2016

MODRÁ KNIHA

ČESKÉ ONKOLOGICKÉ SPOLEČNOSTI

22. aktualizace

Platnost od 1. 3. 2016

MODRÁ KNIHA

ČESKÉ ONKOLOGICKÉ SPOLEČNOSTI

22. aktualizace

2016

Modrá kniha České onkologické společnosti
Vydal: Masarykův onkologický ústav, Žlutý kopec 7, 656 53 Brno, www.mou.cz
Sazba a tisk: KAPCZ, s.r.o., Cupákova 6, 621 00 Brno, www.kapcz.cz
© Masarykův onkologický ústav, 2016

ISBN 978-80-86793-40-5

VEDOUCÍ AUTORSKÉHO TÝMU

prof. MUDr. Rostislav Vyzula, CSc.
Masarykův onkologický ústav, Klinika komplexní onkologické péče, Žlutý kopec 7, 656 53 Brno

SPOLUAUTOŘI

MUDr. Dagmar Adámková Krákorová, Ph.D.
prof. MUDr. Petr Arenberger, DrSc., MBA
prof. MUDr. Marek Babjuk, CSc.
MUDr. David Belada, Ph.D.
doc. RNDr. Ladislav Dušek, Ph.D.
doc. MUDr. Marián Hajdúch, CSc.
MUDr. Jana Halámková, Ph.D.
MUDr. Miloš Holánek
MUDr. Andrea Jurečková
MUDr. Igor Kiss, Ph.D.
MUDr. Jana Kleinová
RNDr. Daniel Klimeš
doc. MUDr. Ilona Kocáková, Ph.D.
MUDr. Marta Krásenská
MUDr. Radek Lakomý, Ph.D.
MUDr. Michaela Matoušková
MUDr. Zdeněk Mechl, CSc.
doc. MUDr. Jan Novotný, Ph.D.
MUDr. Radka Obermannová
MUDr. Markéta Palácová
MUDr. Katarína Petráková, Ph.D.
MUDr. Alexandr Poprach, Ph.D.
prof. MUDr. Aleš Ryška, Ph.D.
MUDr. Eva Sedláčková, MBA
prof. MUDr. Jana Skřičková, CSc.
MUDr. Ondřej Sláma, Ph.D.
doc. MUDr. Marek Svoboda, Ph.D.
doc. MUDr. Petra Tesařová, CSc.
MUDr. Věra Tomancová
prof. MUDr. Marek Trněný, CSc.
prof. MUDr. Jiří Vorlíček, CSc, dr. h. c.
doc. MUDr. Milada Zemanová, Ph.D.
MUDr. Mária Zvaríková

PRACOVNÍ SKUPINA PRO UROONKOLOGII

prof. MUDr. Jitka Abrahámová, DrSc.
doc. MUDr. Tomáš Büchler, Ph.D.
prof. MUDr. Jindřich Fínek, Ph.D.
MUDr. Jaroslav Hájek
MUDr. Petra Holečková
MUDr. Ivo Kocák, Ph.D.
MUDr. Kateřina Kubáčková
MUDr. Radek Lakomý, Ph.D.
prof. MUDr. Bohuslav Melichar, Ph.D.
prof. MUDr. Luboš Petruželka, CSc.
MUDr. Alexandr Poprach, Ph.D.
doc. MUDr. Jana Prausová, CSc., MBA
doc. MUDr. Igor Puzanov, Ph.D.
MUDr. Hana Šiffnerová
MUDr. Hana Študentová
MUDr. Jiří Tomášek, Ph.D.
doc. MUDr. Milada Zemanová, Ph.D.

PRACOVNÍ SKUPINA PRO KOLOREKTÁLNÍ KARCINOM

prof. MUDr. Jindřich Fínek, Ph.D.
prof. MUDr. Jiří Hoch, CSc.
prof. MUDr. Zdeněk Kala, CSc.
MUDr. Igor Kiss, Ph.D.
doc. MUDr. Ilona Kocáková, Ph.D.
MUDr. Iveta Kolářová, Ph.D.
MUDr. Radka Obermannová
prof. MUDr. Luboš Petruželka, CSc.
doc. MUDr. Jana Prausová, Ph.D., MBA
prof. MUDr. Miroslav Ryska, CSc.
doc. MUDr. Renata Soumarová, Ph.D., MBA
MUDr. Jiří Tomášek, Ph.D.
prof. MUDr. Vlastimil Válek, CSc., MBA
prof. MUDr. Rostislav Vyzula, CSc.
prof. MUDr. Miroslav Zavoral, Ph.D.

PRACOVNÍ SKUPINA PRO GIT KROMĚ CRC

MUDr. Beatric Bencsiková, Ph.D.
doc. MUDr. Tomáš Büchler, Ph.D.
MUDr. Petr Karásek
MUDr. Radka Obermannová
prof. MUDr. Luboš Petruželka, CSc.
MUDr. Jiří Tomášek, Ph.D.
MUDr. Milada Zemanová, Ph.D.

PRACOVNÍ SKUPINA PRO PALIATIVNÍ LÉČBU

MUDr. Petra Garnolová
MUDr. Ondřej Sláma, Ph.D.
MUDr. Marek Sochor

PRACOVNÍ SKUPINA PRO NÁDORY ORL

MUDr. Karel Cwiertka, Ph.D.
prof. MUDr. Jan Klozar, Ph.D.
MUDr. Zdeněk Mechl, CSc.
MUDr. Milan Vošmik, Ph.D.

PRACOVNÍ SKUPINA PRO NEUROENDOKRINNÍ NÁDORY

MUDr. Viera Bajčiová, CSc.
MUDr. Jaroslava Barkmanová
MUDr. Beatric Bencsiková, Ph.D.
MUDr. Hana Honová
prof. MUDr. Václav Mandys, CSc.
prof. MUDr. Bohuslav Melichar, Ph.D.
MUDr. Lenka Ostřížková
prim. MUDr. Eva Sedláčková, MBA
MUDr. Marek Sochor
MUDr. Hana Šiffnerová
MUDr. Jiří Tomášek, Ph.D.

PRACOVNÍ SKUPINA NUTRIČNÍ PÉČE V ONKOLOGII

Věra Andrášková
MUDr. Petr Beneš
MUDr. Věra Benešová
MUDr. Petra Holečková, Ph.D.
MUDr. Viktor Maňásek
MUDr. Gabriela Pazdrová
MUDr. Martina Pleskačová
MUDr. Milana Šachlová, Ph.D., CSc.
MUDr. Denisa Šmejkalová Musilová
MUDr. Hana Švébišová
doc. MUDr. Miroslav Tomíška, CSc.
MUDr. Štěpán Tuček, Ph.D.

Brno 1. 3. 2016

Vážené kolegyně a kolegové,

chtěl bych touto cestou opět poděkovat za velkou ochotu a práci všem spoluautorům dalšího vydání naší „Modré knihy". Léčba v onkologii se neustále doplňuje, jsme přesvědčeni, že vylepšuje. Každoročně přicházejí nové léčivé přípravky a není vždy jednoduché se všemi novinkami držet krok, proto je zde Modrá kniha a věřím, že ji oceníte v dennodenní praxi, jako doposud. Je celospolečensky uznávanou autoritou a je v podstatě dílem nás všech, protože vaše připomínky registrujeme a po zhodnocení začleňujeme do dalších vydání. Tentokrát se jedná o elektronickou verzi, což je možná praktičtější, poněvadž ji nemusíme nosit sebou, ale kdykoli máme možnost se na ni připojit.

Děkuji ještě jednou za všechny připomínky, komentáře a doplňky, které jsou pro nás motivací k přípravě dalších vydání.

prof. MUDr. Rostislav Vyzula, CSc.
vedoucí autorského týmu

Obsah

1. Zhoubné novotvary hlavy a krku (C00-14, C30-32) ... 11
2. Zhoubný novotvar jícnu a gastroezofageální junkce (C15, C16.0) ... 17
3. Zhoubný novotvar žaludku (C16) ... 21
4. Zhoubný novotvar kolorekta (C18-20) ... 27
5. Zhoubný novotvar řiti a řitního kanálu (C21) ... 43
6. Primární nádory jater, žlučníku a žlučových cest (C22-24) ... 44
7. Zhoubný novotvar slinivky břišní (C25) ... 49
8. Zhoubný novotvar bronchu a plíce (C34) ... 52
9. Zhoubný novotvar měkkých tkání (C36, C38, 47-49) ... 66
10. Zhoubný novotvar kosti (C40-41) ... 72
11. Zhoubné novotvary kůže (C43-44) ... 75
12. Zhoubný novotvar prsu (C50) ... 82
13. Zhoubný novotvar vulvy (C51) ... 102
14. Zhoubný novotvar pochvy (C52) ... 103
15. Zhoubný novotvar hrdla děložního (C53) ... 104
16. Zhoubný novotvar těla děložního (C54) ... 107
17. Zhoubný novotvar ovarií a tuby (C56-57) ... 112
18. Gestační trofoblastická nemoc (C58) ... 120
19. Zhoubný novotvar prostaty (C61) ... 121
20. Zhoubný novotvar varlete (C62) ... 125
21. Zhoubný novotvar ledviny (C64) ... 130
22. Zhoubný novotvar močového měchýře (C67) ... 139
23. Zhoubný novotvar mozku (C71) ... 144
24. Zhoubný novotvar štítné žlázy (C73) ... 149
25. Zhoubný novotvar bez určení lokalizace (C80) ... 155
26. Zhoubné novotvary lymfatických tkání (C81-86) ... 161
27. Neuroendokrinní nádory ... 185
28. Zásady prevence a léčby nevolnosti a zvracení po protinádorové léčbě ... 188
29. Farmakoterapie kostní nádorové nemoci ... 196
30. Indikace nutriční podpory onkologicky nemocných ... 203
31. Doporučení pro léčbu hematologických toxicit ... 208
32. Farmakoterapie nádorové bolesti ... 217
33. Paliativní péče ... 225
34. Doporučení pro léčbu kožních změn v důsledku terapie inhibitory EGFR ... 237
35. Prevence a léčba hluboké žilní trombózy pacientů s maligním onemocněním ... 239
36. Prediktivní vyšetření solidních nádorů ... 242
37. Radiologické onko-intervenční metody ... 245
38. Vakcinace u dospělých pacientů se solidními nádory a profylaxe infekcí u nemocných po splenektomii ... 249
39. Screeningový program v ČR ... 251
40. Číselné podklady pro plánování nákladů léčebné péče v onkologii – analýzy dostupných populačních dat a predikce pro rok 2016 ... 254
41. Farmakoekonomika onkologické péče ... 268
42. Stupně doporučení léčebných postupů ... 269

1. ZHOUBNÉ NOVOTVARY HLAVY A KRKU (C00-14, C30-32)

Léčba nádorů hlavy a krku je komplexní. Volba léčebné strategie závisí na lokalizaci a rozsahu primárního nádoru, jeho histologickém typu, přítomnosti regionálních nebo vzdálených metastáz, celkovém stavu pacienta, včetně nutrice, přítomnosti komorbidit, věku a preferencích pacienta. O způsobu léčby vždy rozhoduje multidisciplinární tým složený z otorinolaryngologa – chirurga, maxilofaciálního chirurga, radiačního a klinického onkologa, radiologa a dalších odborníků.
Velký význam v kurativní i paliativní terapii má zajištění podpůrné léčby, které zahrnuje nutriční podporu, včetně případného včasného zavedení perkutánní gastrostomie, péči o chrup (sanace chrupu před radioterapií i poléčebná stomatologická péče), zajištění volných dýchacích cest (zvážení tracheostomie) atd.
Doporučení zahrnuje strategii léčby jednotlivých nádorů hlavy a krku a onkologickou léčbu s důrazem na léčbu systémovou. Podrobná doporučení pro jednotlivé indikace a provádění chirurgického výkonu a radioterapie jsou v kompetenci České společnosti otorinolaryngologie a chirurgie hlavy a krku a Společnosti radiační onkologie, biologie a fyziky.
Nádory hlavy a krku zahrnují především karcinomy vycházející z epitelu horních dýchacích a polykacích cest – spinocelulární karcinomy s různým stupněm diferenciace. Nově se významně oddělují od skupiny spinocelulárních karcinomů hlavy a krku karcinomy orofaryngu HPV pozitivní, jejichž incidence výrazně narůstá. HPV pozitivita je v této lokalitě spojena s výrazně lepší prognózou. Nicméně dosud není HPV pozitivita uznána za prediktivní faktor pro léčbu.

1.1 Léčebná strategie nádorů hlavy a krku (vyjma nádorů nosohltanu a nádorů slinných žláz)

1.1.1 Lokalizované karcinomy (časné stadium)

V časných stadiích, T1-2N0, je hlavním léčebným přístupem jedna léčebná modalita, tj. chirurgická resekce nebo radioterapie. Volba modality závisí na řadě faktorů, jako je anatomická lokalizace, předpokládaný funkční a kosmetický výsledek, komorbidity a v neposlední řadě přání pacienta.
Radikální radioterapie u časných stadií znamená v mnoha případech rovnocennou alternativu radikálního chirurgického výkonu; přednost má v případech, kde od chirurgického výkonu lze očekávat větší mutilaci. Naopak chirurgický výkon je preferován u pacientů, kde je riziko mutilace minimální (kvalitu života může naopak zhoršit radioterapie) a určitě v případech, kde přináší lepší lokální kontrolu.
Podle rizika subklinického postižení spádových lymfatických uzlin je nutné při primární operační i radiační léčbě zvážit elektivní uzlinovou disekci či radioterapii.
Je-li po primárním operačním výkonu evidentní vyšší riziko recidivy (těsný či pozitivní resekční okraj, angio-/lymfangioinvaze, perineurální šíření, nedostatečné zhodnocení lymfatických uzlin), je nutné zvážit reoperaci či indikaci pooperační radioterapie.

1.1.2 Lokálně a regionálně pokročilé karcinomy

V dalším textu jsou lokálně a regionálně pokročilé nádory děleny na operabilní a inoperabilní. Obecně je však ústup od tohoto striktního rozdělení, zda nádor lze či nelze resekovat. Vždy je nutné přihlédnout k rozsahu resekce a možným následkům operačního výkonu. Definitivní rozhodnutí, zda rozsah chirurgického výkonu je pro pacienta akceptovatelný, záleží na samotném pacientovi.

1.1.2.1 Operabilní

Pro léčbu lokálně pokročilých, resekabilních onemocnění T3-4a nebo jakékoliv T, N1-3 je více možností:
– chirurgická resekce + adjuvantní radioterapie (bližší indikace adjuvantní radioterapie v jednotlivých lokalitách viz standardy SROBF ČLS JEP),
– chirurgická resekce + adjuvantní chemoradioterapie, indikace pro přidání konkomitantní chemoterapie: pozitivní resekční okraje, extrakapsulární uzlinové šíření, případně vícečetné uzlinové postižení, angioinvaze, lymfangioinvaze, perineurální šíření,
– primární konkomitantní chemoradioterapie: chirurgický výkon je ponechán v případě rezidua nebo recidivy jako záchranná léčba,

– u karcinomu hypofaryngu je možný larynx záchovný postup: indukční chemoterapie 2–3 cykly se zhodnocením odpovědi po druhém cyklu, při dobré odpovědi nádoru radoterapie, při stabilním onemocnění či progresi nádoru indikace chirurgického výkonu,
– u pacientů v horším biologickém stavu je volen postup individuálně.

1.1.2.2 Inoperabilní

Standard

Chemoradioterapie – jako konkomitantní režim chemoterapie je preferována cisplatina v monoterapii. Indikaci konkomitantní chemoterapie je nutné zvážit s ohledem na celkový biologický stav pacienta (PS 0-1) a vedlejší onemocnění. Metaanalýzy neprokázaly přínos přidání chemoterapie nad 70 let věku pacienta.

Alternativy

– radioterapie s použitím různých frakcionačních schémat (hyperfrakcionace, concomitant boost apod.),
– radioterapie s konkomitantním podáním cetuximabu. Pozn. v subanalýze přínos konkomitantního cetuximabu nebyl prokázán u pacientů s KI ≤ 80 % ve věku 65 let a starších, přínos nebyl signifikantní ani při použití normofrakcionačního režimu RT (preferován alternativní frakcionační režim),
– indukční chemoterapie + s následnou radioterapií samotnou nebo v konkomitanci s chemoterapií či cetuximabem. Tento postup nutno zvažovat individuálně – např. při primárně rozsáhlém uzlinovém postižení N3 s nutností okamžité léčby,
– u pacientů v horším biologickém stavu je volen postup individuálně.

Možné režimy chemoterapie v kombinaci s radioterapií (PS 0-1)

Konkomitantní chemoradioterapie	cisplatina 100 mg/m^2 inf, den 1, 22 a 43 nebo cisplatina 30–50 mg/m^2 inf den 1, týdně nebo CBDCA AUC 1,5 1× týdně (v případě, že předcházela indukční chemoterapie)
Cílená (bio) radioterapie	cetuximab, úvodní dávka 400 mg/m^2 inf., týden před zahájením radioterapie, dále 250 mg/m^2 týdně po dobu radioterapie
Indukční chemoterapie (ve vybraných případech)	docetaxel 75 mg/m^2 i.v. den 1 + cisplatina 75 mg/m^2 inf. den 1 + fluorouracil 750 mg/m^2 kont. infuze, den 1–5, à 3–4 týdny, 2–3 cykly nebo cisplatina 80–100 mg/m^2 inf. den 1 + fluorouracil 800–1000 mg/m^2 kont. infuze, den 1–5, à 3–4 týdny, 2–3 cykly

1.1.3 Recidivující a metastatické karcinomy

Před zahájením terapie nutno zvážit možný přínos a účelnost jednotlivých léčebných modalit a jejich toxicitu s ohledem na celkový biologický stav, věk a morbiditu pacienta.

Lokální a/nebo regionální recidiva:

– operační řešení (kurativní možnost),
– paliativní operační řešení (např. zavedení tracheostomie),
– radioterapie nebo chemoradioterapie (kurativní možnost, pokud nebyla indikována v rámci primární léčby),
– reozáření (kurativní nebo paliativní) má smysl, pokud je relativně malý rozsah recidivy, recidiva se objeví minimálně 12 měsíců po primární radioterapii, není závažná pozdní toxicita po primární radioterapii,
– paliativní chemoterapie,
– paliativní biochemoterapie*,
– symptomatická léčba.

Metastatické postižení

Paliativní chemoterapie, biochemoterapie*, operační řešení, radioterapie (např. stereotaktické ozáření solitární metastázy), paliativní zákroky, symptomatická léčba.

Paliativní chemoterapie

Při volbě režimu paliativní chemoterapie (monoterapie, kombinovaný režim) je nutné přihlédnout k celkovému stavu pacienta, vedlejším onemocněním, terapeutickému cíli i preferenci pacienta. Přínos chemoterapie pouze ve smyslu prodloužení života je obecně velmi sporný. Rozdíly mezi jednotlivými režimy jsou pouze v toxicitě. Jediným režimem, který prokázal v randomizované studii fáze III (EXTREME) prodloužení celkového přežití je kombinace cisplatina – 5-fluorouracil-cetuximab, (medián OS 10,1 vs 7,4 měsíce).

Možné režimy chemoterapie (bioterapie)

Monoterapie (pro PS 1 nebo 2)

přípravek	dávka mg/m²	způsob podání	režim podání	trvání léčby
cisplatina	100	i.v. inf.	à 3–4 týdny	4–6×
karboplatina	AUC 6-7	i.v. inf	à 3–4 týdny	4–6×
docetaxel	40	i.v. inf.	týdně	4–6×
docetaxel	100	i.v. inf.	à 3 týdny	
paklitaxel	80	i.v. inf.	à 1 týden	6× potom 2 týdny pauza
5-fluorouracil	1000	kont. inf. 24 hod	den 1.–4. à 3–4 týdny	4–6×
metotrexát	40–60	i.v.	týdně	6×

Kombinovaná léčba (pro PS 0 nebo 1)

kombinace	dávka (mg/m²)	způsob podání	režim podání	trvání léčby
5-fluorouracil	800–1000	i.v. kont. inf.	den 1.–4.	à 4 týdny, 6×
cisplatina	80–100	i.v. inf.	den 1.	
5-fluorouracil	800–1000	i.v. kont. inf.	den 1.–4.	à 4 týdny, 6×
karboplatina	AUC 5-6	i.v. inf.	den 1.	
cisplatina	75	i.v. inf.	den 1.	à 3–4 týdny
paklitaxel	175	inf. 3 hod.	den 1.	4–6×
karboplatina	AUC 5-6	i.v. inf.	den 1.	à 3–4 týdny
paklitaxel	175	i.v. inf. 3 hod.	den 1.	4–6x
cisplatina	75	i.v. inf.	den 1.	à 3–4 týdny
docetaxel	75	i.v. inf. 1 hod.	den 1.	4–6×
karboplatina	AUC 5-6	i.v. inf.	den 1.	à 3–4 týdny
docetaxel	75	i.v. inf. 1 hod.	den 1.	4–6×

přípravek	dávka mg/m²	způsob podání	režim podání	trvání léčby
cisplatina	100	i.v. inf.	den 1.	à 3–4 týdny, 6×
5-fluorouracil	1000	i.v. kont. inf.	den 1.–4.	à 3–4 týdny, 6
*cetuximab	400 a pak 250	i.v. inf.	den 1.	týdně, do progrese či toxicity

O úhradě přípravku ze zdravotního pojištění v této indikaci nebylo k 1. 3. 2016 rozhodnuto.

1.2 Léčebná strategie nádorů nosohltanu

Nádory nosohltanu jsou samostatnou nosologickou jednotkou pro odlišné biologické chování. Jsou charakteristické vysokou chemo a radiosenzitivitou. Na druhou stranu je u nich vyšší riziko vzdálené diseminace, proto je kladen větší důraz na systémovou léčbu než u ostatních nádorů hlavy a krku.

1.2.1 Časné stádium

– pro stádium T1 N0 M0 je dostatečná léčba samostatnou radioterapií.

1.2.2 Lokálně pokročilé nádory

– pacienti stádia T1 N1-3 a T2-T4, jakékoliv N jsou léčeni konkomitantní chemoradioterapií s cisplatinou, následovanou adjuvantním podáním kombinací cisplatina/fluorouracil – preferovaný postup,
– konkomitantní chemoradioterapie bez adjuvantní chemoterapie – lze akceptovat u pacientů s horší tolerancí chemoterapie.

1.2.3 Lokálně recidivující a metastatické nádory

Postup se určuje individuálně podle rozsahu a lokality postižení, celkového stavu pacienta a předchozí léčby:
– paliativní chemoterapie,
– chemoradioterapie s paliativním záměrem, pokud již nebyla použita,
– reiradiace,
– záchranná chirurgie.

Možné režimy chemoterapie

Léčba lokálně pokročilých nádorů nosohltanu (T2-4,N0,M0 nebo T jakékoliv, N+,M0):

konkomitantní kurativní chemoradioterapie	cisplatina 100 mg/m² den 1, 22, 43 po dobu radioterapie – jednoznačně preferovaný režim nebo cisplatina 40 mg/m² i.v. týdně po dobu radioterapie
+ adjuvantní chemoterapie – 3 cykly	cisplatina 80–100 mg/m² i.v. den 1 + fluorouracil 1000 mg/m² kont. inf. den 1–4 à 4 týdny (preferovaný režim) nebo karboplatina AUC 5-6 i.v. den 1 + fluorouracil 1000 mg/m² kont. inf. den 1–4 à 4 týdny (alternativa)
Léčba metastatických nádoru nosohltanu	cisplatina 80–100 mg/m² i.v. den 1 + fluorouracil 800–1000 mg/m² kont. inf. den 1–4 à 4 týdny nebo karboplatina AUC 5-6 i.v. den 1 + fluorouracil 800–1000 mg/m² kont. inf. den 1–4 à 4 týdny

O úhradě přípravku ze zdravotního pojištění v této indikaci nebylo k 1. 3. 2016 rozhodnuto.

1.3 Léčebná strategie nádorů slinných žláz

Jako základní léčebný postup u nádorů slinných žláz je obvykle preferován radikální chirurgický výkon. V závislosti na rozsahu tumoru, histologickém typu, radikalitě výkonu a přítomnosti regionální lymfadenopatie je indikována pooperační radioterapie.

1.3.1 Operabilní lokální nebo lokoregionální onemocnění

– operace +/- stejnostranná disekce krčních uzlin,
– bez přítomnosti rizikových faktorů: benigní a nádory s nízkým maligním potenciálem, bezpečně negativní resekční okraje ≥ 5 mm, bez známek prorůstání mimo slinnou žlázu a perineurálního šíření,
– v případě pozitivních a těsných resekčních okrajů (méně než 5 mm) zvážit reoperaci,
– v případě rizikových faktorů – pozitivní, těsné (méně než 5 mm) nebo nejisté resekční okraje (pokud není možná reoperace), prorůstání mimo slinnou žlázu, postižení lícního nervu, perineurální šíření, postižené lymfatické uzliny, histologicky adenoidně cystický, nebo high grade mukoepidermoidní, spinocelulární, adenokarcinom nebo nediferencovaný karcinom pooperační radioterapie.

1.3.2 Inoperabilní lokoregionální onemocnění

– radioterapie, případně chemoradioterapie,
– paliativní postupy.

1.3.3. Metastatické onemocnění

– při operabilní solitární metastáze (např. játra, plíce, mozek) je preferována resekce metastázy,
– při inoperabilním postižení - paliativní postupy, vycházející z rozsahu a lokality postižení, histologické charakteristiky nádoru i celkového stavu pacienta. Při indikaci systémové terapie nejsou jednoznačně doporučené režimy vzhledem k nedostatku studií a heterogenitě jednotlivých nádorů. Obvykle jsou zvažovány režimy na bázi cisplatiny a/nebo antracyklinů,
– u pacientů s pomalu progredujícím inoperabilním metastatickým postižením (např. adenoidně cystický karcinom) je zvažováno dlouhodobé sledování s indikací paliativní léčby při symptomech či hrozících symptomech. Metastázy mohou být asymptomatické i několik let.

1.4 Vybrané informace k biologické léčbě

1.4.1 Cetuximab v léčbě karcinomu hlavy a krku

Cetuximab je indikován k léčbě pacientů se spinocelulárním karcinomem hlavy a krku
– v kombinaci s radiační terapií k léčbě lokálně pokročilého onemocnění,
– v kombinaci s chemoterapií na bázi platiny k léčbě relabujícího a/nebo metastazujícího onemocnění. *
Zde se vyšetření EGFR nepožaduje.

Dávkování

U pacientů s lokálně pokročilým spinocelulárním karcinomem hlavy a krku se cetuximab používá souběžně s radiační terapií. Doporučuje se zahájit terapii cetuximabem jeden týden před radiační terapií a pokračovat v terapii cetuximabem do konce období radiační terapie. U pacientů s relabujícím a/nebo metastazujícím spinocelulárním karcinomem hlavy a krku se cetuximab používá v kombinaci s chemoterapií na bázi platiny, po které následuje až do progrese onemocnění udržovací terapie cetuximabem. Chemoterapie nesmí být podávána dříve než 1 hodinu po ukončení infuze s cetuximabem.

Omezení úhrady ze zdravotního pojištění dle SÚKL k 1. 3. 2016

K léčbě spinocelulárního karcinomu hlavy a krku v kombinaci s radiační terapií u pacientů s lokálně pokročilým onemocněním.

Literatura:

1. *NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. Head and Neck Cancers,Version 2.2014.*
2. *Gregoire V, Lefebre JL, Licitra L, et al. Squamous cell carcinoma of the head and neck: EHNS-ESMO-ESTRO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow up. Ann Oncol 2010;21(Suppl 5):184-186.*
3. *Chan AT, Grégoire V, Lefebvre JL, et al. Nasopharyngeal cancer: EHNS-ESMO-ESTRO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Ann Oncol. 2012; 23 Suppl 7: 83-85.*
4. *Národní radiologické standardy – radiační onkologie (revize 2012).*
5. *Al-Sarraf M, LeBlanc M, Giri PG, et al. Chemoradiotherapy versus radiotherapy in patients with advanced nasopharyngeal cancer: phase III randomized Intergroup study 0099. J Clin Oncol. 1998; 16: 1310-1317.*
6. *Bernier J, Domenge C, Ozsahin M, et al. European Organization for Research and Treatment of Cancer Trial 22931. Postoperative irradiation with or without concomitant chemotherapy for locally advanced head and neck cancer. N Engl J Med 2004; 350: 1945-1952.*
7. *Bernier J, Cooper JS, Pajak TF, et al. Defining risk levels in locally advanced head and neck cancers: a comparative analysis of concurrent postoperative radiation plus chemotherapy trials of the EORTC (#22931) and RTOG (# 9501). Head Neck 2005; 27: 843-850.*
8. *Bonner JA, Harari PM, Giralt J, et al. Radiotherapy plus cetuximab for squamous-cell carcinoma of the head and neck. N Engl J Med. 2006; 354: 567-578.*
9. *Bonner JA, Harari PM, Giralt J, et al Radiotherapy plus cetuximab for locoregionally advanced head and neck cancer: 5year surviva data from a phase 3 randomised trial, and relation between cetuximab-induced rash and survival. Lancet Oncol 2010:11: 21-28.*
10. *Bourhis J, Sire C, Graff P, et al. Concomitant chemoreadiotherapy versus acceleration of radiotherapy with or without concomitant chemoradiothera in locally advanced head and neck carcinoma (GORTEC 99-02): an open-label phase 3 randomised trial. Lancet Oncol. 2012; 13: 145-153.*
11. *Cooper JS, Pajak TF, Forastiere AA, et al. Radiation Therapy Oncology Group 9501/Intergroup. Postoperative concurrent radiotherapy and chemotherapy for high-risk squamous-cell carcinoma of the head and neck. N Engl J Med 2004; 350: 1937-1944.*
12. *Horiot JC, Le Fur R, N'Guyen T, et al. Hyperfractionation versus conventional fractionation in oropharyngeal carcinoma: final analysis of a randomized trial of the EORTC cooperative group of radiotherapy. Radiother Oncol 1992; 25: 231-241.*
13. *Lefebvre JL, Chevalier D, Luboinski B, et al. Larynx preservation in pyriform sinus cancer: preliminary results of a European Organization for Research and Treatment of Cancer phase III trial. EORTC Head and Neck Cancer Cooperative Group. J Natl Cancer Inst. 1996; 88: 890-899.*
14. *Lorch JH, Goloubeva O, Haddad RI, et al. Induction chemotherapy with cisplatin and fluorouracil alone or in combination with docetaxel in locally advanced squamous-cell cancer of the head and neck: long-term results of the TAX 324 randomised phase 3 trial. Lancet Oncol. 2011;12:153-159*
15. *Overgaard J, Hansen HS, Specht L, et al. Five compared with six fractions per week of conventional radiotherapy of squamous-cell carcinoma of head and neck: DAHANCA 6 and 7 randomised controlled trial. Lancet 2003; 362: 933-940.*
16. *Pignon JP, le Maître A, Maillard E, Bourhis J; MACH-NC Collaborative Group. Meta-analysis of chemotherapy in head and neck cancer (MACH-NC): an update on 93 randomised trials and 17,346 patients. Radiother Oncol 2009; 92: 4-14.*
17. *Vermorken JB, Mesia R, Rivera F, et al. Platinum-based chemotherapy plus cetuximab in head and neck cancer. N Engl J Med 2008; 359: 1116-1127.*
18. *Posner MR, Hershock DM, Blajman CR, et al. Cisplatin and fluorouracil alone or with docetaxel in head and neck cancer. N Engl J Med 2007; 357: 1705-1715.*
19. *Vermorken JB, Remenar E, van Herpen C, et al. EORTC 24971/TAX 323 Study Group. Cisplatin, fluorouracil and docetaxel in unresectable head and neck cancer. N Engl J Med 2007; 357 (17): 1695-1704.*
20. *Catimel G, Verweij J, Mattijssen V, et al. Docetaxel (Taxotere): an active drug for the treatment of patients with advanced squamous cell carcinoma of the head and neck. EORTC Early Clinical Trials Group. Ann Oncol 1994; 5: 533-537.*
21. *Guardiola E, Peyrade F, Chaigneau L, et al. Results of a randomised phase II study comparing docetaxel with methotrexate in patients with recurrent head and neck cancer. Eur J Cancer 2004; 40: 2071-2076.*

2. ZHOUBNÝ NOVOTVAR JÍCNU A GASTROEZOFAGEÁLNÍ JUNKCE (C15, C16.0)

Zahrnuje spinocelulární karcinom (lokalizován zejména v proximálních 2/3 jícnu) a adenokarcinom (v distálním jícnu a gastroezofageální junkci). U všech pacientů s karcinomem jícnu je nutné věnovat zvýšenou pozornost podpůrné léčbě, zejména zajištění nutriční podpory. Posouzení strategie léčby probíhá cestou multidisciplinární komise. Primární léčba je založena na lokalizaci a rozsahu nádoru, histologickém typu, komorbiditách/PS pacienta. Doporučené léčebné postupy jsou kategorie 2A, není-li uvedeno jinak.

Spinocelulární karcinom

– Tis-T1a endoskopická resekce (preferována),
– T1b-2 N0-1 resekce nádoru a disekce lymfatických uzlin (mimo cervikální část; low-risk léze, méně než 2 cm, G1); po R0 resekci dále sledování,
– pooperační chemoradioterapie v případě pozitivního resekčního okraje (R1),
– karcinom cervikální části jícnu: chemoradioterapie s kurativním záměrem (1),
– neoadjuvantní chemoradioterapie následována resekcí nádoru s disekcí lymfatických uzlin (1),
– definitivní chemoradioterapie u pacientů bez možnosti chirurgické léčby (T4b, neresekabilní nádor, komorbidity, odmítnutí pacientem).

Adenokarcinom

– Tis, T1a, T1b, N0 - viz doporučení SCC,
– neoadjuvantní chemoradioterapie, následována resekcí nádoru jícnu s disekcí lymfatických uzlin, je preferovaným postupem v léčbě. Chemoterapie cDDP/5-fluorouracil v kombinaci s RT je dosud považována za standardní, klinické studie potvrdily efektivitu a lepší toleranci režimů karboplatina/paklitaxel nebo oxaliplatina/5-fluorouracil s radioterapií,
– adenokarcinomy GEJ: neoadjuvantní chemoradioterapie (2A), alternativou je perioperační chemoterapie – viz karcinom žaludku.

Paliativní léčba

– chemoradioterapie bez operace: neresekabilní T4b nádory, odmítnutí operace pacientem (2B),
– chemoterapie 1. linie pro pokročilý a metastatický karcinom jícnu. Výběr chemoterapeutického režimu závisí na celkovém stavu pacienta, komorbiditách, profilu nežádoucích účinků léčby. Preferována je kombinace na bázi fluorouracilu a platinového derivátu (1). Infuzní fluorouracil a kapecitabin jsou volně zaměnitelné, stejně jako cisplatina a oxaliplatina (1). U adenokarcinomu – efektivita a dobrá tolerance irinotekanu byla prokázána ve francouzské studii f.III (French Intergroup Study). Režim FOLFIRI (2A) byl srovnáván s režimem ECF. Medián TTF byl signifikantně delší v rameni s FOLFIRI (5,1 vs 4,2 měs, p = 0,008), režim FOLFIRI byl také lépe tolerován, i když medián PFS a OS byl srovnatelný. FOLFIRI je léčebnou alternativou k platinovému režimu v první linii metastatického onemocnění. U adenokarcinomů gastroezofageální junkce s expresí HER2 prodlužuje přežití kombinace trastuzumabu a chemoterapie cisplatina/5-fluorouracil (1). Všichni pacienti musí mít validní laboratorní metodou v referenční laboratoři prokázanou expresi HER2 s výsledkem IHC3+ potvrzenou pozitivním výsledkem SISH nebo FISH.
– chemoterapie dalších linií závisí na celkovém stavu pacienta a předchozí chemoterapii. Studie REGARD a RAINBOW zavedly standardní léčbu 2. linie – důkaz o prodloužení přežití v randomizované studii fáze III oproti placebu (2A) – na základě těchto studií je ramucirumab (CYRAMZA)* od 12/2014 registrován EMA v této indikaci samostatně nebo v kombinaci s paklitaxelem. Cytostatika s prokázanou aktivitou jsou taxány, irinotekan.
– možnosti radiologických onko-intervenčních metod jsou rozebrány v samostatné kapitole.

Cílená léčba 2. linie

Ramucirumab je lidská monoklonální protilátka proti VEGFR-2 receptoru vedoucí k blokádě vazby ligandů VEGF A, VEGF B a aktivací molekulární cesty k inhibici angiogeneze. Ramucirumab je indikován v kombinaci s paklitaxelem k léčbě dospělých pacientů s pokročilým karcinomem žaludku nebo adenokarcinomem gastroesofageální junkce s progresí choroby po předchozí chemoterapii platinou a fluoropyrimidinem. V monoterapii je indikován ve stejné indikaci u pacientů, u kterých není vhodná léčba v kombinaci s paklitaxelem. Studie fáze III REGARD prokázala efekt monoterapie ramucirumabem versus placebo v léčbě druhé linie metastatického karcinomu žaludku a GEJ. Medián OS byl 5,2 v 3,8 (p=0,047). (2A) Kombinace paklitaxelu s ramucirumabem prodloužila medián OS 9,6 versus 7,4M (p< 0,0001) při mediánu follow up 7,9M. (2A) Na základě těchto studií je ramucirumab (CYRAMZA)* od 12/2014 registrován EMA v této indikaci.

O úhradě ramucirumabu v této indikaci z prostředků zdravotního pojištění nebylo k 1. 3. 2016 rozhodnuto.

Příklady léčebných schémat

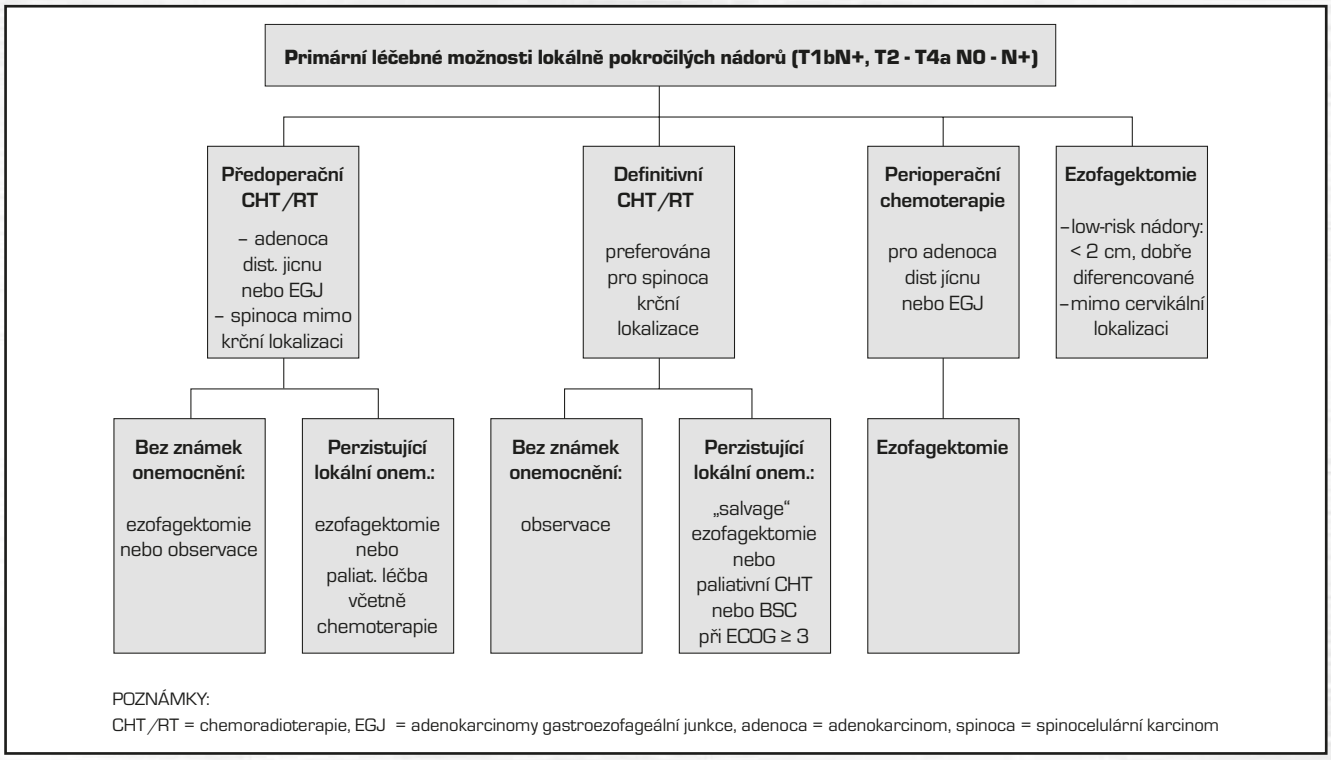
Konkomitantní chemoradioterapie

	dávka (mg/m²)	způsob podání	den	opakování cyklu
cisplatina	75	i.v. inf.	1.	
**5-fluorouracil	750–1000	24 hod. kont. inf.	1.–4.	à 4 týdny
*** týden 1.,5.,8.,11.*				
cisplatina	30	i.v. inf.	1.	
kapecitabin	800	p.o. 2× denně	1.–5.	weekly po dobu 5 týdnů
Viz (8) Lee et al				
paklitaxel	50	i.v. inf.	1.	
karboplatina AUC	2	i.v. inf.	1.	weekly po dobu 5 týdnů
Viz (7) Gaast et al				
oxaliplatina	85	i.v. inf.	1., 15., 29.	
5-fluorouracil	180	i.v. 24 hod. kont. inf.	1.–33.	
Viz (9) Khushalani et al.				

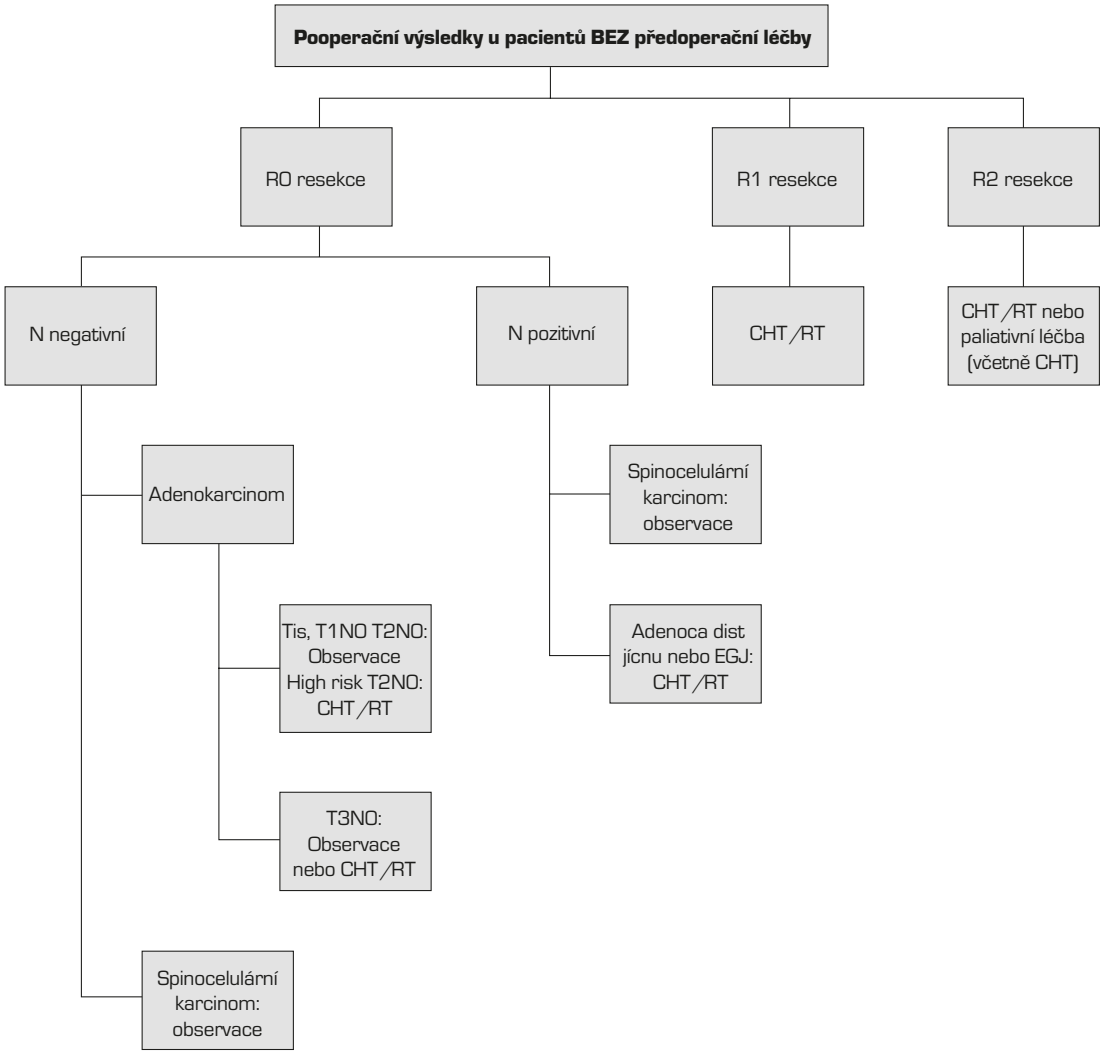
Poznámka: léčebná schémata pooperační CHT/RT, perioperační a paliativní chemoterapie – viz (C16).

Literatura:

1. *NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology: Esophageal and Esophagogastric Junction Cancers, version 3.2015, dostupný z WWW:http://www.nccn.org.*
2. *Cunningham D, et al. Perioperative Chemotherapy versus Surgery Alone for resectable gatroensophageal Cancer. N Engl J Med. 2006;355(1):11-20.*
3. *Shah et al. Treatment of Metastatic esophageal And Gastric Cancer. Seminars in Onc.2004;31(4):574-587.*
4. *Stahl M, et al. Oesophageal cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Ann Oncol 2013; 24 (Supplement 6): vi5.*
5. *Stahl et al Chemoradiation with and without surgery in patients with locally advanced squamous cell carcinoma of the esophagus. J Clin Onc 2005;23:2310-2317.*
6. *Bedenne L, et al. Randomised phase III trial in locally advanced esophageal cancer: radiochemotherapy followed by surgery versus radiochemotherapy alone (FFCD 9102). Proc Am Soc Clin Oncol;21:130a(Abstr 519).*
7. *Gaast AV, van Hagen P, Hulshof M, etal. Effect of preoperative concurrent chemoradiotherapy on survival of patiens with resectable esophageal or esophagogastric junction cancer: results from a multicenter randomized phase III study. J Clin Oncol(Meeting Abstracts) 2010;28:4004.*
8. *Lee SS, Kim S, Park SI, et al. Capecitabine and cisplatin chemotherapy (XP) alone or sequentially combined chemoradiotherapy containing XP regimen in patiens with free different settings of stage IVesophageal cancer. Jpn J Clin Oncol 2007; 37:829-835.*
9. *Khushalani NI, Leichman CG, Proulx G, et al. Oxaliplatin in combination with protracted-imfusion 5-FU and radiation: report of a clinical trial for patiens with esophageal cancer. J Clin Oncol 2002; 20:2844-2850.*
10. *Gebski V, Burmeister B, Smithers B. M., Foo K., Zalcberg J., Simes J.: Australasian Gastro-Intestinal Trials Group. (2007) Survival benefits from neoadjuvant chemoradiotherapy or chemotherapy in oesophageal cacrcinoma: a meta-analysis. Lancet Oncol. 8(3), 226-234.*
11. *TNM klasifikace zhoubných novotvarů 7.vydání, 2009.*
12. *Okines AF, Cunningham D. Multimodality treatment for localized gastro-oesophageal cancer. Ann Oncol 2010; 21 Suppl 7: vii286-93.*
13. *Wilke HJ, Muro K, Cutsem E et al. Ramucirumab plus paclitaxel versus placebo plus paclitaxel in patients with previously treated advanced gastric or gastro-oesophageal junction adenocarcinoma (RAINBOW): a double-blind, randomised phase 3 trial.The Lancet. Volume 15, No. 11, p1224–1235, 2014.*
14. *Fuchs CHS, Tomasek J, Zong CHJ et al. Ramucirumab monotherapy for previously treated advanced gastric or gastro-oesophageal junction adenocarcinoma (REGARD): an international, randomised, multicentre, placebo-controlled, phase 3 trial The Lancet Volume 383, No. 9911, p31–39, 4 2014.*
15. *Wilke HJ, Muro K, Cutsem E et al. Ramucirumab plus paclitaxel versus placebo plus paclitaxel in patients with previously treated advanced gastric or gastro-oesophageal junction adenocarcinoma (RAINBOW): a double-blind, randomised phase 3 trial.The Lancet. Volume 15, No. 11, p1224–1235, 2014.*
16. *Guimbaud R, et al: Prospective, randomized, multicenter, phase III study of fluorouracil, leucovorin, and irinotecan versus epirubicin, cisplatin, and capecitabine in advanced gastric adenocarcinoma: A French Intergroup: Study. J Clin Oncol 2014; 32: 3520-3526.*



POZNÁMKY:
CHT/RT = chemoradioterapie, EGJ = adenokarcinomy gastroezofageální junkce, adenoca = adenokarcinom, spinoca = spinocelulární karcinom



POZNÁMKY:
CHT/RT = chemoradioterapie, EGJ = adenokarcinomy gastroezofageální junkce, adenoca = adenokarcinom, spinoca = spinocelulární karcinom
High risk adenokarcinom = high grade, lymfovaskulární invaze, perineurální invaze, věk pod 50 let.

3. ZHOUBNÝ NOVOTVAR ŽALUDKU (C16)

Tis, T1a

– primární léčba je endoskopická, případně chirurgická.

T1b N0, M0

– primární léčba je chirurgická (1).

T2-4 nebo N+ M0, potenciálně resekabilní karcinom žaludku a gastroesofageální junkce

– perioperační chemoterapie nebo primárně chirurgická léčba. Cílem je R0 resekce. Perioperační chemoterapie zvyšuje počet radikálních operací. Efektivitu neoadjuvantní chemoterapie na bázi fluorouracil/cisplatina prokazují výsledky tří randomizovaných studií fáze III (studie MAGIC, EORTC 40954, ACCORD). Standardem nyní je režim ECF perioperačně (3 cykly před a 3 cykly po operaci) nebo ECX, alternativou je režim bez epirubicinu (2A),
– nádory T2N0 high risk skupina: po radikální operaci adjuvantně chemoradioterapie s využitím fluorouracilu a leukovorinu nebo ECF v případě perioperační chemoterapie. Bez přítomnosti rizikových faktorů dále sledování,
– rizikové faktory: lymfovaskulární invaze, špatně diferencovaný typ nebo high grade, neurální invaze, méně než D2 lymfadenektomie, věk pod 50 let,
– T3,T4 nebo N+: po radikální operaci,
– adjuvantní chemoradioterapie s využitím fluorouracilu a leukovorinu (studie Intergroup INT0116 update po 10 letech, ASCO 2009 prokázala zlepšení OS (HR=1,32) a DFS (HR=1,51)(2A),
– nebo ECF v případě perioperační chemoterapie (2A),
– adjuvantní chemoradioterapie – studie f. III ARTIST – subanalýza pacientů s N+, ale po D2 lymfadenektomii, prokázala, že adjuvantní CHT/RT (kapecitabin + cisplatina plus RT), signifikantně prodlužuje 3leté DFS ve srovnání s CHT (není survival benefit) (2B),
– adjuvantní chemoterapie – asijská studie f.III CLASSIC u klinického stádia II-IIIB – po radikální resekci včetně D2 lymfadenektomie, prokázala, že adjuvantní chemoterapie (oxaliplatina + kapecitabin- XELOX 8 cyklů), signifikantně prodlužuje 3-letý DFS, OS vzhledem ke krátkému sledování zatím nenabyl statistické významnosti (2B),
– předoperační chemoradioterapie je preferovaným postupem v léčbě spinocelulárního karcinomu i adenokarcinomu distálního jícnu, adenokarcinomu EGJ a nádorů kardie, standardem je konkomitantní režim s fluorouracilem a cisplatinou, studie f. III CROSS prokázala efekt při použití paklitaxelu s karboplatinou weekly konkomitantně s radioterapií, benefit byl zaznamenán u obou histologických typů (adenokarcinomu i spinocelulárního karcinomu) (2A),
– infuzní fluorouracil a capecitabin* jsou v použití rovnocenné stejně jako cisplatina s oxaliplatinou. S ohledem na toxicitu bolusového fluorouracilu se doporučuje v konkomitanci s radioterapií jeho **náhrada infuzním fluorouracilem či kapecitabinem**.*

Stadium IV (T1-4 N0-3 M1)

Paliativní chemoterapie zlepšuje kvalitu života a OS ve srovnání s BSC (1). Single agent chemoterapie nemá vliv na přežívání. Preferovaná je dvojkombinace na bázi fluorouracilu a platinového derivátu (1). Cisplatina i oxaliplatina stejně jako infuzní fluorouracil a capecitabin jsou volně zaměnitelné (1). Z dalších cytostatik je možno použít epirubicin, docetaxel, etoposid, irinotekan (2B). Preferuje se účast v klinické studii.

Chemoterapie 1. linie

Základním chemoterapeutickým režimem je kombinace založená na fluorouracilu a cisplatině (1). Režim DCF (2B) je nejúčinnějším, ale zároveň nejtoxičtějším režimem používaným v první linii metastatického karcinomu žaludku. Vzhledem k jeho vysoké toxicitě je rezervován pro pacienty ve výborném výkonnostním a nutričním stavu (2B). V praxi se spíše používají jeho modifikace, jednou z nich je režim FLOT (2B). **Kapecitabin** – efektivita a dobrá tolerance byla prokázána ve studiích fáze III (REAL-2 a ML17032). Recentní metaanalýza prokázala superioritu v přežívání ve srovnání s kontinuálním fluorouracilem (2A). Ve studii REAL2 byla prokázána také srovnatelná účinnost režimů ECF, ECX, EOX, EOF. Kombinace s oxaliplatinou EOX vs ECF prokázala prodloužení OS (11,2 vs 9,9měs, HR 0,80, 95% CI 0,66-0,97, p=0,02), substituce oxaliplatinou vedla ke snížení počtu trombembolických příhod. Kombinace FLO vs FLP neprokázala prodloužení OS, ale signifikantně nižší toxicitu a ve skupině pacientů nad 65 let vyšší RR, PFS a prodloužení OS.

Teysuno (S1) je perorální složený přípravek obsahující tegafur, gimestat a kyselinu oxoniovou. Byl vyvinut a v praxi je již roky rutinně používán v Asii, převážně v Japonsku jak v adjuvanci, tak v paliativním podání. V Evropě jeho účinnost prokázala studie f.III FLAGS, na jejímž základě je i registrován a má úhradu k podání v I. linii paliativní chemoterapie v kombinaci s cisplatinou (2B).

Irinotekan – efektivita a dobrá tolerance byla prokázána ve francouzské studii f.III (French Intergroup Study). Režim FOLFIRI (2A) byl srovnáván s režimem ECF. Medián TTF byl signifikantně delší v rameni s FOLFIRI (5,1 vs 4,2 měs, p=0,008), režim FOLFIRI byl také lépe tolerován, i když medián PFS a OS byl srovnatelný. FOLFIRI je léčebnou alternativou k platinovému režimu v první linii metastatického onemocnění.

Cílená léčba 1. linie

Trastuzumab v kombinaci s kapecitabinem nebo fluorouracilem a cisplatinou (1) je indikován k léčbě pacientů s HER-2-pozitivním metastazujícím adenokarcinomem žaludku nebo gastroesofageálního spojení, kteří dosud nebyli léčeni pro metastazující onemocnění.

Trastuzumab by měl být podáván pouze pacientům, jejichž nádory mají zvýšenou expresi HER2. Všichni pacienti musí mít validní laboratorní metodou v referenční laboratoři prokázanou HER2+ s výsledkem IHC3+ a potvrzenou pozitivním výsledkem SISH nebo FISH. Trastuzumab byl u této podskupiny pacientů zaregistrován na základě výsledků klinické studie ToGA. Trastuzumab je indikován v nasycovací dávce 8 mg/kg a pokračující 6 mg/kg v případě třítýdenního podání, a v dávce 6 mg/kg a pokračující 4 mg/kg v případě 2 týdenní aplikace. V případě průkazu amplifikace a nepředléčenosti trastuzumabem v 1. linii je možné trastuzumab aplikovat i v 2. linii*.

Chemoterapie 2. linie

Režimy na bázi irinotekanu možno použít u pacientů s prokázanou chemorezistencí či intolerancí platinového derivátu. Studie f. III prokázala prodloužení přežití při použití cytostatik irinotekanu, paklitaxelu a docetaxelu (2A).

Cílená léčba 2. linie

Ramucirumab je lidská monoklonální protilátka proti VEGFR-2 receptoru vedoucí k blokádě vazby ligandů VEGF A, VEGF B a aktivací molekulární cesty k inhibici angiogeneze. Ramucirumab je indikován v kombinaci s paklitaxelem k léčbě dospělých pacientů s pokročilým karcinomem žaludku nebo adenokarcinomem gastroesofageální junkce s progresí choroby po předchozí chemoterapii platinou a fluoropyrimidinem. V monoterapii je indikován ve stejné indikaci u pacientů, u kterých není vhodná léčba v kombinaci s paklitaxelem. Studie fáze III REGARD prokázala efekt monoterapie ramucirumabem versus placebo v léčbě druhé linie metastatického karcinomu žaludku a GEJ. Medián OS byl 5,2 v 3,8 (p=0, 047). (2A) Kombinace paklitaxelu s ramucirumabem prodloužila medián OS 9,6 versus 7,4M (p< 0,0001) při mediánu follow up 7,9M. (2A) Na základě těchto studií je ramucirumab (CYRAMZA)* od 12/2014 registrován EMA v této indikaci.

O úhradě ramucirumabu v této indikaci z prostředků zdravotního pojištění nebylo k 1. 3. 2016 rozhodnuto.

