k dispozícii štatistické hodnotenie všetkých hospitalizácií. Počas tzv. 1. vlny pandémie sme pri celkových nízkych počtoch pacientov a voľných kapacitách špecializovaných oddelení mali hospitalizovaných jednotlivých pacientov na izolačných izbách, pričom žiaden z pacien-

Tabuľka 1. Charakteristiky hospitalizovaných pacientok s diagnózou karcinómu prsníka

Vek	Očkovanie	Regen-Cov	Molnupiravir	Remdesivir	ATB	Úmrtie	Príčina	Predchádzajúca liečba	Lokalita mts	Komorbidity
57	NIE	NIE	NIE	NIE	ÁNO	NIE		4. línia paliatívnej CHT pegylovaný doxorubicín + CFA	pľúca, kosti, pleura, LAP, koža	anasarka, neutropénia, trombocytopenia, anémia, embolizácia do artérie pulmonalis
81	NIE	NIE	NIE	NIE	ÁNO	NIE		operácia zlomeniny femuru	NIE	artériová hypertenzia
64	NIE	NIE	NIE	NIE	NIE	ANO	respiračné zlyhanie pri C-19	1. línia paliatívnej liečby fulvestrant + ribociklib	pečeň, mozog, LAP	retrobulbárna neuritída
80	NIE	NIE	NIE	NIE	NIE	NIE		2. línia paliatívnej liečby exemestan + everolimus	pľúca, skelet, LAP	anémia, enterokolitída
83	NIE	NIE	NIE	NIE	ÁNO	ÁNO	respiračné zlyhanie pri C-19	5. línia paliatívnej CHT NVB + 5-FU	pleura, hrudná stena, koža	NIE
74	NIE	NIE	NIE	NIE	ÁNO	ÁNO	respiračné zlyhanie pri C-19	4. línia paliatívnej CHT kapecitabín	pľúca, pleura, pečeň, skelet, LAP	artériová hypertenzia
54	NIE	NIE	NIE	ÁNO	ÁNO	NIE		neoadjuvantná CHT AC	NIE	pancytopenia, výrazná paravazácia doxorubicínu
65	NIE	NIE	NIE	NIE	ÁNO	NIE		1. línia paliatívnej CHT NVB + 5-FU	pečeň, skelet, ascites	neutropénia, artériová hypertenzia, obezita, DM 2. typu, CHVI
65	NIE	NIE	NIE	NIE	ÁNO	NIE		rádioterapia, 1. línia paliatívnej liečby letrozol	skelet, LAP, podkožie	sclerosis multiplex, artériová hypertenzia, hepatopatia, dyslipidémia
55	NIE	NIE	NIE	NIE	ÁNO	ÁNO	respiračné zlyhanie pri C-19	4. línia paliatívnej CHT cDDP sólo	pľúca, hrudná stena, LAP, skelet, koža, prsník	artériová hypertenzia, anasarka
71	NIE	ÁNO	NIE	NIE	NIE	NIE		adjuvantná rádioterapia	NIE	artériová hypertenzia, varixy
70	NIE	NIE	NIE	ÁNO	ÁNO	NIE		adjuvantná CHT FEC	NIE	neutropénia
60	NIE	NIE	NIE	ÁNO	ÁNO	NIE		3. línia paliatívnej CHT paklitaxel	pľúca, pleura, skelet, karcinomatóza peritonea, LAP	artériová hypertenzia, úzkostná porucha
58	ÁNO	NIE	NIE	NIE	ÁNO	ÁNO	hepatorenálne zlyhanie pri progresii KP	3. línia paliatívnej CHT kapecitabín	pečeň, skelet, LAP, pleura	NIE
58	NIE	NIE	ÁNO	NIE	ÁNO	NIE		1. línia udrživaci trastuzumab	pečeň, skelet, LAP	asthma bronchiale
76	NIE	NIE	NIE	NIE	ÁNO	NIE		1. línia paliatívnej CHT deGrammont	pľúca, pečeň, karcinomatóza peritonea,	hepatálna insuficiencia, anasarka, artériová hypertenzia, stav po trombóze vena femoralis a embolizácii do artérie pulmonalis
73	ÁNO	NIE	ÁNO	NIE	ÁNO	NIE		10. línia paliatívnej CHT CFA	pľúca, pleura, LAP	artériová hypertenzia
82	NIE	NIE	ÁNO	NIE	ÁNO	ÁNO	respiračné zlyhanie pri C-19 a progresii	4. línia paliatívnej liečby anastrozol	pľúca, pleura, skelet	permanentná fibrilácia predsiení, ICHS, artériová hypertenzia