Adjuvantní chemoradioterapie

	dávka (mg/m²)	způsob podání	den	opakování cyklu
Modifikace INT – 0116				
kapecitabin	750–1000	p.o. 2× denně	1.–14.	à 3 týdny, 1 cyklus před a 2 po CHTRT
kapecitabin	1650	p.o.	denně v průběhu radioterapie	
FU/FA de Gramont				
leukovorin	200	i.v. inf. 2 hod.	1.–2.	
5-fluorouracil	400	i.v. bolus	1.–2.	
5-fluorouracil	600	kont. i.v. inf. 22 hod.	1.–2.	à 2 týdny
Poznámka: první 2 cykly před zahájením ozařování, cykly 4–6 v jeho průběhu, cykly 7–10 po jeho skončení.				
5-fluorouracil	200	i.v. kont. 1.–5. (7) 24 hodin	denně	v průběhu radioterapie
Poznámka: první 2 cykly de Gramont před zahájením ozařování, kontinuální 5FU kontinuálně s radioterapií, 4 cykly po jeho skončení.				

	dávka (mg/m²)	způsob podání	den	opakování cyklu
cisplatina	60	i.v. inf.	1.	à 3 týdny
kapecitabin	2000	p.o. 2 cykly před a 2 cykly po radioterapii	1.–14.	à 3 týdny
kapecitabin	1650	p.o. denně v průběhu radioterapie		

Perioperační chemoterapie

Možno použít tyto režimy ECF, ECX, EOF, EOX, 5- fluorouracil/cisplatina
3 cykly před a 3 cykly po operaci

ECF				
epirubicin	50	15 min i.v. inf.	1.	
cisplatina	60	i.v. inf.	1.	
5-fluorouracil	200	24 hodin kont. i.v. inf.	1.–21.	à 3 týdny
ECX				
kapecitabin	625	p.o. 2× denně	1.–21.	
cisplatina	60	i.v. inf.	1.	
epirubicin	50	i.v. bolus	1.	à 3 týdny
EOF				
epirubicin	50	i.v.	1.	
oxaliplatina	130	i.v. inf.	1.	
5-fluorouracil	200	24 hodin kont. i.v. inf.	1.–21.	à 3 týdny
EOX				
epirubicin	50	i.v.	1.	
oxaliplatina	130	i.v. inf.	1.	
kapecitabin	625	p.o. 2× denně	1.–21.	à 3 týdny

Paliativní chemo(bio)terapie

trastuzumab	8 mg/kg nasycovací dávka pokračující 6 mg/kg	i.v. inf.	1.	à 3 týdny
trastuzumab	6 mg/kg nasycovací dávka pokračující 4 mg/kg	i.v. inf.	1.	à 2 týdny
kapecitabin	1000	p.o. 2× denně	1.–14.	à 3 týdny
cisplatina	80	i.v. inf.	1.	à 3 týdny
nebo				
5-fluorouracil	750–1000	24 hodin i.v. inf. kont.	1.–4.	à 4 týdny
cisplatina	75	i.v. inf.	1.	à 4 týdny
nebo				
cisplatina	50	i.v. inf.	1.	
leukovorin	200	i.v. inf.	1.	
5-fluorouracil	2000	24 hodin i.v. inf. kont.	1.	à 2 týdny

	dávka (mg/m²)	způsob podání	den	opakování cyklu
DCF				
docetaxel	60	i.v. inf.	1.	
cisplatina	60	i.v. inf.	1.	
5-fluorouracil	750	24 hodin kont. i.v. inf.	1.–4.	à 3 týdny
FLOT				
docetaxel	50	i.v. inf.	1.	
oxaliplatina	85	i.v. inf.	1.	
leukovorin	200	i.v. inf.	1.	
5-fluorouracil	2600	kont. i.v. inf. 24 hod.	1.	à 2 týdny
FLO				
oxaliplatina	85	i.v. inf.	1.	
leukovorin	200	i.v. inf.	1.	
5-fluorouracil	2600	kont. i.v. inf. 24 hod.	1.	à 2 týdny
Teysuno/DDP				
Teysuno	25	p.o. 2× denně	1.–21.	
cisplatina	75	i.v.	1.	à 4 týdny
paklitaxel	80	i.v. hodinová infuze	1., 8, 15	à 4 týdny
irinotekan	150	i.v. inf.	1.	à 2 týdny
docetaxel	75	i.v. inf.	1.	à 3 týdny
FOLFIRI				
irinotekan	180	i.v. inf.	1.	
leukovorin	200	i.v. inf.	1.–2.	
5-fluorouracil	400	i.v. bolus	1.–2.	
5-fluorouracil	600	kont. i.v. inf. 22 hod.	1.–2.	à 2 týdny
ramucirumab	8 mg/kg	i.v. inf.	1, 15	à 4 týdny
ramucirumab/paklitaxel				
ramucirumab	8 mg/kg	i.v. inf.	1, 15	à 4týdny
paklitaxel	80	i.v. inf.	1., 8., 15	à 4 týdny

Vybrané informace k cílené léčbě

Ramucirumab v léčbě karcinomu žaludku

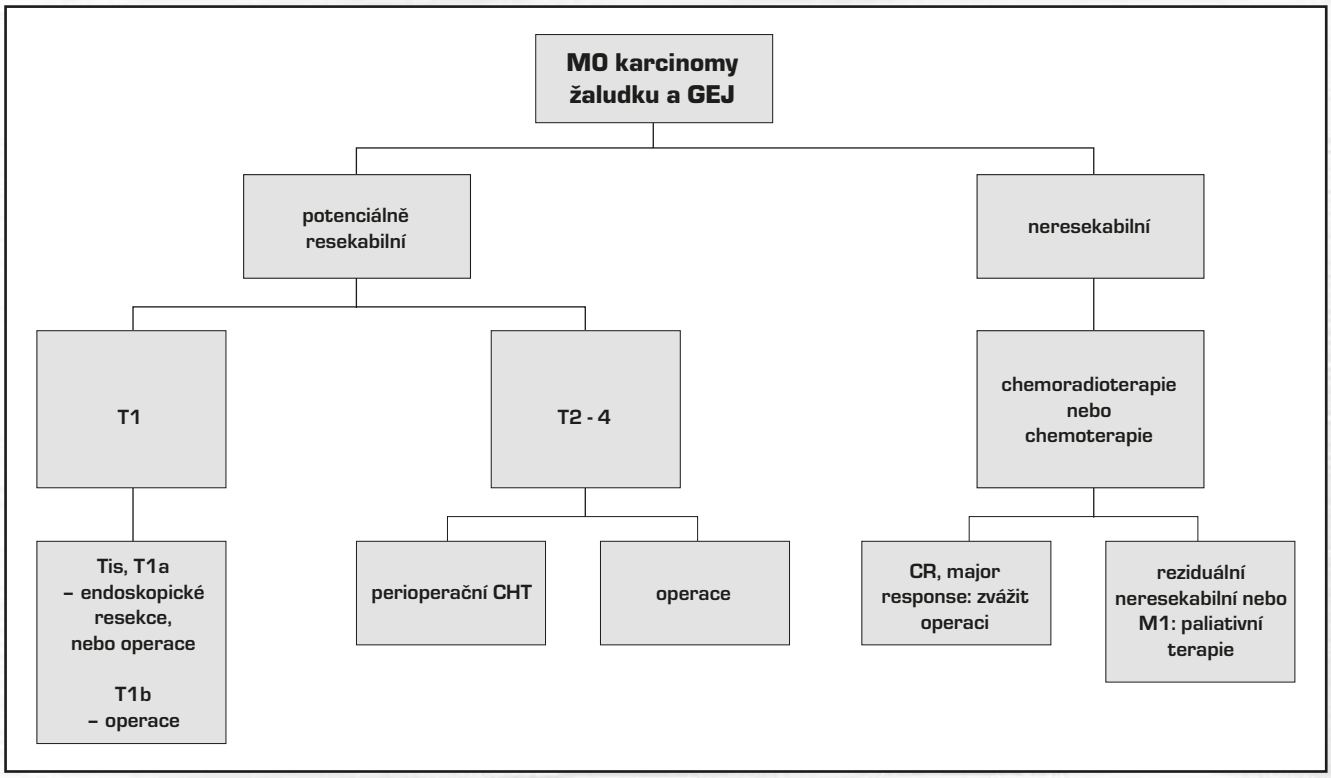
Indikace podle SPC

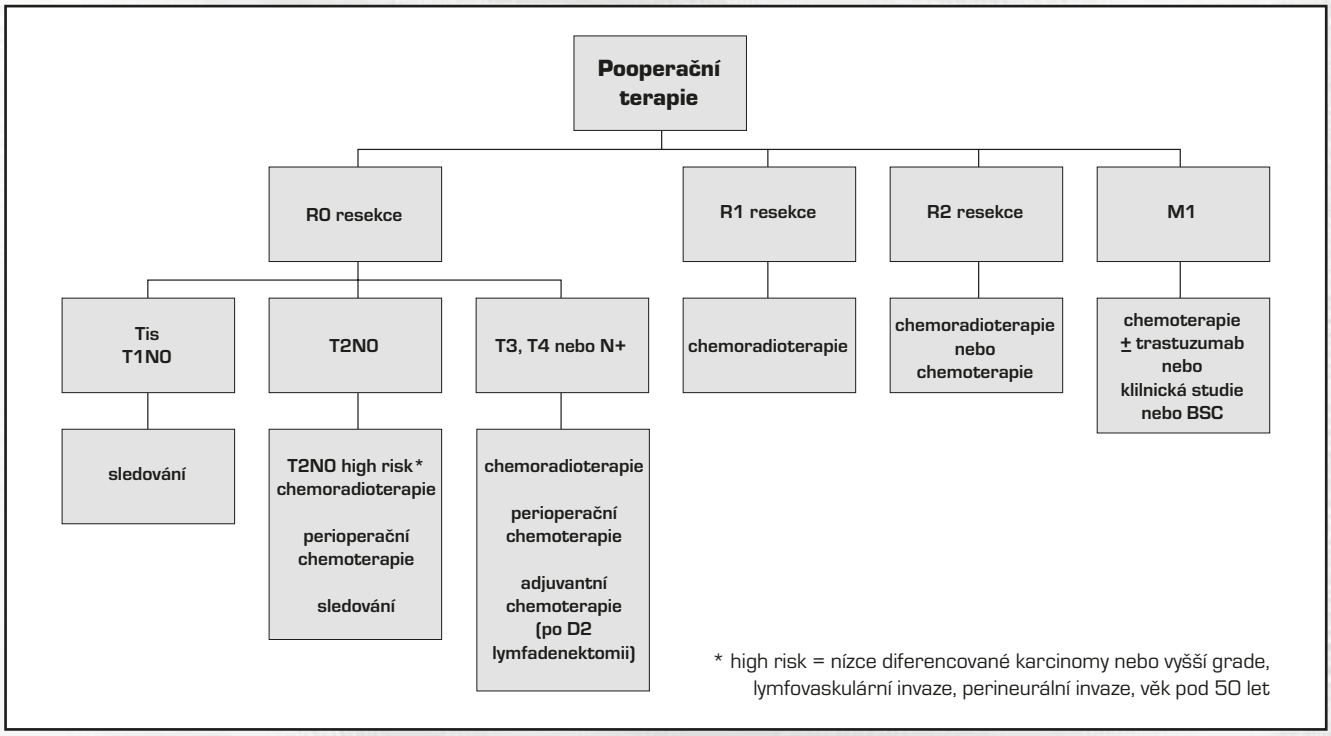
Ramucirumab je indikován:

1. V kombinaci s paklitaxelem k léčbě dospělých pacientů s pokročilým karcinomem žaludku nebo adenokarcinomem gastroesofageální junkce s progresí choroby po předchozí chemoterapii platinou a fluoropyrimidinem
2. V monoterapii k léčbě dospělých pacientů s pokročilým karcinomem žaludku nebo adenokarcinomem gastroesofageální junkce s progresí choroby po předchozí chemoterapii platinou nebo fluoropyrimidinem, u kterých není vhodná léčba v kombinaci s paklitaxelem

Pro všechny výše uvedené indikace platí následující doporučení:
Pacienti léčeni ramucirumabem nesmí být dle platného SPC kontraindikováni a zároveň musí splňovat doporučení zmíněná v části „ Zvláštní upozornění a opatření pro použití“ SPC Cyramza.

Dávkování
8 mg/kg 1. a 15. den 28denního cyklu, před infuzí paklitaxelu. Doporučená dávka paklitaxelu je 80 mg/m^2, podávaná ve formě intravenózní infuze po dobu přibližně 60 minut 1., 8. a 15. den 28denního cyklu.





studie	fáze/linie	kombinace	RR%	PFS měs.	OS měs.
ToGA HER2 pozitivní[9]	III/I.	FP+T vs FP	47,3 vs 34,5		13,8 vs 11,1
		p=0,0017			p=0,0046
ML 17032[10]	III/I.	XP vs FP	41 vs 29	5,6 vs 5	10,5 vs 9,3
					p=NS
REAL2[11]		ECF			9,9
		EOF			9,3
		ECX			9,9
		EOX			11,2
		ECF vs FAMTX	45 vs 21		8,7 vs 5,7
AIO[12]	III/I.	FLO vs FLP	35 vs 25	5,8 vs 3,9	10,7 vs 8,8
		> 65 let	41 vs 17	6 vs 3	13,9 vs 7,2
					p=NS
V325[13]	III/I.	DCF vs CF	37 vs 25		9,2 vs 8,6
AIO[14]	III/II.	irinotekan vs BSC			4,1 vs 2,4
					p=0,02
CLASSIC[17]	III.	Xelox vs sledování	74 vs 59		p<0,0001
		po operaci 3 DFS			
REGARD	III.	R monoterapie	5,2 vs 3,8		p=0,047
RAINBOW	III.	R+ paklitaxel RR	28 vs 16	4,4 vs 2,86	9,6 vs 7,36
					p<0,0001

Literatura:

1. *NCCN Guidelines-v.3.2015. Gastric Cancer.*
2. *ESMO Clinical Recommendations, Ann Oncol 2013; 24 (Suppl 6): vi 57-vi 63.*
3. *Macdonald JS, Smalley SR, Benedetti J: et al. Chemoradiotherapy after surgery compared with surgery alone for adenocarcinoma of the stomach or gastro-esophageal junction.N Engl J Med 2001;345(10):725-730.*
4. *Cunningham D,Allum WH, Stenning SP et al. Perioperative chemotherapy versus surgery alone for resectable gastroesophageal cancer. N Engl J Med 2006;355(1):11-20.*
5. *Boige V, Pignon JP, Saint-Aubert et al.Final results of a randomized trial comparing preoperative 5-FU to surgery alone in adenocarcinoma of the stomach and Loir esofagus:FNLCC ACCORD07-FFCD 9703 trial.J Clin Oncol2007;25(18S):4510 abstract.*
6. *Okines AFC NA, McCloud P, Kang Y, Cunningham D. Meta-analysis of the REAL-2 and ML17032 trials comparing capecitabine with 5-FU in advanced oesofago-gastric cancer. Annals od Oncology 2008;19 suppl8:viii169(Abstr513PD).*
7. *Van Cutsem E,Van de Velde C, Roth A, Lordick F et al: EORTC-gastrointestinal group. Expert opinion on management of gastrin and gastro-oesophageal junction adenocarcinoma on behalf of the EORTC-gastrointestinal cancer group. Eur J Cancer. 2008 Jan; 44(2):182-94.*
8. *Ajani J. Review ofcapecitabine as oral treatment of gastrin, gastroesophageal cancers. Cancer.2006;107:221-231.*
9. *VanCutsem. JCOMeeting Abstracts. 2009; 27: LBA4509*
10. *Kang, ASCO2006. Ann Oncol. 2009; 20: 666-673.*
11. *Cunningham. NEJM2008; 358: 36-46. Cunningham, JCO 1997;Br J Cancer 1999.*
12. *Al-Batran, JCO2008; 26: 1435-1442.*
13. *VanCutsem, JCO2006; 24: 4991-4997.*
14. *Thuss-Patience. ASCO2009, JCO Meeting Abstracts.2009; 27: 4540.*
15. *Stahl M, Walz MK, Stuschke M et al. Phase III comparison of preoperative chemotherapy compared with chemoradiotherapy in patiens with locally advanced adenocarcinoma of the esophagogastric junction. J of Clin Oncol 2009;27:851-856.*
16. *Lee J, Lim do H, Kim S,et al Phase III trial comparing capecitabine plus cisplatin versus capecitabine plus cisplatin with concurrent capecitabine radiotherapy in completely resected gastric cancer with D2 lymph node dissection: the ARTIST trial. J Clin Oncol. 2012 Jan 20; 30(3): 268-73. Epub 2011 Dec 19.*
17. *Adjuvant capecitabine and oxaliplatin for gastric cancer after D2 gastrectomy (CLASSIC): a phase III trial, The Lancet 2012; 379: 315-321.*
18. *Shinya Ueda, Shuichi Hironaka, Hirofumi Yasui, et al Randomized phase III study of irinotecan (CPT-11) versus weekly paclitaxel (wPTX) for advanced gastric cancer (AGC) refractory to combination chemotherapy (CT) of fluoropyrimidine plus platinum (FP): WJOG4007 trial, J Clin Oncol 30, 2012 (suppl; abstr 4002).*
19. *Van Hagen P,Hulshof PC,van Lanscht JJ,et al.Preoperative chmoradiothery for esophageal or junctional cancer. N Engl J Med 2012;366:2074-2084).*
20. *Ajani JA, Rodriguez W, Bodoky G, et al. Multicenter Phase III Comparison of Cisplatin/S-1 With Cisplatin/Infusional Fluorouracil in Advanced Gastric or Gastroesophageal Adenocarcinoma Study: The FLAGS Trial).*
21. *Ford H, Andrea Marshall A, Jonathan Wadsley J,et al.Cougar-02: A randomized phase III study of docetaxel versus active symptom control in advanced esophagogastric adenocarcinoma. Abstrakt ASCO GI 2013, citace J Clin Oncol 30: 2012 (suppl 34; abstr LBA4).*
22. *Al-Batran et al.: Biweekly fluorouracil, leucovorin, oxaliplatin, and docetaxel (FLOT) for patients with metastatic adenocarcinoma of the stomach or esophagogastric junction: a phase II trial of the Arbeitsgemeinschaft Internistische Onkologie. Annals of Oncology 19: 1882–1887, 2008NCCN Gastric cancer Guidelines Version 2.2013.*
23. *Guimbaud R et al. Prospective, randomized, multicenter, phase III study of fluorouracil, leucovorin, and irinotecan versus epirubicin, cisplatin, and capecitabine in advanced gastric adenocarcinoma: A French Intergroup (Fédération Francophone de Cancérologie Digestive, Fédération Nationale des Centres de Lutte Contre le Cancer, and Groupe Coopérateur Multidisciplinaire en Oncologie) Study. J Clin Oncol 2014 Nov 1; 32:3520.*
24. *Wilke HJ, Muro K, Cutsem E et al. Ramucirumab plus paclitaxel versus placebo plus paclitaxel in patients with previously treated advanced gastric or gastro-oesophageal junction adenocarcinoma (RAINBOW): a double-blind, randomised phase 3 trial.The Lancet. Volume 15, No. 11, p1224–1235, 2014.*
25. *Fuchs CHS, Tomasek J, Zong CHJ et al. Ramucirumab monotherapy for previously treated advanced gastric or gastro-oesophageal junction adenocarcinoma (REGARD): an international, randomised, multicentre, placebo-controlled, phase 3 trial The Lancet Volume 383, No. 9911, p31–39, 4 2014.*

4. ZHOUBNÝ NOVOTVAR KOLOREKTA (C18-20)

4.1 Stadium 0 (Tis, N0, M0)

• chirurgie: lokální excize nebo polypektomie do zdravé tkáně
• adjuvantní chemoterapie: není indikována

4.2 Stadium I (T1-2, N0, M0, Dukes´A)

• chirurgie: široká excize s anastomózou
• adjuvantní chemoterapie: není indikována

4.3 Stadium II (T3-4, N0, M0, Dukes´B)

• chirurgie: široká excize s anastomózou
• adjuvantní chemoterapie: (6 měsíců)
– kolon: pT3, N0, M0 – není indikována (sledování)
pT4, N0, M0 a pT3, N0, M0 high risk podskupina*: bolusový nebo kont. 5-fluorouracil +/-LV nebo kapecitabin* nebo FOLFOX nebo FLOX nebo XELOX*
Pokud je zvažována adjuvantní chemoterapie FUFA ve II. klinickém stadiu, je vhodné molekulární vyšetření mikrosatelitové instability (MSI), resp. MMR (mismatch repair) v nádorové tkáni. Pacienti II. klinického stadia s defektem MMR (dMMR, tedy MSI-high) nemají prospěch z adjuvantní chemoterapie na bázi 5-fluorouracil.
– rektum: chemoterapie s bolusovým nebo kontinuálním podáním 5-fluorouracil/LV nebo kapecitabin* + radioterapie
• neoadjuvantní** chemoterapie + radioterapie:
– rektum: 5-fluorouracil nebo kapecitabin*

4.4 Stadium III (jakékoliv T, N1, N2, M0, Dukes´C)

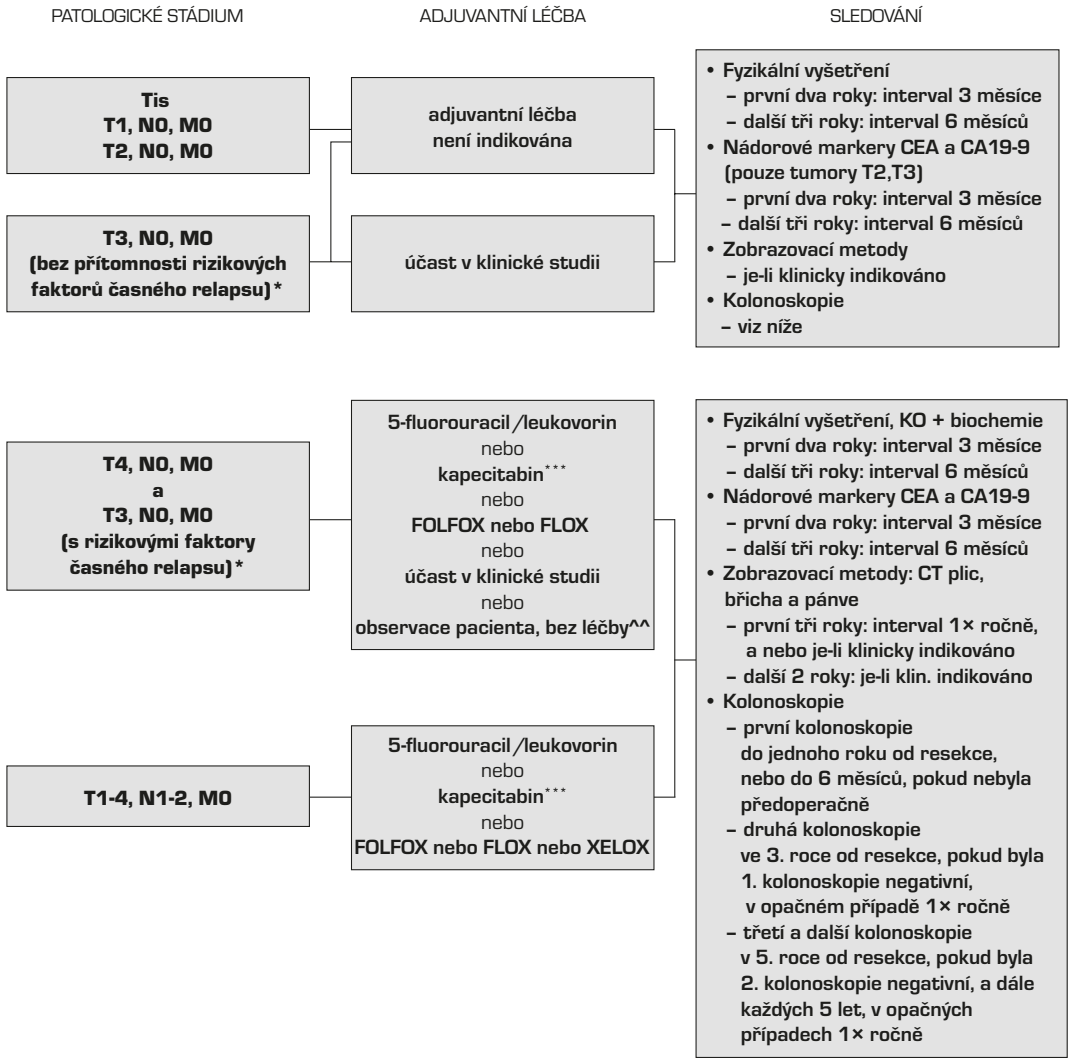
• chirurgie: široká excize s anastomózou
• adjuvantní chemoterapie: (6 měsíců)
– kolon: bolusový nebo kont. 5-fluorouracil+/-LV nebo kapecitabin* nebo FOLFOX nebo FLOX nebo XELOX
– rektum: bolusový nebo kont. 5-fluorouracil+/-LV + RT nebo kapecitabin* 8 cyklů + radioterapie
Úroveň důkazů pro účinnost adjuvantní chemoterapie u III. klinického stadia a u rizikových pacientů II. klinického stadia karcinomu rekta je nižší než u nádorů tračníku.
• neoadjuvantní** chemoterapie + radioterapie:
– rektum: bolusový nebo kontinuální 5-fluorouracil nebo kapecitabin*

V neoadjuvantní i adjuvantní indikaci mají přednost kontinuální režimy na bazi 5-fluorouracil před bolusovými režimy. Kontinuální 5-fluorouracil lze nahradit kapecitabinem.

**** SÚKL – Indikační omezení úhrady: Kapecitabin je indikován u nemocných s nemožností žilního přístupu pro aplikaci léčivých přípravků v indikaci: 1) metastazující kolorektální karcinom v monoterapii nebo v kombinacích s irinotekanem, oxaliplatinou, bevacizumabem. 2) kolorektální karcinom stadia III. (Dukes C) v adjuvantní léčbě v monoterapii 3) karcinom rekta Dukes B,C v kombinaci s radioterapií předoperačně.***

Pozor: omezení úhrady u jednotlivých generik se může lišit.

ADJUVANTNÍ SYSTÉMOVÁ LÉČBA KARCINOMU TLUSTÉHO STŘEVA
(mimo rektum)



Vysvětlivky:

** High risk skupina: neznámé resekční okraje, obstrukce, perforace střeva nádorem, špatná diferenciace nádoru, mucinózní složka, nedostatečný počet vyšetřených lymfatických uzlin (podmínkou pro přesný patologický staging je vyšetření nejméně 12 lymfatických uzlin). Lymfatická a/nebo vaskulární a/nebo perineuronální invaze.*

*** Neoadjuvantní chemoterapie: u lokálně pokročilých karcinomů rekta (st. II a III) (stanoveno na podkladě endorektální ultrasonografie nebo MRI pánve) je indikována neoadjuvantní chemoterapie s bolusovým nebo kontinuálním podáním 5-fluorouracil nebo kapecitabinem v konkomitanci s RT na oblast pánve s cílem downstagingu a zvýšení procenta sfinkter šetřících operací.*

**** Předem plánovaná multivariační Coxova analýza studie X-ACT prokázála superioritu kapecitabinu ve srovnání s bolusovým 5-fluorouracil/LV při hodnocení přežití bez nemoci, stejně jako při hodnocení celkového přežití.*

^^ Při zvážení všech rizik a přínosu léčby, interkurencí, předpokládané délky života.

4.5 Stadium IV (jakékoliv T, jakékoli N, M1) + lokálně pokročilé inoperabilní onemocnění

4.5.1 Systémová paliativní chemoterapie:

Pro kvalifikované rozhodnutí o typu cílené léčby pokročilého metastatického kolorektálního karcinomu je třeba znát mutační stav onkogenů rodiny RAS (KRAS, NRAS). Onkogeny RAS představují negativní prediktivní marker pro použití cílené anti-EGFR léčby metastatického kolorektálního karcinomu. Účinnost inhibitorů EGFR, tj. cetuximabu a panitumumabu, je vázána na průkaz nemutovaného stavu (wild type) onkogenů RAS (KRAS a NRAS). Na základě statistického sledování progreduje většina pacientů s primárně diagnostikovaným CRC stadia III v průběhu choroby do stadia IV. Na zá-

kladě konsenzu mezi Společností českých patologů a České onkologické společnosti, by bylo optimální provádět analýzu stavu RAS v nádorové tkáni resekátu u všech pacientů, kde histopatologické vyšetření prokáže stadium III či vyšší tak, aby v případě zvažování nasazení biologické léčby byl tento zásadní údaj již k dispozici a mohlo se dle něj řídit klinické rozhodnutí.
U všech ostatních pacientů (tj. tam, kde patolog nemá k dispozici údaj o klinickém stádiu onemocnění) bude vyšetření mutace RAS prováděno tak jako doposud, tj. na základě vyžádání onkologem.
Kromě povinně prováděného vyšetření stavu RAS je rovněž doporučeno stanovení případných mutací genu BRAF, což může být pomocným vodítkem při rozhodování o typu zvolené léčby.

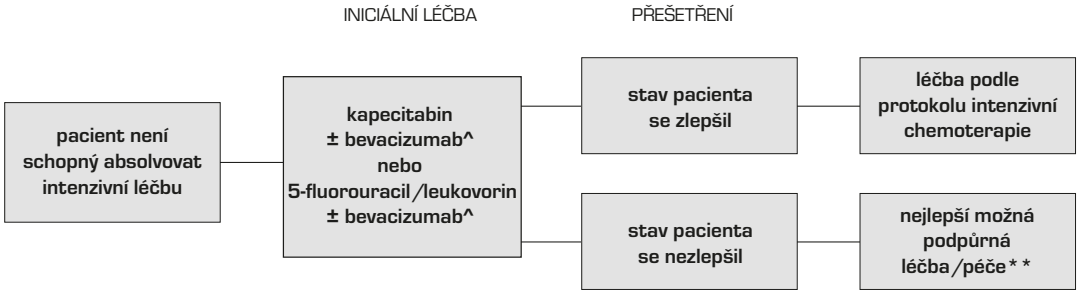
- **1. linie**
  - monoterapie nebo kombinovaná léčba (viz schémata). Volba monoterapie nebo kombinované léčby závisí na komorbiditách, prognostických a prediktivních faktorech. Léčba podaná v 1. linii se hodnotí po 2–3 měsících léčby. Pokud je onemocnění po 3 měsících léčby v kompletní remisi (CR), parciální remisi (PR) nebo stabilní (SD), pak je možné v ní dále pokračovat. Pokud z důvodů intolerance dojde v průběhu kombinační léčby k ukončení/přerušení podávání chemoterapie, je léčba bevacizumabem, cetuximabem nebo panitumumabem možná do progrese. Pokračovat v léčbě bevacizumabem je možné i po první progresi.
  - pro 1. linii lze rovnocenně použít cytostatika v intravenózní i perorální formě: 5-fluorouracil, irinotekan, kapecitabin, oxaliplatinu (výjimečně raltitrexed) a biologickou léčbu.

- **2. linie**
  - léčbu druhé linie je třeba posoudit individuálně s ohledem na PS (≤ 2), rozsah onemocnění, předchozí odpověď na léčbu, výskyt nežádoucích účinků, komorbidity. V léčbě se pokračuje do progrese onemocnění.
  - přešetření účinnosti léčby je indikováno vždy po 2–3 měsících.

Níže uvedená schémata jsou jen orientační, vycházející ze současných trendů léčby ve světě. Kombinované režimy FOLFIRI/XELIRI, FOLFOX/XELOX, FOLFOXIRI mají vyšší podíl odpovědí, delší čas do progrese a přežití než 5-fluorouracil/LV. Další prodloužení v přežití bez progrese a celkovém přežití přináší cílená léčba v kombinaci s chemoterapií.
Účinnost kapecitabinu v monoterapii po selhání kombinovaných režimů s 5-fluorouracil nebyla ověřena randomizovanými studiemi.
Kontinuální režimy s 5-fluorouracil jsou méně toxické a jsou více účinné proti režimům bolusovým, proto by měly být kontinuální režimy jednoznačně preferovány. Kontinuální 5-fluorouracil lze především v kombinaci s oxaliplatinou nahradit kapecitabinem (XELOX).

PALIATIVNÍ SYSTÉMOVÁ LÉČBA KARCINOMU TLUSTÉHO STŘEVA A KONEČNÍKU

Pacient není schopen absolvovat intenzivní léčbu

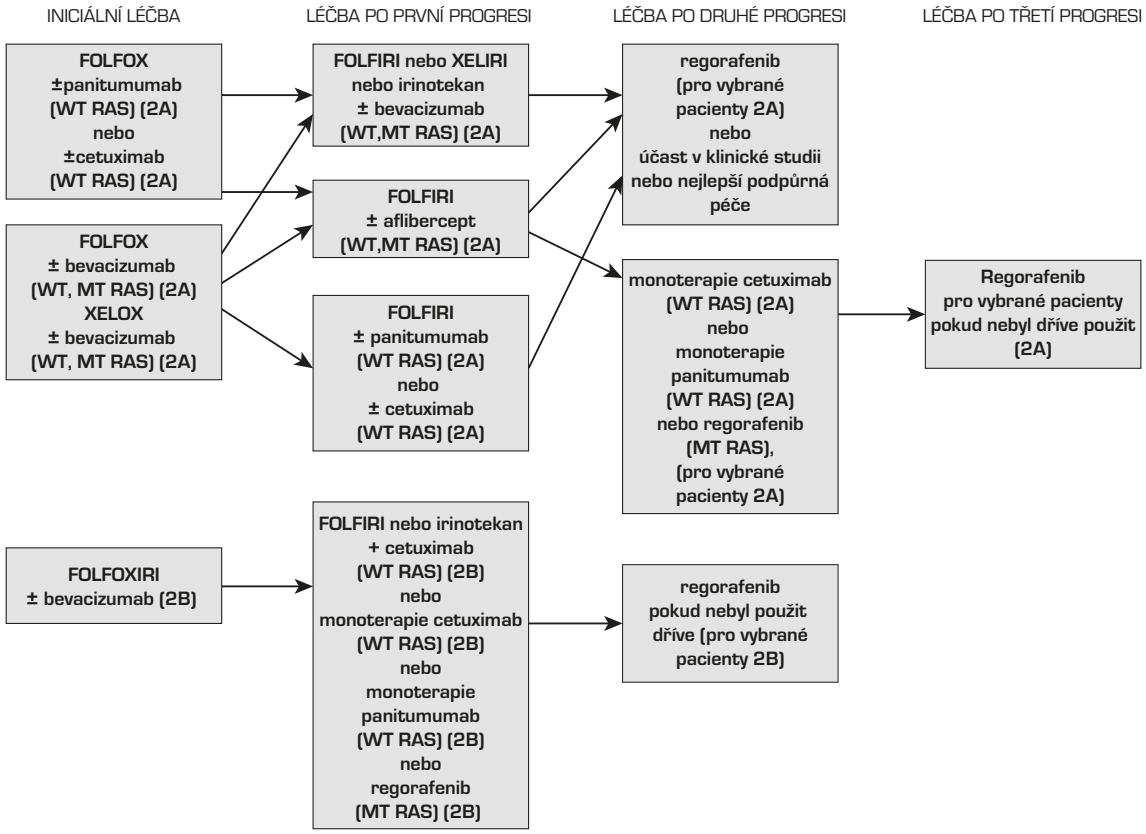


POZNÁMKA:
^Kontraindikace k podání bevacizumabu jsou: alergie na bevacizumab, těhotenství a kojení
**Při zvážení všech rizik a přínosu léčby, interkurencí, předpokládané délky života

PALIATIVNÍ SYSTÉMOVÁ LÉČBA KARCINOMU TLUSTÉHO STŘEVA A KONEČNÍKU

Pacient je schopný absolvovat intenzivní léčbu

1. linie na bázi oxaliplatiny



POZNÁMKA:

Použití panitumumabu a cetuximabu je podmíněno vyloučením mutací RAS, použití bevacizumabu, aflibercepu a regorafenibu není vázáno na stav RAS.

Monoterapie panitumumabem nebo cetuximabem je možná až po selhání chemoterapie na bázi fluoropyrimidinů, oxaliplatiny a irinotekanu.

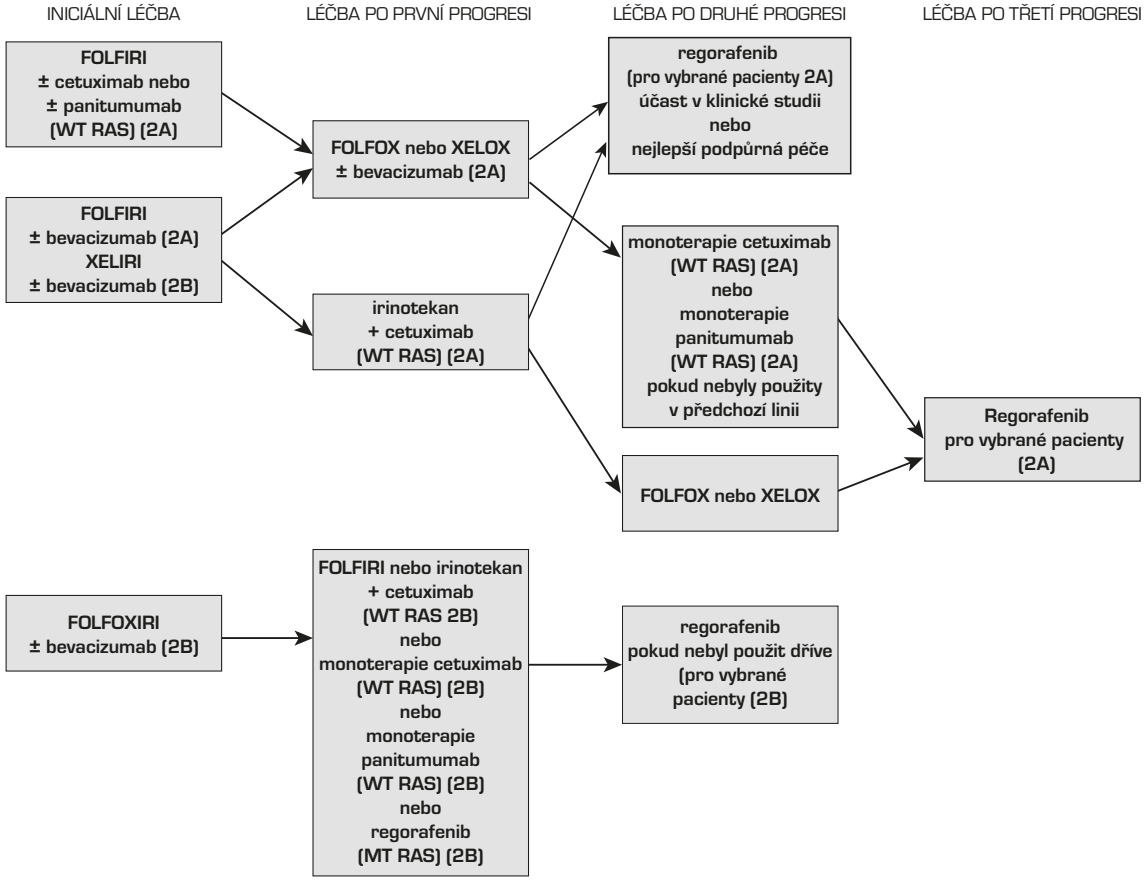
Regorafenib je indikován k léčbě pacientů, kteří byli dříve léčeni obvyklými režimy protinádorové léčby, tedy standardní chemoterapií na bázi fluoropyrimidinů, anti-VEGF léčbou a anti-EGFR léčbou.

Stupně doporučení se týkají cílené léčby k danému režimu chemoterapie.

PALIATIVNÍ SYSTÉMOVÁ LÉČBA KARCINOMU TLUSTÉHO STŘEVA A KONEČNÍKU

Pacient je schopný absolvovat intenzivní léčbu

1. linie na bázi irinotekanu



POZNÁMKA:

Použití panitumumabu a cetuximabu je podmíněno vyloučením mutací RAS, použití bevacizumabu a regorafenibu není vázáno na stav RAS.

Monoterapie panitumumabem nebo cetuximabem je možná až po selhání chemoterapie na bázi fluoropyrimidinů, oxaliplatiny a irinotekanu.

Regorafenib je indikován k léčbě pacientů, kteří byli dříve léčeni obvyklými režimy protinádorové chemoterapie, anti-VEGF léčbou a anti-EGFR léčbou.

ČOS: Stupně evidence a doporučení

Stupeň 1	Založeno na vysokém stupni důkazů, jednotné doporučení ČOS, že léčba je vhodná.
Stupeň 2A	Založeno na nižším stupni důkazů, jednotné doporučení ČOS, že léčba je vhodná.
Stupeň 2B	Založeno na nižším stupni důkazů, doporučení ČOS, že léčba je vhodná.
Stupeň 3	Založeno na jakémkoliv stupni důkazů, v rámci ČOS není shoda o vhodnosti léčby.

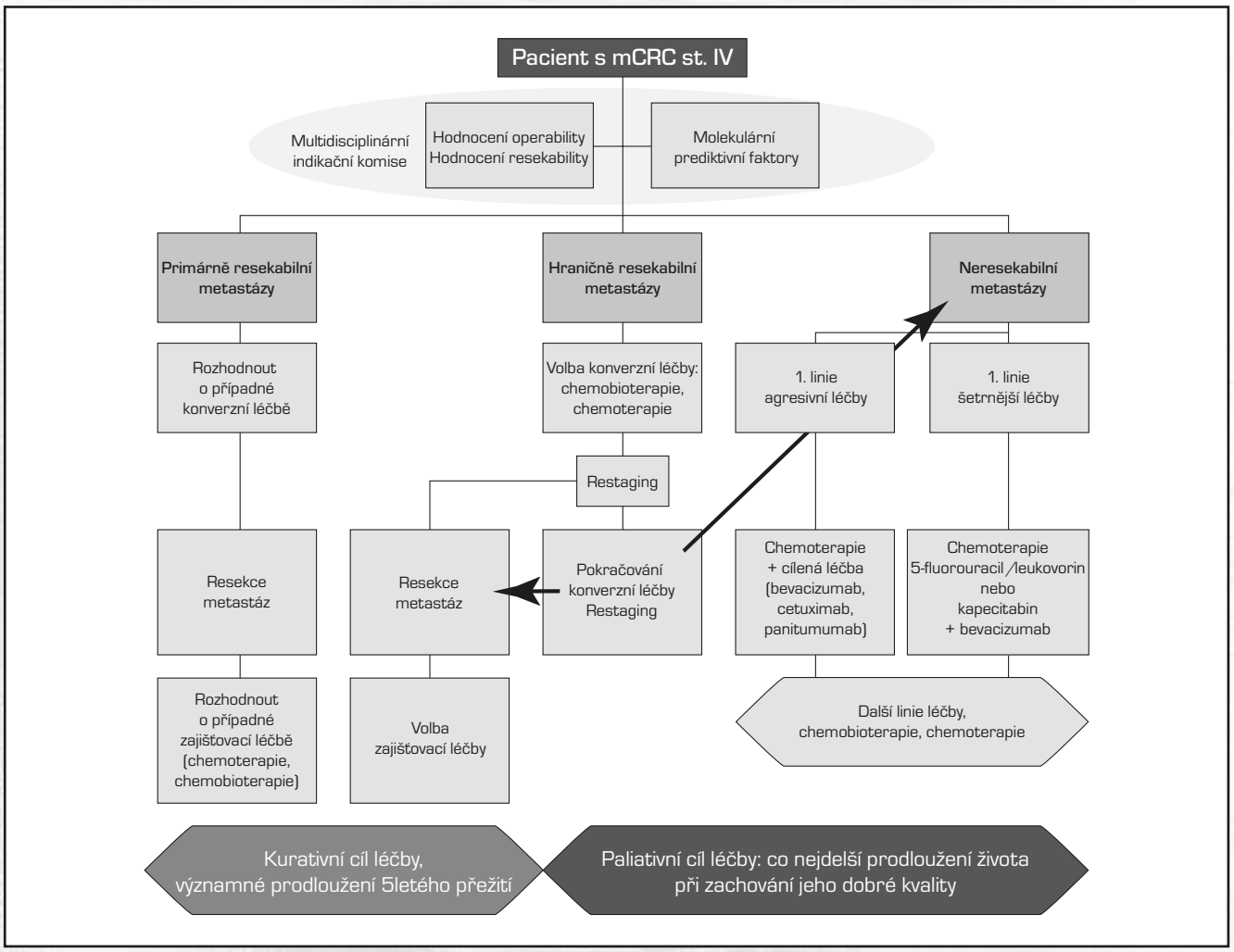
4.5.2 Cílená biologická léčba

Je možné použít režimy s bevacizumabem, cetuximabem, panitumumabem a afliberceptem. U pacientů, kteří byli dříve léčeni dostupnými typy protinádorové léčby, tedy standardními režimy chemoterapie, anti-VEGF a anti-EGFR léčbou, ev. u pacientů kteří nejsou vhodni pro tyto dostupné terapie, lze použít regorafenib v monoterapii. Cetuximab lze kombinovat s režimy: FOLFIRI, FOLFOX nebo irinotekan v monoterapii. Panitumumab je možné kombinovat v 1. linii s FOLFOX a FOLFIRI a v 2. linii s FOLFIRI. Nevhodná je kombinace cetuximabu a panitumumabu s kapecitabinem.

Podle výsledku studie ML18147 lze po progresi na 1. linii chemoterapie s bevacizumabem podat bevacizumab s chemoterapií také v 2. linii léčby.

4.5.3 Léčba metastáz kolorektálního karcinomu

Základním pilířem léčebného algoritmu je komplexní zhodnocení stavu pacienta, zda je, či není kandidátem agresivní léčby. Resekabilitu lze zvýšit nejen konverzní onkologickou léčbou (chemobioterapie), ale i některými intervenčně radiologickými metodami (například embolizace větve v. portae k navýšení objemu reziduálního jaterního parenchymu atd.) a speciálními chirurgickými postupy (například etapové operace). Na základě komplexního vyšetření pacienta se hodnotí schopnost technicky odstranit **všechna(!) metastatická ložiska** se zachováním dobré orgánové funkce resekovaných orgánů. Metastatické onemocnění kolorektálního karcinomu dělíme na skupiny s jasně resekabilními, hraničně či potenciálně resekabilními a tzv. nikdy neresekabilními metastázami. Pacienti mohou v průběhu léčby přejít ze skupiny resekabilních do neresekabilních, ale i naopak. Proto je nutné opakované posouzení nálezů na zobrazovacích vyšetřeních v prostředí **multidisciplinární komise**.



Pro stanovení optimálního léčebného postupu je důležité, zda se jedná o **metastázy metachronní či synchronní**. U metachronních bude důležitou roli hrát časový odstup od předchozí operace primárního nádoru či od ukončení případné adjuvantní chemoterapie. U synchronních metastáz bude záležet mimo jiné i na symptomatice primárního nádoru. Pokud vytváří primární nádor významné klinické symptomy, které pacienta ohrožují (většinou významná obstrukce nebo krvácení), je nutné situaci řešit bez odkladu – chirurgicky nebo endoskopicky (stent). Chemoterapie je v tomto případě až druhotnou modalitou. Řešení střevní neprůchodnosti stenty není dostupné rutinně. Vyžaduje dostupnost zkušených endoskopických či intervenčně radiologických týmů. Vzhledem k tomu, že se většinou jedná o akutní stavy, tak jde spíše o možnou alternativu chirurgického řešení, ale v praxi zatím méně užívanou. Kromě akutní dostupnosti jsou dalším důvodem menšího využívání v praxi možné komplikace, které si vynutí opět operační léčbu (perforace, dislokace stentu, apod.). Krvácení z primárního nádoru je v případě resekabilního nálezu primárního nádoru většinou řešeno chirurgicky. Intervenční radiologické metody se spíše používají u lokálně pokročilého onemocnění.

V případě resekability synchronního kolorektálního karcinomu, platí následující schémata, která jsou v podstatě ekvivalentní výsledky, pokud jsou dobře indikována a provedena:
– resekce prima, pak resekce metastáz,
– inverzní schéma- tzv. liver first, resekce jater, pak resekce primárního nádoru (pokud je primární nádor rektum, tak je nutno zvážit předchozí RT či RT/CHT na oblast pánve),
– simultánní resekce primárního tumoru a metastáz- to se však nedoporučuje u předpokládaných velkých jaterních resekcí.

U oligosymptomatického či asymptomatického primárního nádoru a zároveň neresekabilních metastáz bude preferována systémová léčba před chirurgickou. Resekce primárního nádoru je nutné řešit individuálně.

4.5.3.1 Resekabilní jaterní metastázy

Důležitou podmínkou je absence extrahepatálního postižení (či přítomnost takového extrahepatálního postižení, které lze též kurativně odstranit – například metastáza plíce či nadledviny). Zásadní prognostický faktor je počet metastáz. Ve studii CELIM byl medián DFS ve skupině pacientů s 1-4 metastázami 16,8 měsíce, u 5–10 metastáz byl DFS 8,2 měsíce a v případech s více než 10 metastázami byl DFS jen 2 měsíce. Dalším signifikantním prognostickým faktorem je dosažená léčebná odpověď. Pacienti s metastatickým postižením pouze v oblasti jater mají lepší prognózu než pacienti s postižením dalších orgánů.
U pacientů **primárně resekabilních** je případná cytostatická léčba vhodná až po léčbě resekční. Výjimku představují pacienti s více než třemi jaterními metastázami, kdy je vhodná neoadjuvantní chemobioterapie či chemoterapie. I ta by však měla být limitována maximálně třemi měsíci, protože prolongovaná cytotoxická léčba vede ke zvýšení morbidity resekcí a může vyústit i ve vymizení metastáz na zobrazovacích metodách (tzv. missing metastases) s velkým rizikem vitálního rezidua těchto ložisek.
• Režimy CHT na bázi oxaliplatiny nebo irinotekanu.

4.5.3.2

Ve skupině **hraničně resekabilních onemocnění** je vhodné zahájit léčbu ve většině případů chemobioterapií/chemoterapií, která by však měla být limitována maximálně na 3–4 měsíce.
• chemoterapie na bázi oxaliplatiny nebo irinotekanu ± bevacizumab nebo cetuximab nebo panitumumab
• regionální intraarteriální CHT s 5-fluorouracil

4.5.3.3

U pacientů zařazených do skupiny **nikdy neresekabilních** metastáz je základní léčebnou modalitou systémová chemobioterapie nebo chemoterapie s restagingem každé 3 měsíce léčby. Restaging má za cíl stanovit progresi, která by si vynutila změnu onkologické léčby, či případnou regresi se změnou v resekabilní stav.
• režimy na bázi oxaliplatiny nebo irinotekanu nebo jen 5-fluorouracil
• režimy na bázi oxaliplatiny nebo irinotekanu ± bevacizumab nebo cetuximab nebo panitumumab, regionální CHT s 5-fluorouracil do a. hepatica
Celkové trvání neoadjuvantní a následné adjuvantní chemoterapie je doporučováno maximálně do 6 měsíců. V „adjuvanci" po resekci jaterních metastáz se používá chemoterapie na bázi oxaliplatiny nebo irinotekanu ± biologická léčba (v případě regrese metastáz při neoadjuvantní léčbě).

Pro všechny případy platí, že před rozhodnutím o volbě optimálního režimu léčby je nutná znalost stavu onkogenu RAS.

Poznámka: regionální CHT cestou a. hepatica a všechny intervenční výkony je nutno provádět jen na pracovištích s odpovídajícím vybavením a zkušenostmi.

Možnosti radiologických onko-intervenčních metod jsou rozebrány v samostatné kapitole č. 37.

4.5.4 Léčba plicních metastáz

U resekabilních plicních metastáz je preferovaná:

– primární metastazektomie solitární metastázy s následnou pooperační chemoterapií (viz 5.5.3.1.).

– v případě vícečetných metastáz je preferovaná perioperační systémová léčba (3 měsíce předoperační a 3 měsíce pooperační).

U neresekabilních metastáz je indikována systémová paliativní chemoterapie, kterou lze kombinovat s cílenou léčbou. Individuálně zvážit neoadjuvantní podání chemoterapie v kombinaci s cílenou léčbou. Režimy jsou stejné jak u jaterních metastáz.

4.5.5 Léčebné přípravky použité v léčbě kolorektálního karcinomu a jejich doporučená schémata

Monoterapie:

	dávka (mg/m²)	způsob podání	den podání	opakování cyklu
kapecitabin	825	2× denně p.o.	1.–38.	konkomitantně s RT
kapecitabin	1250	2× denně p.o.	1.–14.	à 3 týdny
irinotekan	350	i.v. inf. 90 min.	1.	à 3 týdny
irinotekan	125	i.v. inf. 60 min.	1., 8., 15 a 22.	à 6 týdnů
irinotekan	250	i.v. inf. 90 min.	1.	à 2 týdny
5-fluorouracil (Lokich)	300	kontinuální i.v. inf.	po dobu 10 a více týdnů	
oxaliplatina	130	i.v. inf. 120 min.	1.	à 3 týdny

Kombinovaná léčba:

	dávka (mg/m²)	způsob podání	den podání	opakování cyklu
bevacizumab (v kombinaci s chemoterapií)				
bevacizumab	5 mg/kg	i.v. inf. 90 min, 2. dávka 60 min, dále 30 min		à 2 týdny do progrese
bevacizumab	7,5 mg/kg	i.v. inf. 90 min, 2. dávka 60 min, dále 30 min		à 3 týdny do progrese
*bevacizumab	10 mg/kg	i.v.inf. 90 min. 2. dávka 60 min, dále 30 min.		à 2 týdny do progrese

**při použití bevacizumabu ve 2. linii je doporučena dávka 10 mg/kg k režimu FOLFOX 4.*

Cetuximab (v kombinaci s FOLFIRI nebo irinotekanem nebo FOLFOX nebo monoterapie, podle zvoleného režimu chemoterapie lze volit dávkování cetuximab à týden nebo à 2 týdny)				
cetuximab	úvodní dávka 400 následující 250	i.v. inf. 120 min, dále 60 min		à 1 týden do progrese
cetuximab	500	i.v. inf. na 120 min.		à 2 týdny
Panitumumab (v kombinaci s FOLFOX nebo FOLFIRI nebo v monoterapii)				
panitumumab	6 mg/kg	i.v. inf 60 min, při dávkách nad 1000 mg 90 min	1.	à 2 týdny
Aflibercept (jen v kombinaci s FOLFIRI)				
	4 mg /kg	i.v. inf. 1 hod.	1.	à 2 týdny
Regorafenib (monoterapie)	160 mg	p.o. denně	3 týdny denně 1 týden bez léčby	à 4 týdny
FU/FA (Mayo)				
5-fluorouracil	425	i.v. bolus	1.–5.	à 4 týdny
leukovorin (FA)	20	i.v. bolus	1.–5.	

	dávka (mg/m²)	způsob podání	den podání	opakování cyklu
FU/FA (DeGramont)				
leukovorin	200	i.v. inf. 120 min.	1., 2.	à 2 týdny
5-fluorouracil	400	i.v. bolus	1., 2.	
5-fluorouracil	600	i.v. inf. 22 hod.	1., 2.	
Machover				
leukovorin	200	i.v. inf.	1.–5.	à 4 týdny
5-fluorouracil	400	i.v. inf. 15 min.	1.–5.	
FOLFOX 4				
oxaliplatina	85	i.v. inf. 120 min.	1.	
leukovorin	200	i.v. inf. 120 min.	1., 2.	
5-fluorouracil	400	i.v. bolus	1., 2.	
5-fluorouracil	600	i.v. inf. 22 hod.	1., 2.	à 2 týdny
FOLFOX 6				
oxaliplatina	100	i.v. inf. 120 min.	1.	
*leukovorin	200 nebo 400	i.v. inf. 120 min.	1.	
5-fluorouracil	400	i.v. bolus	1.	
5-fluorouracil	2400	i.v. inf. 46 hod.	1.	à 2 týdny
**400 mg leukovorin (racemát) nebo 200 mg L-forma.*				
Modified FOLFOX 6				
oxaliplatina	85	i.v. inf. 120 min.	1.	
leukovorin	400	i.v. inf. 120 min.	1.	
5-fluorouracil	400	i.v. bolus	1.	
5-fluorouracil	2400	i.v.i nf. 46 hod.	1.	à 2 týdny
FOLFOX 7				
oxaliplatina	130	i.v. inf. 120 min.	1.	
leukovorin	400	i.v. inf. 120 min.	1.	
5-fluorouracil	2400	i.v. inf. 46 hod.	1.	à 2 týdny
FOLFIRI				
irinotekan	180	i.v. inf. 90 min.	1.	
leukovorin	200 nebo 400*	i.v. inf. 120 min.	1.	
5-fluorouracil	400	i.v. bolus	1.	
5-fluorouracil	2400	i.v. inf. 46 hod.	1.	à 2 týdny
**400 mg leukovorin (racemát) nebo 200 mg L-forma.*				
AIO				
leukovorin	500	i.v. inf. 120 min.	týdně, 6×	
5-fluorouracil	2600	i.v. inf. 24 hod.	týdně, 6×	à 8 týdnů
XELOX				
kapecitabin	1000	2× denně p.o.	1.–14.	
oxaliplatina	130	i.v. inf. 120 min.	1.	à 3 týdny
XELIRI				
kapecitabin	1000	2× denně p.o.	1.–14.	
irinotekan	250	i.v. inf. 60 min.	1.	à 3 týdny

	dávka (mg/m²)	způsob podání	den podání	opakování cyklu
mXELIRI				
kapecitabin	800	2× denně p.o.	1.–14.	
irinotekan	200	i.v. inf. 60 min.	1.	à 3 týdny
FLOX				
oxaliplatina	85	i.v. inf. 120 min.	týdně 1, 3, 5	
leukovorin	500	i.v. inf. 120 min	týdně 6×	
5-fluorouracil	500	i.v. bolus	týdně 6×	à 8 týdnu, 3 cykly
		podat 1 hod po začátku leukovorinu		
Poznámka: ke zvážení u st. III. a high risk skupiny st. II.				
FOLFOXIRI				
oxaliplatina	85	i.v. inf. 120 min.	1.	
irinotekan	165	i.v. inf. 90 min.	1.	
leukovorin	200 nebo 400*	i.v. inf. 120 min.	1.	
5-fluorouracil	3200	46 h. kont. inf.	1.	à 2 týdny
** 400 mg leukovorin racemát nebo 200 mg L-forma*				

4.6 Vybrané informace k biologické léčbě

4.6.1 Bevacizumab v léčbě kolorektálního karcinomu

Indikace podle SPC

Avastin (bevacizumab) je indikován k léčbě pacientů s metastazujícím karcinomem tlustého střeva nebo rekta v kombinaci s chemoterapeutickým režimem obsahujícím fluoropyrimidin.

Podle výsledků studie ML18147, která hodnotila přínos bevacizumabu v kombinaci s chemoterapií v 2. linii po předchozí prvoliniové léčbě bevacizumabem s chemoterapií v porovnání se samotnou chemoterapií, bylo dosaženo statisticky signifikantniho prodlouzeni PFS i OS.

SÚKL: Indikační omezení úhrady

Bevacizumab je hrazen:

1. K léčbě pacientů se stavem výkonnosti (dle ECOG) 0–1 s metastatickým karcinomem tlustého střeva nebo rekta v první a druhé linii léčby v kombinaci s chemoterapeutickým režimem obsahujícím fluoropyrimidin. Ve druhé linii mohou být léčeni pacienti bez ohledu na předléčení bevacizumabem. V případě odpovědi na léčbu u primárně metastatického onemocnění a následném operačním výkonu (resekce), lze v léčbě bevacizumabem pokračovat, podání bevacizumabu však musí být přerušeno nejpozději 6 týdnů před provedením zákroku a znovu zahájeno nejdříve 6 týdnů po zákroku.
2. V 1. linii léčby u pacientů s diagnózou metastatického karcinomu prsu v kombinaci s paklitaxelem, kteří jsou HER-2 negativní.
3. V 1. linii léčby pacientů s neresekabilním pokročilým, metastatickým nebo rekurentním nemalobuněčným karcinomem plic jiného typu než predominantně dlaždicobuněčného v kombinaci s režimem obsahujícím platinu.
4. V kombinaci s interferonem alfa-2a v 1. linii léčby pacientů s pokročilým a/nebo metastatickým karcinomem ledvin. Léčba se ukončuje při zjištění progrese či při netoleranci léčby.

   Pro indikace uvedené v bodech 1–4 platí, že pokud je z důvodu toxicity nutno přerušit nebo ukončit podávání jedné nebo více složek kombinovaného režimu, je možno pokračovat v léčbě bevacizumabem, pokud je podávání bevacizumabu samotného dobře snášeno. Léčba bevacizumabem se ukončuje při zjištění progrese či při netoleranci léčby bevacizumabem.
5. Bevacizumab je hrazen v 1. linii léčby dospělých pacientů s pokročilým karcinomem vaječníků, vejcovodů nebo primárním nádorem pobřišnice (stádia IV dle FIGO nebo stádia III u neoperovaných pacientů nebo stádia III s větší 1,0 cm residuem po operaci) v dávce 7,5 mg/kg každé 3 týdny v kombinaci s karboplatinou a paklitaxelem až po 6 léčebných cyklů, a následně se pokračuje v samostatné léčbě bevacizumabem. Léčba bevacizumabem se ukončuje při zjištění progrese, či při netoleranci léčby bevacizumabem, nejdéle po 12 měsících (18 cyklech) léčby, dle toho, co nastane dříve.

Pro všechny výše uvedené indikace platí následující doporučení:
pacienti léčení bevacizumabem nesmí být dle platného SPC kontraindikováni a zároveň musí splňovat doporučení zmíněná v části „Zvláštní upozornění a opatření pro použití" SPC Avastin.

Dávkování
5 mg/kg tělesné hmotnosti každé 2 týdny nebo 7,5 mg/kg každé 3 týdny. V případě použití bevacizumabu v 2. linii je doporučena dávka dvojnásobná – tedy 10 mg/kg à 2 týdny. První dávka bevacizumabu by měla být podávána během 90 minut ve formě nitrožilní infuze. Jestliže je první infuze dobře snášena, druhá infuze může být podávána během 60 minut. Jestliže je dobře snášena infuze podávaná během 60 minut, všechny následující infuze mohou být podávány během 30 minut.

4.6.2 Cetuximab v léčbě kolorektálního karcinomu

Indikace podle SPC
Erbitux je indikován k léčbě pacientů s metastazujícím kolorektálním karcinomem exprimujícím receptor epidermálního růstového faktoru (EGFR; Epidermal Growth Factor Receptor) a vykazujícím geny RAS divokého typu
- v kombinaci s chemoterapií na základě irinotekanu,
- v první linii léčby v kombinaci s FOLFOX,
- jako samostatná látka k léčbě pacientů, u kterých selhala léčba na základě oxaliplatiny a irinotekanu a kteří nesnáší irinotekan.

SÚKL: Indikační omezení úhrady
Cetuximab je hrazen k léčbě metastazujícího kolorektálního karcinomu nevykazujícího definované mutace genů RAS
1) v léčbě první linie v kombinaci s režimy FOLFIRI a FOLFOX. Pokud je z důvodu toxicity nutno přerušit nebo ukončit podávání jedné nebo více složek kombinovaného režimu, je možno pokračovat v léčbě cetuximabem, pokud je podávání cetuximabu samotného dobře snášeno.
2) v léčbě druhé linii v kombinaci v režimu, jehož součástí je irinotekan, po selhání cytotoxické léčby v režimech zahrnujících irinotekan nebo oxaliplatinu. Pokud je z důvodu toxicity nutno přerušit nebo ukončit podávání jedné nebo více složek kombinovaného režimu, je možno pokračovat v léčbě cetuximabem, pokud je podávání cetuximabu samotného dobře snášeno.
   b) v monoterapii, pokud jej nelze vzhledem ke stavu pacienta kombinovat s irinotekanem.
3) v léčbě třetí a dalších linií v monoterapii, pokud nebyl cetuximab použit v předcházející léčbě.Vyšetření mutací genů RAS musí být provedeno v referenční laboratoři validovanou metodou. Léčba cetuximabem je hrazena do progrese onemocnění.

Dávkování
Většinou se cetuximab podává jednou týdně. První dávka cetuximabu je 400 mg/m^2 tělesného povrchu. Všechny následující týdenní dávky jsou každá 250 mg/m^2. Při úvodní dávce je doporučená doba infuze 120 minut. Při následných týdenních dávkách je doporučená doba infuze 60 minut. Cetuximab lze také podávat samostatně nebo v kombinaci s chemoterapií v intervalu 2 týdnů.
Před zahájením první infuze musejí být pacienti premedikováni s použitím antihistaminik a kortikosteroidů. Tato premedikace je doporučena před zahájením všech následných infuzí.
Léčba cetixumabem je indikována do progrese onemocnění.

4.6.3 Panitumumab v léčbě kolorektálního karcinomu

Indikace podle SPC
Vectibix je určen k léčbě dospělých pacientů s metastazujícím kolorektálním karcinomem (mCRC) s divokým typem (wild-type) onkogenů RAS:
- v první linii v kombinaci s FOLFOX nebo FOLFIRI,
- v druhé linii v kombinaci s FOLFIRI u pacientů, kteří dostali v první linii chemoterapii obsahující fluoropyrimidin (kromě irinotekanu),
- jako monoterapie po selhání léčby chemoterapeutickými režimy zahrnujícími fluoropyrimidin, oxaliplatinu a irinotekan.

SÚKL: Indikační omezení úhrady
Panitumumab je hrazen u pacientů s metastazujícím kolorektálním karcinomem vykazujícím expresi divokého typu (wild-type) onkogenu RAS: o v první linii v kombinaci s FOLFOX, o v druhé linii v kombinaci s FOLFIRI u pacientů, kteří dostali v první linii chemoterapii obsahující fluoropyrimidin (kromě irinotekanu) a nebyli dosud léčeni anti-EGFR terapií, o jako monoterapie po selhání léčby chemoterapeutickými režimy zahrnujícími fluoropyrimidin, oxaliplatinu a irinotekan. Pokud z důvodů intolerance dojde v průběhu kombinační léčby k ukončení/přerušení podávání chemoterapie, je léčba panitumumabem hrazena až do progrese. Mutační stav onkogenů RAS (KRAS a NRAS) na exonech 2,3,4 se stanovuje v referenční laboratoři validovanou metodou.

Dávkování
Doporučená dávka je 6 mg/kg, podávaná jednou za 2 týdny. Bezpečnost a účinnost u pacientů s poškozením ledvin nebo jater nebyla studována.

4.6.4 Aflibercept v léčbě kolorektálního karcinomu

Indikace dle SPC
Zaltrap v kombinaci s chemoterapií, irinotekan /5 – fluorouracil/ leukovorin (FOLFIRI) je indikován k léčbě dospělých pacientů s metastatickým kolorektálním karcinomem (mCRC), který je rezistentní nebo progredoval po léčbě režimem obsahujícím oxaliplatinu.

SUKL: Indikační omezení úhrady
Aflibercept je hrazen v kombinaci s režimem FOLFIRI k léčbě pacientů se stavem výkonnosti (dle ECOG) 0-1 s metastazujícím kolorektálním karcinomem, který je rezistentní na léčbu nebo progredoval po léčbě režimem obsahujícím oxaliplatinu.

Dávkování
Aflibercept je podáván v dávce 4 mg/kg tělesné hmotnosti v jednohodinové nitrožilní infuzi s následným podáním chemoterapie FOLFIRI – irinotekan 180 mg/m^2, ve formě nitrožilní infuze po 90 minut, leukovorin 400 mg/m^2 v nitrožilní infuzi po dobu 2 hodin, následované podáním nitrožilního bolusu 5-fluorouracilu (5-fluorouracil) v dávce 400 mg/m^2, následované kontinuálním podáním 5-fluorouracil 2400 mg/po 46 hodin.
Tato léčba je považována za jeden léčebný cyklus.
Léčba se opakuje každé dva týdny a probíhá do progrese onemocnění či výskytu neakceptovatelné toxicity léčby.

4.6.5 Regorafenib v léčbě kolorektálního karcinomu

Indikace dle SPC
Přípravek regorafenib je indikován k léčbě dospělých pacientů s metastazujícím kolorektálním karcinomem (CRC), kteří byli dříve léčeni dostupnými typy léčby nebo kteří nejsou vhodnými pro dostupné typy léčby. Tyto typy léčby zahrnují chemoterapii na bázi fluoropyrimidinů, anti VEGF léčbu a anti EGFR léčbu.

Dávkování
Doporučená dávka regorafenibu je 160 mg (4 tablety obsahující 40 mg) užívaná jednou denně po dobu 3 týdnů s následujícím 1týdenním obdobím bez léčby. Toto 4týdenní období je považováno za léčebný cyklus. Podle potřeby lze dávku redukovat. V praxi se ukázal jako dobrý postup začít první cyklus s redukovanou dávkou Stivargy (např. 120 mg, t.j. 3 tbl à 40 mg) a při dobré toleranci dávku následně zvýšit.
Pokud je dávka přípravku vynechána, měla by se užít ve stejný den, co nejdříve si pacient vzpomene. Pacient by neměl užít dvě dávky ve stejný den, aby nahradil vynechanou dávku.
Léčba by měla pokračovat tak dlouho, dokud je pozorován přínos nebo dokud se neobjeví nepřijatelná toxicita.

SUKL: Indikační omezení úhrady
Regorafenib je hrazen v léčbě dospělých pacientů s metastazujícím kolorektálním karcinomem se stavem výkonnosti dle ECOG 0-1 (při zahájení léčby regorafenibem), kteří byli dříve léčeni všemi dostupnými typy léčby nebo u kterých není použití dostupných typů léčby možné. Tyto typy léčby zahrnují chemoterapii na bázi fluoropyrimidinů, anti-VEGF léčbu a anti-EGFR léčbu (tj. jedná se o pacienty po předléčení fluoropyrimidiny, oxaliplatinou, irinotekanem, anti-VEGF terapií, a v případě, že tumor exprimuje nemutovaný gen RAS, též o pacienty po předléčení monoklonálními protilátkami cetuximabem a/nebo panitumumabem). Terapie je hrazena do progrese onemocnění.

Vybrané klinické studie s bevacizumabem v I. linii léčby mCRC

CHT + bevacizumab	Název studie	fáze	RR%	PFS/TTP (měsíce)	OS (měsíce)	citace
FOLFIRI + bevacizumab	PACCE	III	WT RAS/MT RAS 48/38	WT RAS/MT RAS 12,5/11,9	WT RAS/MT RAS 19,8/20,5	2
IFL + bevacizumab	AVF 2107	III	60/40,3	13,5/9,3	27,7/19,9	3
XELOX/FOLFOX + bevacizumab	NO16966	III	všechny RAS 38	všechny RAS 10,4	všechny RAS 21,3	4
FOLFOX + bevacizumab	PACCE	III	WT KRAS/MT KRAS 56/44	WT RAS/MT RAS 11,5 /11	WT RAS/MT RAS 24,5 / 19,8	2
XELOX + bevacizumab	BEAT	IV	NR	všechny RAS 11	všechny RAS 23	5
Kapecitabin + bevacizumab	AVEX (věk≥70 let)	III	všechny RAS 19,3	všechny RAS 9,1	všechny RAS 20,7	6
FOLFIRI + bevacizumab	FIRE-3	III	WT RAS/MT RAS 59,6/58,1	WT RAS/MT RAS 10,2/12,2	WT RAS/MT RAS 25,6/20,6	1
FOLFIRI + bevacizumab	CALGB 80405	III	-	WT-RAS 11,9	WT-RAS 35,2	21
FOLFOX + bevacizumab	CALGB 80405	III	-	WT-RAS 11,0	WT-RAS 29,0	21

Vybrané klinické studie s bevacizumabem v II. linii léčby mCRC

CHT + bevacizumab	Název studie	fáze	RR%	PFS/TTP (měsíce)	OS (měsíce)	citace
FOLFOX4 + bevacizumab	E3200	III	všechny RAS 22,7	všechny RAS 7,3	všechny RAS 12,9	7

Léčba bevacizumabem po předchozí prvoliniové léčbě kombinací bevacizumab + CHT

CHT + bevacizumab	Název studie	fáze	RR%	PFS/TTP (měsíce)	OS (měsíce)	citace
Bevacizumab + CHT	ML18147	III	5,4	všechny RAS 5,7	všechny RAS 11,2	8

Vybrané klinické studie s cetuximabem v I. linii léčby mCRC: WT-RAS

CHT + cetuximab	Název studie	fáze	RR% WT RAS	PFS/TTP (měsíce) WT RAS	OS (měsíce) WT RAS	citace
FOLFIRI + cetuximab	FIRE-3	III	65,5	10,4	33,1	1
FOLFOX + cetuximab	OPUS	II	57,9	12,0	19,8	9
FOLFIRI + cetuximab	CRYSTAL	III	66,3	11,4	28,4	24

Vybrané klinické studie s cetuximabem v I. linii léčby mCRC: WT-KRAS

CHT + cetuximab	Název studie	fáze	RR% WT KRAS	PFS/TTP (měsíce) WT KRAS	OS (měsíce) WT KRAS	Resekabilita jaterních mts	citace
FOLFIRI + cetuximab	CRYSTAL	III	57,3	9,9	23,5		10
FOLFIRI/FOLFOX + cetuximab	Sdružená analýza CRYSTAL/OPUS	III/II	57,3	9,6	23,5		11
FOLFIRI/FOLFOX + cetuximab	CELIM (jen jaterní mts)	II	70			Před léčbou: 32 % Po léčbě: 60 %	12
FOLFOX/XELOX + cetuximab	COIN	III	WT-KRAS 64 %	WT-KRAS 8,6	WT-KRAS 17,0	II	22
Nordic FLOX + Cetuximab	NORDIC VII	III	WT-KRAS 46 %	WT-KRAS 7,9	WT-KRAS 20,1	II	23
FOLFIRI + cetuximab	CALGB 80405	III	-	WT-RAS 12,7	WT-KRAS 32,0	II	21
FOLFOX + cetuximab	CALGB 80405	III	-	WT-RAS 11,3	WT-KRAS 32,5	II	21

Klinická studie s cetuximabem v monoterapii u předléčeného mCRC: WT KRAS

Účinná látka	Název studie	fáze	RR% WT KRAS	PFS/TTP (měsíce) WT KRAS	OS (měsíce) WT KRAS	citace
cetuximab	ASPECCT	III	19,8	4,4	10,0	13

Vybrané klinické studie s panitumumabem v I. linii léčby mCRC: WT-RAS

CHT + panitumumab	Název studie	fáze	RR% WT RAS	PFS/TTP (měsíce) WT RAS	OS (měsíce) WT RAS	citace
FOLFOX4 + panitumumab	PRIME	III	55 (WT KRAS)	10,1	26	14, 15
FOLFOX6 + panitumumab	PEAK	II	64	13,0	41,3	16

Klinická studie s panitumumabem v II. linii léčby mCRC: WT RAS

CHT + panitumumab	Název studie	fáze	RR% WT RAS	PFS/TTP (měsíce) WT RAS	OS (měsíce) WT RAS	citace
FOLFIRI + panitumumab	20050181	III	41	6,4	16,2	17

Klinická studie s panitumumabem v monoterapii u předléčeného mCRC: WT KRAS

Účinná látka	Název studie	fáze	RR% WT KRAS	PFS/TTP (měsíce) WT KRAS	OS (měsíce) WT KRAS	citace
panitumumab	ASPECCT	III	22,0	4,1	10,4	13

Klinická studie s aflibercepem v II. linii léčby mCRC: všechny RAS

CHT + aflibercept	Název studie	fáze	RR%	PFS/TTP (měsíce)	OS (měsíce) v 1. linii	citace
FOLFIRI + aflibercept	VELOUR	III	19,8	6,9	13,5	18

Klinická studie s regorafenibem u pacientů po vyčerpání obvyklé léčby mCRC: všechny RAS

Účinná látka	Název studie	fáze	DCR% (CR + PR + SD)	PFS/TTP (měsíce)	OS (měsíce)	citace
regorafenib	CORRECT	III	41	1,9	6,4	19, 20
regorafenib	CONCUR	III	51,5	3,2	8,8	25

Literatura:

1. *Heinemann V, et al. FOLFIRI plus cetuximab versus FOLFIRI plus bevacizumab as first-line treatment for patients with metastatic colorectal cancer (FIRE-3): a randomised, open-label, phase 3 trial. Lancet Oncol 2014. Published Online August 1, 2014 (http://dx.doi.org/10.1016/S1470-2045(14)70330-4).*
2. *Hecht JR, Mitchell E, Chidiac T et al. A randomized phase IIIB trial of chemotherapy, bevacizumab, and panitumumab compared with chemotherapy and bevacizumab alone for metastatic colorectal cancer. J Clin Oncol. 2009 Feb 10;27(5):672-80.*
3. *Hurwitz HI, Yi J, Ince W, Novotny WF et al. The clinical benefit of bevacizumab in metastatic colorectal cancer is independent of K-ras mutation status: analysis of a phase III study of bevacizumab with chemotherapy in previously untreated metastatic colorectal cancer. Oncologist. 2009 Jan;14(1):22-8.*
4. *Saltz LB, Clarke S, Díaz-Rubio E, et al. Bevacizumab in combination with oxaliplatin-based chemotherapy as first-line therapy in metastatic colorectal cancer: a randomized phase III study. J Clin Oncol 2008; 26(12): 2013-2019.*
5. *Van Cutsem E, Rivera F, Berry S. Safety and Efficacy of First-line Bevacizumab with FOLFOX, XELOX, FOLFIRI and Fluoropyrimidines in Metastatic Colorectal Cancer: The BEAT Study. Annals of Oncology 2009;20(11):1842-1847.*
6. *Cunningham D, Lang I, Lorusso V et al. Bevacizumab (bev) in combination with capecitabine (cape) for the first-line treatment of elderly patients with metastatic colorectal cancer (mCRC): Results of a randomized international phase III trial (AVEX). J Clin Oncol 30: 2012 (suppl 34; abstr 337).*
7. *Giantonio BJ, Catalano PJ, Meropol NJ et al. Bevacizumab in combination with oxaliplatin, fluorouracil, and leukovorin (FOLFOX4) for previously treated metastatic colorectal cancer: results from the Eastern Cooperative Oncology Group Study E3200. J Clin Oncol. 2007 Apr 20;25(12):1539-44.*
8. *Bennouna J, Sastre J, Arnold D, et al.; ML18147 Study Investigators. Continuation of bevacizumab after first progression in metastatic colorectal cancer (ML18147): a randomised phase 3 trial. Lancet Oncology 2013 Jan;14(1):29–37.*
9. *Bokemeyer C, et al. Treatment outcome according to tumor RASmutation status in OPUS study patients with metastatic colorectal cancer (mCRC) randomized to FOLFOX4 with/without cetuximab. Oral presentation at ASCO 2014 June 2, Abstract No. 3505.*
10. *Van Cutsem E, Köhne CH, Láng I et al. Cetuximab plus irinotecan, fluorouracil, and leucovorin as first-line treatment for metastatic colorectal cancer: updated analysis of overall survival according to tumor KRAS and BRAF mutation status. J Clin Oncol. 2011 May 20;29(15):2011-9.*
11. *Bokemeyer C, Kohne C, Rougier P et al. Cetuximab with chemotherapy (CT) as first-line treatment for metastatic colorectal cancer (mCRC): Analysis of the CRYSTAL and OPUS studies according to KRAS and BRAF mutation status. J Clin Oncol 2010;28(Suppl. 15): Abstract No. 3506.*
12. *Folprecht G, Gruenberger T, Bechstein WO et al. Tumour response and secondary resectability of colorectal liver metastases following neoadjuvant chemotherapy with cetuximab: the CELIM randomised phase 2 trial, Lancet Oncol. 2010 Jan;11(1):38-47.*
13. *Price T, Peeters M, Kim TW et al. ASPECCT A randomized, multicenter, open-label, phase 3 study of panitumumab vs cetuximab for previously treated wild-type (WT) KRAS metastatic colorectal cancer (mCRC), prezentováno na ECC 2013, Abstract LBA18.*
14. *Douillard JY, Siena S, Cassidy J et al. Randomized, phase III trial of panitumumab with infusional fluorouracil, leucovorin, and oxaliplatin (FOLFOX4) versus FOLFOX4 alone as first-line treatment in patients with previously untreated metastatic colorectal cancer: the PRIME study. J Clin Oncol. 2010 Nov 1;28(31):4697-705.*
15. *Douillard JY, Oliner KS, Siena S et al. Panitumumab-FOLFOX4 treatment and RAS mutations in colorectal cancer. N Engl J Med. 2013 Sep 12;369(11):1023-34.*
16. *Rivera F, Karthaus M, Fasola G et al.: KRAS/NRAS Mutations in PEAK: A Randomized Phase 2 Study of 1st-Line Treatment With FOLFOX6 + Panitumumab or Bevacizumab for Wild-Type KRAS mCRC, prezentováno na World GI 2013, Barcelona.*
17. *Peeters M, Oliner KS, Price TJ et al. Analysis of KRAS/NRAS mutations in phase 3 study 20050181 of panitumumab (pmab) plus FOLFIRI versus FOLFIRI for second-line treatment (tx) of metastatic colorectal cancer (mCRC). J Clin Oncol 32, 2014 (suppl 3; abstr LBA387).*
18. *Van Cutsem E, Tabernero J, Lakomy R et al. Addition of aflibercept to fluorouracil, leucovorin, and irinotecan improves survival in a phase III randomized trial in patients with metastatic colorectal cancer previously treated with an oxaliplatin-based regimen. J Clin Oncol. 2012 Oct 1; 30(28):3499-506.*
19. *Wilhelm et al.; Regorafenib (BAY 73-4506): a new oral multikinase inhibitor; International Journal of Cancer 2011; pp245-255.*
20. *Grothey A, Van Cutsem E, Sobrero A et al. Regorafenib monotherapy for previously treated metastatic colorectal cancer (CORRECT): an international, multicentre, randomised, placebo-controlled, phase 3 trial. Lancet. 2013 Jan 26;381(9863):303-12.*
21. *Lenz H et al: CALGB/SWOG 80405: phase III trial of irinotecan/5-FU/leucovorin (FOLFIRI) or oxaliplatin/5-FU/leucovorin (MFOLFOX6) with bevacizumab (BV) or cetuximab (CET) for patients (PTS) with expanded RAS analysis untreated metastatic adenocarcinoma of the colon or rectum (mCRC). Ann Oncol (2014) 25 (suppl 4): abstract 5010.*
22. *Maughan TS, Adams RA, Smith CG et al. Addition of cetuximab to oxaliplatinbased first-line combination chemotherapy for treatment of advanced colorectal (9783): 2103–2114.cancer: results of the randomised phase 3 MRC COIN trial. Lancet 2011; 377.*
23. *Tveit KM, Guren T, Glimelius B, et al. Phase III trial of cetuximab with continuous or intermittent fluorouracil, leucovorin, and oxaliplatin (Nordic FLOX) versus FLOX alone in first-line treatment of metastatic colorectal cancer: the NORDIC-VII study. J Clin Oncol 2012;30:1755-62 and appendix.*
24. *Ciardiello F, et al. Treatment outcome according to tumor RAS mutation status in CRYSTAL study patients with metastatic colorectal cancer (mCRC). randomized to FOLFIRI with/without cetuximab. Oral presentation at ASCO 2014 June 2, Abstract No. 3506.*
25. *Li J,Qin S, Yau T et al.: CONCUR: A randomised , double –blind, placebo-controlled phase 3 study of regorafenib monotherapy in Asian patients with previously treated metstatic colorectal cancer (mCRC) abstract O-0023 Ann Oncol (2014) 25 (suppl 2): ii114-ii115 doi:10.1093/annonc/mdu193.*

5. ZHOUBNÝ NOVOTVAR ŘITI A ŘITNÍHO KANÁLU (C21)

5.1 Kurativní chemoradioterapie

Stadia I, II, IIIA, IIIB

Používané kombinace cytostatik ke konkomitanci s radioterapií: 5-fluorouracil/mitomycin C nebo 5-fluorouracil/cisplatina (při kontraindikaci mitomycinu C).

5.2 Paliativní chemoterapie

U pacientů klinického stadia IV se používá kombinace 5-fluorouracil/cisplatina. Není definována léčba pro 2. linii.

Příklady léčebných schémat

	dávka (mg/m²)	způsob podání	den podání	opakování cyklu
Kurativní chemoradioterapie				
5-fluorouracil	1000 mg/m²/24 hod.	i.v. kont.	1.–4.	týden 1. a 5.
mitomycin-C	10 mg/m²	i.v.	1.	týden 1. a 5.
Paliativní chemoterapie metastatického onemocnění				
5-fluorouracil	1000 mg/m²/ den	i.v.	1.–5.	
cisplatina	100 mg/m²	i.v.	2.	à 4 týdny
Celková dávka FU nesmí přesáhnout 1500 mg/den.				

Literatura:

1. *Flam M, John M, Pajak T, et al. Role of mitomycin in combination with fluorouracil and radiotherapy, and salvage chemoradiation in the definitive nonsurgical treatment of epidermoid carcinoma of the anal canal: results of a phase III randomized intergroup study. J Clin Oncol 1996;14:2537.*
2. *Ajani JA, Winter KA, Gunderson LL, et al, Fluorouracil, mitomycin, and radiotherapy vs fluorouracil, cisplatin, and radiotherapy for carcinoma of the anal canal: a randomized controlled trial. JAMA 2008; 299: 1914-1921.*
3. *James R, Wan S, Glynne-Jones R, et al: A randomized trial of chemoradiation using mitomycin or cisplatin, with or without maintenance cisplatin/5FU in squamous cell carcinoma of the anus (ACT II) (abstract LBA4009). J Clin Oncol 27(15S):170s, 2009.*
4. *Faivre C, Rougier P, Ducreux M et al.: 5-Fluorouracil and cisplatinum combination chemotherapy for metastatic squamous-cell anal cancer. Bull Cancer 1999 Oct;86(10):861-5.*
5. *Glynne-Jones R., Nicsson PJ., Aschele C. et al.: Anal cancer: ESMO-ESSO-ESTRO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment anf follow-up. Ann Oncol (2014) 25 (suppl 3): 10-20.*

6. PRIMÁRNÍ NÁDORY JATER, ŽLUČNÍKU A ŽLUČOVÝCH CEST (C22-24)

Primární karcinomy jater vznikají z hepatocytů (hepatocelulární karcinom – HCC) nebo z nitrojaterních žlučovodů (intrahepatální cholangiokarcinom – ICC).

6.1 Hepatocelulární karcinom (HCC)

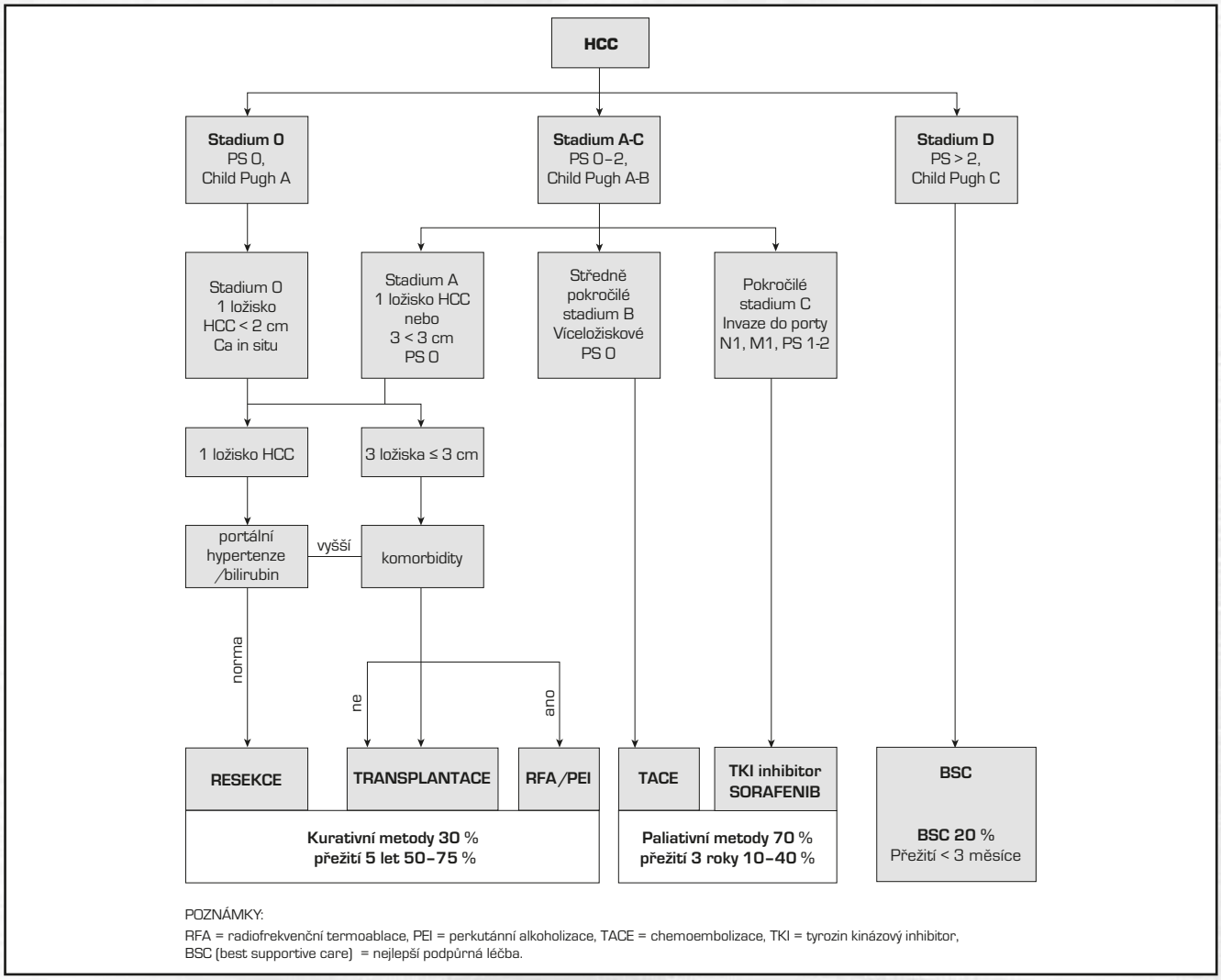
Diagnostika a staging

Sonografie: Zobrazovací metoda první volby. Má vysokou senzitivitu i specificitu. Sonograficky je možné detekovat 85%–95% HCC velikosti mezi 3 a 5 cm. Je proto používána jak pro screening rizikových skupin tak i screening pooperační. Je i možnost kombinovat sonografii s podáním kontrastní látky intravenózně (sonovue).
CT: S intravenózně podaným kontrastem. Pro došetření charakteru ložisek, jejich počtu, vztahu k cévním strukturám, vyloučení extrahepatálního postižení. Thorakoabdominální CT k vyloučení metastáz v plicích.
CT AP: CT s aplikací kontrastní látky do cévky zavedené do jaterní tepny. Sycení tumorů v arteriální fázi bývá výraznější.
MRI: Zjištění počtu ložisek, jejich velikosti, vztahu k cévním strukturám, diferenciální diagnostika ložisek.
Pozitronová emisní tomografe (PET) přispívá k diagnostice vzdálených lymfatických či hematogenních metastáz. Ještě přesnější informaci přináší kombinovaná metoda PET/CT
Alfa-fetoprotein (AFP): Elevace je zjištěná u 60%–90% pacientů s HCC. Největší procento elevace AFP u HCC je u pacientů v jihovýchodní Asii. Normální hladina je 10–20 ng/ml, hladina nad 400 ng/ml je považována za signifikantní. Zvýšení do 250 ng/ml může být u prosté cirhózy.

Při rozhodování o léčbě HCC nutno zvažovat hledisko onkologické – rozsah a lokalizace postižení nádorem a zároveň rozsah postižení jaterního parenchymu – Child Pugh skóre.
Pro potřebu léčby lze primární nádory jater rozdělit na chirurgicky léčitelné onemocnění (T1, T2, T3 a selektivně T4; N0; M0), primárně chirurgicky neléčitelné onemocnění (selektivně T2, T3 a T4; N0; M0) a pokročilé onemocnění (každé T, N1 nebo M1)

Prognostické faktory
- hodnota AFP (přežití pacientů AFP negativních je signifikantně delší než AFP pozitivních),
- performance status,
- funkční stav jater.

6.1.1 Léčebné schéma dle rozsahu onemocnění, adaptováno podle BCLC – Barcelona Clinic Liver Cancer



POZNÁMKY:
RFA = radiofrekvenční termoablace, PEI = perkutánní alkoholizace, TACE = chemoembolizace, TKI = tyrozin kinázový inhibitor, BSC (best supportive care) = nejlepší podpůrná léčba.

Možnosti radiologických onko-intervenčních metod jsou rozebrány v samostatné kapitole č. 37.

Léčba

Chirurgická léčba

Jedinou potenciálně kurativní léčebnou metodou maligních nádorů jater je chirurgické odstranění tumoru. **Jaterní resekce** se nejčastěji dělí podle anatomických hranic resekce:

– **typické resekce (anatomické):** odstranění anatomicky definované části jater podle segmentárního uspořádání (segment, více segmentů, lalok),
– **atypické resekce:** odstranění části jater, kdy resekční linie nerespektuje segmentární uspořádání,
– **tumorektomie:** odstranění tumoru bez resekce jaterního parenchymu.

Rozhodnutí o realizaci konkrétního výkonu se řídí anatomickou lokalizací tumoru, jeho biologickou povahou a funkčním stavem jaterního parenchymu.

Další kurativní metodou je **transplantace jater**. Obě metody se spíše doplňují, záleží zejména na rozsahu tumoru a funkčnosti jaterního parenchymu. Resekce je možná jen u pacientů s dobrou jaterní funkcí – Child-Pugh A, protože jinak je významné riziko pooperační jaterní dekompenzace. Výhodou transplantace je provedení hepatektomie. Je tak zajištěna maximální onkologická radikalita. Odstraněním jater je současně vyřešeno i chronické jaterní onemocnění. Nevýhodou je nutnost imunosuprese.

Indikace k transplantaci jater:
– pacient s cirhózou s tumorem menším než 5 cm,
– pacient s cirhózou se 2–3 ložisky do 3 cm velikosti,
– není angioinvaze podle výsledků zobrazovacích metod,
– je vyloučeno extrahepatické postižení lymfatických uzlin, plic, kostí, abdominálních orgánů,
– je vyloučena extrahepatální diseminace.

Indikace k resekci jater u HCC:
– pacient s HCC bez cirhózy (včetně fibrolamelární varianty),
– vybraní pacienti s HCC v cirhóze s dobrou jaterní funkcí, kteří nejsou kandidáty transplantace.

Kontraindikace jaterní resekce u HCC:
– multifokální postižení jater,
– infiltrace sousedních orgánů,
– infiltrace jaterního hilu,
– trombóza v. portae, v. cava inferior,
– vzdálené metastázy.

Možnosti zlepšení resekability tumorů jater

– Embolizace větve vena portae
Indukuje hypertrofii druhostranného laloku a zvětšuje tak velikost parenchymu, který bude ponechán po resekčním výkonu. Má nízké riziko komplikací – pod 5 %. Používána je zejména při plánování velkých resekcí (u metastáz kolorektálního karcinomu nejčastěji před pravostrannou lobektomií). Je indikována u plánovaného odstranění 4 a více segmentů, kdy reziduálního parenchymu je méně než 30–40 %.

– Kombinace resekce s radiofrekvenční ablací (RFA)
Je provedena anatomická resekce jaterní s odstraněním velkého ložiska (nebo ložisek) a ošetření zbývajícího ložiska v reziduálním parenchymu.

Embolizace a chemoembolizace má své jednoznačné místo v léčbě inoperabilního hepatocelulárního karcinomu. Stejně tak má své uplatnění u pacientů s HCC plánovaných k transplantaci, i když v posledních letech je v této indikaci spíše preferovaná radiofrekvenční termoablace (RFA). Chemoembolizace vykazuje lepší výsledky než embolizace a jednoznačně lepší výsledky než BSC. Klasická chemoembolizace se dominantně používá u pacientů s Child-Pugh A, u pacientů s Child-Pugh B je preferována šetrnější chemoembolizace s nosiči cytostatika např. DCB. Vzhledem k opakovaným chemoembolizacím a lepším výsledkům léčby je v současné době častější použití DCB i u Child-Pugh A.

Doporučení pro systémovou léčbu HCC pro pacienty v dobrém stavu PS 0-2, Child Pugh A-B
Podle mezinárodních doporučení (NCCN, ESMO, AASLD) je jako systémová standardní možnost indikovaná léčba sorafenibem, jako alternativu uvádí léčbu symptomatickou.

6.1.2 Biologická léčba

	dávka (mg/m²)	způsob podání	den podání	opakování cyklu
sorafenib	400	p.o.	2× denně (800 mg denně)	kontinuálně

V léčbě pokročilého inoperabilního hepatocelulárního karcinomu u pacientů v celkově dobrém stavu (PS 0–1) je indikován sorafenib v dávce 800 mg/den.

Vybrané informace k biologické léčbě

6.1.3 Sorafenib v léčbě hepatocelulárního karcinomu

Indikace

Sorafenib je indikován jako systémová terapie první volby v léčbě inoperabilního nebo metastazujícího hepatocelulárního karcinomu s omezením na Child-Pugh třídu A a B.

Dávkování

Léčba by měla pokračovat tak dlouho, dokud je pozorován klinický benefit, nebo dokud nenastane neakceptovatelná toxicita.

Aktuální indikační omezení úhrady SÚKL

Sorafenib je indikován v léčbě inoperabilního nebo metastazujícího hepatocelulárního karcinomu s omezením na Child-Pugh třídu A nebo B, u pacientů, u kterých lokoregionální léčba (TACE) nepředstavuje léčebnou možnost. Léčba je indikována do progrese onemocnění. Přípravek je podáván pacientům, kteří vykazují ECOG performance status 0–2.

Doporučené sledování

Po resekci pro hepatocelulární karcinom: první 2 roky sonografické vyšetření jater každých 3 až 6 měsíců. Pokud byla předoperačně elevace AFP, pak je po operaci doporučeno vyšetření jeho hladiny každé 3 měsíce první 2 roky, později jednou za 6 měsíců. Pokud je zjištěna recidiva onemocnění, pak následuje vyšetřovací proces podobně jako u primárně zjištěného onemocnění.

6.1.4 CHILD - PUGH skóre

body	**1**	**2**	**3**
bilirubin (μmol/l)	< 35	35–50	> 50
albumin (g/l)	> 35	28–35	< 28
ascites	0	reverzibilní	ireverzibilní
encefalopatie	0	mírná	zřetelná
INR	< 1,7	1,71–2,20	> 2,20

Zhodnocení:

třída A: 5–6 bodů / třída B: 7–9 bodů / třída C: 10–15 bodů

6.2 Zhoubný novotvar žlučových cest

Chirurgická resekce je jedinou, potenciálně kurativní metodou léčby nádorů žlučových cest. Onemocnění má nepříznivou prognózu s uváděným přežitím 5 let v 5–15 % případů. Důvodem je častý vznik lokální recidivy či generalizace onemocnění. Vzhledem k nízké incidenci tohoto typu nádoru a odlišné charakteristice jednotlivých podtypů (žlučník, intrahepatální karcinom, perihilární karcinom a distální karcinom žlučových cest) jsou jen velmi limitovaná data o efektivitě adjuvantní léčby. Většina studií je retrospektivních.

6.2.1 Stadium I

Po radikálním odstranění karcinomu žlučníku nebo žlučových cest u stadia I (T1N0M0) bez další léčby.

6.2.2 Stadium II

Po radikální resekci (R0) karcinomu žlučníku u stadia II (T2N0M0) je indikovaná adjuvantní chemoradioterapie s podáním 5-fluorouracil, alternativou je systémová chemoterapie. V případě intrahepatálního či extrahepatálního karcinomu žlučových cest je po R0 resekci standardem dispenzarizace. Chemoradioterapie není indikovaná.

6.2.3 Stadium III

Po zajištění derivace žluči je indikovaná paliativní chemoterapie založena na 5-fluorouracil nebo paliativní chemoradioterapie s podáním 5-fluorouracil. Z multivariační analýzy vyplynul největší benefit z adjuvantní léčby u pacientů s positivními lymfatickými uzlinami nebo zachyceným karcinomem v resekčním okraji (R1).

6.2.4 Stadium IV

U stadia IV je indikovaná paliativní chemoterapie založena na5-fluorouracil. V léčbě inoperabilních karcinomů se uplatňuje také kapecitabin* a gemcitabin*. Zvláště kombinace gemcitabinu s cisplatinou prokázala vyšší efektivitu jako monoterapie a pro pacienty ve velmi dobrém celkovém stavu je doporučována tato kombinace jako léčebný standard.

Příklady léčebných schémat

	dávka (mg/m²)	způsob podání	den podání	opakování cyklu
Adjuvantní chemoradioterapie				
5-fluorouracil	400 mg (celková dávka)	i.v. bolus	1–4. a 17.–20. ozařování	
nebo				
5-fluorouracil	225	i.v. inf.	každý ozařovací den	
Adjuvantní chemoterapie po ukončení aktinoterapie				
leukovorin	20	i.v. bolus	1.–5.	
5-fluorouracil	425	i.v. bolus	1.–5.	à 4 týdny 6 cyklů
Paliativní chemoterapie				
leukovorin	20	i.v. bolus	1.–5.	
5-fluorouracil	425	i.v. bolus	1.–5.	à 4 týdny
nebo				
leukovorin	200	2 hod. infuze	1.	
5-fluorouracil	400	i.v. bolus	1.	
5-fluorouracil	2400	46 hod. kont. inf.	1.	à 2 týdny
cisplatina	25	2 hod. infuze	1., 8.	à 3 týdny
gemcitabin	1000	30 min. infuze	1., 8.	à 3 týdny
gemcitabin	1000	30 min. infuze	1., 8., 15.	à 4 týdny

Doporučené sledování

Po resekci pro nádor žlučových cest sonografie jater každých 6 měsíců první 2 roky od operace. Pokud byly zvýšeny onkomarkery, pak vyšetření CEA a Ca 19-9. Později vyšetření jednou za rok.

Literatura:

1. *Llovet JM., Ricci S, Mazzaferro V, et al. Sorafenib improves survival in advanced hepatocellular carcinoma (HCC): Results of a Phase III randomized placebo-controlled trial (SHARP trial). 2007 ASCO Annual Meeting Proceedings Part I. J Clin Onc 2007, Vol 25, No18S (June 20 Supplement), 2007: LBA 1.*
2. *Llovet JM, et al. Stage of disease determined by the Barcelona Clinic Liver Cancer (BCLC) staging classification system. Hepatology 1999, 29, 62-67.*
3. *Llovet JM, Di Bisceglie AM, Bruix J, et al. Design and endpoints of clinical trials in hepatocellular carcinoma. J Natl cancer Inst. 2008, 100, 698-711.*
4. *Aguayo A., Patt Z. Y. Nonsurgical treatment of hepatocellular carcinoma. Seminars in Oncology 2001, 28: 5, 503 - 513*
5. *Schwartz M. Liver Transplantation for Hepatocellular Carcinoma. Gastroenterology 2004; 127: S268-*
6. *Venook AP: Treatment of hepatocellular carcinoma: too many options? J Clin Onc 12(6):1323-1334, 1994.*
7. *Lammer J., Malagami K., Vogl T., et al: Prospective randomized study of Doxorubicin-Eluting-Bead Embolization in the treatment of hepatocellular carcinoma: results of the PRECISION V study. Cardiovasc Intervent Radiol 2010, 33, 41-52*
8. *Dhanasekaran R., Kooby DA., Staley C. et al: Comparison of conventional transarterial chemoembolization (TACE) and chemoembolization with doxorubicin drug eluting beat (DEB) for unresectable hepatocellular carcinoma. J Surgical Oncol 2010, 101, 476-480.*
9. *Llovet JM., Real M.I., Montana X., et al: Arterial embolization or chemoembolization versus symptomatic treatment in patients with unresectable hepatocellular carcinoma : a randomized controlled trial. Lancet 2002, 359, 1734-1739.*
10. *Llovet J., Ricci S., Mazzaferro V., et al: Sorafenib in advaced hepatocelluar carcinoma. N Engl J Med 2008, 359, 378-390.*
11. *Louafi S., Bojte V., et al.: Gemcitabine plus oxaliplatin (GEMOX) in patiens with advanced hepatocellular carcinoma (HCC). Results of a phase II study. Cancor, 2007, April 1,1384-1390.*
12. *Bouza C., Cuadro LT, Alcazar R., et al: Meta-analysis of percutaneous radiofrequency ablation versus ethanol injection in hepatocellular carcinoma. BMC Gastroenterology 2009, 9:31.*
13. *Valle J., Wasan H., Palmer DH. et al:Cisplatin plus Gemcitabine versus Gemcitabine for Biliary Tract Cancer. N Engl J Med, 2010, April 8, 1273-81.*
14. *Horgan AM, Amir E, Walter T and Knox J. Adjuvant therapy in the treatment of biliary tract cancer: a systematic review and meta-analysis. J Clin Oncol 2012, 30, 1934-1940.*
15. *NCCN Guidelines vision 2.2014.*

7. ZHOUBNÝ NOVOTVAR SLINIVKY BŘIŠNÍ (C25)

Uvedená doporučení se týkají radioterapie a systémové terapie adenokarcinomu pankreatu. Jedinou potenciálně kurativní léčebnou metodou je chirurgické odstranění tumoru. Je nutné posouzení nálezů na zobrazovacích vyšetřeních a strategie léčby v prostředí **multidisciplinární komise**.
U všech pacientů s karcinomem pankreatu je nutné věnovat zvýšenou pozornost podpůrné léčbě, zejména zajištění drenáže žlučových cest, terapie bolesti a nutriční podpoře.

7.1 Resekabilní karcinom pankreatu

Stadium 0, IA, IB, IIA, IIB

- Po radikální operaci je doporučena adjuvantní chemoterapie po dobu 6 měsíců (1)[1]. První volbou je gemcitabin, alternativou je režim 5-fluorouracil + leukovorin.
- Podle recentní metaanalýzy adjuvantní chemoradioterapie nezlepšovala dobu do relapsu ani celkové přežití ve srovnání se samotným operačním zákrokem a její místo v adjuvantní léčbě není v současnosti jasné[2].
- U hraničně resekabilních pacientů lze zvážit podání neoadjuvantní chemoterapie jako alternativu primární operace. Používají se režimy jako u lokálně pokročilého onemocnění.

7.2 Lokálně pokročilý (neresekabilní) karcinom pankreatu

Stadium III

- Doporučována je paliativní chemoterapie režimy shodnými jako u metastatického onemocnění (2A).
- Studie srovnávající chemoradioterapii se samotnou chemoterapií přináší rozporuplné výsledky[3].
- Ke zvážení je podání chemoradioterapie u pacientů bez progrese po iniciální chemoterapii (2–6 sérií)[4].

7.3 Metastatický karcinom pankreatu

Stadium IV

Paliativní systémová léčba je doporučena u pacientů s výkonnostním stavem 0-2.

- FOLFIRINOX je terapie první volby u pacientů v dobrém celkovém stavu (PS 0-1) a bez limitujících komorbidit (1). V klinické studii režim FOLFIRINOX zdvojnásobil přežití pacientů oproti gemcitabinu v monoterapii[5].
- Gemcitabin + nab-paklitaxel* (paklitaxel vázaný na albumin) – kombinace signifikantně prodloužila přežití oproti gemcitabinu v monoterapii a je terapií volby u pacientů v dobrém celkovém stavu (1)[6].
- Gemcitabin v monoterapii se doporučuje u pacientů v horším celkovém stavu a/nebo s limitujícími komorbiditami (1)[7]. Ke zvážení je tzv. fixed-dose-rate (FDR) podání gemcitabinu rychlostí 10 mg/m^2/min (např. dávka 1000 mg/m^2 i.v. na 100 minut), které maximalizuje intracelulární koncentraci fosforylované formy gemcitabinu.
- Gemcitabin + erlotinib* signifikantně prodloužil přežití ve srovnání s gemcitabinem samotným (2A), ale jen o 10 dní[8]. Klinický význam této kombinace je tudíž sporný.
- Gemcitabin + cisplatina je terapeutickou alternativou pro vybrané pacienty s hereditárním karcinomem pankreatu (2B).
- Ve druhé linii léčby lze použít režim s 5-fluorouracilem (případně v kombinaci s oxaliplatinou)[9] u pacientů, kteří byli v první linii léčeni režimem s gemcitabinem a naopak.

O úhradě přípravku ze zdravotního pojištění v této indikaci nebylo k 1. 3. 2016 rozhodnuto.

Příklady léčebných schémat

	dávka (mg/m²)	způsob podání	den podání	opakování cyklu
Adjuvantní chemoterapie				
gemcitabin	1000	i.v. inf. 30 min. (FDR 100 min.)	1., 8.,15.	à 4 týdny, 6×
FU/FA bolusové				
leukovorin	20	i.v. bolus	1.–5.	
5-fluorouracil	425	i.v. bolus	1.–5.	à 4 týdny, 6×
FU/FA kontinuální				
leukovorin	400	i.v. inf. 120 min.	1.	
5-fluorouracil	400	i.v. bolus	1.	
5-fluorouracil	2400	46 hod. kont. inf.	1.	à 2 týdny
Paliativní chemoterapie				
FOLFIRINOX				
oxaliplatina	85	i.v. inf. 120 min.	1.	
irinotekan	180	i.v. inf. 90 min.	1.	
leukovorin	400	i.v. inf. 120 min.	1.	
5-fluorouracil	400	i.v. bolus	1.	
5-fluorouracil	2400	46 hod. kont. inf.	1.	à 2 týdny
Gemcitabin v monoterapii				
gemcitabin	1000	i.v. inf. 30 min. (FDR 100 min.)	1., 8., 15.	à 4 týdny do progrese
Gemcitabin + erlotinib				
gemcitabin	1000	i.v. inf. 30 min. (FDR 100 min.)	1., 8., 15.	
+ erlotinib*	100	per os	denně 1×	à 4 týdny do progrese
Gemcitabin + nab-paklitaxel				
gemcitabin	1000	i.v. inf. 30 min. (FDR 100 min.)	1., 8., 15.	
+ nab-paklitaxel (Abraxane)	125	i.v. inf. 30 min.	1., 8., 15.	à 4 týdny do progrese
mFOLFOX 6				
oxaliplatina	85	i.v. inf. 120 min.	1.	
leukovorin	400	i.v. inf. 120 min.	1.	
5-fluorouracil	400	i.v. bolus	1.	
5-fluorouracil	2400	46 hod. kont. inf.	1.	à 2 týdny
Konkomitantně s radioterapií				
5-fluorouracil	250	24 hod. kont. i.v. inf.	7 dní v týdnu v průběhu RT	

**** O úhradě přípravku ze zdravotního pojištění v této indikaci nebylo k 1. 3. 2016 rozhodnuto.***

7.4 Vybrané informace k biologické léčbě

7.4.1 Erlotinib v léčbě karcinomu slinivky břišní

Erlotinib je indikován k léčbě nemocných s metastazujícím nádorem pankreatu v kombinaci s gemcitabinem dle výsledků registrační studie.[8] Retrospektivní analýza ukázala, že pacienti, u kterých se objevila vyrážka, měli delší dobu celkového

přežití než nemocní bez projevů vyrážky. U nemocných, u kterých se během prvních 4–8 týdnů léčby neobjeví vyrážka, je doporučeno tuto léčbu ukončit.

Dávkování
100 mg denně v kombinaci s gemcitabinem, při projevech toxicity redukce na 50 mg denně.
O úhradě přípravku ze zdravotního pojištění v této indikaci nebylo k 1. 3. 2016 rozhodnuto.

Vybrané klinické studie zabývající se léčbou karcinomu slinivky břišní

Studie PRODIGE 4/ACCORD 11[5]

	FOLFIRINOX (n = 171)	Gemcitabin (n = 171)
ORR	31,6 %	9,4 %
medián PFS	6,4 měs.	3,3 měs.
medián přežití	11,1 měs.	6,8 měs.
1-leté přežití	48,4 %	20,6 %

Studie IMPACT[6]

	Gemcitabin/nab-paklitaxel (n = 431)	Gemcitabin (n = 430)
ORR	23 %	7 %
medián PFS	5,5 měs.	3,7 měs.
medián přežití	8,7 měs.	6,6 měs.
1-leté přežití	35 %	22 %

Literatura:
1. *Oettle H, Post S, Neuhaus P, et al.: Adjuvant chemotherapy with gemcitabine vs observation in patients undergoing curative-intent resection of pancreatic cancer: a randomized controlled trial. JAMA 2007; 297(3): 267-77.*
2. *Neoptolemos JP, Stocken DD, Friess H, et al.: A randomized trial of chemoradiotherapy and chemotherapy after resection of pancreatic cancer. N Engl J Med 2004; 350(12): 1200-10.*
3. *Barhoumi M, Mornex F, Bonnetain F et al. Locally advanced unresectable pancreatic cancer: induction chemoradiotherapy followed by maintenance gemcitabine versus gemcitabine alone: definitive results of the 2000–2001FFCD/SFRO phase III trial. Cancer Radiother 2011; 15: 182–191.*
4. *Huguet F, Andre T, Hammel P, et al. Impact of chemoradiotherapy after disease control with chemotherapy in locally advanced pancreatic adenocarcinoma in GERCOR phase II and III studies. J Clin Oncol 2007; 25: 326-331.*
5. *Conroy T., Desseigne F., Ychou M., et al. FOLFIRINOX versus gemcitabine for metastatic pancreatic cancer."N Engl J Med. 2011 May 12;364(19):1817-25.*
6. *Von Hoff D, Ervin T, Arena F, et al.: Increased survival in pancreatic cancer with nab-paclitaxel plus gemcitabine. N Engl J Med 2013; 369(18): 1691-1703.*
7. *Burris HA 3rd, Moore MJ, Andersen J, et al.: Improvements in survival and clinical benefit with gemcitabine as first-line therapy for patients with advanced pancreas cancer: a randomized trial. J Clin Oncol 1997; 15(6): 2403-13.*
8. *Moore MJ, Goldstein D, Hamm J, et al.: Erlotinib plus gemcitabine compared to gemcitabine alone in patients with advanced pancreatic cancer: a phase III trial of the National Cancer Institute of Canada Clinical Trials Group [NCIC-CTG]. J Clin Oncol. 2007 May 20;25(15):1960-6.*
9. *Pelzer U, Schwaner I, Stieler J, et al. Best supportive care (BSC) versus oxaliplatin, folinic acid and 5-fluorouracil (OFF) plus BSC in patients for second-line advanced pancreatic cancer: a phase III-study from the German CONKO-study group. Eur J Cancer 2011;47:1676-1681.*

8. ZHOUBNÝ NOVOTVAR BRONCHU A PLÍCE (C34)

8.1 Nemalobuněčný karcinom

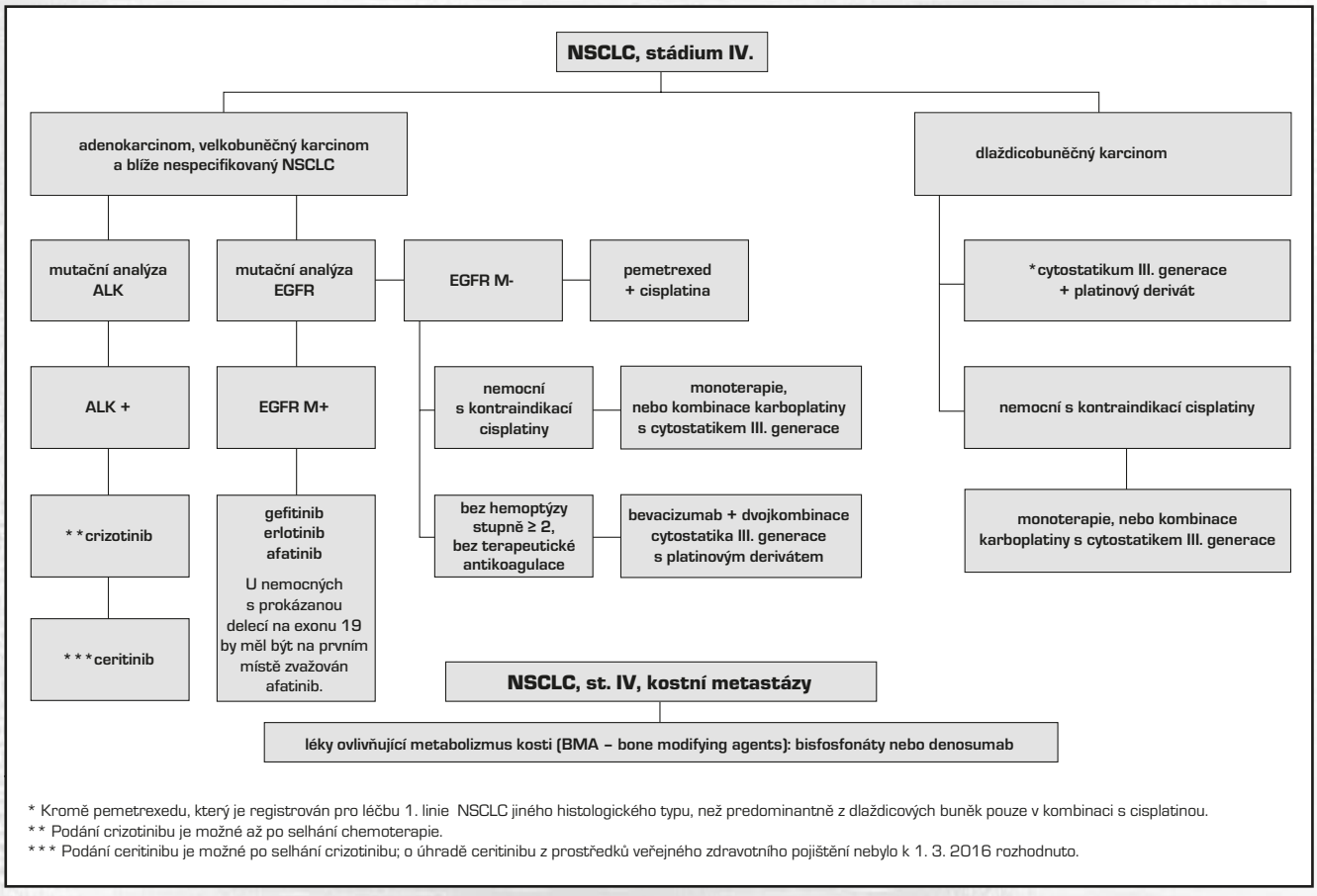
1. linie:

8.1.1 Nádory klinického stadia IIA a IIB – pokud jsou kontraindikace chirurgické léčby. U těchto nemocných se chemoterapie kombinuje s radioterapií konkomitantně nebo sekvenčně. Výjimečně možno zvažovat neoadjuvantní chemoterapii.