tov nemal diagnózu KP. V priebehu tzv. 2. vlny pandémie (od januára do apríla 2021) sa vyčlenilo samostatné covidové oddelenie Internej-onkologickej kliniky OÚSA, na ktorom bolo s potvrdenou infekciou C-19 vyžadujúcou hospitalizáciu prijatých celkovo 56 pacientov, pričom diagnózu KP malo 9 pacientok (14,3 %). Dôvodom hospitalizácie boli najčastejšie komplikovaná infekcia C-19 vyžadujúca hospitalizáciu, pooperačný stav s pozitívou C-19, prebiehajúca onkologická liečba (napríklad rádioterapia) u pacienta s pozitívou C-19, zlyhávanie orgánov pri progresii onkologického ochorenia a súčasnej infekcii C-19, febrilná neutropénia pri súčasnej infekcii C-19 a iné.

Jedna pacientka absolvovala neoadjuvantnú liečbu pre lokálne pokročilý HER2+ KP, jedna pacientka mala KP v dávnej anamnéze bez liečby a 7 pacientok bolo v metastatickom štádiu ochorenia s postihnutím troch a viacerých lokalít. Bezprostredná liečba u pacientok pred infekciou zahŕňala chemoterapiu: doxorubicín, cyklofosfamid, navelbín,

5-fluorouracil, kapecitabín a režimy na báze hormonálnej a biologickej liečby: exemestán plus afinitor a fulvestrant plus ribociklib. Postihnutie rizikovej lokality (pľúca, pleura, mediastinálna lymfadenopatia so stenózou bronchu) bolo prítomné u 5 pacientok. Neutropénia 4. stupňa po podaní chemoterapie bola v čase infekcie zaregistrovaná u dvoch pacientok, pričom jedna zomrela. Z celkového počtu 9 pacientok s KP zomreli na našom oddelení v druhej vlně 4 pacientky.

V tzv. 3. vlně pandémie (od septembra 2021 do apríla 2022) bolo na covidovom oddelení Internej-onkologickej kliniky OÚSA s potvrdením infekcie C-19 hospitalizovaných 61 pacientov, diagnózu KP malo 9 pacientok (14,8 %). Jedna pacientka bola hospitalizovaná s neutropéniou 4. stupňa pri adjuvantnej liečbe v schéme epirubicín, cyklofosfamid, 5-fluorouracil, po zotavení bola prepustená. Ostatných 7 pacientok malo metastatické ochorenie, 6 pacientok malo postihnutie troch a viac lokalít, 5 pacientok malo postihnutie pľúc a/

alebo pleury. Bezprostredná predchádzajúca liečba pred infekciou zahŕňala chemoterapiu: cisplatina, epirubicín, cyklofosfamid, paklitaxel, 5-fluorouracil, kapecitabín a režimy na báze hormonálnej a biologickej liečby: anastrozol, megesin a trastuzumab. Jedna pacientka absolvovala rádioterapiu bez systémovej liečby. V tretej vlně z uvedených 9 pacientok s diagnózou KP zomreli dve pacientky. Bližšiu špecifikáciu hospitalizovaných pacientok s diagnózou KP prehľadne opisuje tabuľka 1.

Medzinárodné odporúčania

K optimalizácii manažmentu pacientok s diagnózou KP počas pandémie sa postupne vyjadrili mienkotvorné onkologické organizácie, ako napríklad Európska spoločnosť pre klinickú onkológiu – ESMO (18, 19), Národná onkologická sieť – NCCN (20), Americká spoločnosť klinickej onkológie – ASCO a Národný inštitút zdravia (21) a Národný onkologický inštitút – NCI vo Veľkej Británii (22). V situácii nedostatku

Tabuľka 2. Kategórie priority pre chirurgickú onkologickú liečbu, preložené a upravené z Dietz et al. (23)