8.1.2 Nádory stadia IIIA a IIIB (v kombinaci s jinými léčebnými modalitami)
- nádory klinického stadia IIIA – neoadjuvantní chemoterapie,
- nádory klinického stadia IIIA, které nejsou vhodné k radikální resekci – neoadjuvantní chemoterapie (před radioterapií), nebo konkomitantní radiochemoterapie,
- nádory klinického stadia IIIB - v kombinaci s radioterapií. Výjimečně u indikované skupiny nemocných zvažovat i podávání chemoterapie event. chemoradioterapie s neoadjuvantním záměrem,
- u nemocných nevhodných k radikální radioterapii lze podávat chemoterapii samostatně – s paliativním záměrem.
- v případě indikace sekvenčni radiochemoterapie se doporučují před ozářením minimálně 2 cykly chemoterapie s bezprostřední časovou návazností radioterapie, konkomitantní chemoradioterapie by měla byt podávána ve spolupráci radioterapeutického centra a pneumoonkologického pracoviště.

8.1.3 Po provedené kompletní resekci je u stadia IIA, IIB a IIIA indikovaná adjuvantní chemoterapie. Adjuvantní chemoterapii lze zvažovat i u stadia IB.

8.1.4 Stadium IV u nemocných s dobrým stavem výkonnosti (výkonnostní stav 0-2 podle ECOG s přihlédnutím k SPC a indikačnímu omezení úhrady příslušných léků) a bez váhového úbytku většího než 10 % tělesné hmotnosti během posledních 6 měsíců.



* Kromě pemetrexedu, který je registrován pro léčbu 1. linie NSCLC jiného histologického typu, než predominantně z dlaždicových buněk pouze v kombinaci s cisplatinou.
** Podání crizotinibu je možné až po selhání chemoterapie.
*** Podání ceritinibu je možné po selhání crizotinibu; o úhradě ceritinibu z prostředků veřejného zdravotního pojištění nebylo k 1. 3. 2016 rozhodnuto.

2. linie:

8.1.5 U vhodně indikovaných nemocných je prokázáno po chemoterapii prodloužení celkového přežití.

Doporučena je monoterapie. Vhodné léky v této indikaci jsou docetaxel nebo pemetrexed nebo erlotinib, pokud nebyly podány v první linii. Pokud je zvažován u adenokarcinomu docetaxel, je indikováno podání společně s nintedanibem (Vargatefen).

U nemocných s adenokarcinomem a velkobuněčným karcinomem je vhodný pemetrexed, pokud nebyl podán v první linii.

Docetaxel a erlotinib jsou vhodné u všech histologických podskupin nemocných.

Crizotinib (Xalkori) je registrován pro léčbu nemocných s již dříve léčeným pokročilým NSCLC s pozitivním průkazem mutace EML4-ALK. Jedná se o selektivní inhibitor ALK (anaplastic lymphoma kinase) a jejich onkogenních variant (ALK fúze a vybrané ALK mutace). Průkaz mutace EML4-ALK validovanou metodou je nezbytný pro podání crizotinibu u nemocných s NSCLC.

K léčbě dospělých pacientů s lokálně pokročilým metastazujícím nebo lokálně rekurentním nemalobuněčným karcinomem plic (NSCLC), histologicky prokázaným adenokarcinomem, po chemoterapii první linii je indikován nintedanib v kombinaci s docetaxelem. Nintedanib je inhibitor angiogeneze, působící na několik cílů, které hrají v regulaci angiogeneze roli. Blokuje 3 receptory pro růstový faktor: receptory pro vaskulární endoteliální faktor (VEGFR 1-3), receptory pro růstový faktor odvozený od trombocytů (PDGFR-alfa a beta) a receptory pro fibroblastový růstový faktor (FGFR-1-3).

K 1. 3. 2016 nebyla v ČR pro nintedanib stanovena úhrada.

K léčbě pacientů (mužů a žen) starších 18 let se skvamózním nemalobuněčným karcinomem plic progredujícím po předchozí systémové terapii na bázi platiny je indikován nivolumab v monoterapii. Nivolumab je plně humanizovaná IgG4 monoklonální protilátka cílená na PD-1 receptor.

K 1. 3. 2016 nebyla v ČR pro nivolumab stanovena úhrada.

3. linie:

8.1.6 Inhibitor tyrozinkinázy EGFR, pokud nebyl použit v 1. nebo 2. linii.

Crizotinib (Xalkori), pokud nebyl použit ve 2. linii léčby.

4. linie:

8.1.7 Po selhání crizotinibu je možné použít ceritinib (Zykadia), další selektivní inhibitor ALK registrovaný pro léčbu nemocných s již dříve crizotinibem léčeným pokročilým NSCLC s pozitivním průkazem mutace EML4-ALK. Vzhledem k zařazení po selhání crizotinibu se předpokládá, že průkaz mutace EML4-ALK proběhl před nasazením crizotinibu a tato nutná podmínka indikovaného použití byla tedy splněna.

Použitá cytostatika

8.1.8 Léky s prokázanou účinností u nemalobuněčného karcinomu plic. Obvykle platinový derivát (cisplatina, karboplatina) + léky s prokázanou účinností u NSCLC (vinorelbin, gemcitabin, paklitaxel, docetaxel, irinotekan, pemetrexed). Počet cyklů v adjuvanci 4-6, v neoadjuvantní indikaci 2–4. Po 2. cyklu je nutné přešetření k posouzení efektu léčby.

	dávka (mg/m²)	způsob podání	den	opakování cyklu
NSCLC – neoadjuvantní				
karboplatina/paklitaxel				
paklitaxel	200	i.v.	1.	
karboplatina	AUC 6	i.v.	1.	à 3 týdny
NSCLC – adjuvantní				
karboplatina/vinorelbin – p.o. nebo i.v.				
vinorelbin	60	p.o.	1., 8.	
vinorelbin	30	i.v.	1., 8.	
karboplatina	AUC 5	i.v.	1.	à 3 týdny
Eskalace dávky vinorelbinu na 80 mg/m² od 2. cyklu				

	dávka (mg/m²)	způsob podání	den	opakování cyklu
cisplatina/vinorelbin – p.o.				
vinorelbin	80	p.o.	1., 8.	
cisplatina	80	i.v.	1.	à 3 týdny
karboplatina/paklitaxel				
paklitaxel	175	i.v.	1.	
karboplatina	AUC 5	i.v.	1.	à 3 týdny
karboplatina/paklitaxel				
paklitaxel	200	i.v.	1.	
karboplatina	AUC 6	i.v.	1.	à 3 týdny
Počet cyklů v neoadjuvanci 2–4, v adjuvanci 4–6, po 2. cyklu je nutné přešetření k posouzení efektu léčby				
NSCLC – paliativní: 1. linie				
cisplatina/vinorelbin				
vinorelbin	25	i.v.	1., 8.	
cisplatina	80	i.v.	1.	à 3 týdny 4–6 cyklů
karboplatina/vinorelbin – p.o.				
vinorelbin	60	p.o.	1., 8.	
karboplatina	AUC 5	i.v.	1.	à 3 týdny 1. cyklus
	+			
vinorelbin	80	p.o.	1., 8.	
karboplatina	AUC 5	i.v.	1.	à 3 týdny 4–6 cyklů
cisplatina/vinorelbin – p.o.				
vinorelbin	80	p.o.	1., 8.	
cisplatina	80	i.v.	1.	à 3 týdny 4–6 cyklů
docetaxel/cisplatina				
docetaxel	75	i.v.	1.	
cisplatina	80	i.v.	1.	à 3 týdny 4–6 cyklů
cisplatina/gemcitabin				
gemcitabin	1200	i.v.	1., 8.	
cisplatina	80	i.v.	1.	à 3 týdny 4–6 cyklů
cisplatina/IFS/mitomycin				
mitomycin	8	i.v.	1.	
cisplatina	50	i.v.	1.	
ifosfamid	3000	i.v.	1.	à 3 týdny 4–6 cyklů

	dávka (mg/m²)	způsob podání	den	opakování cyklu
cisplatina/pemetrexed				
pemetrexed	500	i.v.	1.	
cisplatina	80	i.v.	1.	à 3 týdny 4–6 cyklů
Dávkování cisplatiny: 75–80 mg/m²				
pemetrexed v udržovací léčbě				
pemetrexed	500	i.v.	1.	à 3 týdny do progrese
karboplatina/paklitaxel/bevacizumab				
bevacizumab	7,5 mg/kg	i.v. inf. (90 minut)	1.	
paklitaxel	200	i.v.	1.	
karboplatina	AUC 6	i.v.	1.	à 3 týdny 6 cyklů
	+			
bevacizumab	7,5 mg/kg	i.v. inf. (90 minut)	1.	à 3 týdny do progrese
Délku infuze je možné při dobré snášenlivosti zkrátit na 60 minut a následně na 30 minut				
docetaxel/karboplatina				
docetaxel	75	i.v.	1.	
karboplatina	AUC 6	i.v.	1.	à 3 týdny 4–6 cyklů
gemcitabin/karboplatina				
gemcitabin	1200	i.v.	1., 8.	
karboplatina	AUC 5	i.v.	1.	à 3 týdny 4–6 cyklů
vinorelbin/karboplatina				
vinorelbin	25	i.v.	1., 8.	
karboplatina	AUC 6	i.v.	1.	à 3 týdny 4–6 cyklů
karboplatina/paklitaxel				
paklitaxel	90	i.v.	1., 8., 15.	
karboplatina	AUC 6	i.v.	1.	à 4 týdny 4–6 cyklů
Dávkování karboplatiny: 5–6 AUC				
gefitinib				
gefitinib	250 mg	p.o.	1.	denně do progrese
erlotinib				
erlotinib	150 mg	p.o.	1.	denně do progrese
afatinib				
afatinib	40 mg	p.o.	1.	denně do progrese

	dávka (mg/m²)	způsob podání	den	opakování cyklu
NSCLC – paliativní: 2. linie				
docetaxel				
docetaxel	75	i.v.	1.	à 3 týdny 4–6 cyklů
docetaxel/nintedanib				
docetaxel	75	i.v.	1.	
nintedanib	200 mg	p.o.	2.–21.	à 3 týdny do progrese
pemetrexed				
pemetrexed	500	i.v.	1.	à 3 týdny 4–6 cyklů
erlotinib				
erlotinib	150 mg	p.o.	1.	denně do progrese
NSCLC – paliativní: 3. linie				
erlotinib				
erlotinib	150 mg	p.o.	1.	denně do progrese
SCLC – 1. linie				
cisplatina/etoposid				
cisplatina	80	i.v.	1.	
etoposid	100	i.v.	1., 2., 3.	à 3 týdny 4 cykly
IFS/karboplatina/etoposid				
karboplatina	300	i.v.	1.	
ifosfamid	5000	i.v.	1.	
etoposid	120	i.v.	1., 2., 3.	à 4 týdny 4–6 cyklů
Pro vybrané pacienty, není standardní v 1. linii, nutná uroprotekce, nutná profylaktická aplikace G-CSF				
EC				
karboplatina	AUC 6	i.v.	1.	
etoposid	100	i.v.	1., 2., 3.	à 3 týdny
CAV				
doxorubicin	40	i.v.	1.	
cyklofosfamid	1000	i.v.	1.	
vinkristin	1,4	i.v.	1.	à 3 týdny
Vinkristin: většinou celková dávka 2 mg				
SCLC – 2. linie				
topotekan				
topotekan	2,3	p.o.	1.–5.	à 3 týdny

	dávka (mg/m²)	způsob podání	den	opakování cyklu
SCLC – 2.–3. linie				
CAV				
doxorubicin	50	i.v.	1.	
cyklofosfamid	500	i.v.	1.	
vinkristin	1,4	i.v.	1.	à 3 týdny
Vinkristin: většinou celková dávka 2 mg				
doxorubicin/docetaxel				
doxorubicin	50	i.v.	1.	
docetaxel	75	i.v.	1.	à 3 týdny
Nestandardní režim spíše pro resistentní a refrakterní formu				
Thymický karcinom 1. linie:				
PAC				
doxorubicin	50	i.v.	1.	
cyklofosfamid	500	i.v.	1.	
cisplatina	50	i.v.	1.	à 3 týdny 2–4 cykly
CAPP				
doxorubicin	20	i.v.	1.–3.	
cyklofosfamid	500	i.v.	1.	
cisplatina	30	i.v.	1.–3.	
prednison	0,6 mg/kg	p.o.	1.–5.	à 3 týdny 2–4 cykly
CAV				
doxorubicin	50	i.v. kont. inf.	1.	
cyklofosfamid	800	i.v.	1.	
vinkristin	1,4	i.v.	1.	à 3 týdny 2–4 cykly
Vinkristin: většinou celková dávka 2 mg				
ADOC				
doxorubicin	40	i.v.	1.	
cyklofosfamid	700	i.v.	4.	
cisplatina	50	i.v.	1.	
vinkristin	0,6	i.v.	3.	à 3 týdny 2–4 cykly
CHOP				
doxorubicin	50	i.v.	1.	
cyklofosfamid	500	i.v.	1.	
vinkristin	1,4	i.v.	1.	
prednison	0,6 mg/kg	p.o.	1.–5.	à 3 týdny 2–4 cykly
Vinkristin: většinou celková dávka 2 mg				

	dávka (mg/m²)	způsob podání	den	opakování cyklu
PACE				
doxorubicin	45	i.v.	1.	
cyklofosfamid	800	i.v.	1.	
cisplatina	80	i.v.	1.	
etoposid	80	i.v.	1.–3.	à 3 týdny 2–4 cykly
PE				
cisplatina	60	i.v.	1.	
etoposid	120	i.v.	1.–3.	à 3 týdny 2–4 cykly
Carbo-Px				
paklitaxel	225	i.v.	1.	
karboplatina	AUC 5	i.v.	1.	à 3 týdny 2–4 cykly
VIP				
cisplatina	60	i.v.	1.	
ifosfamid	1200	i.v.	1.	
etoposid	120	i.v.	1.–3.	à 3 týdny 2–4 cykly
Thymický karcinom: 2. linie				
PAC				
doxorubicin	50	i.v.	1.	
cyklofosfamid	500	i.v.	1.	
cisplatina	50	i.v.	1.	à 3 týdny 2–4 cykly
Cílem je dokončit 2–4 cykly				
ADOC				
doxorubicin	40	i.v.	1.	
cyklofosfamid	700	i.v.	4.	
cisplatina	50	i.v.	1.	
vinkristin	0,6	i.v.	3.	à 3 týdny 2–4 cykly
PE				
cisplatina	60	i.v.	1.	
etoposid	120	i.v.	1.–3.	à 3 týdny 2–4 cykly
Maligní mezoteliom				
cisplatina/pemetrexed				
pemetrexed	500	i.v.	1.	
cisplatina	80	i.v.	1.	à 3 týdny 4–6 cyklů
Dávkování cisplatiny: 75–80 mg/m²				

8.1.9 Postavení biologické léčby

Bevacizumab v 1. linii u NSCLC prokázaného adenokarcinomu a velkobuněčného karcinomu s chemoterapetickým režimem založeným na platinovém derivátu (pro kombinaci s bevacizumabem nejsou vhodné režimy s vysokým rizikem trombocytopenie). Po skončení chemoterapie (4–6 cyklů) se pokračuje v monoterapii bevacizumabem do progrese nemoci nebo nezvladatelné toxicity.

U nemocných s prokázanou aktivační mutací EGFR jsou v 1. linii léčby indikovány inhibitory tyrozinkinázy EGFR – gefitinib, erlotinib a afatinib. V České republice je pro 1. linii léčby nemocných s prokázanou aktivační mutací stanovena úhrada pro gefitinib, erlotinib a afatinib. Současné podávání chemoterapie s inhibitory TK EGFR není vhodné.

Erlotinib je indikován také ve 2. a 3. linii nemocných s NSCLC. Crizotinib je registrován pro léčbu nemocných s již dříve léčeným pokročilým NSCLC s pozitivním průkazem mutace EML4-ALK. Jedná se o selektivní inhibitor ALK (anaplastic lymphoma kinase) a jejich onkogenních variant (ALK fúze a vybrané ALK mutace). Průkaz mutace EML4-ALK validovanou metodou je nezbytný pro podání crizotinibu u nemocných s NSCLC.

K léčbě dospělých pacientů s lokálně pokročilým metastazujícím nebo lokálně rekurentním nemalobuněčným karcinomem plic (NSCLC), histologicky prokázaným adenokarcinomem, po chemoterapii v první linii je indikován nintedanib v kombinaci s docetaxelem . Nintedanib je inhibitor angiogeneze, působící na několik cílů, které hrají v regulaci angiogeneze roli. Blokuje 3 receptory pro růstový faktor: receptory pro vaskulární endoteliální faktor (VEGFR 1-3), receptory pro růstový faktor odvozený od trombocytů (PDGFR-alfa a beta) a receptory pro fibroblastový růstový faktor (FGFR-1-3).

V ČR nebyla k 1. 3. 2016 stanovena úhrada.

K léčbě pacientů (mužů a žen) starších 18 let se skvamózním nemalobuněčným karcinomem plic progredujícícm po předchozí systémové terapii na bázi platiny je indikován nivolumab v monoterapii. Nivolumab je plně humanizovaná IgG4 monoklonální protilátka cílená na PD-1 receptor.

K 1. 3. 2016 nebyla v ČR pro nivolumab stanovena úhrada.

Po selhání crizotinibu je možné použít ceritinib (Zykadia), další selektivní inhibitor ALK registrovaný pro léčbu nemocných s již dříve crizotinibem léčeným pokročilým NSCLC s pozitivním průkazem mutace EML4-ALK. Vzhledem k zařazení po selhání crizotinibu se předpokládá, že průkaz mutace EML4-ALK proběhl před nasazením crizotinibu a tato nutná podmínka indikovaného použití byla tedy splněna.

8.1.10 Udržovací léčba

V České republice mají k 1. 3. 2016 stanovenou úhradu v této indikaci pemetrexed a bevacizumab. Pemetrexed je hrazen v monoterapii v rámci udržovací fáze léčby lokálně pokročilého nebo metastazujícího karcinomu plic histologického typu adenokarcinomu nebo velkobuněčného karcinomu do progrese onemocnění u pacientů o výkonnostním stavu ECOG 0-1, kteří po 4 cyklech léčby 1. linie kombinací pemetrexedu a cisplatiny dosáhli objektivní odpovědi nebo stabilizace onemocnění. Léčba je hrazena do progrese onemocnění.

Po skončení chemoterapie s bevacizumabem se pokračuje v monoterapii bevacizumabem do progrese nemoci, pokud při ukončení chemoterapie byla prokázána parciální remise nebo stabilizace onemocnění.

8.1.11 Vybrané informace k biologické léčbě

8.1.11.1 Bevacizumab v léčbě NSCLC

Bevacizumab přidaný k chemoterapeutickému režimu s platinou je indikován k léčbě první linie nemocných s neresekabilním pokročilým, metastatickým nebo rekurentním nemalobuněčným plicním karcinomem jiného histologického typu než predominantně z dlaždicových buněk.

Dávkování

Doporučená dávka bevacizumabu je 7,5 mg/kg a 15 mg/kg tělesné hmotnosti jednou za 3 týdny podávaná ve formě intravenózní infuze.

Klinický přínos u nemocných s nemalobuněčným plicním karcinomem byl prokázán jak pro dávku 7,5 mg/kg, tak pro dávku 15 mg/kg.

Bevacizumab se podává spolu s chemoterapeutickým režimem s platinou, a to až po 6 léčebných cyklů, po nichž se podává bevacizumab samotný až do progrese onemocnění.

První dávka bevacizumabu by měla být podávána během 90 minut ve formě nitrožilní infuze. Jestliže je první infuze dobře snášena, druhá infuze může být podávána během 60 minut. Jestliže je dobře snášena infuze podávaná během 60 minut, všechny následující infuze mohou být podávány během 30 minut. První dávka bevacizumabu má být podána po chemoterapii, všechny následující dávky mohou být podávány před nebo po chemoterapii.

Indikační omezení úhrady dle SÚKL k 1. 3. 2016
Bevacizumab je hrazen v 1. linii léčby pacientů s neresekabilním pokročilým, metastatickým nebo rekurentním nemalobuněčným karcinomem plic jiného typu než predominantně dlaždicobuněčného v kombinaci s režimem obsahujícím platinu. Pacienti léčení bevacizumabem nesmí být dle platného SPC kontraindikováni a zároveň musí splňovat doporučení zmíněná v části „Zvláštní upozornění a opatření pro použití" SPC Avastin.

8.1.11.2 Erlotinib v léčbě karcinomu NSCLC

Erlotinib je indikován k léčbě nemocných s lokálně pokročilým nebo metastazujícím nemalobuněčným karcinomem plic v případě, že alespoň jednou došlo k selhání předchozí chemoterapeutické léčby, k udržovací léčbě pacientů s lokálně pokročilým nebo metastazujícím nemalobuněčným karcinomem plic se stabilizací nemoci po 4 cyklech standardní chemoterapie první linie s platinou a v první linii léčby pacientů s lokálně pokročilým nebo metastazujícím nemalobuněčným karcinomem plic (NSCLC) s aktivujícími mutacemi EGFR. Erlotinib se podává vždy až do progrese nebo do projevů nesnášenlivosti, pokud tyto nelze zvládnout redukcí dávky.

Dávkování
150 mg denně, při projevech toxicity redukce na 100 (50) mg denně (v případě kožní toxicity lze po odeznění příznaků zvážit event. zpětné zvýšení dávky).

Indikační omezení úhrady dle SÚKL k 1. 3. 2016
1) Erlotinib je indikován v první linii léčby pacientů s lokálně pokročilým nebo metastazujícím stádiem IIIB (s pleurálním výpotkem) nebo stadiem IV nemalobuněčného karcinomu plic (NSCLC) starších 18ti let, u kterých byly relevantní molekulárně biologickou metodou prokázány aktivační mutace EGFR. Pacienti nemají symptomatické CNS metastázy. Terapie je hrazena do progrese onemocnění. Použití je vhodné u pacientů v celkovém stavu (PS) 0-1.
2) Erlotinib je indikován u pacientů s lokálně pokročilým nebo metastazujícím nemalobuněčným karcinomem plic, v případě selhání předchozí chemoterapeutické léčby. Použití je vhodné u pacientů v celkovém stavu (PS) 0-1.

K 1. 3. 2016 není pro udržovací léčbu erlotinibem stanovena úhrada.

8.1.11.3 Gefitinib v léčbě NSCLC

Gefitinib je indikován k léčbě dospělých pacientů s lokálně pokročilým nebo metastazujícím nemalobuněčným karcinomem plic (NSCLC) s aktivačními mutacemi EGFR-TK. V České republice je stanovena úhrada pro 1. linii.

Dávkování
Doporučené dávkování je jedna 250 mg tableta jednou denně. Při opomenutí dávky gefitinibu je třeba ji užít, jakmile si pacient vzpomene. Jestliže však zbývá méně než 12 hodin do další dávky, pacient by neměl opomenutou dávku užít. Pacient by neměl užívat dávku dvojnásobnou (dvě dávky ve stejném čase), aby nahradil opomenutou dávku.

Indikační omezení úhrady dle SÚKL k 1. 3. 2016
Gefitinib je indikován v první linii léčby pacientů s lokálně pokročilým (stádium IIIB) nebo metastazujícím (stádium IV) nemalobuněčným karcinomem plic, starších 18ti let, u kterých byly molekulárně biologickou metodou prokázány aktivační mutace EGFR. Přípravek je indikován pro pacienty v celkovém stavu (PS) 0-2.Terapie je hrazena do progrese onemocnění.

8.1.11.4 Afatinib v léčbě NSCLC

Afatinib je indikován v monoterapii k léčbě dospělých pacientů s lokálně pokročilým nebo metastatickým nemalobuněčným karcinomem plic (NSCLC) s aktivačními mutacemi receptoru pro epidermální růstový faktor (EGFR) dosud neléčených EGFR TKI, nebo léčených pouze chemoterapií. U nemocných s prokázanou delecí na exonu 19 by měl být na prvním místě zvažován afatinib.

Dávkování
Léčba musí být zahájena a dozorována lékařem se zkušenostmi s protinádorovou léčbou. Před zahájením léčby je třeba určit mutační stav EGFR. Doporučená dávka je 40 mg jednou denně. Přípravek je nutno užívat bez potravy. Potrava nesmí být konzumována nejméně 3 hodiny před užitím přípravku a nejméně 1 hodinu po něm. V léčbě je nutno pokračovat až do případné progrese onemocnění nebo do vzniku nesnášenlivosti pacientem. Maximální denní dávka je 50 mg.

8.1.11.5 Crizotinib v léčbě NSCLC

Crizotinib je indikován k léčbě dospělých pacientů s již dříve léčeným pokročilým nemalobuněčným karcinomem plic (NSCLC) s pozitivním průkazem mutace EML4-ALK. Jedná se o selektivní inhibitor ALK (anaplastic lymphoma kinase) a jejich onkogenních variant (ALK fuze a vybrané ALK mutace). Průkaz mutace EML4-ALK validovanou metodou je nezbytný pro podání crizotinibu u nemocných s NSCLC. Od. 1. 1. 2016 je možnost podat crizotinib u nemocných s průkazem mutace EM-ALK po stanovení diagnózy prostřednictvím paragrafu 16.

Dávkování a způsob podání

Doporučená dávka crizotinibu je 250 mg dvakrát denně (500 mg denně) užívaná bez přerušení.

Léčba má pokračovat až do progrese onemocnění nebo dokud se nevyskytne netolerovatelná toxicita. Pokračování léčby po objektivní progresi onemocnění lze individuálně u vybraných pacientů zvažovat, avšak žádný další prospěch nebyl prokázán.

Pokud pacient vynechá dávku, měl by si ji vzít co nejdříve, jakmile si to uvědomí, pokud to není méně než 6 hodin do další dávky, v takovém případě by si pacient vynechanou dávku brát neměl. Pacienti by neměli užívat 2 dávky najednou jako náhradu za vynechanou dávku.

Je-li snížení dávky nezbytné, pak by měla být dávka přípravku XALKORI snížená na 200 mg dvakrát denně. Je-li nezbytné další snížení dávky, pak by měla být provedena úprava na 250 mg jednou denně na základě individuální bezpečnosti a snášenlivosti.

Tobolky se mají spolknout celé, nejlépe zapít sklenicí vody. Nesmí se drtit, rozpouštět nebo otvírat. Mohou se užívat s jídlem nebo bez jídla. Grapefruit nebo grapefruitová šťáva mohou zvýšit plazmatickou koncentraci crizotinibu, proto je třeba se jim vyhnout. Třezalka tečkovaná může snížit plazmatickou koncentraci crizotinibu a je třeba se jí vyhnout (viz bod 4.5).

8.1.11.6 Nintedanib k léčbě NSCLC

Přípravek Vargatef je v kombinaci s docetaxelem indikován k léčbě dospělých pacientů s lokálně pokročilým metastazujícím nebo lokálně rekurentním nemalobuněčným karcinomem plic (NSCLC), histologicky prokázaným adenokarcinomem, po chemoterapii první linie.

Dávkování

Doporučená dávka nintedanibu je 200 mg dvakrát denně podaných s odstupem přibližně 12 hodin v den 2 až 21 standardního 21denního cyklu léčby docetaxelem. Přípravek Vargatef nelze užít v týž den, kdy je podána chemoterapie docetaxelem (= den 1). Jestliže dojde k vynechání dávky nintedanibu, je jeho podávání třeba obnovit podáním doporučené dávky v následující plánovaný termín. Vynechanou dávku nelze nahradit zvýšením jednotlivé denní dávky nintedanibu nad doporučenou dávku. Doporučená maximální denní dávka 400 mg nesmí být překročena. Pacienti mohou pokračovat v léčbě nintedanibem po ukončení docetaxelu tak dlouho, dokud lze pozorovat přínos léčby, nebo do doby, kdy se objeví nepřijatelná toxicita.

V případě výskytu nežádoucích účinků, je třeba léčbu nintedanibem přerušit do doby, než je příslušný nežádoucí účinek zvládnut do té míry, že lze pokračovat v léčbě (stupeň 1 nebo výchozí stav).

V léčbě lze pokračovat podáváním nižších dávek nintedanibu. Doporučuje se dávku upravovat postupně po 100 mg denně (tedy snížení o 50 mg na jednu dávku), v závislosti na bezpečnosti a snášenlivosti každého pacienta.

V případě, že nežádoucí účinek/účinky přetrvávají, tedy pokud pacient netoleruje dávku 100 mg dvakrát denně, léčbu přípravkem Vargatef je třeba trvale ukončit.

V ČR nebyla stanovena úhrada k 1. 3. 2016.

8.1.11.7 Vybrané informace k léčbě pemetrexedem

Indikace

Pemetrexed je v kombinaci s cisplatinou indikován v první linii k léčbě pacientů s lokálně pokročilým nebo metastazujícím nemalobuněčným karcinomem plic jiného histologického typu než predominantně z dlaždicových buněk, s úhradou pro léčbu adenokarcinomu a velkobuněčného karcinomu. V monoterapii je indikován ve druhé linii k léčbě pacientů s lokálně pokročilým nebo metastazujícím nemalobuněčným karcinomem plic jiného histologického typu než predominantně z dlaždicových buněk. Jako monoterapie je indikován k udržovací pokračovací léčbě, pokud bylo dosaženo kontroly onemocnění po chemoterapii cisplatinou a pemetrexedem. Podává se do progrese onemocnění.

Dávkování

V kombinaci s cisplatinou je doporučená dávka přípravku 500 mg/m^2 tělesného povrchu podávaná jako intravenózní infuze po dobu 10 minut první den každého 21denního cyklu. Doporučená dávka cisplatiny je 75 mg/m^2, podaná infuzí během dvou hodin přibližně 30 minut po ukončení infuze pemetrexedu v první den každého 21denního cyklu. V monoterapii je doporučená dávka přípravku 500 mg/m^2 podávaná jako intravenózní infuze po dobu 10 minut v první den každého 21denního cyklu.

Pacienti užívající pemetrexed musejí mít před každou dávkou monitorovaný celý krevní obraz, včetně diferenciálu a počtu destiček. Před každým podáním chemoterapie musí být provedeno biochemické vyšetření za účelem vyhodnocení funkce ledvin a jater. U pacientů s clearancí kreatininu pod 45 ml/min se podáním pemetrexedu nedoporučuje.

Indikační omezení úhrady dle SÚKL k 1. 3. 2016

Pemetrexed je hrazen: 1) v kombinační léčbě s cisplatinou u pacientů s neresekovatelným maligním mezoteliomem pleury, 2) v 1. linii léčby v kombinaci s cisplatinou lokálně pokročilého nebo metastazujícího karcinomu plic pouze diagnosticky prokázaného adenokarcinomu a velkobuněčného histologického typu. Přípravek je podáván až do progrese onemocnění, z prostředků veřejného zdravotního pojištění jsou hrazeny maximálně 4 cykly léčby, 3) v 2. linii léčby lokálně pokročilého nebo metastazujícího nemalobuněčného karcinomu plic histologického typu adenokarcinomu nebo velkobuněčného karcinomu.

8.1.11.8 Nivolumab v léčbě NSCLC

Nivolumab je plně humanizovaná IgG4 monoklonální protilátka cílená na PD-1 receptor. Nivolumab má potenciační účinek na T-buněčnou odpověď včetně protinádorové odpovědi tím, že blokuje imunosupresivní vazbu PD1 receptoru na PD-L1 a PD-L2 ligand na nádorových buňkách.

Prospěch nivolumabu spočívá ve zvýšení celkového přežití oproti docetaxelu (HR = 0,59; 96,85% CI: 0,43, 0,81; p = 0,0002) a ve zlepšení četnosti objektivních odpovědí ve srovnání s docetaxelem (20 % versus 8,8 %) u pacientů s lokálně pokročilým nebo metastazujícím skvamózním NSCLC, kteří byli léčení předchozí chemoterapií (34).

Nivolumab se podává v dávce 3 mg/kg v krátké nitrožilní infusi každé dva týdny, do progrese nebo nepřijatelné toxicity, maximálně po dobu 24 měsíců.

Nejčastějšími nežádoucími účinky jsou únavnost, snížení chuti k jídlu, nevolnost, průjem a vyrážka. Účinek nivolumabu je spojen s imunitně navozenými vedlejšími účinky včetně endokrinních odchylek, průjmu/kolitis, hepatitis, pneumonie, zánětu ledvin a vyrážky.

V ČR nebyla stanovena úhrada k 1. 3. 2016.

8.1.11.9 Ceritinib v léčbě NSCLC

Ceritinib (Zykadia) je indikován pro léčbu nemocných s již dříve crizotinibem léčeným pokročilým NSCLC s pozitivním průkazem mutace EML4-ALK. Ceritinib je perorální, vysoce selektivní a účinný ALK inhibitor. Ceritinib inhibuje autofosforylaci ALK, ALK zprostředkovanou fosforylaci následujících signálních proteinů a proliferaci ALK dependentních nádorových buněk in vitro a in vivo. Pro výběr pacientů s ALK pozitivním nemalobuněčným karcinomem plic je nezbytná přesná a validovaná metoda vyšetření ALK.

ALK pozitivní charakter nemalobuněčného karcinomu plic má být stanoven před zahájením léčby ceritinibem. Stanovení ALK pozitivity nemalobuněčného karcinomu plic má být prováděno v laboratořích s prokázanou odbornou zkušeností při použití specifických technologií.

Vzhledem k zařazení po selhání crizotinibu se předpokládá, že průkaz mutace EML4-ALK proběhl před nasazením crizotinibu a tato nutná podmínka indikovaného použití byla tedy splněna.

Dávkování a způsob podání

Doporučená dávka ceritinibu je 750 mg podávaná perorálně jednou denně každý den ve stejnou dobu.

Maximální doporučená dávka je 750 mg denně. Léčba by měla pokračovat, dokud má pacient z léčby klinický prospěch. Pokud pacient dávku vynechá, má ji užít, pokud další dávka nenásleduje do 12 hodin.

Na základě individuální bezpečnosti a snášenlivosti může být vyžadováno dočasné přerušení a/nebo snížení dávky ceritinibu. Pokud je vyžadováno snížení dávky z důvodu výskytu nežádoucích účinků, má se toho docílit snížením o 150 mg denně (tj. jeden stupeň). Je třeba zvážit časnou identifikaci a zvládnutí nežádoucích účinků standardními podpůrnými léčebnými opatřeními.

U pacientů, kteří netolerují denní dávku 300 mg, by měla být léčba ceritinibem ukončena.
Ceritinib je určen k perorálnímu podání. Tobolky mají být podávány perorálně jednou denně každý den ve stejnou dobu. Musí se polykat celé s vodou a nesmí se kousat ani drtit. Tobolky musí být užívány nalačno a nejméně dvě hodiny před a dvě hodiny po užívání se nesmí jíst. Biologická dostupnost ceritinibu je zvýšená v přítomnosti potravy, v závislosti na obsahu tuku v jídle. Pacienti by měli být poučeni, aby se vyhýbali požívání grapefruitu a grapefruitového džusu, protože mohou inhibovat CYP3A ve střevní stěně a mohou zvýšit biologickou dostupnost ceritinibu.
nibu a tato nutná podmínka indikovaného použití byla tedy splněna.

Kontraindikace
Hypersenzitivita na léčivou látku(y) nebo na kteroukoli pomocnou látku.

Zvláštní upozornění
U zdravých subjektů došlo při souběžném podání jednotlivé dávky 450 mg ceritinibu s ketokonazolem (200 mg dvakrát denně po dobu 14 dní), silným inhibitorem CYP3A/P-gp, k 2,9násobnému zvýšení AUCinf ceritinibu, respektive k 1,2násobnému zvýšení C_{max} ceritinibu ve srovnání se stavem, kdy byl ceritinib podáván samostatně. Pokud se nelze vyhnout souběžnému podávání silných inhibitorů CYP3A, snižte dávku o přibližně jednu třetinu, zaokrouhlenou na nejbližší násobek dávkovací síly 150 mg. Po ukončení léčby silným inhibitorem CYP3A se vraťte k dávce podávané před zahájením podávání silného inhibitoru CYP3A4.
U zdravých subjektů došlo při souběžném podání jednotlivé dávky ceritinibu 750 mg s rifampicinem (600 mg denně po dobu 14 dní), který je silným induktorem CYP3A/P-gp, k 70 % snížení AUCinf ceritinibu, respektive 44 % snížení C_{max} ceritinibu, ve srovnání se stavem, kdy byl ceritinib podáván samostatně. Souběžné podávání ceritinibu se silnými induktory CYP3A/P-gp snížilo koncentrace ceritinibu v plazmě. Je třeba se vyhnout souběžnému užívání silných induktorů CYP3A.
K 1. 3. 2016 nebyla ceritinibu stanovena úhrada z prostředků veřejného zdravotního pojištění.

8.2 Malobuněčný karcinom

8.2.1 Limitované i extenzivní onemocnění

Ve stadiu limited disease prodlužuje přežití přidání radioterapie, nejlépe co nejdříve po zahájení chemoterapie. U nemocných neprogredujících na I. linii terapie je indikováno preventivní ozáření neurokrania – ve stadiu limitovaném i extensivním.

8.2.2 Použitá cytostatika a délka léčby

Léky s prokázanou účinností u malobuněčného karcinomu plic. Počet cyklů je zpravidla 4–6.

Příklady standardních chemoterapeutických kombinací

- cisplatina + etopozid,
- karboplatina + etopozid,
- cyklofosfamid + doxorubicin + etopozid,
- cyklofosfamid + doxorubicin + vinkristin,
- cisplatina + etopozid + ifosfamid,
- karboplatina + etopozid + ifosfamid,
- cisplatina + irinotekan.

8.2.3 Volba léčby v II. linii:

- u nemocných s objektivní léčebnou odpovědí trvající alespoň 3 měsíce a s následným relapsem zjištěným nejméně po 3 měsících od ukončení chemoterapie I. linie, je možno použít stejné léky jako v I. linii,
- u nemocných, u kterých nebylo dosaženo objektivní léčebné odpovědi I. linií léčby nebo s relapsem v období kratším než 3 měsíce od skončení léčby I. linií je v II. linii nutno podat jiný chemoterapeutický režim.

8.2.4 Příklady chemoterapií použitelné až po selhání standardních kombinací

- topotekan v monoterapii,
- paklitaxel v monoterapii.

8.3 Maligní mezoteliom pleury

Standardní kombinace pro 1. linii je cisplatina + pemetrexed.

8.4 Doporučení

8.4.1 Podávání chemoterapie a biologické léčby je možné v centrech s možností diagnostiky, operativy, radioterapie, lokální endobronchiální léčby a s možností řešení komplikací.

8.4.2 Součástí paliativní léčby kostní nádorové choroby ve všech liniích léčby jsou léky ovlivňující metabolismus kostí (BMA – bone modifying agents):

– bisfosfonáty,

– monoklonální protilátka denosumab (XGEVA).

BMA jsou indikovány při zjištění osteolytických, osteoblastických nebo smíšených kostních metastáz. Indikace, způsob podání, dávka, viz kapitola 27 – Farmakoterapie kostní nádorové nemoci.

Denosumab je plně humánní rekombinantní monoklonální protilátka (IgG2), která inhibuje kostní resorpci cestou blokování ligandu pro receptor aktivující nukleární faktor KappaB (RANK ligand, RANKL), což je klíčový mediátor funkce, formace a přežívání osteoklastů. Přípravek XGEVA je v Evropské Unii registrován v indikaci prevence kostních příhod u dospělých s metastázami solidních nádorů do kosti.

Kontraindikace

Hypersenzitivita na léčivou látku nebo kteroukoliv pomocnou látku. Těžká, neléčená hypokalcémie.

Upozornění

Před zahájením léčby přípravkem XGEVA je třeba upravit preexistující hypokalcémii. Hypokalcémií jsou více ohroženi pacienti s těžkou poruchou funkce ledvin (clearance kreatininu < 30 ml/min) nebo pacienti dialyzovaní. V rámci klinického hodnocení u pacientů s pokročilým maligním nádorovým onemocněním postihujícím kosti byl hlášen výskyt osteonekrózy čelisti (osteonecrosis of the jaw, ONJ). U těchto pacientů se obvykle vyskytoval některý z rizikových faktorů ONJ: invazivní stomatologický zákrok, špatná hygiena dutiny ústní nebo jiné preexistující onemocnění chrupu, pokročilé maligní onemocnění, infekce nebo konkomitantní protinádorová léčba. Před léčbou přípravkem XGEVA by tito rizikoví pacienti měli podstoupit preventivní zubní prohlídku a stomatologické ošetření. Po dobu léčby by tito pacienti, pokud to bude možné, neměli podstupovat invazivní stomatologické zákrok

Dávkování

Doporučená dávka přípravku XGEVA je 120 mg podávaná jednou za 4 týdny ve formě jednorázové subkutánní injekce do stehna, břicha nebo horní části paže. Všichni pacienti, kteří nemají hyperkalcémii, by měli užívat alespoň 500 mg kalcia a 400 IU vitaminu D denně.

Literatura:

1. *Pfister DG, Johnson DH, Azzoli CG, et al. American Society of Clinical Oncology treatment of unresectable non-small cell lung cancer guideline: update 2003. J. Clin. Oncol.2004; 22:330 – 363.*
2. *Ardizzoni A, Hansen HH, Dombernowsky P et al. Topotecan, a new active drug in the second line treatment of small-cell lung cancer: A phase II study in patients with refractory and sensitive disease. J.Clin.Oncol. 1997; 15:2090-2096.*
3. *American Society of Clinical Oncology: Clinical Practice Guidelines for the Treatment of Unresectable Non-Small–Cell Lung Cancer. Journal of Clinical Oncology, 1997, 15:2996-3018.*
4. *Domont J., Soria J.Ch., and Le Chevalier T: Adjuvant Chemotherapy in Early –Stage Non-Small Cell Lung Cancer. Semin Oncol 2005,32:279-283.*
5. *Huisman, C., Postmus, P.E., Giaccone, G. et al.: Second-line chemotherapy and its evaluation in small cell lung cancer. Cancer Treat. Rev. 1999, 25: 99-206.*
6. *Krug L.M: An Overview of Chemotherapy for Mesothelioma. Hematom Oncol Clin Nam 19, 2005, 1117-1136.*
7. *Kumar A., Wakelee H.: Second- and Third-Line Treatments in Non-Small Cell Lung cancer. Current Treatment Options in Oncology 2006, 7:37-49.*
8. *Lara, P.N., Natale, R.B., Crowley, J. et al: Phase III Trial of Irinotecan/Cisplatin Compared With Etoposide/Cisplatin in Extensive-Stage Small-Cell Lung Cancer: Clinical and Pharmacogenomic Results From SWOG S0124. J Clin Oncol, 27, 2009; 15, 2530 - 2535.*
9. *Laskin J.J., Sander A.B.: State of the Art in Therapy for Non-Small Cell Lung Cancer. Cancer Investigation, 2005, 23:427-442.*
10. *Pawel J., Schiller J.H., Shepherd F.A. et al.: Topotecan Versus Cyclophosphamide, Doxorubicin, and Vincristin for the Treatment of Recurrent Small-Cell Lung Cancer. Journal of Clinical Oncology, 1999, 17: 658-667.*
11. *Perry, M.C., Herndon, J.E., Eaton, W.L. et al.: Thoracic radiation therapy added to chemotherapy for small-cell lung cancer: an upddate of Cancer and Leukemia Group B study 8083. J. Clin. Oncol. 1998, 16:2466-2467.*
12. *Porta R.R., Wittekind CH., Goldstraw P.: Complete resection in lung cancer surgery: proposed definition. Lung Cancer 2005, 49: 25-33.*
13. *Reck, M., von Pawel, J., Zatloukal, P. et al: Phase III Trial of Cisplatin Plus Gemcitabine With Either Placebo or Bevacizumab As First-Line Therapy for Nonsquamous Non–Small-Cell Lung Cancer: AVAiL. J Clin Oncol., 2009, 28, 1227-1234.*

14. Shepherd F.A., Pereira J.R., Ciuleanu T. et al.: Erlotinib in Previously treated Non-Small-Cell Lung Cancer. N Engl J Med 2005, 353:123-132.
15. Scagliotti G.: An evaluation of pemetrexed in second-line treatment of non-small cell lung cancer. Expert Opin. Pharmacother. 2005, 6 (16): 2855-2866.
16. Scagliotti G V, Park K, Patil S et al: Survival without toxicity for cisplatin plus pemetrexed versus cisplatin plus gemcitabine in chemonaive patients with advanced non-small cell lung cancer: a risk-benefit analysis of a large phase III study. Eur J Cancer 2009; (45): 2298-2303.
17. Winton T., Livingston R., Johnson D. et al.: Vinorelbin plus Cisplatin vs. Observation in Resected Non-Small-Cell Lung Cancer. N Engl j. Med 2005, 352: 2589-2597.
18. Hirsch FR, Spreafico A, Novello S, et al. The Prognostic and Predictive Role of Histology in Advanced Non-small Cell Lung Cancer. J Thorac Oncol 2008; 3:1468-1481.
19. Mok TS, Wu YL, Thongprasert S, et al. Gefitinib or carboplatin-paclitaxel in pulmonary adenocarcinoma. N Engl J Med 2009; 361: 947-957.
20. Reck M, von Pawel J, Zatloukal P, et al. Phase III trial of cisplatin plus gemcitabine with either placebo or bevacizumab as first-line therapy for nonsquamous non-small-cell lung cancer: AVAil. J Clin Oncol 2009; 27: 1227-1234.
21. Scagliotti GV, Parikh P, Pavel J, et al. Phase III Study Comparing Cisplatin Plus Gemcitabine With Cisplatin Plus Pemetrexed in Chemotherapy-Naive Patiens With Advanced-Stage Non Small-Cell Lung Cancer. J Clin Oncol 2008; 26: 3543-3551.
22. Sculier J Pand Moro-Sibilot D. First-and second-line therapy for advanced nonsmall cell lung cancer, Eur Respir J 2009; 33:915-930.
23. Quoix E, Zalcman G, Oster JP, Westeel V et al. Carboplatin and weekly paclitaxel doublet chemotherapy compared with monotherapy in elderly patients with advanced non-small-cell lung cancer: IFCT-0501 randomised, phase 3 trial. Lancet. 2011 Sep 17;378(9796):1079-88. Epub 2011 Aug 8.
24. Paz-Ares L., de Marinis F. et al. Maintenance therapy with pemetrexed plus best supportive care versus placebo plus best supportive care after induction therapy with pemetrexed plus cisplatin for advanced non-squamous non-small-cell lung cancer (PARAMOUNT): a double-blind, phase 3, randomised controlled trial. Lancet Oncol. 2012;13:247-255.
25. Shaw AT, Yeap BY, Solomon BJ, et al. Effect of crizotinib on overall survival in patients with advanced non-small-cell lung cancer harbouring ALK gene rearrangement: a retrospective analysis. Lancet Oncol 2011 Sep 16; 12 (11): 1004-12.
26. Giorgio Vittorio Scagliotti, MD, Vera Hirsh, MD, Salvatore Siena, MD, Overall Survival Improvement in Patients with Lung Cancer and Bone Metastases Treated with Denosumab Versus Zoledronic Acid,J Thorac Oncol. 2012;7: 1823–1829).
27. Yang JCH, Schuler M, Yamamoto N, O'Byrne K, Hirsh V, Tony Mok T et al. LUX-Lung 3: a randomized, open-label, Phase III study of afatinib vs cisplatin/pemetrexed as 1st-line treatment for patients with advanced adenocarcinoma of the lung harboring EGFR-activating mutations. J Clin Oncol 30, 2012 (suppl; abstr LBA7500).
28. Soda M, Choi YL, Enomoto M, et al. Identification of the transforming EML4-ALK fusion gene in non-small-cell lung cancer. Nature 2007 Aug 2; 448 (7153): 561-6.
29. Wong DW, Leung EL, SoKK, et al. The EML4-ALK fusion gene is involved in various histologic types of lung cancers from nonsmokers with wild-type EGFR and KRAS. Cancer 2009 Apr 15; 115 (8): 1723-33.
30. NCCN Guidelines version 1. 2014 - Thymomas and Thymic Carcinomas.
31. Reck, M, MD. Nintedanib (BIBF 1120) plus docetaxel in NSCLC patients progressing after first-line chemotherapy: LUME Lung 1, a randomized, double-blind phase III trial. (Abstract #LBA8011) 2013 ASCO Annual Meeting J Clin Oncol 31, 2013 (suppl; abstr LBA8011).
32. Hanna, N., MD. LUME-Lung 2: A multicentre, randomized, double-blind, Phase III study of nintedanib plus pemetrexed vs. placebo plus pemetrexed in patients with advanced non-squamous non-small cell lung cancer (NSCLC) after failure of first-line chemotherapy. (Abstract #8034) at American Society of Clinical Oncology, Chicago, June 2, 2013. J Clin Oncol 31, 2013 (suppl; abstr 8034).
33. Reck M, Kaiser R, Mellemgaard A, Douillard JY et al. Docetaxel plus nintedanib versus docetaxel plus placebo in patients with previously treated non-small-cell lung cancer (LUME-Lung 1): a phase 3, double-blind, randomised controlled trial. The Lancet Oncology , Volume 15, 2014, 143- 155.
34. Brahmer J, Reckamp KL, Baas P et al. Nivolumab versus Docetaxel in Advanced Squamous-Cell Non-Small-Cell Lung Cancer. N Engl J Med. 2015 May 31. [Epub ahead of print].
35. Shaw AT et al. Ceritinib in ALK-Rearranged Non–Small-Cell Lung Cancer N Engl J Med 2014;370:1189–1197. Kim DW et al. J Clin Oncol 2014;32:abst 8003.

9. ZHOUBNÝ NOVOTVAR MĚKKÝCH TKÁNÍ (C36, C38, 47-49)

Léčba sarkomů měkkých tkání by měla být vedena na základě rozhodnutí multioborového týmu (ortoped, hrudní chirurg, příp. cévní, plastický chirurg, radiodiagnostik, intervenční radiolog, klinický/dětský onkolog, radiační onkolog, patolog, psycholog) s dostatečnými zkušenostmi s léčbou těchto nádorů.

Léčba lokalizovaného onemocnění

– neoadjuvantní chemoterapie (2B) není standardním léčebným postupem, pouze v indikovaných případech na základě rozhodnutí multioborového týmu (se záměrem provedení končetinu šetřícího výkonu či dosažení „pohodlné" RO resekce),
– adjuvantní chemoterapie není standardním léčebným postupem, pro high grade končetinové sarkomy větší než 5 cm s potenciální chemosenzitivitou možná (2B) – po dohodě s pacientem („histology-tailored approach").

Léčba rekurentní/metastatické nemoci:

– paliativní systémová léčba možná, preference monoterapie.

Některé zvl. podjednotky:

– lokálně pokročilý končetinový sarkom inoperabilní a/nebo operabilní za cenu mutilujícího výkonu – izolovaná hypertermická končetinová perfuze kombinací TNF-α + melphalanu (ILP), lze zvážit v případě, že nebyla indikována nebo možná předoperační chemo nebo radioterapie, jen na základě rozhodnutí multioborového týmu se záměrem provedení končetinu šetřícího výkonu, provedení na akreditovaném pracovišti,
– lokální recidiva po předchozí multimodální léčbě operabilní za cenu mutilujícího výkonu či inoperabilní-izolovaná hypertermická končetinová perfuze kombinací TNF-α + melphalanu (ILP), pouze v indikovaných případech a jen na základě rozhodnutí multioborového týmu se záměrem provedení končetinu šetřícího výkonu, provedení na akreditovaném pracovišti,
– relabující/metastatický dermatofibrosarkom protuberans s translokací t (17, 22), imatinib 400 mg/den kontinuálně do progrese onemocnění,
– rekurentní po chirurgii/± RT agresivní fibromatóza (desmoid) – tamoxifen, vinblastin/methotrexát, protokol EpSSG NRSTS 2005, v. 2009, imatinib, sorafenib,
– rhabdomyosarkom – protokoly EpSSG RMS 2005/v. 2008, ARST 0431.

Nejčastěji užívané kombinace léčebných látek – 1. linie

	dávka	den aplikace	opakování cyklu
ADM			
doxorubicin	70–75 mg/m² bolus	1.	à 3 týdny
IFO (při KI ADM)			
ifosfamid	3 g/m²/den v infúzi	1.– 3. + mesna	à 3 týdny
ADM/IFO (neoadjuvance/adjuvance, multioborová komise)			
doxorubicin	50–60 mg/m² bolus	1.	
ifosfamid	5 g/m² v infúzi	1. + mesna	à 3–4 týdny
ADM/IFO (neoadjuvance, komise)			
doxorubicin	50–70 mg/m² bolus	1.	
(doxorubicin lze nahradit epirubicinem v dávce 120 mg/m²)[7)]			
ifosfamid	3 g/m²/den v infúzi	1.–3. + mesna+GCSF	à 3–4 týdny
AD (neoadjuvance/adjuvance – leiomyosarkom)			
doxorubicin	60 mg/m² bolus	1.	
dakarbazin	750 mg/m² v infúzi	1.	à 3 týdny
trabektedin	1,5 mg/m²	v kont. 24 hod. infuzi cestou CVK	à 3 týdny
Pouze při kontraindikaci podání ADM ± IFO			

	dávka	den aplikace	opakování cyklu
Další linie: individuální přístup			
ifosfamid	3 g/m^2/den v infúzi	1.–3. + mesna	à 3 týdny
trabektedin	1,5 mg/m^2	v kont. 24 hod. infuzi cestou CVK	à 3 týdny
gemcitabin/docetaxel			
gemcitabin	675–900 mg/m^2	1. a 8.	
docetaxel	75 mg/m^2	8.	à 3 týdny
gemcitabin	1000 mg/m^2	1. a 8.	à 3 týdny
paklitaxel *(angiosarkom)*	80 mg/m^2 v 60 min. infuzi	1., 8., 15.	à 4 týdny
dakarbazin	1000 mg/m^2	1.	à 3 týdny
pazopanib *(vyjma liposarkomu)*	800 mg/den		
gemcitabin/dakarbazin			
gemcitabin	1800 mg/m	1.	
dakarbazin	500 mg/m^2	1.	à 2 týdny

ILP: mimotělní oběh, izolovaný kompartment postižené končetiny, po dosažení cílové teploty tkání **TNF-**α (Beromun), 2 mg při perfuzi dolní končetiny, 1 mg při perfuzi horní končetiny, poté 60 min. perfuze **melphalanem** v dávce 10 mg/litr objemu dolní končetiny, resp. 13 mg/litr objemu horní končetiny (monitoring scintilační kamerou).

9.1 Vybrané informace k preparátu pazopanib

Pazopanib je hrazený pro léčbu pacientů starších 18 let s vybranými subtypy pokročilého sarkomu měkkých tkání (vyjma GIST, adipocytárních nádorů a dalších dle SPC), u kterých: 1. byla zaznamenána progrese dle RECIST po předchozí chemoterapii pro metastazující onemocnění (zahrnující antracykliny a/nebo ifosfamid, nebo jejich kombinaci, a to v případě, kdy došlo k vyčerpání možnosti této terapie) nebo 2. u nich došlo k progresi onemocnění dle RECIST během 12 měsíců po (neo)adjuvantní terapii (zahrnující antracykliny a/nebo ifosfamid, nebo jejich kombinaci, a to v případě, kdy došlo k vyčerpání možnosti této terapie). Pacienti v obou případech musí být ve výkonnostním stavu 0 až 1 dle ECOG, bez CNS metastáz. Léčba je hrazena do progrese onemocnění dle RECIST.

Literatura:

1. *NCCN Clinical Practise Guidlines in Oncology, STS, V. 1/2015, www.nccn.org.*
2. *Soft tissue and visceral sarcomas: ESMO Clinical Practise Guidlines for diagnosis, treatment and follow-up. Annals of Oncology, 2014 25, Supplement 37, 102-112.*
3. *Woll PJ, Reichardt P, Le Cesne A et al.: Adjuvant chemotherapy with doxorubicin, ifosfamide, and lenograstim for resected soft-tissue sarcoma (EORTC 62931): a multicentre randomised controlled trial.Lancet Oncol. 2012 Oct;13(10):1045-54.*
4. *Judson I, Verweij J, Gelderblom H et al.(EORTC 62012). Doxorubicin alone versus doxorubicin plus ifosfamide for first- line treatment of advanced, or metastatic soft tissue sarcoma: a randomised controlled phase III trial. Lancet Oncol 2014:15:415-423.*
5. *Lorigan P, Verweij J, Papai Z, et al. Phase III trial of two investigational schedules of ifosfamide compared with standard-dose doxorubicin in andvanced or metastatis soft tissue sarcoma: a EORTC of Cancer Soft Tissue and Bone Sarcoma Group Study, J Clin Oncol 2007, 25:3144-3150.*
6. *Issels RD, Lindner LH, Verweij J. Neo-adjuvant chemotherapy alone or with regional hyperthermia for localised high-risk soft-tissue sarcoma: a randomised phase 3 multicentre study. Lancet Oncol. 2010 Jun;11(6):561-70.*
7. *Gronchi A, Frustaci S, Mercuri M, et al. Short, full-dose adjuvant chemotherapy in high-risk adult soft tissue sarcomas. A randomized clinical trial from the Italian Sarcoma Group and the Spanisch Sarcoma Group. J Clin Oncol. 2012 Mar 10, 30(8):850-856.*
8. *Demetri GD, Chawla SP,von Mehren M,et al. Efficacy and safety of trabectedin in patients with advanced or metastatic liposarcoma or leiomyosarcoma after failure of prior anthracyclines and ifosfamide: results of a randomized phase II study of two different schedules. J Clin Oncol 2009;27:4188-4196.*
9. *Le Cesne A, Ray-Coquard I, Duffaud F et al. A large retrospective analysis of trabectedin in 885 patients with advanced soft tissue sarcoma. J Clin Oncol 31 (15 Suppl.), 2013, 10563.*

10. Monk BK, Blessing JA, Street DG et al:Phase II evalution of trabectedin in the treatment of advanced, persistent, or recurrent uterine leiomysarcoma: A gynecologic oncology group study. Gynecol Oncol 2012:124:48-52.
11. Blay JY. Going further in the knowledge of Yondeslis, what´s new in daily clinical practice? Future Oncol. 2014, (8 Suppl), 13-17.
12. Blay JY, Casali P, Nieto A et al. Efficacy and safety of trabectedin as an early treatment for advanced or metastatic liposarcoma and leiomyosarcoma. Future Oncol. 10/1), 2014, 59-68.
13. Blay JY, Leahy MG, Nguyen BB et al: Randomised phase III trial of trabectedin versus doxorubicin-based chemotherapy as first-line therapy in translocation-related sarcomas. Eur J cancer 2014:50:1137-1147.
14. Blay JY, Italiano A, Ray-Coquard I et al: Long-term outcome and effect of maitenance therapy in patients with advanced sarcoma treated with trabectedin: An analysis if of 181 patients of the French ATU compassionate use program. MBC Cancer 2013:13:64.
15. Maki RG,Wathen JK,Patel SR, et al. Randomized phase II study of gemcitabine and docetaxel compared with gemcitabine alone in patients with metastatic soft tissue sarcomas: results of sarcoma alliance for research through collaboration study 002. J Clin Oncol 2007;25:2755-2763.
16. Hensley ML. Update of gemcitabine and docetaxel combination therapy for primary and metastatic sarcomas. Curr Opin Oncol. 2010 Jul;22(4):356-361.
17. Penel N, Bui BN, Bay JO et al. Phase II trial of weekly paclitaxel for unresectable angiosarcoma: the ANGIOTAX Study. J Clin Oncol 2008. 26:5269-5274.
18. Schlemmer M, Reichardt P, Verweij J et al. Paclitaxel in patients with advanced angiosarcomas of soft tissue: a retrospective study od the EORTC soft tissue and bone sarcoma group. Eur J Cancer. 2008. 44(16):2433-2436.
19. Italiano A, Cioffi A, Penel N et al. Comparsion of doxorubicin and weekly paclitaxel efficacy in metastatic angiosarcomas. Cancer 2012, 118:3330-3336.
20. Garcia-DEl-Muro X, Lopez-Pousa A, Maurel J et al. Randomized phase II study of gemcitabine and docetaxel compared with gemcitabin alone in patients with metastatic soft tissue sarcoma: a Spanisch Group for Research on Sarcomas study. J Clin Oncol 2011, 29:2528-2533.
21. Garcia-DEl-Muro X, Lopez-Pousa A, Maurel J et al. Randomized phase II study comparing gemcitabin plus dacarbazine versus dacarbazine alone in patients with previously treated soft tissue sarcoma. A Spanisch Group for research on Sarcoma study. J Clin Oncol 2011:29:2528-2533.
22. Bonvalot S, Desai A, Coppola S et al. The treatment of desmoid tumors: a stepwise clinical approach. Annals of Oncology 2012, 23 (Suppl 10), x158-x166.
23. Azzarelli A, Gronchi A, Bertulli R et al.: Low dose chemotherapy with methotrexate and vinblastine for patients with advanced aggressive fibromatosis. Cancer 2001, 92(5):1259-1264.
24. van der Graaf,W. T., Blay, J. Y., Chawla,et al. Pazopanib for metastatic soft-tissue sarcoma (PALETTE): a randomised, double-blind, placebo-controlled phase 3 trial. 2012, Lancet 379, 1879-1886.
25. Skapek SX, Ferguson WS, Granowetter L, et al. Vinblastine and methotrexate for desmoid fibromatosis in children: Results of a POG Phase II Trial. J Clin Oncol 2007:25:501-506.
26. Wilky BA, Meyer CF, Trent JC. Pazopanib in sarcoma: expanding the PALETTE. Curr Opin Oncol 2013, 25(4):373-378.
27. Rutkowski P,Van Glabbeke M, Rankin CJ. Imatinib Mesylate in Advanced Dermatofibrosarcoma Protuberans: Pooled Analysis of Two Phase II Clinical Trials. J Clin Oncol 2010 Mar 1.
28. Wray CJ, Benjamin RS, Hunt KK, et al. Isolated limb perfusion for unresectable extremity sarcoma: Results of 2 single-instution phase 2 trials. Cancer 2011:117:3235-3241.
29. Deroose JP, Eggermont AM, van Geel AN et al. Long-term results of tumor necrosis factor alfa and melphalan-based isolated limb perfusion in loccaly advanced extrermity soft tissue sarcomas, J Clin Oncol 2011,oct 20, 29(30):4036-4044.
30. Blay JY, Sleifer S, Schoffski P, et al. International expert opinion on patient-tailored management of soft tissue sarcomas. Eur J Cancer 2014, 50:679-689.
31. Demetri GD et al: A randomized phase III study of trabectedin (T) or dacarbazine (D) for the treatment of patients (pts) with advanced liposarcoma (LPS) or leiomysarcoma (LMS) J Clin Oncol 33,2015 (suppl, abstr 10503).
32. Seddon B, Whelan J, Strauss SJ. Ge DDis: A prospective randomised controlled phase III trial of gemcitabine and docetaxel compared with doxorubicin as first-line treatment in previously untreated advanced unresectable or metastatic soft tissue sarcomas (EudraCT 2009-014907-29). J Clin Oncol 33, 2015 (suppl: abstr. 10500).

9.2 Gastrointestinální stromální tumor (GIST)

Gastrointestinální stromální tumory (GIST) představují vzácné mezenchymální nádory GIT. Morfologické vyšetření nádorové tkáně se současným imunohistochemickým stanovením exprese receptoru CD117 je základem diagnostiky GIST, neboť téměř 95 % GIST tento receptor exprimuje. V případě diagnostických rozpaků je možné pomocí molekulárně-genetického vyšetření stanovit přítomnost mutací v genech pro tyrozinkinázové receptory KIT a PDGFRA, které jsou přítomny až u 90 % GIST .

V České republice jsou pro léčbu inoperabilního nebo metastatického onemocnění schváleny tři látky: imatinib (Glivec), sunitinib (Sutent) a regorafenib (Stivarga).

Léčba je soustředěna do vybraných center: Praha – FN Motol, Brno – Masarykův onkologický ústav, FN Olomouc, FN Hradec Králové.

Rozdělení do stadií

GIST žaludku

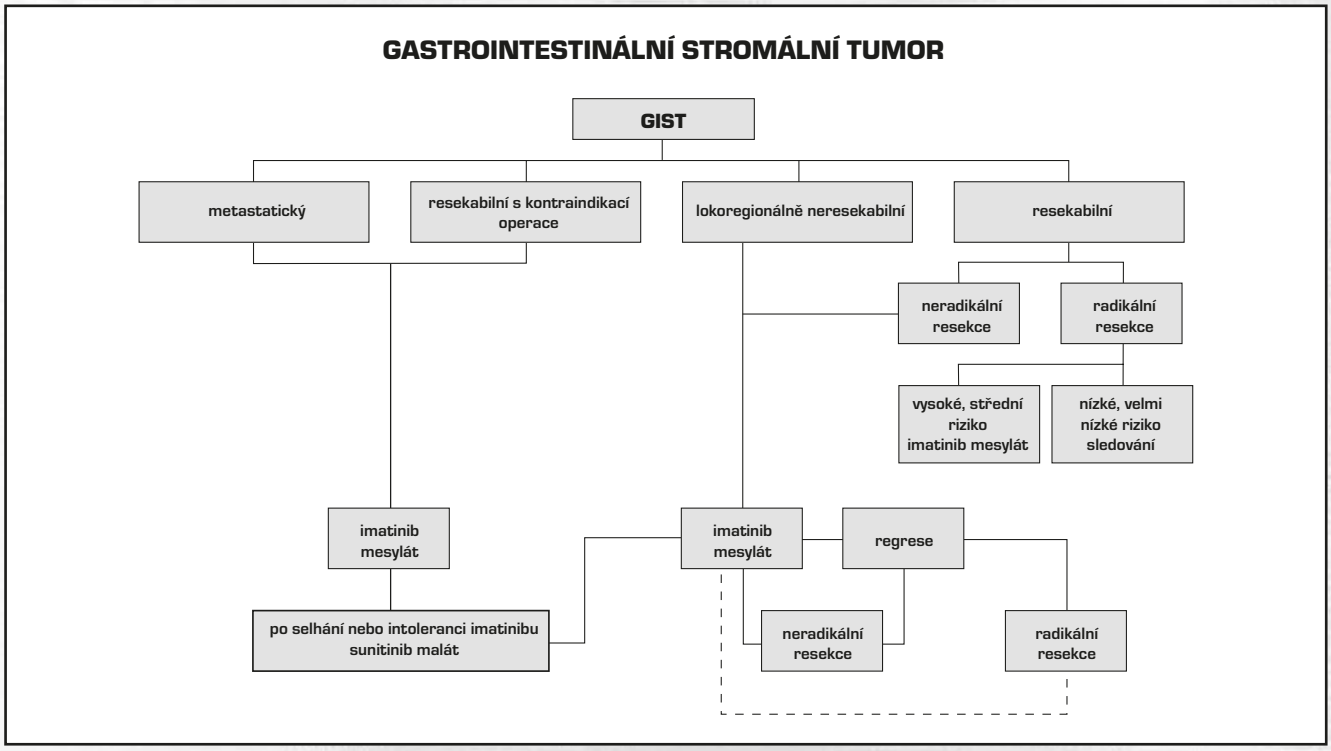
				Mitotický index
Stadium IA	T1, T2	N0	M0	nízký
Stadium IB	T3	N0	M0	nízký
Stadium II	T1, T2	N0	M0	vysoký
	T4	N0	M0	nízký
Stadium IIIA	T3	N0	M0	vysoký
Stadium IIIB	T4	N0	M0	vysoký
Stadium IV	jakékoliv T	N1	M0	jakýkoliv
	jakékoliv T	jakékoliv N	M1	jakýkoliv

GIST tenkého střeva

				Mitotický index
Stadium IA	T1, T2	N0	M0	nízký
Stadium II	T3	N0	M0	nízký
Stadium IIIA	T1	N0	M0	vysoký
	T4	N0	M0	nízký
Stadium IIIB	T2, T3, T4	N0	M0	vysoký
Stadium IV	jakékoliv T	N1	M0	jakýkoliv
	jakékoliv T	jakékoliv N	M1	jakýkoliv

Poznámka:

Kritéria stagingu pro GIST žaludku lze použít u primárních solitárních GISTů omenta. Kritéria stagingu pro GIST tenkého střeva lze použít u GISTů méně běžných lokalizací, jako je jícen, kolon, rektum a mezenterium.



I. Imatinib je indikován:

– k léčbě pacientů s nově diagnostikovaným lokálně pokročilým, inoperabilním a/nebo metastatickým maligním stromálním nádorem zažívacího traktu s pozitivním Kit (CD 117),
– po nekompletní resekci GIST u pacientů bez předchozí terapie imatinibem,
– po nekompletní resekci GIST po předchozí neoadjuvantní léčbě imatinibem,
– u pacientů s lokalizovaným GIST, kde je pro komorbidity vysoké riziko pooperační morbidity a mortality,
– u pacientů po kompletní resekci GIST po předchozí efektivní neoadjuvantní terapii imatinibem,
– k adjuvantní léčbě dospělých pacientů s významným rizikem recidivy po resekci Kit pozitivního GIST.

Pacienti s nízkým a velmi nizkým rizikem by neměli léčbu podstoupit (tabulka str. 70)

II. Sunitinib je indikován:

– k léčbě pacientů s GIST po selhání léčby imatinibem pro neúčinnost,
– k léčbě pacientů s GIST po selhání léčby imatinibem pro intoleranci.

III. Regorafenib* je indikován:

– k léčbě pacientů s GIST po selhání léčby imatinibem a sunitinibem pro neúčinnost nebo intoleranci

Doporučená léčebná schémata

	dávka (mg/den)	způsob podání	den	opakování cyklu
imatinib	400	p.o.	kontinuálně do progrese onemocnění	
imatinib	800	p.o.	kontinuálně do progrese onemocnění	
sunitinib	50	p.o.	1.–28.	à 6 týdnů
regorafenib*	160	p.o.	1.–21.	à 4 týdny

O úhradě regorafenibu z prostředků veřejného zdravotního pojištění nebylo k 1. 3. 2016 rozhodnuto.

9.3 Adjuvantní léčba GIST

Výběr pacientů k adjuvantní léčbě by se měl řídit reálným rizikem recidivy u konkrétního pacienta. Riziko recidivy GIST závisí na lokalizaci a velikosti tumoru, přítomnosti mutací a mitotickém indexu. Podle dat z retrospektivních studií bylo navrženo schéma umožňující definovat míru rizika vzniku recidivy GIST po chirurgické resekci, vytvořené Markem Miettinenem, MD, Ph.D., a Jerzym Lasotou, MD, Ph.D., z AFIP (Armed Force Institute of Pathology).

Aktuální podmínky úhrady adjuvantní léčby GIST stanovené SÚKL

Imatinib je indikován k adjuvantní léčbě dospělých pacientů s vysokým rizikem recidivy dle AFIP po R0 či R1 resekci KIT (CD117) pozitivního GIST nádoru, kteří vykazuji ECOG performance status 0-2. Terapie je indikována nejdéle po dobu 36 měsíců.

RIZIKO NA ZÁKLADĚ VELIKOSTI NÁDORU, POČTU MITÓZ A LOKALIZACE NÁDORU					
VELIKOST A POČET MITÓZ		**LOKALIZACE NÁDORU**			
		ŽALUDEK (1055 pac.)	**JEJUNUM/ ILEUM** (629 pac.)	**DUODENUM** (144 pac.)	**REKTUM** (111 pac.)
<5 na 50 HPF	≤2 cm	ŽÁDNÉ	ŽÁDNÉ	ŽÁDNÉ	ŽÁDNÉ
	>2 ≤ 5 cm	VELMI NÍZKÉ	NÍZKÉ	NÍZKÉ	NÍZKÉ
	>5 ≤ 10 cm	NÍZKÉ	STŘEDNÍ	**VELMI VYSOKÉ**	**VELMI VYSOKÉ**
	>10 cm	STŘEDNÍ	**VELMI VYSOKÉ**		
>5 na 50 HPF	≤ 2 cm	ŽÁDNÉ	**VELMI VYSOKÉ**	**NEZNÁMÉ**	**VELMI VYSOKÉ**
	>2 ≤ 5 cm	**STŘEDNÍ**	**VELMI VYSOKÉ**	**VELMI VYSOKÉ**	**VELMI VYSOKÉ**
	>5 ≤ 10 cm	VELMI VYSOKÉ	**VELMI VYSOKÉ**	**VELMI VYSOKÉ**	**VELMI VYSOKÉ**
	>10 cm	VELMI VYSOKÉ	**VELMI VYSOKÉ**		

Ref.: Miettinen M, Lakota J. Semin. Dian Pathol 2006, 23 (2): 70-83

Literatura:

1. *Blanke CD, Demetri GD, von Mehren M et al. Long-term results from a randomized phase II trial of standard- versus higher-dose imatinib mesylate forpatients with unresectable or metastatic gastrointestinal stromal tumors expressing KIT. J Clin Oncol 2008; 26: 620–625.*
2. *Blanke CD, Rankin C, Demetri GD et al. Phase III randomized, intergroup trial assessing imatinib mesylate at two dose levels in patients with unresectable or metastatic gastrointestinal stromal tumors expressing the kit receptor tyrosine kinase: S0033. J Clin Oncol 2008; 26: 626–632.*
3. *Verweij J, Casali PG, Zalcberg J et al. Progression-free survival in gastrointestinal stromal tumors with high-dose imatininb: randomized trial. Lancet 2004; 364: 1127–1134.*
4. *Zalcberg JR, Verveij J, Casali PG et al. Outcome of patients with advanced gastrointestinal stromal tumours crossing over to a daily imatinib dose of 800 mg after progression on 400 mg. Eur J Cancer 2005; 41: 1751–1757.*
5. *Gastrointestinal Stromal Tumor Meta-Analysis Group (MetaGIST). Comparison of two doses of imatinib for the treatment of unresectable or metastatic gastrointestinal stromal tumors: a meta-analysis of 1640 patients. J Clin Oncol 2010; 28: 1247–1253.*
6. *Le Cesne A, Ray-Coquard I, Bui BN et al. Discontinuation of imatinib in patients with advanced gastrointestinal stromal tumors after 3 years of treatment: an openlabel multicentre randomised phase 3 trial. Lancet Oncol 2010; 11: 942–949.*
7. *Demetri GD, Wang Y, Wehrle E et al. Imatinib plasma levels are correlated with clinical benefit in patients with unresectable/metastatic gastrointestinal stromal tumors. J Clin Oncol 2009; 27: 3141–3147.*
8. *Raut CP, Posner M, Desai J et al. Surgical management of advanced gastrointestinal stromal tumors after treatment with targeted systemic therapy using kinase inhibitors. J Clin Oncol 2006; 24: 2325–2331.*
9. *Wang D, Zhang Q, Blanke CD et al. Phase II trial of neoadjuvant/adjuvant imatinib mesylate for advanced primary and metastatic/recurrent operable gastrointestinal stromal tumors: long-term follow-up results of Radiation Therapy Oncology Group 0132. Ann Surg Oncol 2012; 19: 1074–1080.*
10. *Demetri GD, van Oosterom AT, Garrett CR et al. Efficacy and safety of sunitinib in patients with advanced gastrointestinal stromal tumor after failure of imatinib: a randomised controlled trial. Lancet 2006; 368: 1329–1338.*
11. *George S, Blay JY, Casali PG et al. Clinical evaluation of continuous daily dosing of sunitinib malate in patients with advanced gastrointestinal stromal tumor after imatinib failure. Eur J Cancer 2009; 45: 1959–1968.*
12. *Demetri GD, Reichardt P, Kang YK et al. on behalf of all GRID study investigators. Efficacy and safety of regorafenib for advanced gastrointestinal stromal tumours after failure of imatinib and sunitinib (GRID): an international, multicentre, randomised, placebo-controlled, phase 3 trial. Lancet 2013; 381: 295–302.*
13. *Kang YK, Ryu MH, Yoo C et al. Resumption of imatinib to control metastatic or unresectable gastrointestinal stromal tumours after failure of imatinib and sunitinib (RIGHT): a randomised, placebo-controlled, phase 3 trial. Lancet Oncol 2013; 14.*

10. ZHOUBNÝ NOVOTVAR KOSTI (C40-41)

Léčba primárních kostních nádorů je vedena vždy na základě rozhodnutí multioborového týmu (ortoped, hrudní chirurg, příp. cévní, plastický chirurg, radiodiagnostik, intervenční radiolog, klinický/dětský onkolog, radiační onkolog, patolog, psycholog) s dostatečnými zkušenostmi s léčbou těchto nádorů. Protokoly pro léčbu konvenčního osteosarkomu a Ewingova sarkomu nelze na tomto místě zjednodušit, nutno vycházet z originálních textů protokolů klinických studií (zmíněny pouze základní režimy).

10.1 Konvenční osteosarkom

– neoadjuvantní chemoterapie(1) – HD methotrexát, cisplatina, doxorubicin (MAP, „EURAMOS1"), při riziku podání MTX (věk, interkurence) pouze dvojkombinace AP,
– adjuvantní chemoterapie(1) – MAP ± mifamurtid*,
– pacienti vyššího věku mohou profitovat z primárně chirurgického výkonu s následnou adjuvantní chemoterapií (AP(1)).

2. linie – individuální přístup dle předléčení, PS (ifosfamid/etoposid[3], cyklofosfamid/etoposid, cyklofosfamid/topotekan[15], gemcitabin[8], gemcitabin/docetaxel[9], sorafenib[10], HD ifosfamid[11], ifosfamid/karboplatina/± etoposid[1], bisfosfonáty, aplikace radionuklidů.

EURAMOS, MAP:

	dávka (mg/m²)	způsob podání	den podání	opakování cyklu
doxorubicin	37,5 (=75 mg/m²/sérii)		1., 2.	
cisplatina	60 (=120 mg/m²/sérii + G-CSF		1., 2.	
methotrexát	12 g (max. doporučená celková dávka 20 gramů/1 podání)		21., 28.	rescue leucovorinem dle protokolu

10.2 High grade pleimorfní kostní sarkomy (extrémně vzácné)

– neoadjuvantní chemoterapie (2B) – pouze v indikovaných případech na základě rozhodnutí multioborového týmu se záměrem provedení končetinu šetřícího výkonu – doxorubicin, cisplatina,
– adjuvantní chemoterapie možná (2B) – doxorubicin, cisplatina,
– paliativní chemoterapie – režimy pro osteogenní sarkom.

10.3 Chondrosarkom

– adjuvantní chemoterapii lze zvážit (3) u dediferencovaného typu chondrosarkomu (doxorubicin, cisplatina[1,2]), v případě mesenchymálního typu chondrosarkomu chemoterapeutické režimy jako u Ewingova sarkomu (2A)[1,2,13], v ostatních případech není indikována,
– paliativní chemoterapie při klinickém stadiu IV je možná (3).

10.4 Nádory skupiny Ewingova sarkomu

– indukční chemoterapie (1) – vinkristin, ifosfamid s mesnou, (cyklofosfamid), doxorubicin, etoposid („EWING 2008"[14], EWING 2012"),
– konzolidační chemoterapie (1) – složení dle histopatologické odezvy na předchozí chemoterapii a dalších faktorů dle protokolu (vinkristin, aktinomycin D, ifosfamid s mesnou, cyklofosfamid, busulfan/melfalan s auto PBSC pouze v indikovaných případech).

2. linie – individuální přístup (topotecan/cyklofosfamid[16], irinotecan/temozolomid[17, 18], ifosfamid/etoposid[1], ifosfamid/karboplatina/etoposid[1], ifosfamid/platina[19], HD ifosfamid[1, 20], docetaxel/gemcitabin[8], bisfosfonáty).

EWING 2008:

režim	dávka (mg/m²)	způsob podání	den podání	opakování cyklu
režim VIDE				
vinkristin	1,5 (max. dávka 2 mg/podání)		1.	
ifosfamid	3 g/m² + mesna		1.–3.	
doxorubicin	20		1.–3.	
etoposid	150		1.–3.	+ G-CSF à 21 dnů
režim VAI				
vinkristin	1,5 (max. dávka 2 mg/podání)		1.	
aktinomycin	0,75		1.–2.	
ifosfamid	3 g/m² + mesna		1.–2.	à 21 dnů
režim VAC				
vinkristin	1,5 (max. dávka 2 mg/podání)		1.	
aktinomycin	0,75		1.–2.	
cyklofosfamid	1500 + mesna		1.	à 21 dnů

10.5 Vybrané informace k preparátu mifamurtide* (liposomální muramyl tripeptid):

Tomuto přípravku byl přiznán statut „orphan drug". MEPACT je indikován u pacientů ve věku od 2 do 30 let pro léčbu resekovatelného osteosarkomu vysokého stupně bez metastáz po makroskopicky kompletní chirurgické resekci v kombinaci s pooperační chemoterapií.

Doporučená dávka mifamurtidu pro všechny pacienty je 2 mg/m² tělesného povrchu. Tato dávka by měla být podávána jako adjuvantní léčba následující po resekci: dvakrát týdně s pauzou nejméně 3 dny po dobu 12 týdnů a dále jedenkrát týdně po dalších 24 týdnů, takže celkové podané množství je 48 infuzí za 36 týdnů.

Literatura:

1. *NCCN Clinical Practise Guidlines in Oncology, Bone Cancer, V. 2/2016, www.nccn.org.*
2. *Bone sarcomas: ESMO Clinical Practise Guidlines for diagnosis, treatment and follow up, Ann Oncol, Sept 2014, /Suplement 3/, vii 113-123.*
3. *www.euramos.org.*
4. *Smeland S, Whelan JS, Bielack SS. Event-free survival and overal survival in 2253 patients with osteosarcoma registered to EURAMOS-1 , J Clin Oncol 33,2015 (suppl. abstr. 10512).*
5. *Bielack SS, Smeland S, Whelan JS, et al.: MAP plus maitenance pegylated interferon a-2b (MAP-IFN) versus MAP alone in patients with resectable high-grade osteosarcoma and good response to preoperative MAP: First results of the EURAMOS. J Clin Oncol 2015,33:2279-2287).*
6. *Ferrari S, Ruggieri P, Cefalo G et al. Neoadjuvant chemotherapy With Methotrexate, Cisplatin, ad Doxorubicin With or Without Ifosfamide in Nonmetastatic Osteosarcoma of the Extremity: An Italian Sarcoma Group Trial ISG/OS-1. J Clin Oncol. 2012, Jun 10, 30(17):2112-2118.*
7. *Meyers PA, Schwarz CL, Krailc MD et al. Osteosarcoma: the addition of muramyl tripeptid to chemotherapy improves overall survival - a report from the Childrens Oncology Group. J Clin Oncol 2008:26:633-638.*
8. *Navid F, Willert JR, McCarville MB et al. Combination of gemcitabin and docetaxel in the treatment of children and young adults with refractory bone sarcoma. Cancer.2008, 113:419-425.*
9. *Palmerini E, Jones RL, Marchessi E et al: Gemcitabin and docetaxel in relapsed and unresectable high-grade osteosarcoma after failure of standard multimodal therapy. J Clin Oncol, 2014, 32(15), 10541.*
10. *Grignari G, Palmerini E, Dileo P et al. A phase II trial of sorafenib in relapsed and unresectable high-grade osteosarcoma after failure of standard multimodal therapy: an Italian Sarcoma Group study. Ann Oncol. 2012,Feb, 23(2):508-516.*
11. *Palmerini E, Picci P, Marchesi E et al. High dose ifosfamide in metastatic high-grade osteosarcoma after failure of standard multimodal chemotherapy. J Clin Oncol 33, 2015 (suppl. abstr. 10527).*
12. *Gill J et al. New targets and approaches in osteosarcoma. Pharmacology & Therapeutics 2013 Jan;137(1):89-99.*
13. *Dantonello TM, Int-Veen C, Leuschner I et al. Mesenchymal chondrosarcoma of soft tissues and bone in children, adolescents, and young adults: experience of the CWS and COSS study groups. Cancer 2008, 112(11), 2424-2431.*
14. *EWING 2008 treatment manual, http://clinicaltrials.gov/show/NCT00987636.*

15. *Engelhardt M, Zeiser R, Ihorst G, Finke J, Miller CI. High-dose chemotherapy and autologous peripheral blood stem cell transplantation in adult patiens with high-risk or advanced Ewing and soft tissue sarcoma. J Cancer Res Clin Oncol. 2007,133(1):1-11.*
16. *Hunold A, Weddeling N, Paulussen M, et al.Topotecan and cyclofosfamid in patients with refractory or relapsed Ewing tumors. Pediatr Blood Cancer. 2006. 47:795-800.*
17. *Casey DA, Wexler LH, Merchant MS, et al. Irinotecan and temozolomid for Ewing sarcoma. The Memorial Sloan-Kettering experience. Pediatr Blood Cancer. 2009. 53:1029-1034.*
18. *Wagner LM, MCAlliser N, Goldsby RE, et al. Temozolomid and intravenous irinotecan for treatment of advanced Ewing sarcoma. Pediatr Blood Cancer. 2007. 48:132-139.*
19. *Van Maldegem AM, Bensin C, Rutkowski P et al. Etoposid and carbo-or cisplatin combination therapy in refractory or relapsed Ewing sarcoma, a large retrospective study. Pediatr Blood Cancer. 2015. 62(1): 40-44.*
20. *Magnan H, Goodbody CM, Riedel E et al. Ifosfamide dose-intensification for patients with metastatic Ewing sarcoma. Pediatr Blood Cancer. 2015. 62(4):594-597.*

11. ZHOUBNÉ NOVOTVARY KŮŽE (C43-44)

11.1 Zhoubný melanom kůže (C43)

11.1.1 Adjuvantní léčba

V adjuvantní léčbě maligního melanomu se stále používá interferon alfa. Je nutné připustit hraniční benefit této léčby, patrný až na základě četných metaanalýz nezanedbatelnou toxicitu. Vzhledem k omezené účinnosti adjuvantní léčby interferonem alfa je dnes proto nejvhodnějším postupem u nemocných po radikální operaci zařazení do klinické studie s novými léky.

Ve stádiu IIB-III lze podávat interferon alfa ve středních dávkách (2B). Prodloužení celkového přežití při použití středních dávek interferonu alfa lze očekávat u pacientů stádia IIB s ulcerací primárního nádoru, u stádia III s ulcerací primárního nádoru a mikroskopickým postižením spádových uzlin (subanalýza studie EORTC 18952).

	dávka	opakování cyklu	
interferon alfa	9 (10) MIU s.c.	5× týdně	po dobu 4 týdnů
následně	9 (10) MIU s.c.	3× týdně	po dobu 48 týdnů

Ve stádiu III je možno pro vysoce rizikovou skupinu pacientů využít vysokodávkovaný interferon alfa-2b (2B).

	dávka	opakování cyklu	
interferon alfa-2b	20 MIU/m^2 i.v.	5× týdně	po dobu 4 týdnů
následně	10 MIU/m^2 s.c.	3× týdně	11 měsíců

11.1.2 Neoadjuvantní léčba

Neoadjuvantní chemo či imunoterapie u melanomu není indikována.

11.1.3 Paliativní léčba

Standardem léčby pokročilého maligního melanomu je cílená léčba (vemurafenib, dabrafenib, trametinib a cobimetinib u nemocných s mutací genu BRAF V600) a moderní imunoterapie (ipilimumab, nivolumab, pembrolizumab). Na rozdíl od cytotoxické chemoterapie bylo v randomizovaných klinických studiích u těchto léků prokázáno prodloužení celkového přežití. Kombinace BRAF inhibitorů a MEK inhibitorů (dabrafenib + trametinib, vemurafenib + cobimetinib) je účinnější než monoterapie s BRAF inhibitory. Účinnost moderní imunoterapie je nezávislá na stavu mutace onkogenu BRAF. Protilátky proti PD-1 receptoru (nivolumab, pembrolizumab) prokázaly vyšší efektivitu a nižší toxicitu ve srovnání s ipilimumabem.

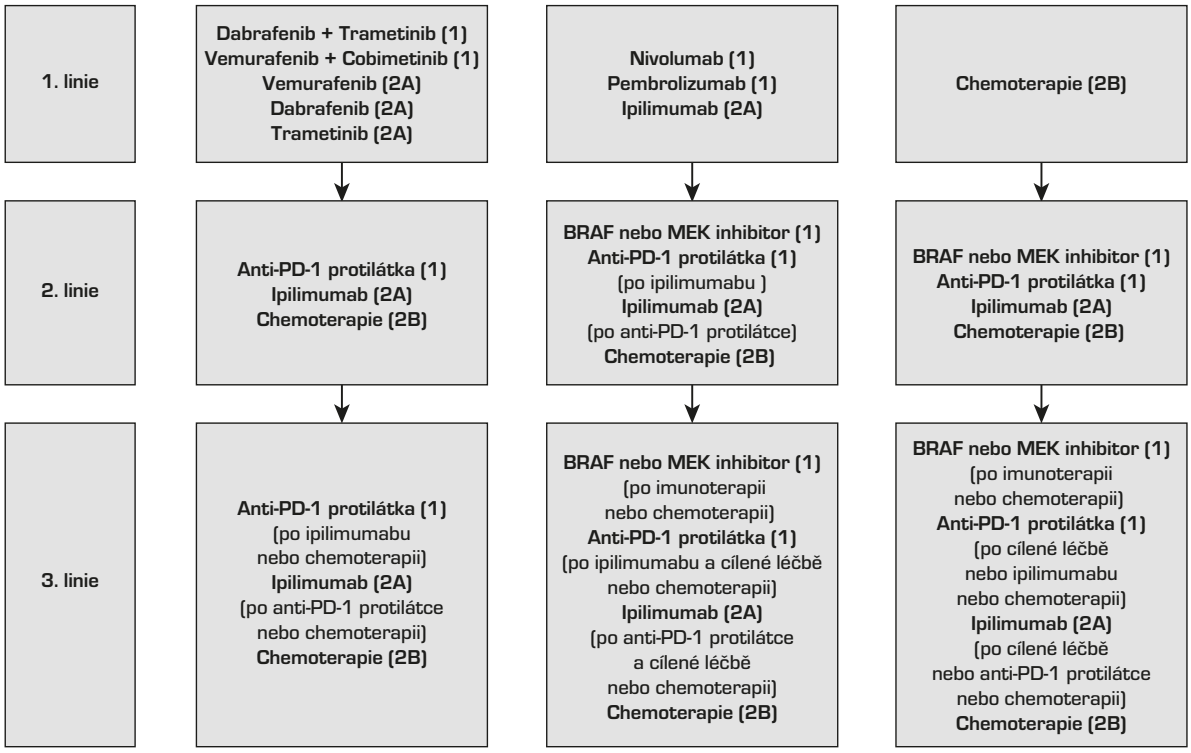
Extrakutánní melanomy patří mezi vzácné diagnózy. Nicméně dostupná data ukazují srovnatelnou účinnost moderní imunoterapie s checkpoint inhibitory i u těchto nádorů a tyto léky by měly být u nemocných s metastatickými extrakutánními melanomy zvažovány podobně jako v případě metastatického kožního melanomu.

U pacientů, kteří nejsou vhodní k cílené léčbě a moderní imunoterapii (medicínské důvody, indikační omezení úhrady) je nadále indikována paliativní chemoterapie. Na rozdíl od předchozích preparátů jsou všechny režimy cytotoxické chemoterapie účinné jen omezeně a nebyl zde prokázán benefit v prodloužení celkového přežití.

ČOS: Stupně evidence a doporučení

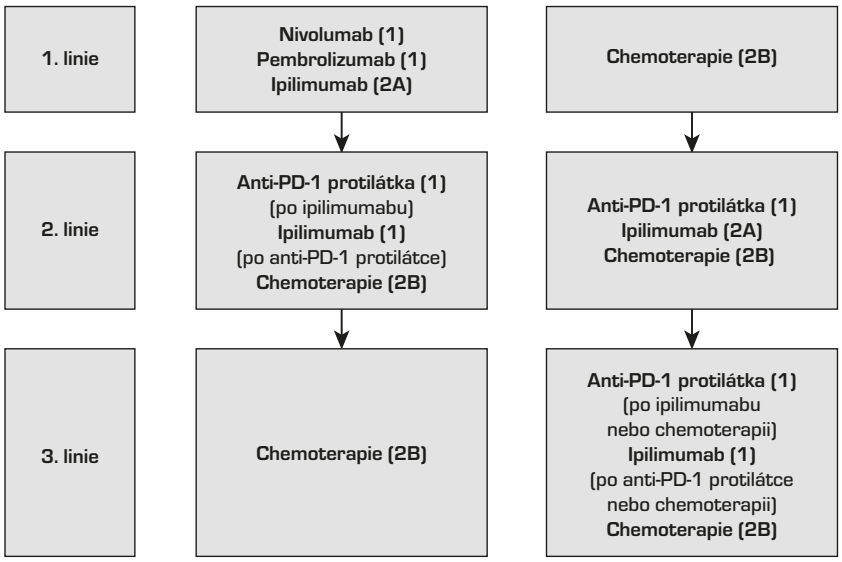
Stupeň 1	Založeno na vysokém stupni důkazů, jednotné doporučení ČOS, že léčba je vhodná.
Stupeň 2A	Založeno na nižším stupni důkazů, jednotné doporučení ČOS, že léčba je vhodná.
Stupeň 2B	Založeno na nižším stupni důkazů, doporučení ČOS, že léčba je vhodná.
Stupeň 3	Založeno na jakémkoliv stupni důkazů, v rámci ČOS není shoda o vhodnosti léčby.

Léčebný algoritmus u pokročilého maligního melanomu s mutací genu BRAF V600 (inoperabilní stádium III a IV)



Preference cílené léčby u agresivního, rychle progredujícího, symptomatického onemocnění s elevací LDH (trametinib v monoterapii použít pouze v případech, kdy nelze indikovat BRAF inhibitor). Kombinace BRAF a MEK inhibitoru je účinnější než monoterapie BRAF inhibitorem (studie COMBI-d, COMBI-v, coBRIM – 1. linie léčby).
Anti-PD-1 protilátky (nivolumab, pembrolizumab) prokázaly vyšší účinnost a nižší toxicitu ve srovnání s ipilimumabem.
Chemoterapie je indikována jen v případech, kdy není vhodná cílená léčba nebo moderní imunoterapie s checkpoint inhibitory (medicínské důvody, indikační omezení úhrady dle SÚKL).
Nutno dodržovat aktuální indikační omezení úhrady dle SÚKL.

Léčebný algoritmus u pokročilého maligního melanomu bez mutace genu BRAF V600 (inoperabilní stádium III a IV)



Anti-PD-1 protilátky (nivolumab, pembrolizumab) prokázaly vyšší účinnost a nižší toxicitu ve srovnání s ipilimumabem.
Chemoterapie je indikována jen v případech, kdy není vhodná moderní imunoterapie s checkpoint inhibitory (medicínské důvody, indikační omezení úhrady dle SÚKL).
Nutno dodržovat aktuální indikační omezení úhrady dle SÚKL.

Příklady léčebných paliativních schémat

	dávka mg/m²	den aplikace	opakování cyklu
***ipilimumab**			
ipilimumab	3 mg/kg i.v. inf.	1.	à 3 týdny, 4×
****nivolumab**			
nivolumab	3 mg/kg i.v. inf.	1.	à 2 týdny do progrese
****pembrolizumab**			
pembrolizumab	2 mg/kg i.v. inf.	1.	à 3 týdny do progrese
***vemurafenib**			
vemurafenib	960 mg p.o.	2× denně	denně do progrese
***dabrafenib**			
dabrafenib	150 mg p.o.	2× denně	denně do progrese
****trametinib**			
trametinib	2 mg p.o.	1× denně	denně do progrese
****dabrafenib + trametinib**			
dabrafenib	150 mg p.o.	2× denně	denně do progrese
trametinib	2 mg p.o.	1× denně	denně do progrese
****vemurafenib + cobimetinib**			
vemurafenib	960 mg p.o.	2× denně	denně do progrese
cobimetinib	60 mg p. o.	1× denně den 1.–21.	à 4 týdny, do progrese
Vysokodávkovaný dakarbazin (HD DTIC)			
DTIC	1000	1.	à 3 týdny
CVD			
DDP	20	1.–4.	
VBL	1,5	1.–4.	
DTIC	800	1.	à 3 týdny
BOLD			
BLM	15 mg/den	1., 4.	
VCR	1,5 mg/den	1., 5.	
CCNU	80	1.	
DTIC	200	1.–5.	à 4 týdny
fotemustin			
fotemustin	100	1., 8., 15.	4–5 týdnů interval bez terapie s následnou udržovací fází den 1., 22.

***Omezení úhrady ze zdravotního pojištění dle SÚKL k 1. 3. 2016: viz vybrané informace k novým léčivům.**

****O úhradě přípravku ze zdravotního pojištění nebylo k 1. 3. 2016 rozhodnuto.**

Vybrané informace k novým léčivům

11.1.3.1 Vybrané informace k ipilimumabu

Indikace

Ipilimumab je indikován k léčbě pokročilého (neresekovatelného nebo metastazujícího) melanomu u dospělých.

Dávkování

Doporučený indukční režim: 3 mg/kg t.hm., i.v. infuzí po dobu 90 minut, každé 3 týdny, celkem 4 dávky. Pacienti by měli dostat celý indukční režim (4 dávky) dle tolerance, bez ohledu na vzhled nových lézí nebo růst existujících lézí. Hodnocení odpovědi nádoru by se mělo provést pouze po dokončení indukční terapie. Podrobné pokyny pro přerušení léčby nebo vynechání dávek jsou uvedeny v SPC.

Omezení úhrady ze zdravotního pojištění dle SÚKL k 1. 3. 2016

Základní úhrada

Ipilimumab je v monoterapii hrazen u dospělých pacientů k léčbě pokročilého melanomu (neresekovatelného – stádia III nebo metastatického – stádia IV) u pacientů, kteří doposud nebyli léčeni chemoterapií pro inoperabilní pokročilé či metastatické onemocnění, za kumulativního splnění následujících podmínek: a) pacient má výkonnostní stav 0–1 dle ECOG; b) pacientova předpokládaná doba života je delší než 4 měsíce; c) pacient nevykazuje přítomnost aktivních mozkových metastáz, primárního okulárního melanomu nebo primárního melanomu CNS; d) pacient není dlouhodobě léčen kortikosteroidy nebo dalšími imunosupresivy; e) pacient má přijatelnou funkci ledvin a jater (hladina kreatininu je menší nebo rovna 2× ULN, hladina bilirubinu je menší nebo rovna 2× ULN, hladina AST je menší nebo rovna 2× ULN), a současně uspokojivé hodnoty krevního obrazu (hematokrit je větší nebo rovna 30%, hladina hemoglobinu je větší nebo rovna 100 g/l, počet leukocytů je větší nebo rovna 2 500/mm^3, počet neutrofilů je větší nebo rovna 1 500/mm^3, počet trombocytů je větší nebo rovna 100 000/mm^3); f) pacient nemá diagnostikované autoimunitní onemocnění. Z prostředků veřejného zdravotního pojištění je hrazeno podání maximálně čtyř samostatných dávek ipilimumabu 3 mg/kg hmotnosti pacienta, opakovaný (reindukční) režim není ze zdravotního pojištění hrazen.

Druhá úhrada

Ipilimumab je v monoterapii hrazen k léčbě pokročilého melanomu (neresekovatelného – stádia III nebo metastatického – stádia IV) u pacientů, kteří dostávali jedno nebo více léčiv ze skupiny chemoterapeutik či cytokinů předchozí volby (dakarbazin, interleukin – 2, fotemustin, karboplatina nebo temozolomid) za kumulativního splnění následujících podmínek: a) pacient má výkonnostní stav 0–1 dle ECOG; b) pacientova předpokládaná doba života je delší než 4 měsíce; c) pacient nevykazuje přítomnost aktivních mozkových metastáz, primárního okulárního melanomu nebo primárního melanomu CNS; d) pacient není dlouhodobě léčen kortikosteroidy nebo dalšími imunosupresivy; e) pacient má přijatelnou funkci ledvin a jater (hladina kreatininu je menší nebo rovna 2× ULN, hladina bilirubinu menší nebo rovna 2× ULN, hladina AST menší nebo rovna 2× ULN), a současně uspokojivé hodnoty krevního obrazu (hematokrit je větší nebo roven 30 %, hladina hemoglobinu větší nebo rovna 100 g/l, počet leukocytů větší nebo roven 2.500/mm^3, počet neutrofilů větší nebo roven 1 500/mm^3, počet trombocytů větší nebo roven 100 000/mm^3); f) pacient nemá diagnostikované autoimunitní onemocnění. Z prostředků veřejného zdravotního pojištění je hrazeno podání maximálně čtyř samostatných dávek ipilimumabu 3 mg/kg hmotnosti pacienta, opakovaný (reindukční) režim není ze zdravotního pojištění hrazen.

11.1.3.2 Vybrané informace k nivolumabu

Indikace

Nivolumab je indikován jako monoterapie k léčbě pokročilého (neresekovatelného nebo metastatického) melanomu u dospělých.

Dávkování

Doporučená dávka je 3 mg/kg podávaná intravenózně po dobu 60 minut každé dva týdny. Léčba by měla pokračovat, dokud je pozorován klinický přínos nebo dokud ji pacient snáší. Zvyšování nebo snižování dávky se nedoporučuje.
Pokyny pro trvalé ukončení léčby nebo přerušení dávek a řešení imunitně podmíněných nežádoucích účinků jsou uvedeny v SPC.

O úhradě přípravku ze zdravotního pojištění nebylo k 1. 3. 2016 rozhodnuto.

11.1.3.3 Vybrané informace k pembrolizumabu

Indikace

Pembrolizumab je v monoterapii indikován k léčbě pokročilého (neresekovatelného nebo metastázujícího) melanomu u dospělých.

Dávkování

Doporučená dávka je 2 mg/kg podávaná intravenózně po dobu 30 minut každé 3 týdny. Pacienty je nutno léčit do progrese nemoci nebo do vzniku nepřijatelné toxicity. Byly pozorovány atypické odpovědi (tj. počáteční přechodné zvětšení nádoru nebo vznik nových malých lézí během prvních několika měsíců, následované zmenšením nádoru). Klinicky stabilní pacienty s počátečními známkami progrese nemoci se doporučuje léčit dál, dokud se progrese nemoci nepotvrdí.
Pokyny k dočasnému vysazení nebo ukončení podávání přípravku a řešení imunitně podmíněných nežádoucích účinků jsou uvedeny v SPC.

O úhradě přípravku ze zdravotního pojištění nebylo k 1. 3. 2016 rozhodnuto.

11.1.3.4 Vybrané informace k vemurafenibu

Indikace

Vemurafenib je indikován v monoterapii k léčbě dospělých pacientů s neresekovatelným nebo metastazujícím melanomem s pozitivní mutací V600 genu BRAF.

Dávkování

Doporučená dávka vemurafenibu je 960 mg (4 tablety po 240 mg) dvakrát denně (odpovídá celkové denní dávce 1920 mg). První dávka se užívá ráno a druhá dávka přibližně o 12 hodin později večer. Každá dávka ráno/večer má být užita vždy stejným způsobem, tedy buď s jídlem, nebo bez jídla. V léčbě vemurafenibem se má pokračovat až do progrese onemocnění nebo do rozvoje nepřijatelné toxicity. Podrobné pokyny pro úpravu dávek nebo přerušení léčby jsou uvedeny v SPC.

Omezení úhrady ze zdravotního pojištění dle SÚKL k 1. 3. 2016

Vemurafenib je hrazen v monoterapii k léčbě dospělých pacientů s neresekovatelným nebo metastatickým melanomem s mutací V600 genu BRAF (potvrzenou validním testem), kteří nebyli v minulosti léčeni chemoterapií ani ipilimumabem pro inoperabilní pokročilé či metastatické onemocnění. Terapie je hrazena pouze za předpokladu kumulativního splnění následujících podmínek: a) pacient má výkonnostní stav 0 - 1 dle ECOG; b) pacient nevykazuje přítomnost symptomatických mozkových metastáz. Terapie je hrazena do progrese onemocnění.

11.1.3.5 Vybrané informace k dabrafenibu

Indikace

Dabrafenib je indikován v monoterapii nebo v kombinaci s trametinibem k léčbě dospělých pacientů s neresekovatelným nebo metastatickým melanomem s mutací V600 genu BRAF.

Dávkování

Doporučená dávka dabrafenibu je 150 mg (dvě 75mg tobolky) dvakrát denně (což odpovídá celkové denní dávce 300 mg). Dabrafenib je třeba užít nejméně 1 hodinu před jídlem nebo alespoň 2 hodiny po jídle a mezi jednotlivými dávkami je třeba ponechat interval přibližně 12 hodin. Pokud dojde k vynechání dávky, nemá se tato dávka užívat, pokud do další dávky zbývá méně než 6 hodin.
V léčbě se pokračuje dokud z ní má pacient prospěch nebo dokud se neobjeví nepřijatelná toxicita.
Podrobné pokyny pro úpravu dávek nebo přerušení léčby jsou uvedeny v SPC.

Omezení úhrady ze zdravotního pojištění dle SÚKL k 1. 3. 2016

Dabrafenib je hrazen v monoterapii k léčbě dospělých pacientů s neresekovatelným nebo metastatickým melanomem s mutací V600 genu BRAF (potvrzenou validním testem), kteří nebyli v minulosti léčeni chemoterapií ani ipilimumabem pro inoperabilní pokročilé či metastatické onemocnění. Terapie je hrazena pouze za předpokladu kumulativního splnění následujících podmínek: a) pacient má výkonnostní stav 0 - 1 dle ECOG; b) pacient nevykazuje přítomnost symptomatických mozkových metastáz. Terapie je hrazena do progrese onemocnění.

11.1.3.6. Vybrané informace k trametinibu

Indikace

Trametinib je indikován v monoterapii nebo v kombinaci s dabrafenibem k léčbě dospělých pacientů s neresekovatelným nebo metastatickým melanomem s mutací V600 genu BRAF.

Dávkování

Doporučená dávka trametinibu je 2 mg jednou denně. V léčbě trametinibem je doporučeno pokračovat, dokud z ní má pacient prospěch, nebo dokud se neobjeví nepřijatelná toxicita.

Pacienti by měli užívat trametinib alespoň jednu hodinu před jídlem nebo dvě hodiny po jídle, vzhledem k vlivu jídla na absorpci trametinibu.

O úhradě přípravku ze zdravotního pojištění nebylo k 1. 3. 2016 rozhodnuto.

11.1.3.7. Vybrané informace k cobimetinibu

Indikace

Cobimetinib je v kombinaci s vemurafenibem indikován k léčbě dospělých pacientů s neresekovatelným nebo metastazujícím melanomem s pozitivní mutací V600 genu BRAF.

Dávkování

Doporučená dávka cobimetinibu je 60 mg (3 tablety po 20 mg) jednou denně. Cobimetinib se užívá ve 28 denním cyklu. Jedna dávka se skládá ze tří 20 mg tablet (60 mg) a má se užívat jednou denně po dobu 21 po sobě jdoucích dní (dny 1 až 21 – doba léčby); následováno 7 denní přestávkou v léčbě (dny 22 až 28 – přestávka v léčbě). Následující léčebný cyklus má začít po uplynutí 7 denní přestávky v léčbě. V léčbě se má pokračovat až do doby, kdy pacientovi léčba již nepřináší žádný prospěch nebo do rozvoje nepřijatelné toxicity. Tablety se polykají celé a zapíjejí se vodou. Mohou být užívány s jídlem nebo bez jídla.

O úhradě přípravku ze zdravotního pojištění nebylo k 1. 3. 2016 rozhodnuto.

Literatura:

1. *Kirkwood JM, Strawderman MH, Ernstoff MS, et al. Interferon alfa-2b adjuvant therapy of high-risk resected cutaneous melanoma: the Eastern Cooperative Oncology Group Trial EST 1684. J Clin Oncol 1996;14:7-17.*
2. *Eggermont AM, Suciu S, Testori A, et al. Ulceration of primary melanoma and responsiveness to adjuvant interferon therapy: Analysis of the adjuvant trials EORTC 18952 and EORTC 18991 in 2,644 patients. J Clin Oncol 2009;27(Suppl 15):9007.*
3. *Serrone L, Zeuli M, Sega FM, Cognetti F. Dacarbazine-based chemotherapy for metastatic melanoma: thirty-year experience overview. J Exp Clin Cancer Res 2000;19:21-34.*
4. *Ives NJ, Stowe RL, Lorigan P, Wheatley K. Chemotherapy compared with biochemotherapy for the treatment of metastatic melanoma: a meta-analysis of 18 trials involving 2,621 patients. J Clin Oncol 2007; 25(34):5426-5434.*
5. *Atkins MB, Hsu J, Lee S, et al. Phase III trial comparing concurrent biochemotherapy with cisplatin, vinblastine, dacarbazine, interleukin-2, and interferon alfa-2b with cisplatin, vinblastine, and dacarbazine alone in patients with metastatic malignant melanoma (E3695): a trial coordinated by the eastern cooperative oncology group. J Clin Oncol 2008 Dec 10; 26(35):5746-5754.*
6. *Sosman JA, Kim KB, Schuchter L, et al. Survival in BRAF V600-mutant advanced melanoma treated with vemurafenib. N Engl J Med 2012,366:707-714.*
7. *Chapman PB, Hauschild A, Robert C, et al. Improved Survival with Vemurafenib in Melanoma with BRAF V600E Mutation. New England Journal of Medicine 2011;364:2507-16.*
8. *McArthur GA, Chapman PB, Robert C et al. Safety and efficacy of vemurafenib in BRAF(V600E) and BRAF(V600K) mutation-positive melanoma (BRIM-3): extended follow-up of a phase 3, randomised, open-label study. Lancet Oncol. 2014;15(3):323-32.*
9. *Ascierto PA, Minor D, Ribas A, et al. Phase II trial (BREAK-2) of the BRAF inhibitor dabrafenib (GSK2118436) in patients with metastatic melanoma. J Clin Oncol. 2013 Sep 10;31(26):3205-11.*
10. *Hauschild A, Grob JJ, Demidov LV et al. Dabrafenib in BRAF-mutated metastatic melanoma: a multicentre, open-label, phase 3 randomised controlled trial. Lancet. 2012 Jul 28;380(9839):358-65.*
11. *Flaherty KT, Robert C, Hersey P, et al. METRIC Study Group. Improved survival with MEK inhibition in BRAF-mutated melanoma. N Engl J Med. 2012;367(2):107–114.*
12. *Robert C, Thomas L, Bondarenko I, et al. Ipilimumab plus dacarbazine for previously untreated metastatic melanoma. N Engl J Med 2011;364(26):2517-26.*
13. *Hodi FS, O´Day SJ, McDermott DF, et al. Improved survival with ipilimumab in patients with metastatic melanoma. N Engl J Med 2010;363:711-23.*
14. *Robert C, Long GV, Brady B et al. Nivolumab in previously untreated melanoma without BRAF mutation. N Engl J Med. 2015; 372(4): 320-330.*
15. *Weber J, Minor DR, D´Angelo S et al. A phase 3 randomized, open-label study of nivolumab (anti-PD-1; BMS-936558; ONO-4538) versus investigator's choice chemotherapy (ICC) in patients with advanced melanoma after prior anti-CTLA-4 therapy. ESMO 2014 abstract #LBA3_PR, presented Monday 29 September 2014.*
16. *Robert C, Schachter J, Long GV et al. Pembrolizumab versus ipilimumab in advanced melanoma. N Engl J Med 2015; 372: 2521-2532.*
17. *Ribas A, Puzanov I, Dummer R et al. Pembrolizumab versus investigator-choice chemotherapy for ipilimumab-refractory melanoma (KEYNOTE-002): a randomised, controlled, phase 2 trial. Lancet Oncol. 2015; (June 24, 2015.) http://dx.doi.org/10.1016/S1470-2045(15)00083-2.*
18. *Puzanov I, Dummer R, Schachter J et al. Efficacy based on tumor PD-L1 expression in KEYNOTE-002, a randomized comparison of pembrolizumab (pembro; MK-3475) versus chemotherapy in patients (pts) with ipilimumab-refractory (IPI-R) advanced melanoma (MEL). J Clin Oncol 2015; 33 (suppl; abstr 3012).*
19. *Souhrn údajů o přípravku (SPC) Yervoy, Opdivo, Keytruda, Zelboraf, Tafinlar, Mekinist a Cotellic.*

20. Long GV, Stroyakovskiy D, Gogas H, et al. Combined BRAF and MEK inhibition versus BRAF inhibition alone in melanoma. N Engl J Med 2014; 371(20): 1877-1888.
21. Robert C, Karaszewska B, Schachter J, et al. Improved overall survival in melanoma with combined dabrafenib and trametinib. N Engl J Med 2015; 372(1): 30-39.
22. Larkin J, Ascierto PA, Dréno B, et al. Combined vemurafenib and cobimetinib in BRAF-mutated melanoma. N Engl J Med 2014; 371(20): 1867-1876.

11.2. Pokročilý bazocelulární karcinom (C44)

11.2.1 Lokálně pokročilý bazocelulární karcinom

Lokálně pokročilý bazocelulární karcinom představují kožní léze, které nejsou vhodné k chirurgické léčbě (inoperabilní, opakovaně rekurentní, kde kurativní resekce není pravděpodobná nebo kde by chirurgické řešení vedlo k významné deformitě nebo morbiditě) a kde nebyla úspěšná radioterapie, nebo kde je tato léčba kontraindikovaná nebo nevhodná.

11.2.2 Metastatický bazocelulární karcinom

Metastatický bazocelulární karcinom je bazocelulární karcinom, který se rozšířil z kůže dále do jiných částí těla, včetně lymfatických uzlin, plic, kostí a/nebo vnitřních orgánů.

11.2.3 Vybrané informace k vismodegibu

Indikace

Přípravek Erivedge (vismodegib) je indikován k léčbě dospělých pacientů s:
• symptomatickým metastazujícím bazocelulárním karcinomem,
• lokálně pokročilým bazocelulárním karcinomem, který není vhodný k chirurgické léčbě nebo radioterapii.

Dávkování

Doporučená dávka je jedna 150 mg tobolka jednou denně. Léčba do progrese onemocnění nebo výskytu nepřijatelné toxicity.

Omezení úhrady ze zdravotního pojištění dle SÚKL k 1. 3. 2016

Vismodegib je hrazen při léčbě dospělých pacientů se:
1) symptomatickým metastazujícím bazocelulárním karcinomem,
2) lokálně pokročilým bazocelulárním karcinomem, který není vhodný k chirurgické léčbě nebo radioterapii, nebo pokud je chirurgická léčba nebo radioterapie kontraindikována. Pacienti musí mít výkonnostní stav dle ECOG nejvýše 2, předpokládanou délku života minimálně 12 týdnů a přiměřenou funkci jater a ledvin. Léčba je hrazena do progrese onemocnění.

Literatura
1. Sekulic A, Migden MR, Oro AE, et al. Efficacy and safety of vismodegib in advanced basal-cell carcinoma. N Engl J Med 2012;366:2171-2179.
2. Souhrn údajů o přípravku (SPC) Erivedge.

12. ZHOUBNÝ NOVOTVAR PRSU (C50)

12.1 Karcinom prsu in situ

12.1.1 Duktální carcinoma in situ (DCIS)

Léčebné možnosti DCIS

Chemoterapie se nepoužívá, pouze v indikovaných případech hormonoterapie tamoxifenem.