Priorita	Popis pacienta	Odporúčanie liečby počas pandémie C-19
Priorita A		
	akútne stavy vrátane abscesu prsníka pri septickom stave, resp. expandujúci hematóm pri hemodynamicky nestabilnom pacientovi	chirurgická drenáž a kontrola krvácania
Priorita B		
B1	ischemický autológný tkanivový lalok ischemické tkanivo po mastektómii s odhalenou protézou pacienti po ukončení neoadjuvantnej chemoterapie pre inflamatórny KP trojito negatívny a HER2+ KP	revaskularizácia a odstránenie laloka odstránenie ischemického tkaniva a expandéra/implantátu operácia v najskoršom termíne v závislosti od možností zariadenia* neoadjuvantná chemoterapia alebo HER2 cieľná liečba. V niektorých prípadoch uprednostnenie operácie pred neoadjuvantnou liečbou v závislosti od možností zariadenia a faktorov pacienta*
B2	neoadjuvantná liečba: absolvovanie liečby progresia počas liečby	operácia v závislosti od možností zariadenia, prípadne predĺženie/zmena neoadjuvantnej liečby*
B3	klinické štádium T2 alebo N1 ER+ / HER2- nádory nejednoznačné biopsie, pravdepodobne maligne malignita alebo suspektný lokálny relaps	zvážiť hormonálnu liečbu, posun operácie ak je to možné, vykonať excíziu biopsiu iniciácia stagingu, v prípade neprítomnosti metastáz vykonať excíziu
Priorita C		
C1	ER- DCIS pozitívne okraje pri invazívnom karcinóme klinické štádium T1N0 ER+ / HER2- nádory pacienti s KP s potrebou ďalšieho chirurgického manažmentu axily	odklad operácie po C-19, ak nehrozí vysoké riziko invazívneho karcinómu (vtedy B3) odklad re-excízie po C-19 hormonálna liečba, odklad operácie po C-19 odklad operácie po C-19
C2	ER+ DCIS vysokorizikové lézie prsníka rekonštrukcia po predchádzajúcej mastektómii excízie benígnych lézií (napr. fibroadenómy, papilómy atď.) nejednoznačné biopsie, pravdepodobne benigne profylaktické výkony	hormonálna liečba, odklad operácie po C-19 odklad operácie po C-19 odklad operácie po C-19 odklad operácie po C-19 odklad operácie po C-19

* Uprednostníť prsník zachovávajúce výkony za predpokladu, že je následne možná rádioterapia a riziko opakovaných návštev alebo odloženej rádioterapie je prijateľné. Ak nie je k dispozícii žiadny ventilátor alebo je riziko vírusovej expozície vysoké, možno vykonať prsník zachovávajúci výkon v lokálnej anestézii/sedácii.

Rekonštrukčné operácie by sa mali obmedziť na umiestnenie expandéra alebo implantátu v závislosti od zdrojov zariadenia. Autológná rekonštrukcia by sa mala odložiť.

prospektívnych štúdií a obmedzenej dostupnosti údajov o optimálnej liečbe podložených dôkazmi bolo rozhodovanie o liečbe ponechané na individuálnom zvážení rizika pre danú pacientku.

Ako prínosné sa v klinickej praxi ukázali odporúčania na základe konsenzu multidisciplinárnych odborníkov venujúcich sa liečbe KP (18, 23). Scenáre odporúčaní delili pacientov podľa naliehavosti liečby a snažili sa poskytnúť prehľad liečebných možností v rámci multimodálneho liečebného prístupu. Vzhľadom na rýchlo sa vyvíjajúcu povahu pandémie C-19 a nové údaje bolo formálne vyhlásenie konsenzu obmedzené a publikovali sa rôzne doplnenia online. Odporúčania počítali aj s obmedzeniami spôsobenými pandemiou mimo samotnej onkologickej liečby, prihliadali na individuálne možnosti zdravotníckych za-

riadení, nepredvídateľné situácie a geografickú variabilitu.

Prioritou liečebného plánu je podľa možností zníženie počtu návštev v zdravotníckom zariadení. Pri systémovej liečbe to znamená napríklad využívanie dvoj- alebo trojtýždňových schém. Naopak, v prípade predpokladanej toxicity pri vybratých liekoch, s rizikom infekcie sa odporúča využitie týždenného dávkovania. V prípade liečebných možností s porovnateľným efektom sa volí režim s nižším rizikom imunosupresie. S cieľom minimalizácie neutropénie sa odporúča častejšie podávanie rastového faktora G-CSF. Ak je to možné, odporúča sa obmedzenie podania kortikoidov s cieľom limitovania imunosupresie. Pri febrilnej neutropénii s nízkym rizikom sa odporúča využívať ambulantné antibiotické režimy. Dôraz sa prikladá na

podpornú a symptomatickú liečbu na zabezpečenie dobrej tolerancie protinádorovej liečby a minimalizáciu rizika závažnej toxicity.

V prípade selektovaných pacientov, najmä s ER+ KP, sa odporúča zvážiť benefit rádioterapie pred chemoterapiou, ak to zvýši bezpečnosť pacientky. Pridanie perorálnej cieľnej liečby (napríklad inhibítormi CDK 4/6, mTOR alebo PIK3CA) k endokrinnnej liečbe sa môže oneskoriť v situáciách, keď samotná endokrinná terapia poskytuje účinnú kontrolu nádoru. Odporúča sa aj zváženie redukcie dávok perorálnej cieľnej liečby s cieľom zlepšenia znášanlivosti a minimalizácie rizika toxicity. Perorálna hormonálna liečba (napr. tamoxifén, inhibítory aromatáz) sa považuje za bezpečnú, bez imunosupresívneho efektu a môže sa v nej bezpečne pokračovať. Pri neoadjuvantnej hormo-

Tabuľka 3. Kategórie priority pre systémovú onkologickú liečbu, preložené a upravené z Dietz et al. (23)

Priorita	Popis pacienta	Odporúčanie liečby počas pandémie C-19
Priorita A		
	akútne stavy v onkológii (napr. febrilná neutropénia, hyperkalcémia, netolerovateľná bolesť, symptomatické pleurálne výpotky, mozgové metastázy atď.)	začať potrebnú liečbu/manažment
Priorita B		
B1	pacienti s inflamatórnym KP pacienti s TNBC alebo HER2+ KP pacienti s mKP, u ktorých je pravdepodobné, že liečba povedie k zlepšeniu stavu/výsledku pacienti, ktorí už začali neo/adjuvantnú chemoterapiu pacienti s progresiou počas neoadjuvantnej liečby pacient na perorálnej adjuvantnej hormonálnej liečbe premenopauzálné pacientky s ER+ KP na liečbe analógom LHRH (adjuvantné/metastatické) pacienti s I. alebo 2. klinickým štádiom ER+ HER2- KP	neoadjuvantná chemoterapia neo/adjuvantná chemoterapia (neoadjuvantná pre \geq T2 alebo N1) začať chemoterapiu, hormonálnu alebo biologickú liečbu pokračovať v liečbe do ukončenia (ak neoadjuvantná a dosiahnutá odpoveď možnosť predĺženia liečby s cieľom posunu operácie) odoslať na operáciu alebo zmeniť systémovú liečbu pokračovať v liečbe v prípade kombinácie liečby aromatázovým inhibítorom pokračovať v liečbe agonistom LHRH, zvážiť 3-mesačné dávkovanie, resp. domácu aplikáciu neoadjuvantná hormonálna liečba počas 6 – 12 mesiacov s cieľom odkladu operácie (možné zvážiť vyšetrenie génovej expresie z jadrovej biopsie)
B2	pacienti, ktorí absolvujú liečbu pre I. štádium HER2+ KP	možné nahradiť paklitaxel/trastuzumab ado-trastuzumab emtanzínom
B3	pacienti s ER+ DCIS pacienti s mKP, u ktorých je pravdepodobné, že liečba nepovedie k zlepšeniu stavu/výsledku pacienti s HER2+ mKP po viac ako 2 rokoch udržiavacej biologickej liečby (trastuzumab, pertuzumab) s minimálnou nádorovou záťažou pacienti s HER2+ KP na adjuvantnej biologickej liečbe	zvážiť hormonálnu liečbu, posun operácie zvážiť odklad chemoterapie, hormonálnej alebo biologickej liečby zvážiť ukončenie protilátok, s monitorovaním progresie každých 3 – 6 mesiacov zvážiť obmedzenie liečby protilátkami po 7 namiesto 12 mesiacoch
Priorita C		
C	pacienti na liečbe kyselinou zoledrónovou, denosumabom pacienti so stabilizovaným mKP pacienti s nízkorizikovým nálezom podľa zobrazovacích vyšetrení (napr. malé pľúcne ložiská) pacienti, ktorí sú cieľom prevencie (napr. rodinná anamnéza, LCIS alebo ADH, BRCA1/2 +) pacienti v dlhodobom sledovaní pre včasný KP pacienti na liečbe aromatázovými inhibítormi	prerušenie anti-resorpčnej kostnej liečby s výnimkou liečby hyperkalcémie interval rutinných kontrol a restagingu sa môže predĺžiť interval kontrol sa môže predĺžiť zvážiť hormonálnu liečbu (ak vhodná), odklad operácie a skríningových vyšetrení odklad rutinných osobných návštev odklad denzitometrií (vstupných a počas sledovania)

KP – karcinóm prsníka, TNBC – trojito negatívny karcinóm prsníka, mBC – metastatický KP, LHRH – agonista luteinizačného hormónu, ER – estrogénový receptor, HER2 – receptor pre ľudský rastový faktor 2, DCIS – ductálny karcinóm in situ, LCIS – lobulárny karcinóm in situ, ADH – atypická ductálna hyperplázia

nálnej liečbe sa odporúča uprednostnenie inhibítorov aromatáz pred tamoxifénom (u premenopauzálnych žien v kombinácii s agonistom LHRH).