12.1.2 Lobulární carcinoma in situ (LCIS)

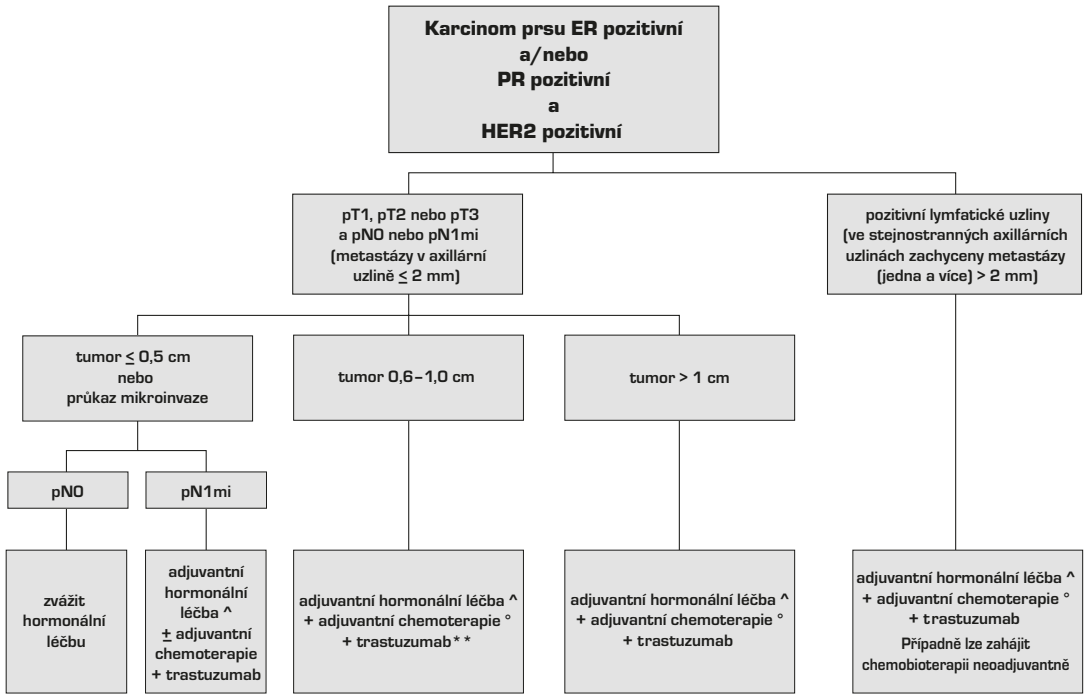
Léčebné možnosti LCIS

Chemoterapie se nepoužívá, pouze v indikovaných případech hormonoterapie tamoxifenem.

12.2 Invazivní karcinom

12.2.1 Stadium I (T1 N0 M0), II (T0-3 N1 M0), IIIA (T0-3 N1-2 M0), IIIB (T4, N0-2, M0; T1-4, N3, M0)

ADJUVANTNÍ LÉČBA KARCINOMU PRSU S PROKÁZANOU POZITIVNÍ EXPRESÍ HER2 RECEPTORU A POZITIVNÍ EXPRESÍ ESTROGENOVÉHO A/NEBO PROGESTERONOVÉHO RECEPTORU



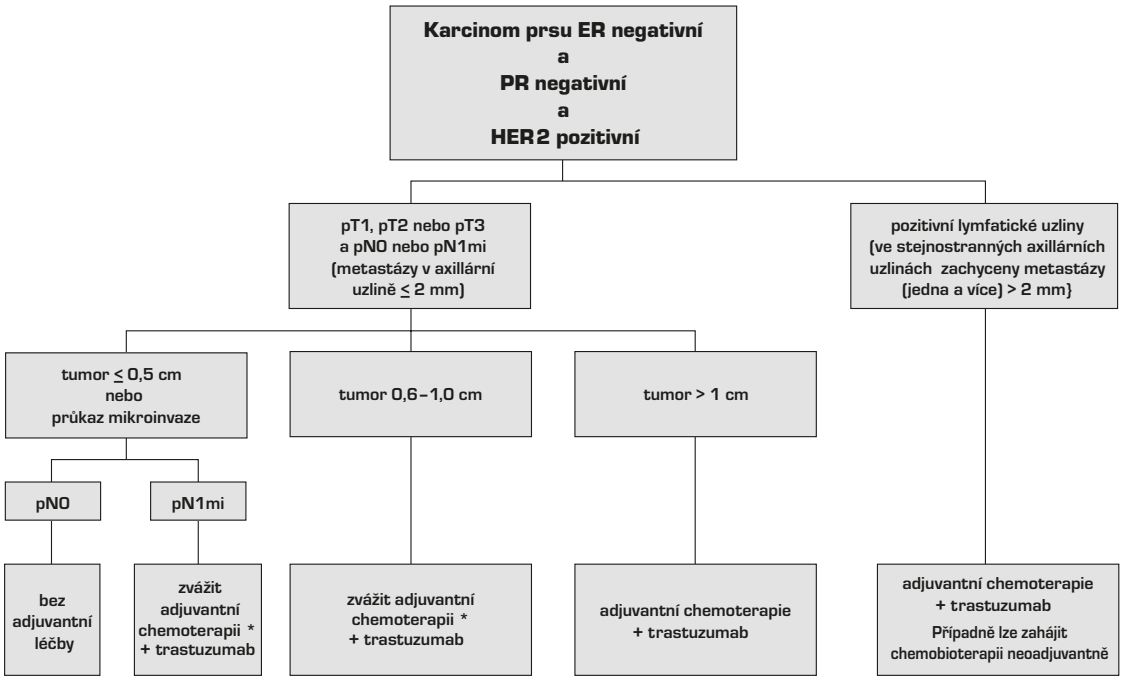
POZNÁMKY:

^ Principy adjuvantní hormonální léčby přináší samostatné schéma.

° Adjuvantní léčba je sekvenční, kdy chemoterapie je následována hormonoterapií. Zařazení adjuvantní chemoterapie do léčebné strategie by mělo být individuálně zvažováno, a to zejména u žen s příznivými prognostickými faktory a u žen věku ≤ 60 let.
Adjuvantní hormonální léčba může být podávána souběžně s radioterapií.
Kontraindikace podání trastuzumabu jsou: přecitlivělost na složky přípravku, klidová dušnost nebo léčba kyslíkem jako komplikace karcinomu prsu.

* *viz kapitola 12.2.1.3

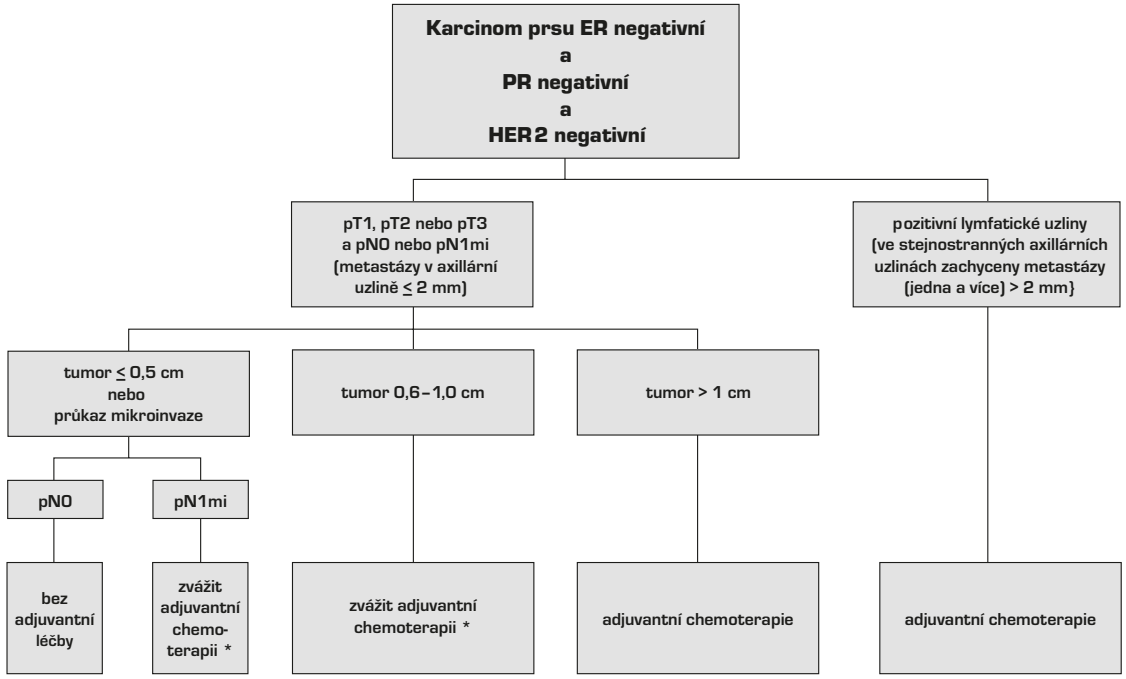
ADJUVANTNÍ LÉČBA KARCINOMU PRSU S PROKÁZANOU POZITIVNÍ EXPRESÍ HER2 RECEPTORU A NEGATIVNÍ EXPRESÍ ESTROGENOVÉHO A PROGESTERONOVÉHO RECEPTORU



POZNÁMKY:

* Zvažte adjuvantní chemoterapii s ohledem na přidružené choroby pacientky a na potenciálně vysokou agresivitu tohoto typu karcinomu. Nutno zvážit individuálně s ohledem k dalším rizikovým faktorům onemocnění a možným rizikům vyplývajících z léčby.

ADJUVANTNÍ LÉČBA KARCINOMU PRSU S PROKÁZANOU NEGATIVNÍ EXPRESÍ ESTROGENOVÉHO, PROGESTERONOVÉHO A HER2 RECEPTORU („triple-negative" karcinomy)



POZNÁMKY:
* Zvažte adjuvantní chemoterapii s ohledem na přidružené choroby pacientky a na potenciálně vysokou agresivitu tohoto typu karcinomu.

12.2.1.1 Adjuvantní hormonální léčba

Pre nebo perimenopauzální pacientky by měly být léčeny dle současných doporučení ESMO/ASCO a St. Gallen 2015:

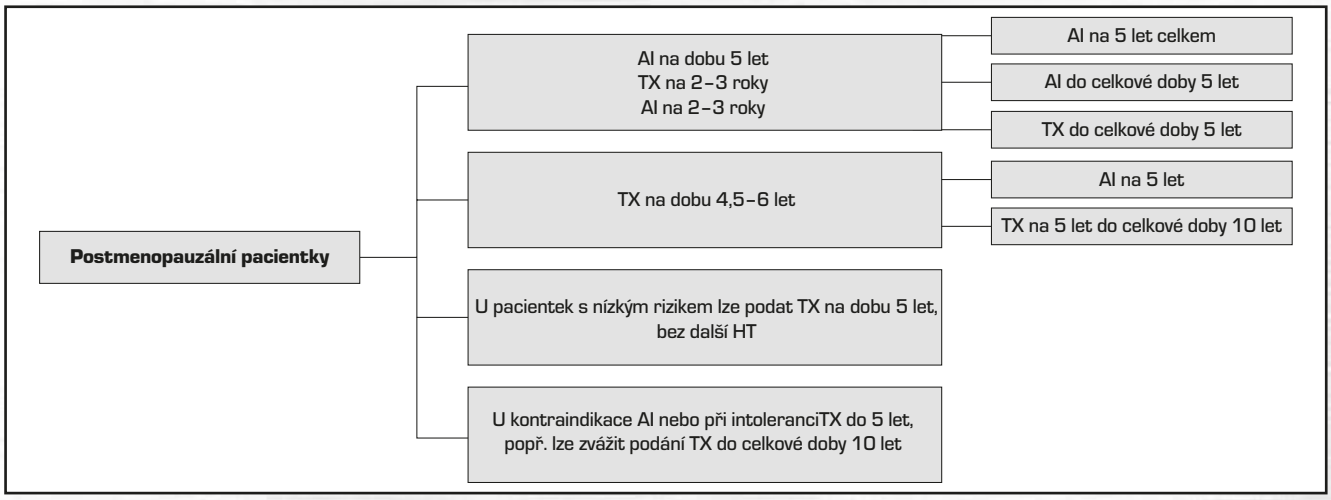
- Iniciální terapie tamoxifenem po dobu 5 let.
- Po 5 letech dále zvažovat terapii u pacientek s vyšším rizikem:
  - v případě nejasného menopauzálního stavu, popř. kdy ho nelze zjistit – terapie Tamoxifenem do celkové doby 10 let,
  - v případě menopauzy Tamoxifen do celkové doby 10 let nebo switch na inhibitor aromatázy – doba podávání 5 let, celková doba hormonální terapie 10 let.
- Přidání adjuvantní ovariální suprese (pomocí LH-RH analog) k chemoterapii lze nabídnout mladým pacientkám do věku 35 let s vysokým rizikem recidivy onemocnění nebo pacientkám, které zůstávají premenopauzální po dokončení adjuvantní chemoterapie a lze u nich očekávat benefit hormonální léčby. Ovariální supresi je vhodné kombinovat s tamoxifenem, u pacientek s vysokým rizikem recidivy onemocnění lze zvážit kombinaci se steroidním inhibitorem aromatáz – exemestanem – data z klinické studie SOFT .
- Optimální doba podávání LH-RH analog není známa. Dle St. Gallen doporučení 5 let, dle studie SOFT 5 let, dle studie ABCSG-12 3 roky
- V případě, že je OA indikována – měl by být použit goserelin 3,6 mg sc. 1× za 28 dní (ASCO guidelines 2011). Je nutno mít na paměti, že u 5 % pacientek LH-RH analoga nejsou účinná.
- Při terapii LH-RH analogy i při terapii s TX je vhodná pravidelná monitorace kostní denzity.
- Prezervace ovariální funkce – po dobu podávání neoadjuvantní nebo adjuvantní chemoterapie lze pacientkám se SR negativními nádory nabídnout LH-RH analoga – studie POEM.

Postmenopauzální pacientky:

Doba podávání hormonální terapie 5–10 let, inhibitor aromatázy by měl být součástí hormonální terapie u pacientek s G3 tumorem, s postižením 4 a více uzlin a u pacientek s vysokou hodnotou Ki67.

• pacientkám je možno nabídnout jednu z následujících léčebných možností:
  – tamoxifen na dobu 5 nebo 10 let,
  – inhibitor aromatáz na dobu 5 let. Doposud nejsou dostatečná data podporující podávání delší jak 5 let,
  – tamoxifen úvodních 5 let s následným switchem na inhibitor aromatázy na dalších 5 let. Celková doba podávání HT je 10 let,
  – tamoxifen na dobu 2–3 let s následným switchem na inhibitor aromatázy na dobu 5 let. Celková doba podávání HT 7–8 let.

Pravidelné vyšetření kostní denzity a podpůrná medikace calciovými preparáty a vitaminem D3 je doporučována při medikaci s AI. V případě použití AI u pacientek, které byly před CHT premenopauzální, je doporučována pravidelná monitorace hladin estradiolu a FSH.



Tab. 1: Rizikové skupiny pacientek s nádorem prsu podle závěrů konference v St Gallen 2007

Prognostický faktor	Nízké riziko	Střední riziko		Vysoké riziko	
N	N0 a všechna následující kritéria	N0 a aspoň jedno z následujících kritérií	N1-3 a všechna následující kritéria	N1-3 a některé z následujících kritérií	N ≥ 4
pT	pT ≤ 2cm	pT > 2cm	_	_	_
Grade	G1	G2-3	_	_	_
ER, PR	ER+ a/anebogR+	ER- a PR-	ER+ a/nebo PR+	ER- a PR-	_
HER2	HER2 -	HER2+	HER2 -	HER2+	_
Věk	≥ 35 let	< 35 let	_	_	_

12.2.1.2 Adjuvantní chemoterapie

Adjuvantní chemoterapie dle závěrů ze St. Gallen 2015 by měla být zvažována u většiny pacientek s luminálním typem nádoru, u nádorů grade 3, u 4 a více pozitivních axilárních uzlin, tam, kde je nízká exprese SR, vysoká hodnota Ki 67 a extenzivní lymfovaskulární invaze.

A – u nádorů luminal A imunofenotypu je jednoznačně doporučována u 4 a více pozitivních axilárních uzlin. Dle závěrů z oxfordských analýz lze pacientkám nabídnout režimy jako AC, popř. CMF, není nezbytné použít obojí – antracyklin a taxan.

B – u nádorů luminal B imunofenotypu není podání CHT nezbytné u všech pacientek. U pacientek s malým rozsahem onemocnění lze podat pouze 4 série chemoterapie. Přidání taxanů by mělo být zvažováno u více extenzivního onemocnění.

Pro získání dalších prognostických a prediktivních informací pro rozhodování o léčbě u pacientek s časným SR pozitivním karcinomem prsu, kde není jasný benefit chemoterapie, lze využit Oncotype DX (vyšetřeni 21 genů, výsledkem je stanoveni recurrence score, kód 99959), vázáno na KOC, který je pojišťovnou VZP hrazen v těchto situacích (musí splňovat všechna následující kritéria):

– tumor grade 2,
– bez postižení axilárních uzlin,
– s pozitivitou ER a negativitou HER2,
– s přítomností dalšího rizikového faktoru (vysoka hodnota Ki 67, PR nízce pozitivní nebo negativní, nebo mikrometastázy v uzlině).

Před vyšetřením je nutné podepsat informovaný souhlas s tímto vyšetřením. Podmínkou úhrady je nepodání CHT při nízké hodnotě RS (RS < 18) a naopak podání CHT při hodnotě RS ≥ 31.

Další informace o prognóze onemocnění u pacientek se SR pozitivním karcinomem prsu můžeme získat pomocí multigenových testů jako MammaPrint, Prosigna a Endopredikt (v ČR není úhrada).

C – u triple negativních nádorů by měla být adjuvantní chemoterapie založena na antracyklinech a taxanech.

D – Her2 pozitivní tumory – viz kapitola adjuvantní biologická léčba.

Nejčastěji používánými režimy jsou režimy založené na antracyklinech a taxanech, u selektovaných pacientek lze použít i režim CMF. Použití 4 cyklů AC je považováno za stejně efektivní jako použití 6 cyklů FEC100 u pacientek s N0 postižením (NSABP B36). Použití 4 cyklů AC je považováno za stejně efektivní jako 6 cyklů CMF. Přidání taxanu zvyšuje efektivitu chemoterapie bez ohledu na N status, věk pacientek, velikost tumoru, grade, expresi ER nebo medikaci TX. Sekvenční podání antracyklinů a taxanů ve srovnání s konkomitantním je popisováno jako superiorní. Režim s taxanem bez antracyklinů (4× TC) lze použít jako alternativu režimu 4× AC. Chemoterapie se doporučuje podávat 12–24 týdnů s ohledem na individuální riziko pacientky a dle vybraného režimu. Podání dose-dense režimu lze zvažovat u pacientek s vysokou proliferací tumoru (s podáním G-CSF). Doposud není doporučení k zařazení specifických CHT režimů zahrnujících platinový derivát, popř. alkylační látky u triple negativních nádorů.

Nejčastější kombinace cytostatik jsou uvedeny v tab. č. 3. Taxany v adjuvantní léčbě je možné podat v následujících: AC-T (doxorubicin, cyklofosfamid 4×, paklitaxel 4× à 21 dní, lépe paklitaxel weekly 12×), v kombinaci AC-D (ADM, CFA 4×, následně docetaxel 4× vše à 21 dní), TAC (docetaxel, doxorubicin, cyklofosfamid 6×), 4× TC (docetaxel, cyklofosfamid), v režimu 4× FEC 100 → paklitaxel weekly 100 mg/m^2 8× nebo v režimu – 3× FEC 100 a 3× docetaxel.

12.2.1.3 Adjuvantní biologická léčba

Trastuzumab je možné použít pouze u pacientek s prokázanou overexpresí nebo amplifikací HER2 (viz 12.3.1 a léčebná schémata). Nutné je sledovat kardiální funkce dle doporučení „Cardiac Guidelines Consensus Committee".

U klinického stádia 2 a více by měla podána adjuvantní léčba založená na antracyklinech a taxanech v kombinaci s trastuzumabem. Upřednostňuje se konkomitantní podání trastuzumabu s taxanem. U nádorů nízkého rizika (pT1a, pT1b, popř. pT1c) je akceptovatelné podání kombinace trastuzumab a paklitaxel (po domluvě s revizním lékařem) , trastuzumab lze podat v i.v. nebo s.c. formě. Délka podávání trastuzumabu v adjuvanci je 12 měsíců.

Tab. 2: Systémová léčba podle subtypů (podle závěrů St Gallen 2013)

Subtyp	Léčba	Poznámky
„Luminal A"	Samotná HT	CHT zvážit 4 uzliny a více, T3, G3
„Luminal B (HER2 negat)"	HT ± CHT u většiny pacientek	Zvážit podle pozitivity receptorů a rizika relapsu
„Luminal B (HER2 pozitivní)"	CHT + anti-HER2 + HT	Vynechání CHT se nedoporučuje
„HER2 pozitivní (non luminal)"	CHT + antiHER 2	Pacientky pT1aN0 mohou být pouze sledované
„Triple negativní (ductal)"	CHT	

CHT – chemoterapie

Tyto podtypy lze pro klinické účely aproximovat pomocí zastupujících parametrů:

Luminální A ER pozitivní a PR pozitivní (≥ 20 %), HER2 negativní, nízké Ki67*,

Luminální B (HER2-) ER pozitivní, HER2 negativní a nejméně jeden z následujících: vysoké Ki 67, PR negativní nebo nízké (<20 %)

Luminální B (HER2+) ER pozitivní, HER2 pozitivní, jakékoliv Ki 67, jakékoliv PR

HER2 (neluminální) ER i PR negativní, HER2 pozitivní

Triple negativní ER i PR negativní, HER2 negativní

** práh Ki67 musí být určen vyšetřující laboratoří, většina panelistů ze St. Gallen se shoduje na hodnotě Ki 67 ≥ 20 % jako vysoká*

Tab. 3: Adjuvantní terapeutické režimy pro klinická stadia I-IIIB HER2 negativní

	dávka (mg/m²)	způsob podání	den	opakování cyklu
CMF				
cyklofosfamid	600	i.v.	1., 8.	
metotrexát	40	i.v.	1., 8.	
fluorouracil	600	i.v.	1., 8.	à 4 týdny
AC (Fisher)				
doxorubicin	60	i.v.	1.	
cyklofosfamid	600	i.v.	1.	à 3 týdny
FEC				
fluorouracil	500	i.v.	1.	
epirubicin	100	i.v.	1.	
cyklofosfamid	500	i.v.	1.	à 3 týdny, celkem 6×
TC				
docetaxel	75	i.v.	1.	
CFA	600	i.v.	1.	à 3 týdny, celkem 4×
Dose dense AC/paklitaxel (Citron)				
doxorubicin	60	i.v.	1.	
cyklofosfamid	600	i.v.	1.	à 2 týdny podat celkem 4 série
paklitaxel	175	i.v.	1.	à 2 týdny podat celkem 4 série
filgrastim	5 µ/kg		3.–10.	
Možná je varianta podání paklitaxelu weekly v dávce 80 mg/m² 12×.				
AC/paklitaxel weekly				
ADM	60	i.v.	1.	
CFA	600	i.v.	1.	à 3 týdny, podat 4 série následně
paklitaxel weekly	80	i.v.		týdně 12×
TAC (Nabholtz 2002)				
docetaxel	75	i.v.	1.	
doxorubicin	50	i.v.	1.	
cyklofosfamid	500	i.v.	1.	à 3 týdny, celkem 6×

	dávka (mg/m²)	způsob podání	den	opakování cyklu
AC/docetaxel (Minckwitz)				
doxorubicin	60	i.v.	1.	
cyklofosfamid	600	i.v.	1.	à 3 týdny, celkem 4× následně
docetaxel	100	i.v.	1.	à 3 týdny, celkem 4×
FEC/docetaxel (PACS 001)				
fluorouracil	500	i.v.	1.	
epirubicin	100	i.v.	1.	
cyklofosfamid	500	i.v.	1.	à 3 týdny × 3 následně
docetaxel	100	i.v.	1.	à 3 týdny × 3
FEC/paklitaxel weekly				
fluorouracil	600	i.v.	1.	
epirubicin	90	i.v.	1.	
cyklofosfamid	600	i.v.	1.	à 3 týdny × 4
paklitaxel	100	i.v.		weekly – 8×

Tab. 3A: Adjuvantní terapeutické režimy pro klinická stadia I-IIIB HER2 pozitivní

	dávka (mg/m²)	způsob podání	den	opakování cyklu
trastuzumab	8 mg/kg nasycovací dávka následovaná udržovací dávkou 6 mg/kg	i.v.	à 21 dní	po dobu 52 týdnů
trastuzumab sc.		i.v.		
trastuzumab	600 mg	t.d. sc.	1.	à 3 týdny
AC/paklitaxel + H				
doxorubicin	60	i.v.	1.	
cyklofosfamid	600	i.v.	1.	à 3 týdny podat 4 série poté
paklitaxel	80	i.v. inf. 1 hod	1.	týdně 12×
Trastuzumab *týdně nebo á 3 týdny po dobu podávání paklitaxelu, následně trastuzumab á 3 týdny po dobu 40 týdnů (celkem 52 týdnů). Adekvátní i.v. podání je s.c. podání v dávce 600mg á 3 týdny, bez nasycovací dávky*				
AC/paklitaxel + H				
doxorubicin	60	i.v.	1.	
cyklofosfamid	600	i.v.	1.	à 3 týdny podat 4 série poté
paklitaxel	175	i.v. inf. 3 hod	1.	celkem 4×
Trastuzumab *à 3 týdny v kombinaci s paklitaxelem, následně v monoterapii à 3 týdny po dobu 40 týdnů (celkem 52 týdnů). S.c. podání je adekvátní i.v. podání*				

	dávka (mg/m²)	způsob podání	den	opakování cyklu
AC/docetaxel + H				
doxorubicin	60	i.v.	1.	
cyklofosfamid	600	i.v.	1.	à 3 týdny podat 4 série poté
docetaxel	100	i.v. inf. 1 hod	1.	celkem 4× à 3 týdny
Trastuzumab *à 3 týdny v kombinaci s paklitaxelem, následně v monoterapii à 3 týdny po dobu 40 týdnů (celkem 52 týdnů). S.c. podání je adekvátní i.v. podání*				
Docetaxel/Karboplatina+H				
docetaxel	75	i.v.	1.	
karboplatina	AUC6	i.v.	1.	à 3 týdny celkem 6×
Trastuzumab *à 3 týdny v kombinaci s chemoterapií, následně v monoterapii á 3 týdny po dobu 40 týdnů (celkem 52 týdnů). S.c. podání je adekvátní i.v. podání*				

12.2.1.4 Neoadjuvantní léčba

Nádor prsu klinického stadia II–III

Neoadjuvantní chemoterapie je vhodná u pacientek, u kterých lze očekávat odpověď na chemoterapii (nádory s nízkými nebo negativními estrogenovými (ER) a progesteronovými (PR) receptory, s vysokým gradem, karcinomy s vysokým Ki67).

Podáním neadjuvantní CHT lze:

- umožnit provést parciální operační výkon,
- dosažení operability původně inoperabilního nálezu,
- zisk důležitých prognostických informací dle efektivity neoadjuvantní léčby,
- poskytnutí času pro genetické testování,
- možné naplánování rekonstrukční operace,
- redukce rozsahu operačního výkonu v axile (při původní N+ při regresi nálezu provedení pouze SNB místo disekce axily).

Chemoterapie by měla být založena na sekvenčním podání antracyklinu a taxanů. U pacientek s triple negativním karcinomem prsu, hlavně u pacientek s mutací BRCA1, lze zvážit režim založený na bázi platiny (po diskuzi s pacientkou). Doporučuje se podat nejméně 6 cyklů chemoterapie v rozmezí 4 až 6 měsíců. Veškerá plánovaná chemoterapie by měla být podána před operací. Optimální doba zhodnocení léčebné odpovědi je za 6–9 týdnů od zahájení léčby. Při podání antracyklinu s trastuzumabem se preferuje sekvenční podání (stejný benefit, nižší riziko kardiotoxicity). Duální anti-HER2 terapii lze zvážit individuálně (pertuzumab nutno schválit přes § 16). Neoadjuvantní hormonalní léčbu lze zvažovat u postmenopauzálních pacientek, u kterých není indikována neoadjuvantní ani adjuvantní chemoterapie, a u kterých lze očekávat odpověď na hormonální léčbu (nádory s pozitivními ER a PR, s nízkým gradem, s nizkými Ki67). Doporučena doba podáváni je 4–8 měsíců, preferovány jsou inhibitory aromatáz. Neoadjuvantní režimy jsou součástí tab. č. 3 a dále v tab. č. 4.

Tab. 4: Neoadjuvantní terapeutické režimy

	dávka (mg/m²)	způsob podání	den	opakování cyklu
AC/docetaxel (NSABP B - 27)				
doxorubicin	60	i.v.	1.	
cyklofosfamid	600	i.v.	1.	à 3 týdny, podat 4 série
docetaxel	100	inf. 1 hod.	1.	à 3 týdny, podat celkem 4×

	dávka (mg/m²)	způsob podání	den	opakování cyklu
AT				
doxorubicin	50	i.v.	1.	à 3 týdny
paklitaxel	175	inf. 3 hod.	1.	
TAC				
podává se 6×, dávka standardní jako v adjuvanci				
AC/paklitaxel weekly				
ADM	60	i.v.	1.	
CFA	600	i.v.	1.	à 3 týdny, podat 4 série následně
paklitaxel weekly	80	i.v.		týdně 12×
Dose dense AC/paklitaxel (Citron)				
doxorubicin	60	i.v.	1.	
cyklofosfamid	600	i.v.	1.	à 2 týdny podat celkem 4 série
paklitaxel	175	i.v.	1.	à 2 týdny podat celkem 4 série
filgrastim	5 µ/kg		3.–10.	
Možná je varianta podání paklitaxelu weekly v dávce 80 mg/m² 12×				
DDP				
cisplatina	75	i.v.	1.	à 3 týdny podat celkem 3–4×
CBDCA/paklitaxel				
karboplatina	AUC6	i.v.	1.	
paklitaxel	80	i.v.	1., 8., 15.	à 3 týdny podat celkem 3–4×
Režimy s trastuzumabem:				
paklitaxel/FEC75/trastuzumab				
paklitaxel	225	inf. 3 hod.	1. podat celkem 4×	à 3 týdny,
5-fluorouracil	500	i.v.	1.	
epirubicin	75	i.v.	1.	
cyklofosfamid	500	i.v.	1. podat celkem 4×	à 3 týdny,
Trastuzumab à 3 týdny současně po celou dobu chemoterapie – schéma viz výše				
NOAH studie – AT/CMF				
doxorubicin	60	i.v.	1.	
paklitaxel	150	i.v.inf. 3 hod.	1. podat 3 série	à 3 týdny,
paklitaxel	225	inf. 3 hod.	1. podat 4×	à 3 týdny,

	dávka (mg/m²)	způsob podání	den	opakování cyklu
CMF				
cyklofosfamid	600	i.v.	1., 8.	
metotrexát	40	i.v.	1., 8.	
5-fluorouracil	600	i.v.	1., 8. podat 3×	à 4 týdny,
Současně s chemoterapií trastuzumab ve 3týdenním podání – nasycovací dávka 8 mg/kg v 90 minutové infuzi, dále udržovací dávka 6 mg/kg v 60 minutové infuzi, při dobré toleranci dále 30 minutová infuze				
AC/paklitaxel + trastuzumab				
doxorubicin	60	i.v.	1.	
cyklofosfamid	600	i.v.	1. podat 4 série	à 3 týdny,
paklitaxel	80	i.v.inf. 1 hod.	1.	týdně, 12 týdnů
Trastuzumab *týdně po dobu podávání paklitaxelu, nasycovací dávka 4 mg/kg v 90 minutové infuzi, dále udržovací dávka 2 mg/kg v 60 minutové infuzi, při dobré toleranci 30 minutová infuze 12 týdnů. Lze užít i s. c. formu à 3 týdny v dávce 600 mg.*				
AC/paklitaxel + trastuzumab + pertuzumab				
doxorubicin	60	i.v.	1.	
cyklofosfamid	600	i.v.	1.	à 3 týdny, podat 4 série
pertuzumab	840	i.v.	D1, následně 420 i.v.	à 3 týdny
trastuzumab	8 mg/kg	i.v.	D1, následně 6 mg/kg i.v.	à 3 týdny
paklitaxel	80	i.v.	1.	týdně 12 týdnů

12.2.2 Stadium IV – metastatické onemocnění

Možnosti systémové paliativní léčby:

12.2.2.1 Léky ovlivňující metabolizmus kosti (BMA – bone modifying agents)

– bisfosfonáty (klodronát, ibandronát, zoledronát, pamidronát),
– monoklonální protilátky denosumab, jehož podání je superiorní.

Indikovány při zjištění osteolytických, osteoblastických nebo smíšených metastáz do kostí (dg. dle radiologických metod – RTG, CT, MRI).

Všechny pacientky by měly mít vyšetřenu dutinu ústní a případné dentální zákroky by měly být provedeny před zahájením terapie bisfosfonáty.

Z důvodu zvyšující se incidence osteonekrózy čelisti při dlouhodobém podávání některých bisfosfonátů je u těchto nutno zvážit benefit terapie trvající déle než 2 roky. Dle nových dat lze bisfosfonát podávat 12 měsíců 1× za 3–4 týdny a dále pokračovat v podávání po 3 měsících. Indikace, způsob podání, dávka, viz kapitola 27 – Farmakoterapie kostní nádorové nemoci.

12.2.2.2 Hormonoterapie při expresi steroidních receptorů

HT by měla být zvažována u všech pacientek, u kterých lze očekávat odpověď na hormonální léčbu, kromě případů s velmi rychlou progresí onemocnění nebo hrozící viscerální krizí, kdy je indikována chemoterapie.

Premenopauzální pacientky: OA (RT-kastrace, LH-RH analoga, chirurgická ablace). Dále se terapie řídí doporučením pro postmenopauzální pacientky. Akceptovatelná je v úvodu i samotná OA (Lisabon 11/2011).

Postmenopauzální pacientky: Preferovanou iniciální hormonální terapií u postmenopauzálních pacientek, které jsou k hormonální terapii vhodné, je NSAI nebo tamoxifen. V dalších liniích paliativní hormonoterapie je možno u vhodných pacientek použít steroidní inhibitor aromatázy, fulvestrant, kombinaci everolimus + exemestan, megestrol acetát.

12.2.2.3 Biologická léčba – určena pouze k podávání v KOC

V rámci léčby metastatického karcinomu prsu lze v indikovaných případech zvážit podání biologické (cílené) léčby v kombinaci s chemoterapií, hormonální terapií nebo v monoterapii. Těmito preparáty jsou trastuzumab, pertuzumab, lapatinib, ado-trastuzumab emtansin (T-DM1), everolimus a bevacizumab. Anti-HER2 preparáty je možno podat v případě hodnoty EFLK ≥ 50 %, při hodnotě 40–50 % je nutno zvážit poměr přínosu a rizik. Doporučuje se opakovat vyšetření EFLK každé 3–4 měsíce při klinicky asymptomatickém nálezu, a to ještě i půl roku po ukončení léčby. Při podezření na možnou kardiotoxicitu je nutno provést echokardiografie co nejdříve.

Vyšetření exprese HER2 metodou IHC a/nebo vyšetření HER2 metodou ISH musí být nedílnou součástí panelu vyšetření u každé nemocné s nově diagnostikovaným karcinomem prsu. Podrobně viz. kapitola Prediktivní vyšetření solidních nádorů.

Strategie léčby HER2 pozitivního karcinomu prsu (podle ASCO a ESMO doporučení)[59,60]

- Pacientky s HER2 pozitivním metastatickým karcinomem prsu by měly být v první linii léčby léčené kombinací založené na anti HER2 léčbě.
- Po selhání první linie anti HER2 léčby by měla být pacientce nabídnuta druhá linie anti HER2 léčby.
- Po selhání druhé linie anti HER2 léčby by pacientce měla být nabídnuta další linie anti HER2 léčby.
- Pacientkám by měla být v první linii léčby nabídnuta kombinace trastuzumab, pertuzumab a taxan, jako nejúčinnější kombinace, kromě pacientek, které mají kontraindikaci k léčbě taxany.
- Po selhání první linie léčby by pacientkám měla být nabídnuta léčba trastuzumab emtansinem (t-DM1) ve druhé linii léčby.
- Pokud pacientka progreduje během adjuvantní léčby s trastuzumabem, součásti které je i taxan nebo do 6 měsíců po ukončení adjuvantní léčby trastuzumabem, může ji být nabídnuta léčba t-DM1 , ne však kombinace s pertuzumabem.
- Pokud byla pacientka léčena jednou nebo více liniemi anti HER léčby, nebyla však léčena t-DM1, měla by jí být nabídnuta léčba t-DM1; pokud součástí předchozí léčby byl i lapatinib a pacientka jim byla léčena před datem 1. 3. 2015, lze v tomto případě zažádat RL o schválení této léčby t-DM1.
- Po selhání dvou linií anti HER2 léčby by pacientka měla být dál léčena anti HER2 léčbou; možné kombinace: kombinace lapatinib+ kapecitabin, lapatinib + trastuzumab (po schválení RL), trastuzumab + chemoterapie (po schválení RL).
- U pacientek s pozitivními hormonálními receptory a pozitivitou HER2 jsou dalšími léčebnými možnostmi: trastuzumab + chemoterapie, hormonální léčba + trastuzumab nebo lapatinib (po schválení RL), samotná hormonální léčba u pacientů s komorbiditami a kontraindikací k antiHER2 léčbě.
- U pacientek s pozitivními hormonálními receptory, které jsou léčené kombinací antiHER2 léčby a chemoterapie je vhodné po skončení anti HER2 léčby přidat hormonální léčbu po skončení chemoterapie.
- U pacientek SR- po vyčerpání anti-HER2 terapie dále chemoterapie samotná.

Trastuzumab

Dávkování

Intravenózní:

– týdenní podání: úvodní dávka 4 mg/kg tělesné hmotnosti, dále 2 mg/kg týdně.

– třítýdenní podání: úvodní dávka 8 mg/kg tělesné hmotnosti, dále 6 mg/kg každé 3 týdny.

Subkutánní podání – jednotná dávka bez ohledu na váhu nebo tělesný povrch, 600 mg s.c. každé 3 týdny bez nasycovací dávky.

SC varianta je alternativnou i.v. podání a lze ji podat v adjuvanci, neoadjuvanci i pro metastatické onemocnění.

Úhrada

Herceptin i.v. a s.c. má stanovenu úhradu ZP.

Pertuzumab

Indikace

Pouze v první linii léčby pacientů s metastatickým nebo lokálně rekurentním neresekovatelným HER2+ karcinomem prsu v kombinaci s taxanem a trastuzumabem, kteří doposud nebyli léčení anti-HER2 terapií nebo chemoterapií pro metastatické onemocnění. Pacienti musí mít výkonnostní stav 0–1 dle ECOG, nesmějí jevit klinické známky svědčící o přítomnosti mozkových metastáz a zároveň hodnota EF LK musí dosahovat alespoň 50 %. Po ukončení terapie taxanem je možno pokračovat kombinací trastuzumab a pertuzumab do progrese onemocnění.

Dávkování
Úvodní dávka 840 mg, další dávky 420 mg à 3 týdny, jednotná dávka bez ohledu na tělesnou hmotnost či povrch.
Pertuzumab a trastuzumab mohou být podány v libovolném pořadí. Taxan má být podán po pertuzumabu a trastuzumabu. Po každé infuzi pertuzumabu a před zahájením další infuze trastuzumabu nebo taxanu se doporučuje období 30 až 60 minut sledování.
Léčba kombinací trastuzumab + pertuzumab pokračuje do progrese (nebo nepřijatelné toxicity), a to i při dřívějším ukončení léčby taxany.

Úhrada
Perjeta 420 mg má od 1. 2. 2014 úhradu ZP.

Ado-trastuzumab emtansin (T-DM1, Kadcyla)
Indikace
Přípravek T-DM1 (Kadcyla) je hrazen od 1. 3. 2015 v monoterapii dospělých pacientů s HER2-pozitivním neresekovatelným lokálně pokročilým nebo metastazujícím karcinomem prsu, kteří byli dříve léčeni trastuzumabem (samostatně nebo v kombinaci) a taxanem (samostatně nebo v kombinaci). Pacienti buď byli dříve léčeni pro lokálně pokročilé nebo metastazující onemocnění, nebo měli onemocnění, k jehož progresi došlo v průběhu adjuvantní léčby nebo do 6 měsíců po jejím ukončení. Předchozí léčba hormonální terapií u pacientek s pozitivitou steroidních receptorů ani předchozí léčba pertuzumabem nebo jinou zavedenou chemoterapií (zejména antracykliny nebo vinorelbinem) není na překážku. Všichni léčení pacienti musí mít validní laboratorní metodou v referenční laboratoři prokázanou HER2 pozitivitu – IHC 3+ a/nebo ISH+, hodnotu ejekční frakce levé komory alespoň 50% a mít výkonnostní stav 0–1 dle ECOG. Přípravek je podáván až do progrese onemocnění.

Dávkování
3,6 mg/kg v i.v. infuzi po dobu 90 min., při dalších podání je možno při dobré toleranci zkrátit dobu aplikace až na 30 min. Ev. možná redukce dávek: 3mg/kg a 2,4mg/kg

Úhrada
Kadcyla (T-DM1) má v ČR úhradu od 1. 3. 2015.

Lapatinib
Indikace
Lapatinib je v kombinaci s kapecitabinem hrazen k léčbě pacientů s pokročilým nebo metastazujícím karcinomem prsu, jejichž nádory ve zvýšené míře exprimují ErbB2 (HER2) a u kterých došlo k progresi onemocnění po předchozí léčbě, která musí zahrnovat antracykliny a taxany a dále léčbu trastuzumabem pro metastazující onemocnění. Všichni pacienti musí mít validní laboratorní metodou v referenční laboratoři prokázanou HER-2 pozitivitu (IHC 3+ a/nebo ISH+). Léčba je hrazena do progrese onemocnění.

Dávkování
V kombinaci s kapecitabinem 1250 mg denně, v kombinaci s inhibitorem aromatázy 1500 mg denně, v kombinaci s trastuzumabem 1000 mg denně.

Úhrada
Přípravek Tyverb má v ČR k 1. 6. 2015 stanovenu úhradu v kombinaci s kapecitabinem, ostatní kombinace (inhibitor aromatázy, trastuzumab) hrazeny nejsou.

Bevacizumab
Indikace
V rámci první linie léčby pro metastatické onemocnění u pacientek s HER2- karcinomem prsu v kombinaci s paklitaxelem,

Dávkování
10 mg/kg tělesné hmotnosti každé 2 týdny nebo 15 mg/kg každé 3 týdny.

Úhrada
Bevacizumab má v ČR schválenou ve výše uvedené indikaci úhradu ze ZP.

Everolimus

Indikace

Everolimus je v kombinaci s exemestanem indikován k léčbě postmenopauzálních žen s hormonálně pozitivním, HER2 negativním, pokročilým karcinomem prsu bez symptomatického viscerálního postižení, s recidivou nebo progresí onemocnění po předchozí léčbě nesteroidním inhibitorem aromatázy.

Dávkování

Everolimus se užívá perorálně v dávce 10 mg jednou denně společně s exemestanem v dávce 25 mg. Při závažnějších nežádoucích účincích se doporučuje dávku snížit (na 5 mg denně), popř. se doporučuje léčbu dočasně vysadit s následným znovuzahájením léčby dávkou 5 mg denně.

Úhrada

Afinitor má v této indikaci stanovenou úhradu k 1. 9. 2014.

12.2.2.4 Chemoterapie

Indikovaná paliativní chemoterapie:

V současné době je upřednostňována monoterapie před kombinací cytostatik. Kombinace cytostatik je spojena s vyšší léčebnou odpovědí, s delší dobou do progrese onemocnění, ale s vyšším výskytem nežádoucích účinků. Má minimální vliv na celkové přežívání pacientek.

Kombinaci cytostatik je opodstatněné indikovat v situaci, kdy je potřeba rychle zredukovat rozsah onemocnění v důsledku výrazných klinických symptomů, popř. velmi rychlé progresi onemocnění. Na metastatický karcinom prsu je potřeba nahlížet jako na inkurabilní onemocnění. Lékař musí zvážit přínos léčby ve srovnání s jejími nežádoucími účinky.

Léčba 1. linie: monoterapie nebo kombinovaná léčba, záleží na komorbiditách, charakteru onemocnění.

Monoterapie: lze rovnocenně použít následující látky v intravenózní i perorální formě – doxorubicin, epirubicin, docetaxel, paklitaxel, vinorelbin, kapecitabin, gemcitabin, liposomální doxorubicin, platinový derivát, paklitaxel vázaný na albumin (Abraxan v ČR stanovena úhrada od 1. 1. 2013). U pacientek s kumulativní dávkou doxorubicinu > 240 mg/m^2 nebo epirubicinu > 360 mg/m^2, které podstoupily ozáření na oblast hrudníku, nebo mají prokázané kardiální onemocnění s ejekční frakcí levé komory ≤ 50 %, lze použít liposomální doxorubicin.

Kombinační schémata: viz tabulka č. 5.

Léčba 2. a dalších linií: monoterapie nebo kombinovaná léčba, záleží na komorbiditách.

Lze rovnocenně použít následující látky v intravenózní i perorální formě, v různých kombinacích, které jsou uvedeny v tab. č. 5 – doxorubicin, epirubicin, paklitaxel, paklitaxel vázaný na albumin, docetaxel, vinorelbin, kapecitabin, gemcitabin, platinové deriváty, eribuliln (v České republice je hrazen až ve 4. linii léčby metastatického karcinomu prsu). V dalších liniích léčby se používají zpravidla monoterapie nebo kombinace odlišné od předchozích linií. Účinek léčby se hodnotí po 3–4 cyklech chemoterapie. Nutno vždy zvážit, zda onemocnění bylo doposud chemosenzitivní (tzn. prokazatelná efektivita po 3–4 cyklech) či ne.

Eribulin v léčbě pokročilého karcinomu prsu

Indikace

Eribulin (Halaven) je hrazen v monoterapii v léčbě pacientů s výkonnostním stavem ECOG 0–2 s lokálně pokročilým nebo metastatickým karcinomem prsu s prokázanou progresí po nejméně 3 CHT režimech zaměřených na pokročilé nebo metastatické onemocnění. Předchozí léčba musí zahrnovat antracyklin, taxan a capecitabin, s výjimkou případů, kdy byla u pacientů léčba těmito preparáty kontraindikkována. Léčba je hrazena do progrese onemocnění.

Dávkování

Eribulin v dávce 1,23 mg/m2 iv. bolus po dobu 2–5 min den 1,8 v intervalu 21 dní.

Úhrada

V ČR je hrazen v režimu dočasné úhrady jako vysoce inovativní léčebný preparát od 1. 1. 2014.

Tab. 5: Chemoterapeutické režimy pro metastatické onemocnění (paliativní režimy)

Režimy pro HER2 pozitivní metastatické onemocnění:

	dávka (mg/m²)	způsob podání	den	opakování cyklu
trastuzumab/NVLB				
vinorelbin	25	i.v. krátká infuze	1., 8	
trastuzumab	první dávka			
	4 mg/kg	i.v. infuze 90 minut		
	další dávky			
	2 mg/kg	i.v. infuze 30 minut	1.	à 1 týden
nebo				
trastuzumab	8 mg/kg	i.v. infuze 90 minut	1.	
	další dávky			
	6 mg/kg	i.v. infuze 30 minut		à 3 týdny
	nebo			
	600 mg	s.c.		à 3 týdny
Pokud nedošlo k nežádoucím účinkům během podání trastuzumabu, lze v dalším podání zkrátit aplikaci na 30 minut				
vinorelbin	60	p.o.	1., 8.	à 3 týdny
trastuzumab	8 mg/kg	i.v. infuze 90 minut	1.	
	6 mg/kg	i.v. infuze 30 minut		à 3 týdny
	nebo			
	600 mg	s.c.		à 3 týdny
T-DM1 (Kadcyla)	3,6 mg/kg	i.v. infuze na 90 minut, další lze podat již 30 min.	1.	à 3 týdny
trastuzumab/paklitaxel				
paklitaxel	80–90	i.v. infuze 60 minut	1.	
trastuzumab	první dávka			
	4 mg/kg	i.v. infuze 90 minut		
	další dávky			
	2 mg/kg	i.v. infuze 30 minut	1.	à 1 týden
	nebo			
	600 mg	s.c.		à 3 týdny
Pokud nedošlo k nežádoucím účinkům během podání trastuzumabu, lze v dalším podání zkrátit aplikaci na 30 minut				
pertuzumab/trastuzumab/docetaxel				
trastuzumab	první dávka			
	8 mg/kg	i.v. infuze 90 minut	1.	
	další dávky			
	6 mg/kg	i.v. infuze 30 minut		
pertuzumab	první dávka			
	840 mg	i.v. infuze 60 minut	1.	
	další dávky			
	420 mg	i.v. infuze 30 minut		
*docetaxel	první dávky			
	75	i.v. infuze 60 minut	1.	à 3 týdny
**Při dobré toleranci podat docetaxel v dalším cyklu v dávce 100 mg/m²*				

	dávka (mg/m²)	způsob podání	den	opakování cyklu
pertuzumab/trastuzumab/paklitaxel				
trastuzumab	první dávka			
	8 mg/kg	i.v. infuze 90 minut	1.	
	další dávky			
	6 mg/kg	i.v. infuze 30 minut á 3 týdny		
pertuzumab	první dávka			
	840 mg	i.v. infuze 60 minut	1.	
	další dávky			
	420 mg	i.v. infuze 30 minut á 3 týdny		
paklitaxel	80mg i.v. infuze 60min. 1. á 1 týden			
Premedikace: 8 mg dexametazonu i.v. první 2 podání, potom redukce na 4 mg i.v. v případě, že se neobjeví hypersenzitivní reakce				
trastuzumab/inhibitor aromatázy				
trastuzumab	první dávka			
	4 mg/kg	i.v. infuze 90 minut		
	další dávky			
	2 mg/kg	i.v. infuze 30 minut	1.	à týden
nebo				
trastuzumab	8 mg/kg	i.v. infuze 90 minut		
	další dávky			
	6 mg/kg	i.v. infuze 30 minut		à 3 týdny
	nebo			
	600 mg	s.c.		à 3 týdny
inhibitor aromatázy podle příslušné SPC				
Pokud nedošlo k nežádoucím účinkům během podání trastuzumabu, lze v dalším podání zkrátit aplikaci na 30 minut				
trastuzumab/kapecitabin				
trastuzumab	první dávka	i.v. infuze 90 minut	1.	
	8 mg/kg			
	další dávky			
	6 mg/kg	i.v. infuze 30 minut		
kapecitabin	2500	p.o. ve 2denních dávkách	1.–14.	à 3 týdny
lapatinib/kapecitabin				
lapatinib	1250 mg/den	p.o. 5 tbl.		denně
kapecitabin	2000	na den, ve 2 dávkách	1.–14.	à 3 týdny
lapatinib/letrozol				
lapatinib	1500 mg/den	p.o. 6 tbl.		denně
letrozol	2,5 mg/den	p.o. tbl.		denně
<u>Režimy pro HER2 negativní onemocnění:</u>				
paklitaxel				
paklitaxel	175	i.v. 3 hod. infuze	1.	à 3 týdny
Premedikace: dexametazon 20 mg i.v., ranitidin 50 mg i. v, prothazin 50 mg i. m. 30 minut před podáním paklitaxelu				

	dávka (mg/m²)	způsob podání	den	opakování cyklu
paklitaxel				
paklitaxel	80–90	i.v. hodinová infuze	1.	à 1 týden, celkem 6–8×, následuje 2 týdny pauza
Premedikace: 8 mg dexametazonu i.v. první 2 podání, potom redukce na 4 mg i.v. v případě, že se neobjeví hypersenzitivní reakce				
docetaxel				
docetaxel	100	i.v. 1 hod. infuze	1.	à 3 týdny
Premedikace: dexametazon 8 mg p.o. à12 hodin, celkem 6 dávek, začít večer před podáním docetaxelu				
docetaxel				
docetaxel	35–40	i.v. 30 min. infuze	1.	à 1 týden, celkem 6–8 podání, potom 2 týdny pauza
Premedikace: dexametazon 8 mg p.o. večer a ráno před aplikací CHT a večer po aplikaci CHT				
gemcitabin				
gemcitabin	800–1200	i.v.	1., 8., 15.	à 4 týdny
AT (docetaxel)				
doxorubicin	50	i.v.	1.	
docetaxel	75	i.v. hodinová infuze	1.	à 3 týdny
Jako první podat doxorubicin, premedikace: setrony, kortikoidy jako u docetaxelu				
AT (paklitaxel)				
doxorubicin	50	i.v.	1.	
paklitaxel	125–200	i.v. 3 hodinová infuze	1.	à 3 týdny
Premedikace: dexametazon 20 mg i.v., ranitidin 50 mg i.v., prothazin 50 mg i. m., 30 minut před podáním paklitaxelu, setrony				
NVLB/docetaxel				
vinorelbin	20	i.v. krátká infuze	1., 15.	
docetaxel	60	i.v. hodinová infuze	1.	à 3 týdny
Premedikace: jako u docetaxelu, event. den 15 vinorelbine 60 mg/m² p.o.				
NVLB/epirubicin				
vinorelbin	25	i.v. krátká infuze	1., 8.	
epirubicin	90	i.v.	1.	à 3 týdny
Event. vinorelbin 60 mg/m² p.o.				
NVLB – monoterapie				
vinorelbin	25	i.v. krátká infuze	1.	à 1 týden
nebo				
vinorelbin	30	i.v. krátká infuze	1., 8.	à 3 týdny
nebo				
vinorelbin	60	p.o.		à týdně
3 podání, pak v případě normálního krevního obrazu 80 mg/m² týdně				

	dávka (mg/m²)	způsob podání	den	opakování cyklu
NVLB/ADM				
vinorelbin	25	i.v. krátká infuze	1., 8.	
doxorubicin	50	i.v.	1.	à 3 týdny
GT/paklitaxel				
gemcitabin	1250	i.v. infuze	1., 8.	
paklitaxel	175	i.v. infuze 3 hod.	1.	à 3 týdny
kapecitabin monoterapie				
kapecitabin	2000–2500	p.o. ve 2 denních dávkách	1.–14.	à 3 týdny
XENA				
kapecitabin	2000	p.o. ve 2 denních dávkách	1.–14.	
vinorelbin	60	p.o.	1., 8.	à 3 týdny
XENA				
kapecitabin	2000	p.o. ve 2 denních dávkách	1.–14.	
vinorelbin	60	p.o.	týdně	à 3 týdny
kapecitabin/docetaxel				
kapecitabin	2000–2500	p.o. ve 2 denních dávkách	1.–14.	
docetaxel	60–75	i.v. infuze	1.	à 3 týdny
GD				
gemcitabin	800	i.v. infuze	1., 8., 15.	
docetaxel	35	i.v. infuze	týdně	à 4 týdny
GD				
gemcitabin	1000	i.v. infuze	1., 8.	
docetaxel	75	i.v. infuze	1.	à 3 týdny
EC				
epirubicin	75	i.v.	1.	
cyklofosfamid	600	i.v.	1.	à 3 týdny
gemcitabin/vinorelbine				
gemcitabin	1000	i.v. infuze	1., 8.	
vinorelbin	25	i.v. infuze	1., 8.	à 3 týdny
nepegylovaný liposomální				
doxorubicin (Myocet)	60–75	i.v. infuze	1.	à 3 týdny
NPLD/CFA				
nepegylovaný liposomální				
doxorubicin	60–75	i.v. infuze	1.	
cyklofosfamid	600	i.v. infuze	1.	à 3 týdny
CBDCA/gemcitabin				
CBDCA AUC 2			1., 8.	
gemcitabin	1000	i.v.	1., 8.	à 3 týdny

	dávka (mg/m²)	způsob podání	den	opakování cyklu
cDDP/gemcitabin				
cisplatina	30	i.v.	1., 8.	à 3 týdny
gemcitabin	750	i.v.	1., 8.	à 3 týdny
cDDP/gemcitabin				
cisplatina	25	i.v.	1., 8., 15	à 4 týdny
gemcitabin	1000	i.v.	1., 8., 15	à 4 týdny
cDDP/vinorelbin				
cisplatina	75	i.v.	1.	à 3 týdny
vinorelbin	25	i.v.	1., 8.	à 3 týdny
eribulin	1,23	i.v. krátká infuze (2–5 minut)	1., 8.	à 3 týdny
paklitaxel vázaný na albumin (Abraxan)	260	i.v.	1.	à 3 týdny
bevacizumab/paklitaxel				
bevacizumab	10 mg/kg	i.v. infuze	1., 15	
paklitaxel	90	i.v. infuze	1., 8., 15	à 4 týdny
První infuze bevacizumabu se podává 90 minut, při dobré snášenlivosti druhá infuze 60 minut a další 30 minut				
Metronomicky CFA + MTX (pro indolentní onemocnění)				
cyklofosfamid 50 mg tbl.				denně
metotrexát 2,5 mg tbl.				2× denně 2 dny v týdnu (pondělí, úterý nebo pondělí, čtvrtek)
Metronomicky orální vinorelbin pro starší nemocné v 1. linii MBC				
vinorelbin	70 mg total dose/týden	p. o.	rozděleně den 1., 3., 5	po 3 týdny, à 4 týdny max. 12 cyklů
Kapecitabin	500 mg	p.o.	3× denně	bez přestávky
Kapecitabin	500 mg	p.o.	2–3× denně bez přestávky	
+ cyklophosphamid	50 mg	p.o.	1× denně	int. 28 dní (léčba do progrese či toxicity).
Pozn.: je možno podávat v metronomickém režimu i u pacientek, které jsou předléčeny kapecitabinem ve standardním dávkování.				
everolimus	10	p.o.		denně
+				
exemestan	25	p.o.		denně

Literatura:

1. *Howell A, Cuzick J, Baum M et al. Results of the ATAC (Arimidex, Tamoxifen, Alone or in Combination) trial after completition of 5 years adjuvant treatment for breast cancer. Lancet 2005, 365, 60-62.*
2. *International Breast Cancer Study Group (IBCSG), on behalf of the Breast International Group (BIG). Letrozol vs. Tamoxifen as adjuvant endocrine therapy for postmenopausal women with receptor-positive breast cancer. BIG 1-98: A prospective randomised double-blind phase III study. The Primary Therapy of Early Breast cancer 9th International Conference in St.Gallen, Switzerland, 26 January 2005. Also available as: Thurliman BJ, Keshaviah A, Mouridsen H et al BIG 1-98: Randomised double-blind phase III study to evaluate letrozol (L) vs. Tamoxifen (T) as adjuvant endocrine therapy for postmenopausal women with receptor-positive breast cancer (Abstract) J Clin Oncol (Annual Meeting Proceedings) 2005, 23, 511.*
3. *Boccardo F, Rubagotti A, Amoroso D et al. Anastrozol appears to be superior to tamoxifen in women already receiving adjuvant tamoxifen treatment. Breast Cancer Res Treat 2003, 82, 6-7.*
4. *Coombes RC, Hall E, Gibson LJ et al A randomised trial of exemestan after two to three years of tamoxifen therapy in postmenopausal women with primary breast cancer. N Engl J Med 2004, 350, 1081-1092.*
5. *Jakesz R, Kaufmann M, Ginant M et al. Benefits of switching postmenopausal women with hormone-sensitive early breast cancer to anastrozol after 2 yeras adjuvant tamoxifen: combined resultes from 3123 women enrolled in the ABCSG Trial 8 and the ARNO 95 Trial. Breast Cancer Res Treat 2004, 88, 7.*
6. *Goldhirsch A, Glick J.H, Gelber R.D, Coastes A.S. Meeting Highlights: International Expert Consensus on the Primary Therapy of Early Breast Cancer 2005. Annals of Oncology 2005, 16, 10, 1569-1583.*
7. *Goss PE, Ingle JN, Martino S et al. A randomised trial of letrozol in postmenopausal women after five years of tamoxifen therapy for early-stage breast cancer. N Engl J Med 2003, 349, 1793-1802.*
8. *Citron ML, Berry DA, Cirrincione C et al. Randomised trial of dose-dense versus conventionally scheduled and sequential versus concurrent combination chemotherapy as postoperative adjuvant treatment of node-postive primary breast cancer: first report of Intergroup Trial C9741/ Cancer and Leukemia Group B Trial 9741. J Clin Oncol 2003, 21, 1431-1439.*
9. *Roche H, Fumoleau P, Spielman M et al. Five years analysis of PACS 01 trial: 6 cycles od FEC100 vs 3 cycles of FEC 100 followed by 3 cycles of docetaxel (D) for the adjuvant treatment of node positive breast cancer. Breast cancer res Treat 2004, 88, 27.*
10. *Miller K. J Clin Oncol. 23: 792-799, 2005: Randomized phase III trial of capecitabine compared with bevacizumab + capecitabine in patients with previously treated metastatic breast cancer.*
11. *O'Shaughnessy J et al. Ann Oncol 2001;12:1247-54: Randomized, Open Label, Phase III Trial of Oral Capecitabine (Xeloda) vs. a Reference Arm of Intravenous CMF (Cyclophosphamide, Methotrexate and 5-Fluorouracil) As First Line.*
12. *O'Shaughnessy J et al. J Clin Oncol 2002;20:2812-23: Superior Survival With Capecitabine Plus Docetaxel Combination Therapy in Antracycline-Pretreated Patients With Advanced Breast Cancer: Phase III Trial Results.*
13. *O'Shaughnessy J, Oncology, 2002 Oct°16(10 Suppl 12):17-22: Capecitabine and Docetaxel in Advanced Breast Cancer: Analyses of a Phase III Comparative Trial.*
14. *Slamon D.J. et al. N Eng J Med 2001; Vol 344, No 11 (March 15), 783 - 792. Use of Chemotherapy plus a Monoclonal Antipody against HER2 for Metastatic Breast Cancer that Overexpresses HER2.*
15. *Burstein H. J. et al. J Clin Oncol 2: Vol 21, No 15 (August 1), 2003: pp 2889 - 2895. Trastuzumab and Vinorelbine as First-Line Therapy for HER2-Overexpressing Metastatic Breast Cancer: Multicenter Phase II Trial With Clinical Outcomes, Analysis of Serum Tumor Markers as Predictive Factors, and Cardiac Surveillance Algorithm.*
16. *Vogel C L, Cobleigh M A, Tripathy D, et al. J Clin Oncol: Vol 20: 719 - 26. Efficacy and Safety of Trastuzumab as a single agent in First - Line Treatment of HER2 overexpressing Metastatic Breast Cancer.*
17. *Piccard - Gebhart M J et al. N Eng J Med 2005; 353: 1659-71. Trastuzumab after Adjuvant Chemotherapy in HER2 - Positive Breast Cancer*
18. *Romond EH, Perez EA, Bryant J, et al: Trastuzumab plus Adjuvant Chemotherapy for Operable HER2-Positive Breast Cancer. N Engl J Med 353 (16): 1673-1684, 2005.*
19. *E2100: Miller KD, et al. BCRT 2005;94:Abstract 3.*
20. *Goldhirsch A., Wood WC, Coates AS, Gelber RD, Thürlimann B, Senn HJ. Strategies for subtypes-dealing with the diversity of breast cancer:highlights of the St Gallen International Expert Consensus on the Primary Therapy of Early Breast Cancer 2011. Annals of Oncology 22: 1736-1747, 2011.*
21. *Von Minckwitz G et al. Capecitabine vs. capecitabine + trastuzumab in patients with HER2-positive metastatic breast cancer progressing during trastuzumab treatment: The TBP phase III study (GBG 26/BIG 3-05). J Clin Oncol 26: 2008 (May 20 suppl; abstr 1025 – ASCO 2008).*
22. *Gianni L et al. Neoadjuvant trastuzumab in locally advanced breast cancer (NOAH): Antitumour and safety analysis. J Clin Oncol, 25: 2007 (June 20 suppl. – ASCO 2007).*
23. *Baselga J et al. Efficacy of neoadjuvant trastuzumab in patients with inflammatory breast cancer: data from the NOAH (NeoAdjuvant Herceptin) Phase III trial. Eur J Cancer Supplements, Vol 5 No 4, Page 193 (ECCO 2007, Abstract: 2030).*
24. *Jones et al. Breast Cancer Res Treat. 2007;106(suppl 1):S5. Abstract 12.*
25. *Kaufmann M, von Minckwitz G, Bear HD et al. Recommendation from an international expert panel on the use of neoadjuvant (primary) systemic treatment of operable breast cancer: new perspectives 2006. Ann Oncol. 2007;18(12):1927-1934.*
26. *De-Maio E et al.: Vinorelbine plus 3-weekly trastuzumab in metastatic breast cancer: a single-centre phase 2 trial. BMC Cancer, 20 Mar 2007 vol 7, no. 1, p. 50.*
27. *Jones SE, Savin MA, Holmes FA et al. Phase III Study Comparing Doxorubicin plus Cyclophosphamide with docetaxel plus cyclophosphamide as Adjuvant Therapy for operable breast Cancer J Clin Oncol 24; 2006, 5381-5387.*
28. *Langley RE, CarmichelJ, Jones Al, et al.:Phase III trial of epirubicin plus paclitaxel compared with epirubicin plus cyclophosphamide as first-line chemotherapy of metastatic breast cancer: United Kingdom Cancer research Institute. J Clin Oncol. 23: 8322-8330, 2005.*
29. *Von Minckwitz G. Zielinski C, et al. Capecitabine vs. capecitabine plus trastuzumab in patients with HER2-positive metastatic breast cancer progressing during trastuzumab treatment: The TBP phase III study (GBD 26/BIG 3-05). J Clin Oncol. 26 (May 20 suppl): Abstract 1025, 2008.*
30. *Seidman AD: Gemcitabine as single-agent therapy in the management of advanced breast cancer. Oncology 15 (Suppl 3): 11-14, 2001.*
31. *Bear HD, et al. The effect on tumor response of adding sequential preoperative docetaxel to preoperative doxorubicin and cyclophosphamide: Preliminary results from National Surgical Adjutant Breast and Bowel Project Protocol B-27. J Clin Oncol 21: 4165-4174, 2003.*
32. *Dieras V et al. Randomized paralel study of doxorubicin plus paclitaxel and doxorubicin plus cyclophosphamide as neoadjuvant treatment of patients with breast cancer. J.Clin Oncol 22: 4958-4965,2004.*
33. *Von Minckwitz G et al. In vivo chemosensitivity-adapted preoperative chemotherapy in patients with early-stage breast cancer: The GEPARTRIO pilot study. Ann Oncol 16: 56-63,2005.*
34. *Buzdar et al. J Clin Oncol 2005; 23: 3676-3685.*
35. *Kelly G. Response and cardiac toxicity of trastuzumab given in conjunction with weekly paclitaxel after doxorubicin plus cyclophopshamide. Clin Breast Cancer 2006 Aug 7 (3): 237-243.*

36. Wardley MA et al. Randomized Phase II Trial of First-Line Trastuzumab Plus Docetaxel and Capecitabine Compared With Trastuzumab Plus Docetaxel in HER2-Positive Metastatic Breast Cancer. J Clin Oncol. 2009 Dec 28.
37. Robert NJ, Eirmann W, Pienkowski T, et al: BCIRG 006: Docetaxel and trastuzumab-based regimens improve DFS and OS over AC-T in node positive and high risk node negative HER2 positive early breast cancer patients: Quality of life (QOL) at 36 months follow-up. J Clin Oncol (meeting Abstracts) 2007 25: 19647.
38. Di Leo A, Jerusalem G, Petruzelka L, et al. CONFIRM: a phase III, randomized, parallel-group trial comparing fulvestrant 250 mg vs fulvestrant 500 mg in postmenopausal women with estrogen receptor-positive advanced breast cancer. Program and abstracts of the 32nd Annual San Antonio Breast Cancer Symposium; December 9-13, 2009; San Antonio, Texas. Abstract 25.
39. Mauriac L, Piplej JE, Quaresma Albano J et al. Fulvestrant (Faslodex) versus anastrozol for the second-line treatment of advanced breast cancer in subgroups of postmenopausal women with visceral and non-visceral metastases combined resultes from two multicentric trials. Eur J Cancer 2003;39:1228-1233.
40. Johnson S, Piplej J, Pivot X, et al. Lapatinib combined with letrozole versus letrozole and placebo as first-line therapy for postmenopausal hormone receptor-positive metastatic breast cancer.JCO: J Clin Oncol 2009; 28:1-11.
41. Robertson J, Llombart-Cussac A, Rolski J. et al. Activity of fulvestrant 500 versus anastrozol 1 mg as first-line treatment for advanced breast cancer: resultes from the FIRST study. J Clin Oncol 2009;27:4530-4535.
42. Henderson IC, Berry DA et al: Improved outcomes from adding sequential paclitaxel but not from escalating doxorubicin dose in an adjuvant Chemotherapy Regimen for Patients with Node-Positive Primary Breast Cancer. J Clin Oncol 21:976-983,2003.
43. O'Shaughnessy J, Osborne C, Pippen JE et al.: Iniparib plus chemotherapy in metastatic triple-negative breast cancer. N Engl J Med 2011 Jan 20; 364 (3): 205-14.
44. Orlando L,Cardillo A,Rocca A et al. Prolonged clinical benefit with metronomic chemotherapy in patients with metastatic breast cancer. Anticancer Drugs 2006,Sep;17(8): 961-7.
45. Jennifer J. Griggs, Mark R. Somerfield, Holly Anderson, N. Lynn Henry, Clifford A. Hudis, James L.: American Society of Clinical Oncology Endorsement of the Cancer Care Ontario Practice Guideline on Adjuvant Ovarian Ablation in the Treatment of Premenopausal Women With Early-Stage Invasive Breast Cancer. J Clin Oncol, 29; 3939-3942,2011.
46. www.esmo.org.
47. Cuzick J et al: Use of luteinising-hormone-releasing hormone agonists as adjuvant treatment in premenopausal patients with hormone-receptor-positive breast cancer: a meta-analysis of individual patient data from randomised adjuvant trials. Lancet 369;1711-23, 2007.
48. Citron ML, Berry DA, Cirrincione C, et al. Randomized trial of dose-dense versus conventionally scheduled and sequential versus concurrent combination chemotherapy as postoperative adjuvant treatment of node-positive primary breast cancer: first report of Intergroup Trial C9741/Cancer and Leukemia Group B Trial 9741. J Clin Oncol 2003 Apr 15;21(8):1431-9.
49. Silver DP, Richardson AL, Eklund AC, et al. Efficacy of neoadjuvant Cisplan in triple- negative breast cancer. J Clin Oncol 2010;28(7): 1145-53.
50. Gradishar WJ, Krasnojon D, Cheporon S, et al. Significantly Longer Progression-Free Survival With nab-Paclitaxel Compared With Docetaxel As First-LineTherapy for Metastatic Breast Cancer. J Clin Oncol 27:3611-3619.
51. Cortes J, O´Shaugghmessy J, Loesch D, et al., Eribulin monotherapy versus treatment of physician's choice in patients with metastatic breast cancer (EMBRACE): a phase 3 open-label randomised study. Lancet 2011 Mar 12;377(9769):914-23.
52. Heinemann V, Stemmler HJ, Wohlrab A et al: High efficacy of gemcitabine and cisplatin in patients with predominantly anthracycline - and taxane-pretreated metastatic breast cancer. Cancer Chemother Pharmacol 2006; 57: 640-646.
53. Burch PA, Mailliard JA, Hillman DW et al. Phase II study of gemcitabine plus cisplatin in patients with metastatic breast cancer: a North Central Cancer Treatment Group Trial. Am J Clin 2005; 28: 195-200.
54. Vassilomanolakis M, Koumakis G, Barbounis V et al. Vinorellbine and cisplatin in metastatic breast cancer patients previously treated with anthracyclines. Ann Oncol 2000; 11: 1155-1160.
55. Pertuzumab, trastuzumab and docetaxel for HER2-positive metastic breast cancer (CLEOPATRA) study:overall survival rusults from a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 study. Swain SM, Kim SB, Cortes J, et al. Lancet Oncol. 2013 May;14(6):461-71. doi: 10.1016/S1470-2045(13)70130-X. Epub 2013 Apr 18.
56. Addeo R, Sgambato A, Cennamo G, et al. Low-Dose Metronomic Oral Administration of Vinorelbine in the First-line Treatment of Elderly Patients With Metastatic Breast Cancer. Clinical Breast Cancer. Volume 10;Issue 4, 301-306.
57. Martin M, Rodriguez-Lescure A, Ruiz A, et al: Randomized phase 3 trial of fluorouracil, epirubicin, and cyclophosphamide alone or followed by paclitaxel for early breast cancer. J Natl Cancer Inst 2008; 100:805-814.
58. Francis, Prudence A et al.,Adjuvant Ovarian Suppression in Premenopausal Breast Cancer. New England Journal of Medicine. 2015-01-29, vol. 372, issue 5, s. 436-446. DOI: 10.1056/NEJMoa1412379.
59. Pedele P, Marino A, et al: Efficacy and safety of low-dose metronomic CT with capecitabine in heavily preatreated patiens with metastatic cancer.
60. Alba E, Chacon JI, Lluch A, et al. A randomized phase II trial of platinum salts in basal-like breast cancer patients in the neoadjuvant setting. Results from the GEICAM/2006-03, multicenter study. Breast Cancer Res Treat. 2012; 136 (2):487-93.
61. Von Minckwitz G, Martin M. Neoadjuvant treatments for triple-negative breast cancer (TNBC). Ann Oncol. 2012; 23 Suppl 6: vi 35-9.
62. National Cancer Institute (NCI). Paclitaxel with or without carboplatin and/or bevacizumab followed by doxorubicin and cyclophosphamide in treating patients with breast cancer that can be removed by surgery. CALGB Study 40603. Available from: http://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00861705?term=CALGB+40603&rank=1. Accessed on:12 December 2012.

13. ZHOUBNÝ NOVOTVAR VULVY (C51)

13.1 Stadium I-II

Základem je odpovídající chirurgický výkon.
Adjuvantní radioterapie je indikována dle prognostických faktorů (resekční okraj, lymfangioinvaze, hloubka invaze).
Chemoterapie není standardní součástí primární léčby s výjimkou rhabdomyosarkomu.

13.2 Stadium III, IVA

Není rozdíl v OS při srovnání primárního chirurgického výkonu a chemoradioterapie (primární nebo neoadjuvantní).
Léčebné možnosti:
– primární operační výkon následován adjuvantní (chemo)radioterapií
– předoperační (chemo)radioterapie následovaná chirurgickým výkonem
– definitivní (chemo)radioterapie
Nejčastěji užívaným cytostatikem v rámci konkomitance je cisplatina, režimy s 5-fluorouracil a mitomycinem C užívány minimálně.

13.3 Stadium IVB

Neexistují standardní doporučení v rámci managmentu diseminovaného karcinomu vulvy.
Lze zvážit chemoradioterapii.
Paliativní chemoterapie – režimy založené na platinových derivátech, lze zvážit kombinované režimy užívané v rámci léčby cervikálního karcinomu, krom režimů kombinujících biologickou léčbu (viz. kapitola 15.)

Doporučená schémata – konkomitantní chemoterapie

	dávka (mg/m²)	den aplikace	opakování cyklu
DDP (cisplatina)	40	1.	à 1 týden

Literatura:
1. JEWELL, Elizabeth L. Vulvar cancer treatment protocols. [online]. [cit. 2015-01-26].
2. ŠLAMPA, Pavel. Radiační onkologie v praxi. 3. aktualiz. vyd. Brno: Masarykův onkologický ústav, 2011, 319 s. ISBN 978-808-6793-191.

14. ZHOUBNÝ NOVOTVAR POCHVY (C52)

Nejčastějším histologickým typem je spinocelulární karcinom, následovaný adenokarcinomem. Ostatní histologické typy (smíšený, mezenchymální, melanocytární) jsou vzácnější. Doporučení se týkají spinocelulárního karcinomu a adenokarcinomu.

14.1 Klinické stadium I

Chemoterapie není standardní součástí léčby.
Základní modalitou je operační výkon s ev. adjuvantní radioterapií.
Alternativou je samotná BRT (tumory do 2 cm, tloušťka do 5 mm, low-grade) nebo definitivní RT na celou pánev + BRT boost (tumory nad 2 cm, tloušťka nad 5 mm, high grade).

14.2 Klinické stadium II

Chemoterapie není standardní součástí léčby.
Základem je radioterapie na oblast pánve.
Lze zvážit neoadjuvantní chemoterapii (paklitaxel 175mg/m^2 + cDDP 75mg/m^2 à 3 týdny, 3 cykly) následovanou radikálním chirurgickým výkonem – není standard.

14.3 Klinické stadium III, IVA

Základem je radioterapie na oblast pánve.
Lze zvážit konkomitantní podání cisplatiny (40 mg/m^2 weekly) k potenciaci efektu radioterapie.

14.4 Klinické stadium IVB

Není standardní chemoterapeutický režim.
Nejčastěji užívány režimy na bázi cisplatiny (monoterapie i kombinace), z ostatních cytostatik lze použít karboplatinu, paklitaxel, gemcitabin. (viz. kapitola 15 – karcinom děložního čípku, krom režimů s biologickou léčbou).

Literatura:
1. JEWELL, Elizabeth L. Vaginal Cancer Treatment Protocols. [online].
2. ŠLAMPA, Pavel. Radiační onkologie v praxi. 3. aktualiz. vyd. Brno: Masarykův onkologický ústav, 2011, 319 s. ISBN 978-808-6793-191.
3. Benedetti Panici P, Bellati F, Plotti F, Di Donato V, Antonilli M, Perniola G, et al. Neoadjuvant chemotherapy followed by radical surgery in patients affected by vaginal carcinoma. Gynecol Oncol. Nov 2008;111(2):307-11.

15. ZHOUBNÝ NOVOTVAR HRDLA DĚLOŽNÍHO (C53)

15.1 Chemoterapie jako součást primární léčby karcinomů

Stádium IA1
- extrafasciální hysterektomie nebo,
- konizace s negativními okraji (u žen s plánovaným těhotenstvím v budoucnu) nebo,
- modifikovaná radikální hysterektomie nebo trachelektomie + pánevní lymfadenektomie v případě lymfovaskulární invaze.

Stádium IA2
- radikální hysterektomie + pánevní lymfadenektomie +/- sampling paraAo uzlin nebo,
- zevní RT na pánev + brachyradioterapie nebo,
- radikální trachelektomie + pánevní lymfadenektomie +/- sampling paraAo uzlin (u žen přejících si zachování fertility).

Stadium IB1, IIA1
- radikální hysterektomie + pánevní lymfadenektomie +/- sampling paraAo uzlin (kategorie 1 dle NCCN) nebo,
- zevní RT na pánev + BRT nebo

U IB1 menší než 2 cm radikální trachelektomie + pánevní lymfadenektomie +/- sampling paraAo uzlin (u žen přejících si zachování fertility).

Stádium IB2, IIA2
- zevní RT na pánev + BRT+ chemoterapie (kategorie 1 dle NCCN) nebo,
- radikální hysterektomie + pánevní lymfadenektomie +/- sampling paraAo uzlin.

Stadium IIb, IIIA, IIIB, IVA
Konkomitantní chemo-radioterapie
(zevní radioterapie + chemoterapie + brachyradioterapie).

15.1.1 Konkomitantní chemoterapie k potenciaci kurativní radioterapie

	dávka (mg/m²)	den aplikace	opakování cyklu
DDP (cisplatina)	40	1.	1× týdně

15.1.2 Do získání objektivních dat by se měla neoadjuvantní chemoterapie podávat v rámci klinických studií, výsledky doposud publikovaných randomizovaných studií jsou kontroverzní.

15.1.3 Paliativní chemoterapie při recidivě či diseminaci onemocnění

Lokoregionální recidiva onemocnění

Managment léčby lokoregionálních recidiv je závislý od předchozí léčby, kterou pacientka absolvovala s adjuvantním či kurativním záměrem. U pacientek lze zvážit operaci v případě, že pacientka neabsolvovala RT, možno pacientce nabídnout samotnou RT nebo konkomitantní CHT/RT. U centrální recidivy v oblasti pánve velikosti kolem 2 cm možno uvažovat i o exenteraci pánve s/nebo bez intraoperativní RT. V případě, že výše uvedené metody nejsou možné je indikována aplikace paliativní chemoterapie. U léčby recidiv lze chemoterapií prodloužit DFI a u části žen dosáhnout SD či PR.

Metastatické onemocnění

U solitárních vzálených MTS je indikována resekce s /nebo bez následné radioterapie. V případě, že operabilita není možná, lze zvážit lokální ablativní metody s/nebo bez radioterapie nebo samotnou RT eventuálně konkomitantní CHT/RT. V případě mnohočetné diseminace onemocnění je indikována paliativní chemoterapie.

Chemoterapeutické režimy vhodné pro I. linii paliativní léčby

	dávka (mg/m²)	den aplikace	opakování cyklu
DDP (cisplatina)	50	1.	à 3 týdny
paklitaxel	135	1.	à 3 týdny
DDP (cisplatina)	50	1.	
topotekan	0,75	1.–3.	à 3–4 týdny
CBDCA (karboplatina)	AUC5	1.	à 3 týdny
paklitaxel	135	1.	à 3 týdny
DDP (cisplatina)	50	1.	à 3 týdny
paklitaxel	135–175	1.	
bavacizumab*	15	1.	à 3 týdny
paklitaxel	175	1.	
topotekan	0,75	1.–3.	à 3 týdny
paklitaxel	175	1.	
topotekan	0,75	1.–3.	
bevacizumab*	15	1.	à 3 týdny

O úhradě přípravku ze zdravotního pojištění v této indikaci nebylo k 1. 3. 2016 rozhodnuto.

V monoterapii I. linie lze použít: DDP, CBDCA, paklitaxel.
Ve 2. linii léčby lze použít docetaxel, ifosfamid, epirubicin, topotekan, gemcitabin, 5-fluorouracil, mitomycin C, irinotekan. Paklitaxel, docetaxel, gemcitabin, bevacizumab nejsou dle SPC určeny k léčbě nádorů děložního čípku (nutno se souhlasem RL).

15.2 Chemoterapie jako součást primární léčby sarkomů

Nejúčinnější monoterapií je doxorubicin. V případě kombinované terapie se používají kombinované režimy stejné jako pro sarkomy měkkých tkání - viz příslušná kapitola.

Kombinovaná chemoterapie	dávka (mg/m²)	den aplikace	opakování cyklu
doxorubicin	50	1.	
ifosfamid	5 g/m²	24 hod. i.v. inf.	à 3–4 týdny
mesna		kontinuálně	
Monoterapie			
doxorubicin	60–70	1.	à 3 týdny

Režimy ve 2. linii léčby docetaxel + gemcitabin*, epirubicin, docetaxel*.*
Ifosfamid se používá v různých dávkových a časových schématech.
Docetaxel a gemcitabin nejsou dle SPC k léčbě sarkomů schváleny (nutno se souhlasem RL).

Bevacizumab v léčbě karcinomu čípku
Indikace
Dne 30. 3. 2015 byly nově registrována indikace: bevacizumab v kombinaci s paklitaxelem a cisplatinou nebo alternativně u pacientek, kterým nemůže být podaná léčba platinou, s paklitaxelem a topotekanem, je indikován k léčbě dospělých pacientek s přetrvávajícím, rekurentním nebo metastazujícím karcinomem děložního čípku.

Doporučená dávka přípravku Avastin je 15 mg na kilogram tělesné hmotnosti podaná jedenkrát za 3 týdny ve formě intravenózní infuze. Doporučuje se, aby léčba trvala do progrese nemoci nebo nepřijatelné toxicity.
První dávka přípravku Avastin by měla být podávána během 90 minut ve formě nitrožilní infuze. Jestliže je první infuze dobře snášena, druhá infuze může být podávána během 60 minut. Jestliže je dobře snášena infuze podávaná během 60 minut, všechny následující infuze mohou být podávány během 30 minut. Snížení dávky při výskytu nežádoucích účinků se nedoporučuje. V případě potřeby musí být léčba buď trvale ukončena, nebo dočasně pozastavena. Nemá se podávat jako bolus v nitrožilní injekci nebo bolusovou injekcí.

Literatura:

1. *Potter R, Haie-Meder C, Van Limbergen E, et al. Recommendations from gynaecological (GYN) GEC ESTRO working group (II): concepts and terms in 3D image-based treatment planning in cervix cancer brachytherapy-3D dose volume parameters and aspects of 3D image-based anatomy, radiation physics, radiobiology. Radiother Oncol 2006;78:67-77.*
2. *Viswanathan AN, Erickson BA. Three-dimensional imaging in gynecologic brachytherapy: a survey of the American Brachytherapy Society. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2010;76:104-109.*
3. *del Carmen MG, McIntyre JF, Goodman A. The role of intraoperative radiation therapy (IORT) in the treatment of locally advanced gynecologic malignancies. Oncologist 2000;5:18-25*
4. *Monk BJ, Sill MW, McMeekin DS, et al. Phase III trial of four cisplatin-containing doublet combinations in stage IVB, recurrent, or persistent cervical carcinoma: A Gynecologic Oncology Group Study. J Clin Oncol 2009 0: JCO.2009.21.8909.*
5. *Moore DH, Blessing JA, McQuellon RP, et al. Phase III study of cisplatin with or without paclitaxel in stage IVB, recurrent, or persistent squamous cell carcinoma of the cervix: a gynecologic oncology group study. J Clin Oncol. 2004;22:3113-3119.*
6. *Moore KN, Herzog TJ, Lewin S, et al. A comparison of cisplatin/paclitaxel and carboplatin/paclitaxel in stage IVB, recurrent or persistent cervical cancer. Gynecol Oncol 2007;105:299-303.*
7. *Long HJ, 3rd, Bundy BN, Grendys EC, Jr., et al. Randomized phase III trial of cisplatin with or without topotecan in carcinoma of the uterine cervix: a Gynecologic Oncology Group Study. J Clin Oncol 2005;23:4626-4633.*
8. *Tewari KS, Sill M, Long HJ, et al. Incorporation of bevacizumab in the treatment of recurrent and metastatic cervical cancer: A phase III randomized trial of the Gynecologic Oncology Group [abstract]. J Clin Oncol 2013;31: Abstract 3.*
9. *Brewer CA, Blessing JA, Nagourney RA, et al. Cisplatin plus gemcitabine in previously treated squamous cell carcinoma of the cervix. Gynecol Oncol 2006;100:385-388.*
10. *Tewari KS1, Sill MW, Long HJ 3rd, et al. Improved survival with bevacizumab in advanced cervical cancer. N Engl J Med. 2014 Feb 20;370(8):734-43.*
11. *Kitagawa R, Katsumata N, Shibata T, et al. A randomized, phase III trial of paclitaxel plus carboplatin (TC) versus paclitaxel plus cisplatin (TP) in stage IVb, persistent or recurrent cervical cancer: Japan Clinical Oncology Group study (JCOG0505) [abstract]. J Clin Oncol 2012;30(Suppl 15):Abstract 5006.*
12. *Weiss GR, Green S, Hannigan EV, et al. A phase II trial of carboplatin for recurrent or metastatic squamous carcinoma of the uterine cervix: a Southwest Oncology Group study. Gynecol Oncol 1990;39:332-336.*
13. *Kudelka AP, Winn R, Edwards CL, et al. An update of a phase II study of paclitaxel in advanced or recurrent squamous cell cancer of the cervix. Anticancer Drugs 1997;8:657-66.*

16. ZHOUBNÝ NOVOTVAR TĚLA DĚLOŽNÍHO (C54)

Rozdělení onemocnění dle rizika

Nízké	stádium I edmetroidní karcinom, grade 1–2, méně než 50% myometriální invaze, LVSI negativní
Střední	stádium I endometrioidní karcinom, grade 1–2, více než 50% myometriální invaze, LVSI negativní
Vysoké–střední	stádium I endometroidní karcinom, grade 3, méně než 50% myometriální invaze, bez ohledu od LVSI invaze
	stádium I, endometroidní karcinom, grade 1–2, jednoznačná LVSI, bez ohledu na hloubku invaze
Vysoké	stádium I, endometroidní karcinom, grade 3, více než 50% myometriální invaze bez ohledu na LVSI status
	stádium II endometroidní karcinom
	stádium III, endometroidní karcinom, bez reziduální nemoci
	jiný než endometroidní histologický typ (serózní, clear cell, nediferencovaný karcinom, karcinosarkom)
Pokročilé	stádium III s residuální nemocí
	stádium IVA
Metastatické	stádium IVB

Adjuvantní terapie dle rizika (po operační léčbě)

Nízké riziko

bez adjuvantní terapie

Střední riziko

A. adjuvantní BRT ke snížení rizika vaginálních rekurencí (1B)

B. možností volby bez adjuvantní léčby speciálně u pacientek pod 60 let (2C)

Vysoké–střední

1. proveden chirurgický staging lymfatických uzlin, uzliny negativní :

A. adjuvantni BRT ke snížení vaginálních rekurencí (3B)

B. bez adjuvantní léčby (3C)

2 bez kompletního chirurgického stagingu

A. EBRT u jasné LVSI pozitivity (3B)

B. adjuvantní BRT samotná u grade 3 tumoru a LVSI negativitě (3B)

C. benefit systémové terapie je nejasný (3C)

Vysoké riziko

Stádium I, endometroidní karcinom, grade 3, více než 50% myometriální invaze, bez závislosti na LVSI statuse

1: proveden chirurgický staging lymfatických uzlin, uzliny negativní:

A. EBRT ke snížení lokoregionální rekurence (1B)

B. adjuvantní BRT je možnou alternativou ke snížení vaginální rekurence (3B)

C. význam adjuvantní systémové terapie není v současné době známý (2C)

2: bez kompletního chirurgického stagingu

A. zevní RT je všeobecně doporučována pro zajištění lokální kontroly a zlepšení relaps free survival (3B)

B. sekvenční adjuvantní chemoterapie může být zvážená ke zlepšení PFS a cancer specific survival (CSS) (2C)

C. existuje mnoho důkazů podporujících lepší efekt kombinace CHT a EBRT než jednotlivých modalit samostatně (2B)

Stádium II endometroidní karcinom

1: Simplexní hysterectomie, provedení chirurgického stagingu LU, negativní LU

A. grade 1 a 2, LVSI negative – BRT k dosažení lokální kontroly (3B)

B. grade 3 nebo jednoznačně pozitivní LVSI – EBRT (3B), dále zvážit BRT (4C), význam chemoterapie je prozatím nejasný (3C)

2: Simplexní hysterectomie, bez chirurgického stagingu LU

A. EBRT je doporučená (3B)

B. BRT lze zvážit (4C)

C. Grade 3 nebo LVSI jednoznačně pozitivní : nutno zvážit sekvenční adjuvantní chemoterapii (3B)

Stádium III endometroidní karcinom bez reziduální nemoci

A. EBRT je doporučená s cílem snížit lokální rekurenci, zlepšit PFS i OS (1B)

B. chemotherapie je doporučená s cílem zlepšit PFS a CSS (cancer specific survival) (2B)

C. existuje mnoho důkazů podporujících kombinaci CHT a EBRT než jednotlivé modality samostatně (2B)

– IIIA: zvážit chemoterapii a EBRT

– IIIB : zvážit chemoterapii a EBRT

– IIIC1: zvážit chemoterapii a EBRT

– IIIC2: zvážit chemoterapii a EBRT (extendované pole)

Jiný než endometroidní histologický typ

1. Serózní a clear cell karcinom

A. zvážit chemoterapii; vhodné zařazení do klinických studií (3B)

B. stádium IA, LVSI negativní – zvážit samotnou BRT bez chemoterapie (4C)

C. stádium IB a více – zvážit přidání EBRT k chemoterapii, zejména pro N+ nemoc (3C)

2: Karcinosarkom a nediferencovaný karcinom

A. chemoterapie je doporučená (2B)

B. zvážit EBRT, vhodná zařazení do klinických studií (3B)

Standardem léčby je 6 cyklů chemoterapie Paklitaxel/CBDCA v třítýdenním intervalu. Výsledky této dvoukombinace v rámci klinických studií jsou srovnatelné s tříkombinací TAP (paklitaxel/DDP/doxorubicin). Dvojkombinace nebyla v rámci těchto studií inferiorní (neprokázala horší RR, PFS ani OS) a měla lepší profil toxicity.

Pooperační chemoterapie v rámci komplexní léčby

cytostatikum	dávka (mg/m²)	den aplikace	opakování cyklu
cisplatina	50	1.	
doxorubicin	60	1.	à 24–28 dnů, 3–6 cyklů
cisplatina	50	1.	à 3 týdny
doxorubicin	45	1.	à 3 týdny
paklitaxel	160	1.	à 3 týdny
karboplatina	AUC 5–6	1.	
paklitaxel	175	1.	à 21–24 dnů, 3–6 cyklů
karboplatina	AUC 5–6	1.	
docetaxel	75	1.	à 3 týdny

**Tento režim zvážit v případě kontraindikace paklitaxelu*

Monoterapie: CBDCA, DDP, doxorubicin, paklitaxel.

Poznámka: cisplatinu lze nahradit CBDCA v odpovídající dávce, při toxicitě, vyšším věku doporučeno redukovat na dvojkombinaci platinového derivátu a antracyklinu.

16.1 Pokročilé a metastatické onemocnění

A. Operace je doporučená pouze v případě optimální cytoredukce (žádná reziduální nemoc). V selektivních případech je vhodné provedení paliativních operací ke zmírnění specifických symptomů

B. Exenterace může být zvážená u pacientek s lokálně pokročilými tumory a při izolovaných centrálních recidivách po RT, u kterých lze očekávat dosažení čistých resekčních okrajů

C. Kompletní resekce vzdálených oligometastáz a relapsu v pelvických či retroperitoneálních LU může být zvažována v případě , že je to technicky možné v závislosti od lokalizace

Neexistuje standardní II. linie léčby. Určitá skupina pacientek, které dosáhly kompletní odpověď na chemoterapii a relabují až po několika měsících od ukončení léčby, by mohla mít benefit z opakovaného přeléčení režimem na bazi platiny a taxánu. Pacientky, které zrelabují brzo po iniciální terapii, mají pouze limitované možnosti. Na rozhodování o další terapii mají vliv PS, předchozí RT na oblast pánve a rozsah diseminace onemocnění. NCCN guidelines v těchto případech doporučuje symptomatickou a podpůrnou terapii nebo účast v klinických studiích.

Kombinovaná chemoterapie

cytostatikum	dávka (mg/m²)	den aplikace	opakování cyklu
PAC			
cisplatina	50	1.	
doxorubicin	50	1.	
CFA	500	1.	à 24–28 dnů
cisplatina	50	1.	à 4 týdny
doxorubicin	60	1.	à 4 týdny
karboplatina	AUC 5–6	1.	à 3 týdny
paklitaxel	175	1.	à 3 týdny
paklitaxel	135	1.	à 3 týdny
doxorubicin	60	1.	à 3 týdny
cisplatina	50	1.	à 3 týdny

Monoterapie: CBDCA, cisplatina, doxorubicin, paklitaxel.

Taxany (paklitaxel, docetaxel) nejsou dle SPC určeny k léčbě nádorů děložního těla.

Poznámka: cisplatinu lze nahradit CBDCA v odpovídající dávce, při toxicitě, vyšším věku doporučeno redukovat na dvojkombinaci platinového derivátu a antracyklinu.

**Do kumulativní dávky antracyklinů.*

16.1.1 Hormonoterapie jako součást léčby

Chemoterapii podáváme u hůře diferencovaných, rychle progredujících, symptomatických nebo velkoobjemových onemocnění. Pokud se jedná o dobře diferencovaný nádor s delším bezpříznakovým obdobím a pozitivními steroidními receptory (zejména progesteronovými receptory) je metodou volby lépe tolerována a stejně účinná hormonoterapie. V rámci hormonoterapie lze použít gestageny (megestrol acetát v dávce 160 mg/denně nebo medroxyprogesteron acetát v dávce 200 mg/denně) nebo tamoxifen a výjimečně inhibitory aromatáz (letrozol, anastrozol, exemestan).

16.2 Chemoterapie sarkomů

Chemoterapie jako součást komplexní léčby sarkomů.

16.2.1 Karcinosarkom (maligní smíšený Müllerián ský tumor, vycházející z tkáně, těla děložního nebo hrdla děložního)

cytostatikum	dávka (mg/m²)	den aplikace	opakování cyklu
IFO v monoterapii	3 g/m²	1.–3.	à 3 týdny
Mesna	800	6 hod. a 12 hod.	po IFO
DDP (cisplatina)	75	1.	
ifosfamid	3–5 g/m²	1.	3–4 týdny
Mesna	800	6 hod. a 12. hod.	po IFO
ifosfamid	3–5 g/m²	1.	à 3 týdny
Mesna	800	6 hod. a 12 hod.	po IFO
paklitaxel	135	1.	à 3 týdny
Ifosfamid se používá v různých dávkových schématech.			
paklitaxel	175	1.	
CBDCA	AUC 5-6	1.	à 3 týdny

Poznámka: Řada patologů je dnes řadí do skupiny karcinomů endometria G3 – léčba je doporučována stejná, tedy varianty CBDCA + paklitaxel.

16.2.2 Další sarkomy vycházející z ženských pohlavních orgánů

Leiomyosarkom těla děložního

- nejúčinnější monoterapie: doxorubicin, v případě kombinované terapie je preferovaným režimem kombinace docetaxel/gemcitabin,
- doporučení pro další kombinované režimy je stejné jako doporučení pro sarkomy měkkých tkání – viz příslušná kapitola.

Endometriální stromální sarkomy

- Low grade (ESS), minimální benefit chemoterapie, u SR pozitivních léčba hormonoterapií (megestrol acetát, medroxyprogesteron acetát), inhibitory aromatáz.
  Stádium I. – observace, ke zvážení hormonoterapie
  Stádium II, III, IVA – hormonoterapie +/- radioterapie
  Stádium IVB – hormonoterapie +/- paliativní radioterapie

- High grade, definovány jako nediferencované high grade sarkomy: doporučení pro léčbu je stejné jako doporučení pro sarkomy měkkých tkání – viz příslušná kapitola.
  Stádium I – observace, ke zvážení chemoterapie
  Stádium II-III – lze zvážit chemoterapii a/nebo radioterapii
  Stádium IVA – chemoterapie a/nebo radioterapie
  Stádium IVB – chemoterapie +/- paliativní radioterapie

cytostatikum	dávka (mg/m²)	den aplikace	opakování cyklu
doxorubicin	60–75	1.	à 3 týdny
doxorubicin	50	1.	
ifosfamid	5 g/m²	24 hod.	à 3–4 týdny
Mesna	kontinuálně		

gemcitabin	900	1., 8.	
docetaxel	100	8.	à 3 týdny
doxorubicin	60	1.	
dakarbazin	750	1.	à 3 týdny

Další možnosti monoterapie: dakarbazin, doxorubicin, epirubicin, ifosfamid, gemcitabin, pazopanib.

**Docetaxel a gemcitabin nejsou dle SPC k léčbě sarkomů schváleny (nutno se souhlasem RL).*

Literatura:

1. *Klopp A, Smith BD, Alektiar K, et al. The role of postoperative radiation therapy for endometrial cancer: executive summary of an american society for radiation oncology evidence-based guideline. Pract Radiat Oncol. 2014;4:137-144*
2. *Hogberg T, Signorelli M, de Oliveira CF, et al. The role of adjuvant chemotherapy in invasive, high-grade, uterine-confined disease is the subject of current studies. al. Sequential adjuvant chemotherapy and radiotherapy in endometrial cancer--results from two randomised studies. Eur J Cancer 2010;46:2422-2431.*
3. *Miller D, Filiaci V, Fleming G, et al. Randomized phase III noninferiority trial of first line chemotherapy for metastatic or recurrent endometrial carcinoma: a Gynecologic Oncology Group study [abstract]. Gynecol Oncol 2012;125:771.*
4. *Homesley HD, Filiaci V, Gibbons SK, et al. A randomized phase III trial in advanced endometrial carcinoma of surgery and volume directed radiation followed by cisplatin and doxorubicin with or without paclitaxel: A Gynecologic Oncology Group study. Gynecol Oncol 2009;112:543-552.*
5. *The cisplatin/doxorubicin/paclitaxel regimen is not widely used because of concerns about toxicity.*
6. *Docetaxel may be considered for patients in whom paclitaxel is contraindicated.*
8. *Homesley HD, Filiaci V, Markman M, et al. Phase III trial of ifosfamide with or without paclitaxel in advanced uterine carcinosarcoma: a Gynecologic Oncology Group Study. J Clin Oncol 2007;25:526-531.*

17. ZHOUBNÝ NOVOTVAR OVARIÍ A TUBY (C56-57)

17.1 Epiteliální

17.1.1 Chemoterapie jako součást primární léčby

Po chirurgické léčbě epiteliálních ovariálních ZN nutno považovat primární chemoterapii za kurativní.
Chirurgický staging a chirurgická léčba by měla být prováděna s cílem maximální cytoredukce nádorových hmot. Přítomnost nádorového rezidua po chirurgické léčbě je nejvýznamnějším negativním prognostickým faktorem.
Podmínkou potencionálně kurativní chemoterapie je performance status ECOG 0, 1, 2, předpokládaná délka života více než 6 měsíců, interkurentní onemocnění umožňující dodržet kurativní dávku chemoterapie.

17.1.1.1 Stadium Ia, b (N0!) – G 1

dispenzarizace bez adjuvantní chemoterapie

17.1.1.2 Stadium Ia, Ib, G 2 observace nebo chemoterapie (3–6 cyklů)

paklitaxel + CBDCA (ev. alternativní režimy)

17.1.1.3 Stadium Ia, Ib, G 3 chemoterapie (3–6 cyklů)

paklitaxel + CBDCA (ev. alternativní režimy)

17.1.1.4 Stadium Ic, G 1, G 2, G 3 chemoterapie (3–6 cyklů)

paklitaxel + CBDCA (ev. alternativní režimy)

Neoadjuvantní chemoterapie je indikována u pacientek ve špatném celkovém stavu, u kterých není aktuálně možný rozsáhlý operační výkon a u pokročilých stadií onemocnění, u kterých je na základě zobrazovacích vyšetření malá pravděpodobnost dosažení optimálního výkonu. Rozhodnutí o operačním výkonu (interval debulking surgery – IDS) zvažovat po 3–4 cyklech.

17.1.1.5 Stadium II, III, IV bez ohledu na grade a histologický typ

Paklitaxel + CBDCA (ev. alternativní režimy), 6–8 cyklů.
U III. stadia lze použít IP chemoterapii v případě rezidua menšího než 1 cm (intraperitoneální chemoterapie není vhodná u pacientek s operačními výkony na střevě v rámci primární cytoredukční operace).

Doporučená schémata

	dávka (mg/m²)	den aplikace	opakování cyklu
paklitaxel	175	1.	
+ CBDCA (karboplatina)	AUC 5–6	1.	à 3 týdny
paklitaxel weekly	80	1., 8., 15.	à 1 týden
CBDCA	AUC 5–6	1.	à 3 týdny
paklitaxel	175	1.	
cisplatina	75	1.	à 3 týdny
docetaxel	60–75	1.	à 3 týdny
karboplatina	AUC 5–6	1.	à 3 týdny
ICON 7			
paklitaxel	175	1.	
CBDCA	AUC 5–6	1.	
*bevacizumab	7,5 mg/kg	1.	à 3 týdny

Chemoterapie 6 cyklů, bevacizumab se zahajuje s 1 nebo 2 cyklem chemoterapie tak, aby byl zachován odstup minimálně 4 týdny od operace – délka aplikace 12 měsíců

	dávka (mg/m²)	den aplikace	opakování cyklu
Intraperitoneální chemoterapie			
paklitaxel	135	1. i.v. infuze	ve 24 hod./3 hod.
cisplatina	75–100	2. i. p.	
paklitaxel	60	8. i. p.	à 3 týdny
Chemoterapie 6 cyklů			
Standardní dávkování PAC a alternativní režimy			
PAC			
cisplatina	50–75–100	1.	
doxorubicin	35–50	1.	
CFA (cyklofosfamid)	500–800	1.	à 24–28 dnů
PEC			
cisplatina	75–100	1.	
epirubicin	50–60	1.	
CFA	500–800	1.	à 24–28 dnů
PC			
cisplatina	75–100	1.	
CFA	500–800	1.	à 21–24 dnů
CBDCA+C			
CBDCA	AUC 5–6	1.	
CFA	500–800	1.	à 21–24 dnů
U pacientek starších 65 let nebo ve špatném celkovém stavu či s četnými a závažnými interkurencemi, lze zvážit monoterapii platinovým derivátem nebo kombinovaný weekly režim.			
paklitaxel	60	1.	à 1 týden
CBDCA	AUC 2	1.	à 1 týden
Délka aplikace 18. týdnů			
P			
cisplatina	75–100	1.	à 3 týdny
CBDCA			
karboplatina	AUC 5–6	1.	à 3 týdny

17.1.2 Chemoterapie jako součást sekundární léčby

17.1.2.1 Relaps do 6 měsíců (od ukončení primární léčby)

V těchto případech jsou pacientky hodnoceny jako platina rezistentní a ve II. linii lze doporučit léčbu monoterapií nebo kombinaci s bevacizumabem. Není doporučovaná monochemoterapie s platinovým derivátem. Bevacizumab lze kombinovat s paklitaxelem, topotekanem nebo pegylovaným liposomálním doxorubicinem, nejvhodnější je kombinace s paklitaxelem. Chirurgický vstup má pouze paliativní záměr – např. ileózní stav, atd.

Doporučený režim pro pacientky nepředléčené bevacizumabem

	dávka (mg/m²)	den aplikace	opakování cyklu
paklitaxel	týdně 80	1., 8., 15., 22.	à 4 týdny
*bevacizumab	10 mg/kg	1.,15.	à 4 týdny
Léčba do progrese nebo toxicity			
Popř. zvážit i oba další režimy, které však nebudou hrazeny			
**O úhradě přípravku ze zdravotního pojištění v této indikaci nebylo k 1. 3. 2016 rozhodnuto*			
topotekan	4	1., 8., 15.	à 4 týdny
*bevacizumab	10 mg/kg	1.,15.	à 4 týdny
topotekan	1,25	1.–5.	à 3 týdny
*bevacizumab	15 mg/kg	1.	à 3 týdny
pegylovaný lipozomální doxorubicin	40	1.	à 4 týdny
*bevacizumab	10 mg/kg	1.,15.	à 4 týdny

17.1.2.2 Relaps mezi 6. měsícem a 12. měsícem (od ukončení primární léčby)

Sekundární debulking je doporučovaný při relapsu onemocnění minimálně po 6 měsících, preferovaným postupem je však provedení debulkingu v případě progrese po 12 a více měsících.

Nejvhodnější k operaci je solitární recidiva u pacientek v dobrém celkovém stavu. Pouze kompletní cytoredukce vede k prodloužení celkového přežití. U žen s dobrým výkonnostním stavem a/nebo chirurgicky odstraněnou recidivou je chemoterapie potencionálně kurativní, jinak je chemoterapie paliativní. Doporučovaná je kombinovaná chemoterapie na bázi platinového derivátu viz níže.

U pacientek s prvním relapsem v odstupu > 6 měsíců od primární léčby dosud neléčených anti-angiogenní léčbou je možná kombinace CBDCA/gemcitabin/bevacizumab.

17.1.2.3 Relaps – recidiva po 12 měsících od primární léčby

Chirurgická léčba je shodná jako v případě recidivy mezi 6. a 12. měsícem. Chemoterapie má potenciál dosažení dlouhodobé remise a přináší prokazatelný efekt v prodloužení života ženy. Při rozhodování o typu chemoterapie je nutno zvažovat kvalitu života s ohledem na další toxicitu léčby. Kombinovaná chemoterapie založená na platinovém derivátu v této skupině dosahuje lepších výsledků než monoterapie. U pacientek dosud neléčených antiangiogenní léčbou je možná kombinace karboplatina/gemcitabin/bevacizumab.

Možné kombinace cytostatik jsou založeny na kombinaci s platinovým derivátem, 6 až 8 cyklů.

Navrhovaná schémata pro relaps onemocnění

	dávka (mg/m²)	den aplikace	opakování cyklu
paklitaxel	175	1.	
CBDCA	AUC 5–6	1.	à 3 týdny
paklitaxel weekly	80	1., 8., 15.	à 1 týden
CBDCA	AUC 5–6	1.	à 3 týdny
paklitaxel	175	1.	
cisplatina	75	1.	à 3 týdny
gemcitabin	1000	1., 8.	
CBDCA	AUC 5–6	1.	à 4 týdny

	dávka (mg/m²)	den aplikace	opakování cyklu
docetaxel	60–75	1.	
CBDCA	AUC 5–6	1.	à 3 týdny
cisplatina	75–100	1.	
CFA	500–800	1.	à 3 týdny
CBDCA	5–6 AUC	1.	
CFA	500–800	1.	à 3 týdny
Caelyx	30	1.	
*Yondelis (po PLD)	1,1	1.	à 3 týdny
Tento režim je nejvhodnější pro pacientky, které zrelabovaly mezi 6.–12. měsícem po primární terapii.			
Caelyx	30	1.	à 4 týdny
CBDCA AUC	5	1.	à 4 týdny
Doporučený režim pro pacientky nepředléčené bevacizumabem			
gemcitabin	1000	1., 8.	
CBDCA	AUC 4	1.	
*bevacizumab	15 mg/kg	1.	à 3 týdny
Chemoterapie 6–10 cyklů a bevacizumab od 1. cyklu chemoterapie do progrese onemocnění.			
Režimy pro monoterapii			
topotekan	1,5	1.–5.	à 3 týdny
etoposid p.o.	25–50	1.–14.	à 3 týdny
gemcitabin	750–1000	1., 8., 15.	à 4 týdny
CBDCA	5–6 AUC	1.	à 3 týdny
cisplatina	75	1.	à 3 týdny
pegylovaný lipozomální doxorubicin (Caelyx)	50	1.	à 4 týdny
docetaxel	75–100	1.	à 3 týdny
paklitaxel weekly	80	1.	à 1 týden

Režimy 3. a další linie patří do paliativní chemoterapie (založené na cisplatině, karboplatině, doxorubicinu, cyklofosfamidu, pokud nebyly použity dříve).

Maintenance terapie Olaparibem

Přípravek Lynparza je indikován v monoterapii k udržovací léčbě dospělých pacientek s relabujícím high grade serózním epiteliálním karcinomem vaječníku, vejcovodu, nebo primárně peritoneálním ve II. a vyšší linii s mutací BRCA (zárodečnou a/nebo somatickou) citlivým na léčbu platinou, u nichž došlo k relapsu onemocnění a které odpovídají (úplně nebo částečně) na chemoterapii založenou na platině.

Možnost této terapie je k dispozice pouze ve vybraných KOC v rámci SLP programu.

O úhradě přípravku ze zdravotního pojištění v této indikaci nebylo k 1.3. 2016 rozhodnuto.

17.2 Neepiteliální ovariální ZN

17.2.1 Chemoterapie jako součást primární léčby

Po chirurgické léčbě neepiteliálních ovariálních ZN nutno považovat primární chemoterapii za kurativní.

17.2.1.1 Karcinosarkom (Maligní smíšený Mulleriánský tumor) Po kompletním chirurgickém stagingu či radikální operaci je další terapie shodná s epiteliálními karcinomy ovaria.

17.2.1.2 Germinální ZN

Dysgerminom, stádium I. – observace
Dysgerminom, stádium II–IV. – chemoterapie BEP 3–4 cykly.
Nezralý teratom, stádium I, grade 1 – observace.
Nezralý teratom, stádium I grade 2–3, stádium II–IV – chemoterapie BEP 3–4 cykly.
Embryonální tumor, stádium I–IV – chemoterapie BEP 3–4 cykly.
Yolk sac tumor, stádium I–IV – chemoterapie BEP 3–4 cykly.

Standardní adjuvantní terapie

	dávka (mg/m²)	den aplikace	opakování cyklu
BEP (cisplatina, etoposid, bleomycin)			
DDP	20	1.–5.	
etoposid	100	1.–5.	
bleomycin	30 mg	2., 9., 16. nebo 1., 8., 15.	à 3 týdny
EP (etoposid, cisplatina)			
DDP	20	1.–5.	
etoposid	100	1.–5.	à 3 týdny
CE (etoposid, karboplatina)			
etoposid	120	1.–3.	
CBDCA	400	1.	à 4 týdny

Neexistuje standardní doporučení pro rekurentní onemocnění, zejména „salvage" terapii. Lze zvážit léčbu jako u testikulárních a/nebo extragonadálních germinativních nádorů (režimy na bázi cisplatiny, ifosfamidu, paklitaxelu: VeIP (vinblastin, IFO, DDP), TIP (paklitaxel, IFO, DDP), VAC (vinkristin, daktinomycin, cyklofosfamid), paklitaxel/gemcitabin, paklitaxel/CBDCA, docetaxel/CBDCA, paklitaxel/IFO, platina-refrakterní a rezistentní pacientky mají horší prognózu při rekurenci.

17.2.1.3 Nádory ze zárodečných pruhů a stromatu gonád

Stádium I, low risk – observace.
Stádium I, intermediate and high risk – observace nebo chemoterapie.
Stádium II-IV, chemoterapie, v případě solitárního nálezu lze zvážit RT.

Není konsenzus ve standardní chemoterapii. Chemoterapie je založena na platinovém derivátu.
Nejčastěji používané režimy:
• BEP (cisplatina, etoposid, bleomycin), EP (cisplatina, etoposid)
Paklitaxel/platinový derivát

Další alternativní režimy :
• BIP (cisplatina, ifosfamid, bleomycin),
• PAC (cisplatina, doxorubicin, cyklofosfamid),
•paklitaxel/IFO, paklitaxel/gemcitabin

V této indikaci lze v případě recidivy onemocnění u pacientek zvážit i hormonoterapii IA (letrozol, anastrozol), tamoxifen, leuprolin acetát (GnRH analog). V rámci klinických studií je popisovaný i efekt bevacizumabu.

Poznámka: cisplatinu lze v kombinacích nahradit CBDCA v odpovídající dávce.

17.3 Vybrané informace k biologické léčbě

17.3.1 Yondelis® (trabektedin)

Indikace

Yondelis je indikován k léčbě pacientů s pokročilým sarkomem měkkých tkání poté, co léčba antracykliny a ifosfamidem selhala, nebo pacientů, u nichž léčba těmito přípravky není vhodná.

Yondelis v kombinaci s pegylovaným liposomálním doxorubicinem (PLD) je indikován k léčbě pacientek s relabujícím ovariálním karcinomem citlivým na platinu.

Dávkování

Pro léčbu sarkomu měkkých tkání je doporučená dávka 1,5 mg/m^2 plochy povrchu těla, podává se jako intravenózní infuze po dobu 24 hodin s třítýdenním intervalem mezi cykly.

Yondelis se pro léčbu ovariálního karcinomu podává každé tři týdny jako 3hodinová infuze v dávce 1,1 mg/m^2 bezprostředně po PLD 30 mg/m^2. Pro minimalizaci rizika reakcí na infuzi PLD se úvodní dávka podává rychlostí nejvýše 1 mg/min. Pokud nebude pozorována žádná reakce na infuzi, následné infuze PLD mohou být podávány po dobu 1 hodiny. Důrazně se doporučuje podávání centrálním žilním katetrem.

Všem pacientům musí být 30 minut před podáním PLD (v případě kombinované léčby) nebo přípravku Yondelis (podávaného v monoterapii) podány kortikosteroidy, např. 20 mg dexamethazonu intravenózně, nejen jako antiemetická profylaxe, ale zdá se, že jeho podání má i hepatoprotektivní účinky.

O úhradě přípravku ze zdravotního pojištění v této indikaci nebylo k 1. 3. 2016 rozhodnuto.

17.3.2 Avastin (bevacizumab)

Primární léčba

Avastin v kombinaci s karboplatinou a paklitaxelem je indikován k úvodní léčbě pokročilého (stádia III B, III C a IV dle FIGO) epitelového nádoru vaječníků, vejcovodů nebo primárního nádoru pobřišnice.

Avastin se podává spolu s až 6 cykly karboplatiny a paklitaxelu a následně se pokračuje v samostatné léčbě přípravkem Avastin do progrese nemoci nebo maximálně po dobu 15 měsíců nebo do nepřijatelné toxicity dle toho, co nastane nejdříve.

Na rozdíl od všech ostatních indikací, kde je Avastin vždy podáván až do progrese nebo nepřijatelné toxicity, je u nádoru vaječníku léčba ukončena po 15 měsících, úhrada maximálně 12 měsíců.

První relaps – nádory citlivé k platině

Bevacizumab v kombinaci s karboplatinou a gemcitabinem je indikován k léčbě dospělých pacientů s první rekurencí epitelového nádoru vaječníků, vejcovodů nebo primárního nádoru pobřišnice citlivého na platinu, kteří nebyli dosud léčeni bevacizumabem nebo jiným inhibitorem růstového faktoru cévního endotelu (VEGF) nebo receptoru VEGF.

Avastin se podává v kombinaci s karboplatinou a gemcitabinem v 6 až 10 cyklech a následně se pokračuje v podávání přípravku Avastin samotného až do progrese nemoci. Doporučená dávka přípravku Avastin je 15 mg na kilogram tělesné hmotnosti podaná jedenkrát za 3 týdny ve formě intravenózní infuze.

První relaps – nádory rezistentní k platině

Bevacizumab v kombinaci s paklitaxelem, topotekanem nebo pegylovaným liposomálním doxorubicinem je indikován k léčbě dospělých pacientek s rekurencí epitelového nádoru vaječníků, vejcovodů nebo primárního nádoru pobřišnice rezistentního k platině, které nebyly léčeny více než dvěma předchozími režimy chemoterapie a které nebyly dosud léčeny bevacizumabem nebo jiným inhibitorem růstového faktoru cévního endotelu (VEGF) nebo receptoru. Léčba trvá do progrese nebo toxicity.