V prípade biologickej liečby trastuzumabom a pertuzumabom pri metastatickom KP sa môže využiť predĺženie intervalov (napr. na 4 týždne). Monitorovanie kardiologických funkcií (echokardiografia, MUGA) sa môže v prípade klinicky stabilného stavu odložiť.

Odporúča sa zvážiť periférny venózný prístup v prípade vyhovujúcich periférnych žíl. Pri potrebe portu je možné predĺžiť ošetrovanie s preplachom na 12 týždňov, resp. aj viac.

Ďalší stručný prehľad medzinárodných odporúčaní uvádzame aj v prehľadných tabuľkách (tabuľka 2, 3) (23).

Záver

Na základe našich lokálnych, ale aj celosvetových skúseností s liečbou KP počas obdobia pandémie môžeme povedať, že táto diagnóza nepatrí napriek svojej vysokej incidencii a prevalencii medzi takzvané vysokorizikové onkologické diagnózy z pohľadu rizika ťažkého priebehu a mortality C-19. Naopak, viaceré analýzy poukazujú na významné oneskorenie včasnej diagnostiky KP, ktoré má kritický význam z hľadiska prognózy onkologického ochorenia. Oneskorená diagnostika, odklad liečby a modifikácie optimálnych liečebných postupov vplyvom prebiehajúcej pandémie sa pravdepodobne premietnu v epidemiologických štatistikách až s odstupom niekoľkých rokov. Zvýšenie flexibility v prístupe k diagnostike a zdravotnej starostlivosti, prioritizácia pacientov a liečebných

postupov na základe medzinárodných odporúčaní a pribúdajúcich dôkazov majú za cieľ minimalizáciu vplyvu na zdravie a život pacientov.

Tieto odporúčania sa teoreticky môžu využiť aj v prípade iných kritických situácií, ktoré spôsobujú obmedzenie onkologickej starostlivosti. Pomáhajú optimalizovať liečebné rozhodnutia a vnášajú racionalitu do indikácie najpotrebnejšej liečby, s najvýraznejším dosahom na ďalší život pacienta. Okrem indikácie najpotrebnejšej liečby by mal byť našou prioritou aj otvorený dialóg s pacientom. Pandémia viedla k ďalšiemu nárastu psychickej záťaže, ktorá sa navyše sumovala so spracovávaním diagnózy a vplyvu potrebnej liečby. Komunikácia s pacientom a vytvorenie vzťahu v tomto prípade zásadne pôsobí na zvýšenie compliance pacienta a zlepšenie dodržiavania po-

trebných odporúčaní. Pomáha minimalizovať aj vplyv hoaxov a potenciálne nebezpečných odporúčaní, ktoré sú voľne dostupné najmä na internete a pacienti im pri nedostatku komunikácie s lekárom venujú zvýšenú pozornosť.

Autori vyhlasujú, že nemajú žiadny potenciálny konflikt záujmov.

Literatúra

- Martini M, Gazzaniga V, Bragazzi NL, et al. The Spanish Influenza Pandemic: a lesson from history 100 years after 1918. *J Prev Med Hyg.* 2019;60(1):E64-E67. Published 2019 Mar 29.
- Malagón T, Yong JHE, Tope P, et al. McGill Task Force on the Impact of COVID-19 on Cancer Control and Care. Predicted long-term impact of COVID-19 pandemic-related care delays on cancer mortality in Canada. *Int J Cancer.* 2022;150(8):1244-1254.
- Ferlay J, Ervik M, Lam F, et al. Global Cancer Observatory, Cancer Today, IARC, Lyon, France. 2020. Dostupné online 23.03.2022.: <https://gco.iarc.fr/today>.
- Massat NJ, Dibden A, Parmar D, et al. Impact of Screening on Breast Cancer Mortality: The UK Program 20 Years On. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2016;25(3):455-462.
- Tachibana BMT, Ribeiro RLM, Federicci ÉEF, et al. The delay of breast cancer diagnosis during the COVID-19 pandemic in São Paulo, Brazil. *Einstein (Sao Paulo).* 2021;19:eAO6721.
- Fedewa SA, Star J, Bandi P, et al. Changes in Cancer Screening in the US During the COVID-19 Pandemic. *JAMA Netw Open.* 2022;5(6):e2215490.
- Alagoz O, Lowry KP, Kurian AW, et al. Impact of the COVID-19 Pandemic on Breast Cancer Mortality in the US: Estimates From Collaborative Simulation Modeling. *J Natl Cancer Inst.* 2021;113(11):1484-1494.
- Booth A, Reed AB, Ponzo S, et al. Population risk factors for severe disease and mortality in COVID-19: A global systematic review and meta-analysis. *PLoS One.* 2021;16(3):e0247461.
- Dai M, Liu D, Liu M, et al. Patients with Cancer Appear More Vulnerable to SARS-CoV-2: A Multicenter Study during the COVID-19 Outbreak. *Cancer Discov.* 2020;10(6):783-791.
- Liang W, Guan W, Chen R, et al. Cancer patients in SARS-CoV-2 infection: a nationwide analysis in China. *Lancet Oncol.* 2020;21(3):335-337.
- Barlesi F, Foulon S, Bayle A, et al. Abstract CT403: Outcome of cancer patients infected with COVID-19, including toxicity of cancer treatments. In: *Tumor Biology. American Association for Cancer Research*; 2020. p. CT403-CT403.
- Petrilli CM, Jones SA, Yang J, et al. Factors associated with hospital admission and critical illness among 5279 people with coronavirus disease 2019 in New York City: prospective cohort study. *BMJ.* 2020;369:m1966.
- Lee LY, Cazier JB, Angelis V, et al. COVID-19 mortality in patients with cancer on chemotherapy or other anticancer treatments: a prospective cohort study [published correction appears in *Lancet.* 2020;396(10250):534]. *Lancet.* 2020;395(10241):1919-1926.
- Marks DK, Budhathoki N, Kucharczyk J, et al. Outcomes of Breast Cancer Patients Treated with Chemotherapy, Biologic Therapy, Endocrine Therapy, or Active Surveillance During the COVID-19 Pandemic. *Oncologist.* 2022;27(2):89-96.
- Dostupné online 08.06.2022: <https://www.breastcancer.org/managing-life/staying-well-during-covid-19/impact-on-breast-cancer-care>.
- Fouda MM, Kuriakose V. 243P CDK4/6 inhibitors in clinical practice during COVID-19 pandemic: Comparative analysis of the clinical impact of the pandemic for metastatic breast cancer patients during first and second waves in the UK. *Ann Oncol.* 2021;32:S465.
- Mo H, Jazieh KA, Brinzovich D, Abraham J. A Review of Treatment-Induced Pulmonary Toxicity in Breast Cancer. *Clin Breast Cancer.* 2022;22(1):1-9.
- Curigliano G, Banerjee S, Cervantes A, et al. Managing cancer patients during the COVID-19 pandemic: an ESMO multidisciplinary expert consensus. *Ann Oncol.* 2020;31(10):1320-1335.
- Dostupné online 08.06.2022: <https://www.esmo.org/guidelines/cancer-patient-management-during-the-covid-19-pandemic/breast-cancer-in-the-covid-19-era>.
- Dostupné online 08.06.2022: https://www.nccn.org/docs/default-source/covid-19/2021-covid-infectious-disease-management.pdf?sfvrsn=63f70c30_7.
- Dostupné online 08.06.2022: <https://www.asco.org/covid-resources/patient-care-info/cancer-treatment-supportive-care>.
- Dostupné online 08.06.2022: https://www.cecentral.com/assets/20996/Breast%20Cancer%20in%20the%20Time%20of%20COVID_Marcinkowski_CCC_9.30.21.pdf.
- Dietz JR, Moran MS, Isakoff SJ, et al. Recommendations for prioritization, treatment, and triage of breast cancer patients during the COVID-19 pandemic. the COVID-19 pandemic breast cancer consortium. *Breast Cancer Res Treat.* 2020;181(3):487-497.

MUDr. Bela Mriňáková, PhD., MPH

I. onkologická klinika LF UK a OÚSA

Heydukova 10, 812 50 Bratislava
bela.mrinakova@ousa.sk