Doporučená dávka přípravku Avastin je 10 mg na kilogram tělesné hmotnosti podaná jedenkrát za 2 týdny nebo 15 mg na kilogram tělesné hmotnosti podaná jedenkrát za 3 týdny (dle režimu chemoterapie) ve formě intravenózní infuze.

Úhrada

Bevacizumab je hrazen v 1. linii léčby dospělých pacientů s pokročilým karcinomem vaječníků, vejcovodů nebo primárním nádorem pobřišnice (stadia IV dle FIGO nebo stadia III u neoperovaných pacientů nebo stadia III s > 1,0 cm residuem po operaci) v dávce 7,5 mg/kg každé 3 týdny v kombinaci s karboplatinou a paklitaxelem až po 6 léčebných cyklů, a následně se pokračuje v samostatné léčbě bevacizumabem. Léčba bevacizumabem se ukončuje při zjištění progrese, či při netoleranci léčby bevacizumabem, nejdéle po 12 měsících (18 cyklech) léčby, dle toho, co nastane dříve.

17.3.3 Lynparza (olaparib)

Indikace

Přípravek Lynparza je indikován v monoterapii k udržovací léčbě dospělých pacientek s relabujícím high grade serózním epiteliálním karcinomem vaječníku, vejcovodu, nebo primárně peritoneálním s mutací BRCA (zárodečnou a/nebo somatickou) citlivým na léčbu platinou, u nichž došlo k relapsu a které odpovídají (úplně nebo částečně) na chemoterapii založenou na platině.

Dávkování

Doporučená dávka přípravku Lynparza je 400 mg (osm tobolek) dvakrát denně, což odpovídá celkové denní dávce 800 mg. Léčba pacientek přípravkem Lynparza má být zahájena nejpozději 8 týdnů po podání poslední dávky režimu s deriváty platiny.

V případě výskytu nežádoucích účinků, jako je nauzea, zvracení, průjem a anémie, může být léčba přerušena a lze zvážit snížení dávkování. Doporučuje se snížit dávkování na 200 mg dvakrát denně (odpovídající celkové denní dávce 400 mg). Pokud je potřeba výsledné dávkování ještě snížit, může být zváženo snížení na 100 mg dvakrát denně (odpovídající celkové denní dávce 200 mg).

Detekce mutace BRCA

Léčba přípravkem Lynparza je vhodná pro pacientky s potvrzenou patogenní nebo suspektní patogenní mutací (tj. mutací, která narušuje normální funkci genu) genu náchylnosti k rakovině prsu (BRCA) v zárodečné buněčné linii nebo nádorové buněčné linii. Přítomnost mutace BRCA musí být u pacientky potvrzena před zahájením léčby přípravkem Lynparza. Přítomnost mutace BRCA by měla být stanovena v osvědčené laboratoři za použití validovaných kontrolních metod.

O úhradě přípravku ze zdravotního pojištění v této indikaci nebylo k 1. 3. 2016 rozhodnuto.

Literatura:

1. *Burger RA et al. Incorporation of Bevacizumab in the Primary Treatment of Ovarian Cancer. N Engl J Med 2011; 365: 2473-83.*
2. *Peren TJ et al. Phase 3 Trial of Bevacizumab in Ovarian Cancer. N Engl J Med 2011; 365: 2484-96.*
3. *Aghajanian C, et al. OCEANS: a randomized, double-blind, placebo-controlled phase III trial of chemotherapy with or without bevacizumab in patients with platinum-sensitive recurrent epithelial ovarian, primary peritoneal, or fallopian tube cancer. J Clin Oncol. 2012 Jun 10;30(17):2039-45. (OCEANS).*
4. *Parmar MK, Ledermann JA, Colombo N, et al. Paclitaxel plus platinum-based chemotherapy versus conventional platinum-based chemotherapy in women with relapsed ovarian cancer: the ICON4/AGO-OVAR-2.2 trial. Lancet 2003;361:2099-2106.*
5. *Katsumata N, Yasuda M, Takahashi F, et al. Dose-dense paclitaxel once a week in combination with carboplatin every 3 weeks for advanced ovarian cancer: a phase 3, open-label, randomised controlled trial. Lancet 2009;374:1331-1338.*
6. *Strauss HG, Henze A, Teichmann A, et al. Phase II trial of docetaxel and carboplatin in recurrent platinum-sensitive ovarian, peritoneal and tubal cancer. Gynecol Oncol 2007;104:612-616.*
7. *Pfisterer J, Plante M, Vergote I, et al. Gemcitabine plus carboplatin compared with carboplatin in patients with platinum-sensitive recurrent ovarian cancer: an intergroup trial of the AGO-OVAR, the NCIC CTG, and the EORTC GCG. J Clin Oncol 2006;24:4699-4707.*
8. *Pujade-Lauraine E, Wagner U, Aavall-Lundqvist E, et al. Pegylated liposomal doxorubicin and carboplatin compared with paclitaxel and carboplatin for patients with platinum-sensitive ovarian cancer in late relapse. J Clin Oncol 2010;28:3323-3329.*
9. *Rose PG. Gemcitabine reverses platinum resistance in platinum-resistant ovarian and peritoneal carcinoma. Int J Gynecol Cancer 2005;15:18-22.*
10. *Rose PG, Blessing JA, Ball HG, et al. A phase II study of docetaxel in paclitaxel-resistant ovarian and peritoneal carcinoma: a Gynecologic Oncology Group study. Gynecol Oncol 2003;88:130-135.*
11. *Rose PG, Blessing JA, Mayer AR, Homesley HD. Prolonged oral etoposide as second-line therapy for platinum-resistant and platinum-sensitive ovarian carcinoma: a Gynecologic Oncology Group study. J Clin Oncol 1998;16:405-410.*
12. *Mutch DG, Orlando M, Goss T, et al. Randomized phase III trial of gemcitabine compared with pegylated liposomal doxorubicin in patients with platinum-resistant ovarian cancer. J Clin Oncol 2007;25:2811-2818.*
13. *Ferrandina G, Ludovisi M, Lorusso D, et al. Phase III trial of gemcitabine compared with pegylated liposomal doxorubicin in progressive or recurrent ovarian cancer. J Clin Oncol 2008;26:890-896.*
14. *Markman M, Blessing J, Rubin SC, et al. Phase II trial of weekly paclitaxel (80 mg/m) in platinum and paclitaxel-resistant ovarian and primary peritoneal cancers: a Gynecologic Oncology Group study. Gynecol Oncol 2006;101:436-440.*
15. *Gordon AN, Tonda M, Sun S, Rackoff W. Long-term survival advantage for women treated with pegylated liposomal doxorubicin compared with topotecan in a phase 3 randomized study of recurrent and refractory epithelial ovarian cancer. Gynecol Oncol 2004;95:1-8.*
16. *Sehouli J, Stengel D, Harter P, et al. Topotecan weekly versus conventional 5-day schedule in patients with platinum-resistant ovarian cancer: A randomized multicenter phase II trial of the North-Eastern German Society of Gynecological Oncology Ovarian Cancer Study Group. J Clin Oncol 2011;29:242-248.*

17.4. Terapie maligního ascitu

*Catumaxomab (REMOVAB) – je trojfunkční myší-potkaní hybridní IG2 monoklonální protilátka, která je specificky zaměřena proti adhezní molekule epitelových buněk (EpCAM a antigenu CD3).

Indikace

Removab – je indikovaný k intraperitoneální terapii maligního ascitu u pacientů s EpCAM pozitivními karcinomy, kde není k dispozici standardní terapie nebo již není standardní terapie dále použitelná (pacienti KI ≥60, BMI≥17).

Dávkování

U každého pacienta se vyhodnocují laboratorní parametry (jaterní, renální funkce), dále krevní tlak, hladina krevních proteinu atd. V případě hypovolémie, hypoproteinémie, hypotenze, cirkulační nestability či při akutním renálním selhání je toto nutno před aplikací vyřešit.

Removab je určen pouze k intraperitoneální aplikaci.

Před samotnou aplikací je nutné zavedení drénu do dutiny břišní pod UZ kontrolou s následným odpuštěním ascitu (do dosažení subjektivní úlevy nebo do zastavení drenáže samospádem). Před aplikací Removabu je nutno podat infuzi 500 ml NaCl 0,9% intraperitoneálně. Následně je aplikován samotný Removab – délka aplikace musí být nejméně 3 hodiny.

1. dávka 10 µg v den 0
2. dávka 20 µg v den 3
3. dávka 50 µg v den 7
4. dávka 150 µg v den 10

Interval mezi infuzemi může být prodloužen v závislosti na rozvoji nežádoucích účinků, neměl by přesáhnout 20 dnů.

O úhradě přípravku ze zdravotního pojištění nebylo k 1. 3. 2016 rozhodnuto.

18. GESTAČNÍ TROFOBLASTICKÁ NEMOC (C58)

Diagnostika, léčba a sledování pacientek probíhá v centrech specializovaných na tuto diagnózu – Gynekologicko-porodnická klinika, UK Praha, 2. LF, Fakultní nemocnice Motol a Ústav péče o matku a dítě, Praha – Podolí.

18.1. Premaligní formy GTN - mola hydatidosa partialis, mola hydatidosa completa

Standardní léčbou je gynekologický výkon.
Chemoterapie není standardní součástí léčby.

18.2 Maligní formy GTN – mola invasiva (proliferans, destruens), choriokarcinom, PSTT/ETT (placental site trophoblastic tumor/epitheloid trophoblastic tumor)

Základní léčebnou modalitou je chemoterapie. Chemoterapie jako součást primární i sekundární léčby je vždy kurativní.
Terapie indikována na základě zhodnocení rizikových faktorů (FIGO2000 scoring system for GTN).
Operační výkon je indikován vyjímečně (rezistence k chemoterapii – PSTT/ETT, komplikace).

18.2.1 Low-risk skupina pacientek (0-6 dle FIGO2000)

Monoterapie – aktinomycin D, metotrexát, MTX/FA (rescue leukovorin)

18.2.2 High-risk skupina pacientek (≥7 dle FIGO2000), rezistentní pacientky

Kombinovaná terapie, možné následující režimy:
– MFA – MTX, kyselina listová, aktinomycin D,
– CHAMOCA – MTX, aktinomycin D, CFA, doxorubicin, melfalan, hydroxyurea, vinkristin,
– MAC – MTX, aktinomycin D, CFA,
– EMA – etoposid, metotrexát, aktinomycin D,
– EMA-CO – etoposid, metotrexát, aktinomycin D, CFA, vinkristin.

18.2.3 Rezistentní onemocnění

Progrese onemocnění po 1. linii asi u 20 % pacientek s high-risk GTN.
Salvage terapií dosahováno remise asi u 75–80 %.
Užívané režimy:
– EP (etoposid, cisplatina)/EMA-aktinomycin D,
– TP/TE)(paklitaxel+cisplatina/paklitaxel+etoposid).

18.2.4 PSTT/ETT

Kombinovaná chemoterapie – EP/EMA nebo TE/TP.
Při residuálním onemocnění možno volit chirurgický výkon.

Literatura:
1. SECKL, M. J., N. J. SEBIRE, R. A. FISHER, F. GOLFIER, L. MASSUGER, C. SESSA a On behalf of the ESMO Guidelines Working GROUP. Gestational trophoblastic disease: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Annals of Oncology. 2013, vol. 24, suppl 6, vi39-vi50. DOI: 10.1093/annonc/mdt345.
2. ADAM, Zdeněk, Jiří VORLÍČEK a Jiří VANÍČEK. Diagnostické a léčebné postupy u maligních chorob. 2. aktualiz. a dopl. vyd. Praha: Grada, 2004, 684 s. ISBN 80-247-0896-5.

19. ZHOUBNÝ NOVOTVAR PROSTATY (C61)

19.1 Léčba lokalizovaného a lokálně pokročilého karcinomu prostaty (cT1-3 N0 M0)

19.1.1 Léčba nízce rizikového (cT1-2a a GS 6 a PSA < 10 µg/l) a středně rizikového (cT2b a/nebo GS 7 a/nebo PSA 10–20 µg/l) karcinomu prostaty

Léčba dle preference informovaného pacienta

1. Radikální prostatektomie (RP)
   - operační přístupy – otevřená, laparoskopická, robotická RP jsou z hlediska onkologické bezpečnosti srovnatelné,
   - nemocní s předpokládanou dlouhou dobou dalšího života (nad 10 let),
   - rozšířená pánevní lymfadenektomie (obligatorně u středně rizikového karcinomu s rizikem postižení uzlin >5% dle nomogramu),
   - v indikovaných případech nervy šetřící operační postupy.

2. Radioterapie s kurativním záměrem viz standard SROBF (www.srobf.cz)
   - teleradioterapie -3D konformní radioterapie nebo IMRT (intensity modulated RT), případně stereotaktická RT (ta má zatím nižší úroveň důkazů -2B),
   - radioterapie s neoadjuvantní, konkomitantní či adjuvantní hormonální supresí (u nemocných s nízkým rizikem není nutná, u pacientů se středním rizikem – krátkodobé režimy),
   - brachyterapie (intersticiální – trvalá nebo dočasná), trvalá intersticiální brachyterapie je od 1. 1. 2014 hrazena z v.z.p. v indikaci LR karcinom prostaty (cT1c nebo T2a, GS6, PSA < 10 ug/l, velikost prostaty < 30 g, IPSS ≤ 12),
   - kombinovaná zevní radioterapie a brachyterapie,
   - protonová terapie – v současné době nejsou k dispozici data na podkladě EBM, která použití této technologie zdůvodňuje.

   Léčba je ZP hrazena po schválení vedoucím KOC.

3. Active surveillance (aktivní sledování) a watchful waiting (pečlivé vyčkávání)
   - k aktivnímu sledování a odložené lokální léčbě je vhodný pacient s nádorem cT1-2a, s nízkou hodnotou PSA (≤ 10 µg/l), nízkým GS (GS = 6) a menším rozměrem nádoru (≤ 2 pozitivní vzorky),
   - léčbu zahajujeme při známkách aktivity onemocnění (např. progrese GS v rebiopsii po 4–6 měsících při PSA doubling time < 3 roky, při známkách lokální progrese) nebo dle přání pacienta,
   - významným faktorem při rozhodování o pečlivém sledování je celkový stav pacienta a prognóza onemocnění, watchful waiting na rozdíl od active surveillance neobsahuje doporučení k rebiopsiím, nýbrž jen sledování PSA a klinické vyšetření à 4–6 měsíců. Tato strategie je vhodná pro nemocné s významnými komorbiditami limitujícími celkové přežití.

19.1.2 Léčba vysoce rizikového karcinomu prostaty (cT2c-3 a/nebo GS 8-10 a/nebo PSA > 20 µg/l)

Léčba dle preference informovaného pacienta, vždy zvažována multimodální léčba, u chirurgické léčby vhodná centralizace na high volume centra

1. Radioterapie s neoadjuvantní, konkomitantní či adjuvantní hormonální supresí, hormonální léčba prolongovaná na 18 měsíců (event. 3 roky),
2. RP s rozšířenou pánevní lymfadenektomií (pacient musí být informován o vysoké pravděpodobnosti následné multimodální léčby v závislosti na patologickém nálezu a dalším průběhu onemocnění),
3. Hormonální léčba pacientů nevhodných ke kurativní léčbě jako paliace symptomů u lokálně pokročilého onemocnění (cT3-4) s vyšší hodnotou PSA (≥ 50 µg/l) a PSA-DT < 12 měsíců. Léčba primárně jako **monoterapie** – LHRH agonisté/antagonista nebo orchiektomie, **tzv. androgen deprivační terapie** – ADT.
   - časná,
   - odložená,
   - androgenní suprese v režimu kontinuálním nebo intermitentním.

19.1.3 Adjuvantní a záchranná léčba po RP

Možnosti adjuvantní a záchranné lokoregionální léčby:

- časná adjuvantní radioterapie (pozitivní chirurgické okraje, pT3, pN1, nenulová hodnota PSA po RP),
- odložená záchranná radioterapie při vzestupu PSA > 0,2 µg/l (optimálně před dosažením hladiny 0,5 µg/l),
- v případě pN1 je indikována adjuvantní radioterapie a LHRH agonisté/antagonista.

19.1.4 Obecná doporučení indikace androgendeprivační léčby (ADT) kombinované s radioterapií

- **Neoadjuvantní ADT**

  T2 Nx M0, GS 8–10

  T3–4 Nx M0 GS 6–10

  Optimální trvání neoadjuvantní aplikace 6–8 měsíců.

- **Adjuvantní ADT**

  T1–2 Nx M0, GS > 6 a PSA > 10 µg/l

  T3–4 Nx M0

  Tx N+ M0

  Doporučená doba podávání ADT je 1,5–3 roky.

19.1.5 Selhání lokální léčby

Za selhání lokální léčby je považována hodnota PSA > 0,4–0,5 µg/l po RP, případně i hodnoty nižší při jejich kontinuálním vzestupu a vzestup hladiny PSA o 2 µg/l nad nadir po radioterapii.

Zvažované možnosti léčby:

- po RP – radioterapie nebo androgenní deprivace dle pravděpodobnosti lokální nebo systémové recidivy,
- po RT – androgenní deprivace, salvage RP pouze ve vybraných případech.

19.2 Léčba metastatického karcinomu prostaty (Tx Nx M1)

19.2.1 Hormonální léčba hormonálně senzitivního metastatického karcinomu prostaty (mHSCP)

Primární androgenní deprivace, (ADT) – **monoterapie** – LHRH antagonista/agonisté nebo orchiektomie[1]

- časná nebo odložená,
- kontinuální nebo intermitentní,
- chemohormonoterapie (ADT + docetaxel bez prednisonu). Doporučení vychází z NCCN quidelines a prezentovaných studií. Chemoterapie je indikována u pacientů s vysokým rizikem časné progrese definovaným jako přítomnost viscerálních metastáz a/nebo ≥ 4 kostní metastázy (minimálně jedna z těchto metastáz musí být mimo pánev a páteř). Současně je indikována ADT. Je indikováno 6 cyklů chemoterapie docetaxel (bez prednisonu)[1]. Tato indikace docetaxelu je v současnosti off-label.

Po selhání ADT (androgen deprivační terapie) nutno zvážit existenci kastračně rezistentní formy onemocnění.

19.3 Léčba kastračně rezistentního karcinomu prostaty (CRPC)

Kastračně rezistentní karcinom prostaty je definován kastračními hladinami testosteronu (< 50 ng/ml nebo 1,7 nmol/l) a jedním z následujících kritérií:

- biochemická progrese: tři následné vzestupy PSA (při PSA > 2 ug/l) v odstupu minimálně jednoho týdne; výsledné zvýšení PSA je 2× o 50 % nad nadir.

nebo

- radiologická progrese: výskyt dvou nebo více nových kostních lézí nebo progrese v měkkých tkáních podle RECIST.

U všech nemocných je indikováno zajištění kastračních hladin LHRH analogy nebo chirurgickou kastrací[1].

Další možnosti léčby závisí na rozsahu onemocnění M0 CRPC a M1 CRPC a přítomnosti symptomů.

K časné klinické detekci M1 CRPC může posloužit doporučení skupiny RADAR. Při PSA nad 2 ng/ml provést scinti skeletu. Je-li negativní, mělo by být opakováno, když PSA je nad 5 ng/ml a opět při zdvojení PSA při testování PSA po 3 měsících.

Léčba nemetastatického CRPC (M0 CRPC)
- zajištění ADT (LHRH analoga nebo OE),
- sledování u nemocných, kde PSA-DT > 10 měsíců,
- sekundární hormonální manipulace je možností u pacientů s PSA DT < 10 měsíců. Při sekundární hormonální manipulaci mohou být využity antiandrogeny u pacientů, kde byla iniciálně provedena chirurgická či farmakologická kastrace, ketokonazol, kortikoidy, estrogeny,
- zařazení do klinických studií.

Léčba asymptomatického či mírně symptomatického metastatického onemocnění (mCRPC):
- abirateron + prednison (1),
- enzalutamid (1),*
- prevence SRE (1),
- sledování (1).

**** k 1. 3. 2016 není rozhodnuto o úhradě z prostředků v. z. p.***

Léčba symptomatického metastatického onemocnění (mCRPC) ECOG 0-1:
- chemoterapie docetaxel + prednison ve třítýdenním režimu; doporučováno aplikovat maximálně 10 cyklů. Léčba prokázala prodloužení celkového přežití a paliativní efekt ve srovnání s chemoterapií mitoxantron + prednison (1) – léčba by měla být upřednostněna u pacientů s rychlou progresí onemocnění,
- Radium-223 u nemocných se symptomatickými kostními metastázami (bez známých viscerálních metastáz) (1).

Léčba symptomatického metastatického onemocnění (mCRPC) ECOG 2-3:
- estramustin fosfát,
- symptomatická a podpůrná léčba.

Následná léčba:
Pro pacienty ECOG 0-1 předléčené režimem obsahujícím docetaxel:
- chemoterapie kabazitaxel + prednison (1),
- inhibitor androgenní biosyntézy abirateron acetát + prednison (1),
- inhibitor signalizace androgenních receptorů enzalutamid (ECOG 0-2) (1),
- Radium-223 u nemocných se symptomatickými kostními metastázami (bez známých viscerálních metastáz) (1).

U uvedených léčebných možností bylo prokázáno prodloužení celkového přežití a paliativní efekt po selhání chemoterapie docetaxel + prednison. V případě kabazitaxelu bylo provedeno srovnání s režimem mitoxantron + prednison, u abirateron acetátu, enzalutamidu a radia-223 bylo srovnání s placebem. PSA flare up při podávání taxanů v prvních 12 týdnech není známkou selhání léčby a důvodem k jejímu ukončení. Rychlá progrese na úvodní hormonální terapii (< 12 měsíců) je spojena s horší prognózou a odpovědí na hormonální léčbu přípravků II. generace, tzv. ARTA (androgen receptor targeted agents – abirateron acetát, enzalutamid) a může být užita k identifikaci pacientů se zvýšeným rizikem primární rezistence na tyto přípravky. Z jiných dříve uváděných možností následné léčby pro pacienty ECOG 1-2 není mitoxantron (v kombinaci mitoxantron + prednison) k dispozici, navíc se tato kombinace ukázala v prospektivní randomizované studii jako méně účinná než kabazitaxel. Vinorelbin v této indikaci nemá úhradu. Použití docetaxelu (docetaxel retreatment) a estramustinu v této indikaci není ověřeno na základě prospektivních dat, je založeno převážně na retrospektivních datech, která jsou v řadě aspektů inkonzistentní (3). Vzhledem k dostupnosti léčebných postupů po selhání docetaxelu, které jsou podpořeny daty z randomizovaných studií (kabazitaxel, abirateron, enzalutamid nebo radium-223), je další používání retreatment docetaxelu a estramustinu v této situaci obhajitelné pouze v případě nedostupnosti nebo vyčerpání jiných léčebných možností.

Pro pacienty ECOG 0-1 předléčené režimem ARTA:
- docetaxel + prednison,
- Radium-223 u nemocných se symptomatickými kostními metastázami (bez známých viscerálních metastáz),
- switch ARTA.

Sekvence léčby po selhání docetaxelu

Abirateron acetát, enzalutamid, kabazitaxel jsou indikovány na základě randomizovaných studií jako standard léčby u mCRPC po selhání docetaxelu (1). Z výsledků prospektivních studií vyplývá, že abirateron acetát a enzalutamid mají být užity v léčbě po selhání chemoterapie s docetaxelem (1), za předpokladu že abirateron acetát, enzalutamid nebyly použity v léčbě před docetaxelem.

Data z nověji publikovaných retrospektivních studií poukazují na možnost využití sekvenčního podávání nových agents (ARTA, kabazitaxel) v léčbě mCRPC po docetaxelu. Žádná ze sekvencí neprokázala jednoznačnou superioritu. Z dostupných údajů se jeví, že nová léčiva v sekvenci vykazují kumulativní benefit pro celkové přežití a trojsekvence je výhodnější než dvojsekvence. Trojsekvence zahrnující kabazitaxel je z pohledu dosažení nejdelšího celkového přežití přínosnější, přičemž byl zaznamenán trend k prodloužení přežití při zařazení kabazitaxelu po docetaxelu. Standardní léčebný postup po selhání kabazitaxelu, abirateronu a enzalutamidu by měl být dále definován na základě nových prospektivních studií.

Literatura:

1. *Sweeney C, Chen YH, Carducci MA, et al. Impact on overall survival (OS) with chemohormonal therapy versus hormonal therapy for hormone-sensitive newly metastatic prostate cancer (mPrCa): An ECOG-led phase III randomized trial. J Clin Oncol. 2014;32(18 suppl): Abstract LBA2.*
2. *James, et al, Docetaxel - Abstract 5001; ASCO 2015, Docetaxel and/or zoledronic acid for hormone-naive prostate cancer: First overall survival results from STAMPEDE (NCT00268476).*
3. *Tannock, I.F., de Witt, R., Berry, W.R. et al: Docetaxel plus prednisone or Mitoxantrone plus prednisone for advanced prostate cancer. New Engl J Med 2004;351, 1502 -1512.*
4. *Heidenreich A, Bastion PJ, Bellmunt J, et al. Guidelines on Prostate Cancer. European Association of Urology 2012. http://www.uroweb.org/gls/pdf/08%20 Prostate%20Cancer_LR%20March%2013th%202012.pdf.*
5. *Fizazi K, Scher HI, Molina A, et al. Final overall survival (OS) analysis of COU-AA-301, a phase 3 study of abiraterone acetate plus prednisone in patients with metastatic castration-resistant prostate cancer (mCRPC) pretreated with docetaxel. European Multidisciplinary Cancer Congress 2011, abstract 7000.*
6. *Ryan CJ, Smith MR, De Bono JS, et al. Interim analysis (IA) results of COU-AA-302, a randomized, phase III study of abiraterone acetate (AA) in chemotherapy-naive patients (pts) with metastatic castration-resistant prostate cancer (mCRPC). Presented at ASCO Annual Meeting 2012, Chicago, Illinois. J Clin Oncol 2012; 30 (Suppl): abstr LBA4518.*
7. *Berthold DR, Pond GR, Roessner M, et al., TAX-327 investigators. Treatment of hormone-refractory prostate cancer with docetaxel or mitoxantrone: relationships between prostate-specific antigen, pain, and quality of life response and survival in the TAX-327 study. Clinical Cancer Research 2008; 14: 2763–2767.*
8. *De Bono JS, Oudard S, Ozguroglu M, et al. Prednisone plus cabazitaxel or mitoxantrone for metastatic castration-resistant prostate cancer progressing after docetaxel treatment: a randomised open-label trial. Lancet 2010; 376: 1147–1154.*
9. *Kantoff PW, Gitano CS, Shore ND, el al. Sipuleucel-T Immunotherapy for Castration-Resistant Prostate Cancor. N Engl J Med 2010 363: 411–422.*
10. *Fizazi K, Carducci M, Smith M, et al. Denosumab versus zoledronic acid for treatment of bone metastases in men with castration- -resistant prostate cancer: a randomised, double-blind study. Lancet 2011; 377: 813–822.*
11. *Parker C, Nilsson S, Heinrich D, et al. Alpha Emitter radium-223 and Survival in Metastatic prostate Cancer.N Engl J Med 2013;369:213-23.*
12. *Cheetham PJ, Petrylak DP. Alpha Particles as Radiopharmaceuticals in the Treatment of Bone Metastases: Mechanism of Action of Radium-223 Chloride (Alpharadin) and Radiation protection. Oncology (Williston Park) 2012; 26: 330–337, 341.*
13. *Harrison M.R., Wong TZ, Armstrong AJ, George DJ: Radium-223 chloride: a potential new treatment for castration-resistant prostate cancer patients with metastatic bone dinase. Cancer Management and Research 2013; 5: 1–14.*
14. *Rathkopf DE, Smith MR, de Bono JS et al: Updated Interim Efficacy Analysis and Long-term Safety of Abiraterone Acetate in Metastatic Castration-resistant Prostate Cancer Patients Without Prior Chemotherapy (COU-AA-302). Eur Urol. 2014 Mar 6. doi: 10.1016/j.eururo.2014.02.056. [Epub ahead of print.]*
15. *Scher HI, Fizzazi K, Saad F et al: Increased survival with enzalutamide in prostate cancer after chemotherapy. NEJM 2012;367(13):1187–97.DOI 10.1056/ NEJMoa1207506.*
16. *C. Parker, S. Nilsson, D. Heinrich et al: Alpha Emitter Radium-223 and Survival in Metastatic Prostate Cancer, N Engl J Med 2013; 369:213-223July 18, 2013DOI: 10.1056/NEJMoa1213755.*
17. *Beer TM, Armstrong AJ, Rathkopf DE, et al. Enzalutamide in Metastatic Prostate Cancer before Chemotherapy. N Engl J Med 2014; 371: 424-433.*
18. *Angelergues at al: Duration of response to androgen-deprivation therapy (ADT) and efficacy of secondary hormone therapy, docetaxel (D), and cabazitaxel (C) in metastatic castration-resistant prostate cancer (mCRPC). J. Clin Oncol 32, 2014 (suppl 4, abstrakt 282).*
19. *James ND, Spears MR, Clarke NW et al: Survival with Newly Diagnosed Metastatic Prostate Cancer in the "Docetaxel Era": Data from 917 Patients in the Control Arm of the STAMPEDE Trial (MRC PR08, CRUK/06/019). Eur Urol 2015; 67: 1028 – 1038 http://dx.doi.org/10.1016/j.eururo.2014.09.032.*
20. *Fitzpatrick JM, Bellmunt J, Fizazi K et al Optimal management of mCRPC: Highlights from a European Expert Consensus Panel. Eur J Cancer 2014; 50: 1617-27 http://dx.doi.org/10.1016/j.ejca.2014.03.010.*
21. *Maines F. et al., Sequential use of new agents (NAs) after docetaxel (DOC) first line in metastatic castration-resistant prostate cancer (mCRPC) patients (pts): A pooled-analysis of the published studies, J Clin Oncol 33, 2015 (suppl 7; abstr 258).*
22. *Oudards S. et al, Prognostic factors for survival and sequencing of life-extending therapies in metastatic castration resistant prostate cancer (mCRPC) patients (pts), Annals of Oncology (2014) 25 (suppl_4): iv255-iv279. 10.1093/annonc/mdu336.*
23. *Oudard S et al. Updated results of the FLAC European database of metastatic castration resistant prostate cancer patients treated with life-extending therapies in post-docetaxel setting. Eur J Cancer 2015; 51 (suppl); abstract 2541.*
24. *Mohler JR et al: NCCN Guidelines Version 1.2016 http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/prostate.pdf.*
25. *David Crawford, Nelson N. Stone, Evan Y. Yu and the Prostate Cancer Radiographic Assessments for Detection of Advanced Recurrence (RADAR) Group. Challenges and Recommendations for Early Identification of Metastatic Disease in Prostate Cancer. UROLOGY 83: 664e669, 2014.*
26. *http://www.linkos.cz/aktualne-odbornikum/seznam-diagnoz-pro-protonovou-lecbu/.*

20. ZHOUBNÝ NOVOTVAR VARLETE (C62)

Základem léčby je chirurgická léčba, tedy radikální ingvinální orchiektomie (1), u indikovaných pacientů ve výjimečných případech s T1 tumorem je možné provedení testis šetřícího výkonu (2B). U všech indikací chemoterapie je potřeba dodržení 100% dávkové intenzity (1).

Prognostické schéma podle IGCCCG

Seminomy

příznivá prognóza	kterákoliv primární lokalizace, kromě plic bez viscerálních metastáz
intermediární prognóza	jakákoliv primární lokalizace s viscerálními metastázami (jinými než plicními)
nepříznivá prognóza	není

Neseminomy

příznivá prognóza	primárně ve varleti/retroperitoneu a bez viscerálních metastáz (kromě plicních) a následující hodnoty nádorových markerů: AFP < 1000 µg/ml, HCG < 5000 IU/l (1000 µg/ml) a LDH < 1,5× N
intermediární prognóza	primárně ve varleti/retroperitoneu a bez viscerálních metastáz (kromě plicních) a následující hodnoty nádorových markerů - kterýkoliv z: AFP ≥ 1000 a ≤ 10,000 µg/ml nebo HCG ≥ 5000 IU/l a ≤ 50,000 IU/l nebo LDH ≥ 1,5× N a ≤ 10× N
nepříznivá prognóza	primárně v mediastinu nebo viscerální metastázy jiné než plicní nebo následující hodnoty markerů jakékoliv z: AFP > 10,000 µg/ml nebo HCG > 50,000 IU/l (10,000 µg/ml) nebo LDH > 10× N

20.1 Seminomy

20.1.1 Stadium IA, IB

V 15–20 % přítomna subklinická diseminace, obvykle v retroperitoneu.

Rizikové faktory – invaze do rete testis a/nebo nádor větší než 4 cm (riziko relapsu dle přítomnosti rizikových faktorů 0: 6–12 %, 1: 16 %, 2: 32 %).

a) Orchiektomie a následné přísné sledování (surveillance) – doporučeno pro nádory pT1–3 bez rizikových faktorů (preferováno) (1).

b) Orchiektomie a adjuvantní chemoterapie (CHT) – 1 (preferováno) nebo 2 cykly CBDCA dle AUC 7 (1).

c) Orchiektomie a adjuvantní radioterapie (RT) paraaortálních uzlin (20 Gy) (2B) (po předchozím zákroku v oblasti skrota, třísla nebo dolních kvadrantů břicha je nutné i ozáření ipsilaterálních ilických uzlin).

20.1.2 Stadium IS

U seminomů stadia IS předpokládáme regionální uzlinovou nebo vzdálenou diseminaci nezjištěnou zobrazovacími metodami.

a) Radioterapie paraaortálních uzlin (30–36 Gy) (2B) (po předchozím zákroku v oblasti skrota, třísla nebo dolních kvadrantů břicha je nutné i ozáření ipsilaterálních ilických uzlin).

b) Chemoterapie 3 cykly BEP (2B).

c) Sledování s kontrolou nádorových markerů a opakováním CT à 2–3 měsíce, při vzestupu markerů nebo nálezu metastáz na zobrazovacích vyšetřeních aktivní léčba (2A).

20.1.3 Stadium IIA

a) Orchiektomie a kurativní radioterapie paraaortálních + ipsilaterálních ilických uzlin (30-36 Gy) (2A).

b) Orchiektomie a kurativní chemoterapie – 3× BEP nebo 4× EP (2A).

20.1.4 Stadium IIB

a) Orchiektomie a kurativní radioterapie paraaortálních + ilických uzlin 36 Gy (2A).

b) Orchiektomie a kurativní chemoterapie – 3× BEP nebo 4× EP (preferováno) (2A).

20.1.5 Stadium IIC a III – primární léčba

a) Good risk (dle IGCCCG indexu) – orchiektomie a kurativní chemoterapie – 3×BEP nebo 4× EP (1).
b) Intermediate risk – orchiektomie a kurativní chemoterapie – 4× BEP (1).

Stadium IIC a III – řešení rezidua po primární léčbě

a) není reziduum nebo reziduum do 3 cm a normální nádorové markery (TM) – sledování (2A).
b) přítomno reziduum > 3 cm a normální TM
– PET vyš. (nejdříve 6 týdnů po CHT – pro snížení četnosti falešně pozitivních výsledků po chemoterapii).
• PET scan negativní – sledování (2A).
• PET scan pozitivní – RPLND nebo metastazektomie nebo vícečetné biopsie a salvage chemoterapie (viz. níže neseminomy) nebo kurativní RT (radioterapie) (2B).
c) progrese onemocnění na CT nebo elevace TM – salvage terapie jako u neseminomů (2A).

20.1.6 Seminomy – relaps

a) bez předchozí CHT – viz léčba stadia II–III (1)
b) po předchozí CHT (BEP nebo EP)
• příznivá prognóza (nízké TM, malá nádorová masa, celková remise – CR po 1. linii CHT, testikulární origo) – 4× VeIP nebo 4× TIP (2A)
– při nedosažení CR – resekce při solitárním postižení nebo paliativní chemoterapie nebo paliativní radioterapie nebo best supportive care (BSC)
• nepříznivá prognóza (vysoké TM, velká nádorová masa, nedosažení CR po 1. linii CHT, extratestikulární primum, pozdní relaps) – CHT (4× VeIP nebo 4×TIP) a/nebo resekce solitárního postižení (2A)
– při další progresi – paliativní CHT jako u neseminomů nebo paliativní RT nebo BSC

20.2 Neseminomy

Rizikové faktory – vaskulární invaze, přítomnost embryonálního karcinomu, pT3-4

20.2.1 Stadium IA, IB

a) Orchiektomie a následné přísné sledování (surveillance) – možnost pro pacienty bez rizikových faktorů (zejména pT1, absence vaskulární invaze), podmínkou je spolupracující pacient (1).
b) Orchiektomie a adjuvantní chemoterapie – 1 nebo 2 cykly BEP, pro pT2-4, dále pro pacienty nevhodné nebo odmítající surveillance, v Evropě přednost před RPLND (kromě teratomů varlete) (1).
c) Orchiektomie a primární nerve-sparing retroperitoneální lymfadenektomie (RPLND), následně při pN0 – sledování, pN+ – chemoterapie (2× BEP nebo 2× EP), sledování jen při záchytu zralého teratomu (2B).

Cca 20–30 % pac. s klinickým stadiem IA a IB má subklinickou diseminaci (až 30 % pac. má pozitivní lymfatické uzliny při primární RPLND). Při přítomnosti vaskulární invaze (lymfatické či venosní) je riziko diseminace až 50 %.
Cca 10 % pac. s pN0 po primární nerve-sparing RPLND zrelabuje ve vzdálených místech.

20.2.2 Stadium IS

• Kurativní CHT – 3× BEP nebo 4× EP (při KI bleomycinu) (1), po CHT při negativních TM – sledovat (2A).

20.2.3 Stadium IIA a IIB

1) negativní TM (po OE) – CHT má v Evropě přednost před primární nerve-sparing RPLND (kromě teratomů varlete)
a) kurativní CHT – 3× BEP nebo 4×EP (při KI bleomycinu) (1)
• po CHT při negativních TM a bez rezidua na CT – sledovat, při reziduu na CT – RPLND (nad 1 cm) (2A).
b) primární nerve-sparing RPLND (2B)
• pN0 – sledování, pN1 a pN2 – CHT (2×EP nebo 2×BEP), sledování jen v případě teratomu, pN3 – CHT jako pac. good risk (4× EP nebo 3× BEP) (2A).

2) pozitivní TM (po OE)
   a) primární CHT – 3×BEP nebo 4×EP (při KI bleomycinu) (1)
      • po CHT – viz výše

20.2.4 Stadium IIC, IIIA,B,C

1) IIC, IIIA (good risk) – 3× BEP nebo 4× EP (při KI bleomycinu) (1).
2) IIIB (intermediate risk) – 4× BEP nebo 4× VIP (při KI bleomycinu) (1).
3) IIIC (poor risk) – 4× BEP nebo 4× VIP (při KI bleomycinu) (1).

Dále dle efektu indukční chemoterapie:

a) celková remise s negativními TM – sledování (preferováno) (2A),
b) parciální remise s reziduálními masami a negativními TM-RPLND nebo metastazektomie. Při zralém teratomu nebo nekrose dále sledování (1), při nezralém teratomu zvážit pooperační chemoterapii (velikost, mitotická aktivita) (2B). Při ostatních viabilních složkách jsou indikovány 2 cykly zajišťovací chemoterapie (2× EP nebo 2× VeIP nebo 2× TIP) (2A),
c) inkompletní odpověd (PD – progrese nemoci, SD – stabilizace nemoci, chirurgicky neřešitelné PR – parciální remise nebo pozitivní TM) – indikace k salvage Th (2A).

Indikace retroperitoneální lymfadenektomie a/nebo metastazektomie

• operabilní zbytkový nádor nebo lymfadenopatie při normálních nebo stabilních markerech (2A).

U neseminomů je indikací k resekci reziduální tumor jakékoli velikosti – riziko teratomu je zvýšeno již u lézí větších než 1 cm. Negativita PET nevylučuje perzistentní nádor u neseminomů (2A).
U seminomů je možno sledovat reziduum <3cm (PET je zde doporučováno, ale není obligatorní) a reziduum > 3 cm, které je PET-negativní (2A).

20.2.5 Indikace záchranné chemoterapie

• nárůst markerů po předchozí normalizaci,
• stabilní elevace markerů a neresekabilní nádorové reziduum,
• progrese/relaps dle CT,
• nález viabilního tumoru při RPLND nebo metastazektomií,
• CAVE: optimální léčba pacientů s inoperabilním reziduálním nádorem při normalizaci markerů není známá, podle individuálního rizika lze buď observovat (zvláště pokud je PET negativní) nebo podat chemoterapii 2. řady,
• CAVE: pozitivní nález na PET při předchozím PET-negativním nálezu by měl být před indikací pacienta k záchranné chemoterapii ověřen histologicky,

20.2.5.1 Konvenční chemoterapie 2. linie

• VeIP× 4 nebo TIP× 4 (1),
• zvážit možnost resekce reziduálních mas (2A).

U pac. s dobrou prognózou je kurabilita 90 %, se střední prognózou je kurabilita kolem 70 %, u pacientů se špatnou prognózou je kurabilita pod 50 %.
Definice kurability: dosažení dlouhodobé kompletní remise po indukční chemoterapii.

Režim přešetřování: přešetření je prováděno vždy až po 4 sériích CHT (nebo 3 sériích CHT, tam kde byl záměr podání 3 sérií), přešetření po 2 sériích CHT je prováděno u pacientů bez poklesu TM, při vzestupu TM nebo jestliže byly TM již vstupně negativní.
Indikace ani optimální protokol high-dose chemoterapie (HD CHT) s transplantací krvetvorných buněk nejsou v současnosti jasné (3).
U pacientů bez odpovědi na 1. a 2. řadu salvage chemoterapie je indikována paliativní léčba – chemoterapie, radioterapie a chirurgie.

Paliativní chemoterapie

– GEMOX × 6 s restagingem po 3. a 6. cyklu (2B),
– PAGE × 6 s restagingem po 3. a 6. cyklu (2B).

Kurativní chemoterapeutické režimy (1. a 2. linie)

režim	dávka (mg/m²)	způsob podání	den	opakování cyklu
BEP (1. linie)				
bleomycin	30 mg t.d.	i.v.	1., 8., 15. (2., 9., 16.)	
etoposid	100	i.v.	1.–5.	
cisplatina	20	i.v.	1.–5.	à 3 týdny
EP (1. linie)				
etoposid	100	i.v.	1.–5.	
cisplatina	20	i.v.	1.–5.	à 3 týdny
VIP (1. linie) při kontraindikaci bleomycinu				
etoposid	75	i.v.	1.–5.	
ifosfamid	1200	i.v.	1.–5.	
mesna	1200 s IFO	i.v.	1.–5.	
cisplatina	20	i.v.	1.–5.	à 3 týdny
VeIP (2. linie)				
vinblastin	0,11 mg/kg	i.v.	1., 2.	
ifosfamid	1200	i.v.	1.–5.	
mesna	400 à 8 hod.	i.v.	1.–5.	
cisplatina	20	i.v.	1.–5.	à 3 týdny
TIP (2. linie)				
paklitaxel	175	i.v.	1.	
ifosfamid	1200	i.v.	2.–6.	
mesna	800 s IFO	i.v.	2.–6.	
cisplatina	20	i.v.	2.–6.	à 3 týdny
CBDCA (seminomy st. IA a IB)				
karboplatina	AUC 7 (1–2 série)	i.v.	1.	à 3 týdny

U kurativních chemoterapeutických režimů (1. a 2. linie) je nutné dodržet dávkovou intenzitu i za cenu intenzivní hematologické podpory. Odklad terapie (co nejkratší interval) je možný pro akutní infekci, neutrofily < 500 nebo trombocyty < 100 v den předpokládaného zahájení cyklu. Cytopenie není kontraindikací podání bleomycinu den 8. a 15. (event. den 9. a 16.).

Paliativní chemoterapeutické režimy (3. a další linie) – režimy používané pro těžce předléčené pacienty (nejméně dvě řady kurativní chemoterapie) a pacienty refrakterní na cisplatinu (progrese během nebo do 4 týdnů od ukončení platinové léčby). Indikováno přešetření po 3 sériích chemoterapie.

režim	dávka (mg/m²)	způsob podání	den	opakování cyklu
Paklitaxel/gemcitabin				
paklitaxel	175	i.v.	1.	
gemcitabin	1000	i.v.	1., 8.	à 3 týdny
GEMOX				
gemcitabin	1000–1250	i.v.	1., 8.	
oxaliplatina	130	i.v.	1.	à 3 týdny
etoposid				
etoposid	50 tot. dávka	p.o.	1.–14.	à 3 týdny (vysoce paliativní)

Literatura:

1. *Bosl GJ, Motzer RJ. Testicular germ-cell cancer. N Engl J Med 1997;337:242-253.7. Jones RH, Vasey PA. Part I: Testicular cancer management of early disease. The Lancet Oncology 2003a;4(12):730-737.*
2. *Gospodarowicz M, Sturgeon JFG, Jewitt MAS. Early stage and advanced seminoma: Role of radiation therapy, surgery, and chemotherapy. Semin Oncol 1998;25:160-173.*
3. *Puc HS, Heelan R, Mazumdar M, et al. Management of residual mass in advanced seminoma: Results and recommendations from the Memorial Sloan-Kettering Cancer Center. J Clin Oncol 1998;14:454-460.*
4. *Hoskin P, Dilly S, Easton D et al. Prognostic factors in stage I non-seminomatous germ-cell testicular tumors managed by orchiectomy and surveillance: Implications for adjuvant chemotherapy. J Clin oncol 1986; 4: 1031-1036.*
5. *Sheinfeld J, Herr H. Role of surgery in management of germ-cell tumors. Semin Oncol 1998;25:203-209.*
6. *Foster R, Bihrle R. Current status of retroperitoneal lymph node dissection and testicular cancer: When to operate. Cancer control 2002;9(4):277-83.*
7. *International Germ Cell Cancer Collaborative Group: International germ-cell consensus classification: A prognostic factorbased staging system for metastatic germ-cell cancers. J Clin Oncol 1997;15:594-603.*
8. *Oldenburg J et al. Postchemotherapy retroperitoneal surgery remains necessary in patients with nonseminomatous testicular cancer and minimal residual tumor masses. Journal of Clinical Oncology 2003;21(17):3310-3317.*
9. *Jones RH, Vasey PA. Part I: Testicular cancer management of early disease. The Lancet Oncology 2003b;4(12): 738-47.*
10. *Toner GC, Motzer RJ. Poor prognosis germ-cell tumors: Current status and future directions. Semin Oncol 1998;25:194-202.*
11. *McCaffrey JA, Mazumdar M, Bajorin DF et al. Ifosfamide + cisplatin regimens as first-line salvage therapy in germ-cell tumors: Response and survival (abstract). Proc Am Soc Clin Oncol 1996;14:250.*
12. *Loehrer PJ, Gonin R, Nichols CR et al. Vinblastine plus ifosfamide plus cisplatin as initial salvage therapy in recurrent germcell tumor. J Clin Oncol 1998;16:2500-2504.*
13. *Beyer J, Kramer A, Mandanas R et al. High-dose chemotherapy as salvage treatment in germ-cell tumors: A multivariate analysis of prognostic factors. J Clin Oncol 1996;14:2638-2645.*
14. *Rick O, Kollmannsberger C, Hartmann JT, et al. The role of high-dose chemotherapy in relapsed germ cell tumors. World J Urol (Germany), Apr 2004;22(1) p25-32.*
15. *Kollmannsberger Ch., Nichols C., Bokemyer C., Recent advances in management of patients with platinum-refractory testicular germ cell tumors, Cancer 2006;106:1217-26.*
16. *Hinton S., Catalano Pj, Einhorn L., Phase II trial of paclitaxel and gemcitabine in refraktory germ cell tumors, J Clin Okol 2001;20:1859-1963.*
17. *Kollmannsberger C., Beyer J., Liersch R et al, Combination chemotherapy with gemcitabine plus oxaliplatin in patients with intensively pretreated or refraktory germ cell cancer:A study of the German Testicular Cancer Study Group, J Clin Oncol. 2004; 22:108-114.*
18. *Pectasides D., Pectasides M., Farmakis D et al., Gemcitabine and oxaliplatin (GEMOX) in patiens with cisplatin-refractory germ cell tumors: a phase II study. Ann Oncol 2004;15:493-497.*
19. *Oliver RT, Mason M, Mead GM et al, Radiotherapy versus single dose carboplatin in adjuvant treatment of stage I seminoma, a randomized trial, Lancet 2005;366:293-300.*
20. *NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology, Testicular Cancer v. 1. 2016.*
21. *European Association of Urollogy (EAU), Guidelines on Testicular Cancer 2015.*
22. *Oldenburg J, Fosså SD, Nuver J, Heidenreich A, Schmoll HJ, Bokemeyer C, Horwich A, Beyer J, Kataja V; ESMO Guidelines Working Group. Testicular seminoma and non-seminoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Ann Oncol. 2013 Oct;24 Suppl 6:vi125-32.*

21. ZHOUBNÝ NOVOTVAR LEDVINY (C64)

21.1 Léčba lokalizovaného onemocnění (stádium I, II a operabilní III. stádium)

Základem je léčba chirurgická. U pacientů s T1 nádorem preferujeme ledvinu šetřící výkony, především u nádorů do 4 cm ve vhodné anatomické lokalizaci, u ostatních radikální nefrektomie. Přístupy otevřený, laparoskopický či robotický jsou srovnatelné. Podle situace preference miniinvazivního přístupu. U nádorů malého objemu (small renal mass) u pacientů s kratší předpokládanou dobou života je možné sledování nebo miniinvazivní postupy, např. RFA.
Do současnosti nebyl prokázán klinický přínos neoadjuvantní ani adjuvantní léčby nádorů ledvin, proto není indikována mimo klinické studie.

21.2 Léčba generalizovaného onemocnění (neoperabilní lokálně pokročilé onemocnění a IV. stádium)

21.2.1 Chirurgická léčba metastazujícího karcinomu ledviny

- paliativní nefrektomie je indikována v případě výskytu konzervativně neřešitelných lokálních příznaků, jako je například neztišitelné krvácení,
- cytoredukční nefrektomii jako zahájení léčby indikujeme individuálně v závislosti na celkovém stavu pacienta a rozsahu onemocnění. Bylo prokázáno prodloužené přežití po cytoredukční nefrektomii před systémovou imunoterapií u pacientů: s operabilním nádorem, při limitovaném rozsahu onemocnění (nefrektomie odstraní >75 % celkového objemu tumoru), bez mozkových a jaterních metastáz, v dobrém celkovém stavu (ECOG 0-1), při absenci duktálního karcinomu nebo sarkomatoidního tumoru,
- v případě omezeného počtu metastáz a za podmínky jejich operability je indikováno jejich chirurgické odstranění. Chirurgické odstranění metastáz je doporučováno při postižení maximálně ve dvou orgánových lokalizacích.

21.2.2 Systémová léčba metastazujícího karcinomu ledviny

Pro léčbu v první linii cílené terapie multikinázovými inhibitory a bevacizumabem se používá skórovací systém dle MSKCC z roku 2002 (Motzer a kol. 2002) – tabulka 1, pro léčbu temsirolimem pak tzv. modifikovaná MSKCC kritéria (Hudes a kol. 2007) – tabulka 2. Pokud pacient patří do skupiny se střední prognózou dle skórovacího systému MSKCC z roku 2002 a zároveň do skupiny se špatnou prognózou dle Hudese a kol. 2007 je možné podání jak TKI (sunitinib a pazopanib), tak i temsirolimu, rozhodnutí je plně v kompetenci indikujícího lékaře.

Tabulka 1: Skórovací systém dle MSKCC z roku 2002: platí pro léčbu TKI a bevacizumab

• LDH>1,5 násobek horní hranice normy,
• hemoglobin < dolní hranice normy,
• korigované sérové kalcium > 2,5 mmo/l,
• Karnofsky index ≤ 70 %,
• interval < 1 rok od diagnózy do započetí systémové léčby.

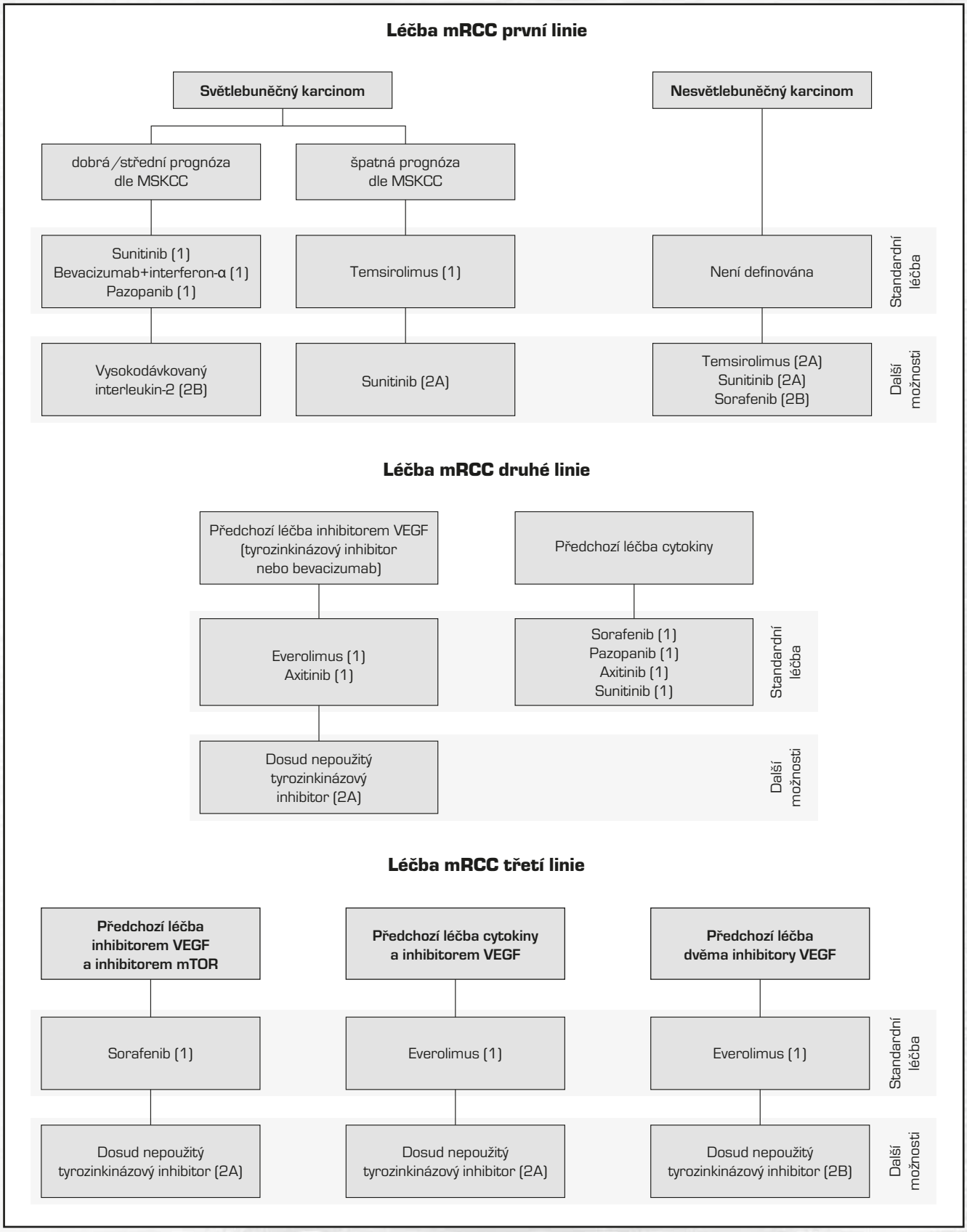
Dobrá prognóza: žádný faktor
Střední prognóza: 1 nebo 2 faktory
Špatná prognóza: 3 a více faktorů

Tabulka 2: Skórovací systém pro temsirolimus (Hudes a kol. 2007)

• LDH>1,5 násobek horní hranice normy,
• hemoglobin < dolní hranice normy,
• korigované sérové kalcium > 2,5 mmo/l,
• Karnofsky index ≤ 70 %,
• 2 a více postižené orgány,
• interval < 1 rok od diagnózy do započetí systémové léčby.

Špatná prognóza: přítomnost 3 a více faktorů

Léčebný algoritmus u pokročilého karcinomu ledviny



Poznámka:

Nutno dodržovat aktuální indikační omezení a způsob úhrady stanované SÚKL.
http://www.sukl.cz/modules/medication/search.php

Komentář k léčebným schématům

- **Uvedená doporučení jsou založená na nejnovějších medicínských poznatcích a nemusí se vždy shodovat s pravidly úhrady léku od plátce péče.**
- U nemocných s mRCC by mělo být vždy preferenčně zvažováno zařazení do klinické studie.
- U mRCC se doporučuje zvážit kompletní resekci primárního nádoru a všech metastáz, případně alespoň paliativní nefrektomie (2A). Operaci lze provést před zahájením systémové cílené terapie nebo po indukční cílené léčbě (2A).
- Doporučuje se zahajovat terapii plnou dávkou cíleného léku s redukcí dávky při limitující toxicitě (2A).
- Několik studií ukázalo, že na základě PFS v první linii léčby nelze předpovídat PFS na 2. linii terapie. Po předchozí léčbě některým z inhibitorů VEGF receptoru (VEGFRi) se doporučuje everolimus (1) či axitinib (1), u nichž byly pro tuto indikaci provedené úspěšné studie.
- Na základě dostupných údajů nelze upřednostnit sekvenci VEGFRi-mTOR-VEGFRi nebo VEGFRi-VEGFRi-mTOR. Rozhodování o nasazení léků se řídí komorbiditami daného nemocného a profilem toxicity léčby, který je odlišný pro inhibitory mTOR a TKI. U inhibitorů mTOR je potřeba vzít v úvahu vyšší výskyt hyperglykémie, hyperlipidémie, poškození plicních funkcí a imunosuprese, u TKI hypertenzi, průjem, mukositidu, kožní toxicitu a kardiovaskulární příhody.
- U sarkomatoidního typu RCC lze zvážit chemoterapii v režimech jako pro sarkomy měkkých tkání (viz příslušná kapitola Modré knihy)(2B). Srovnání chemoterapie s cílenou léčbou u těchto pacientů nicméně nebylo provedeno.
- U nemocných s indolentním průběhem onemocnění je možné sledování bez systémové protinádorové léčby (2B).
- Počet linií léčby mRCC by neměl být limitován jinak než stavem nemocného a dostupností léků (2A). Vyšší počet použitých linií pozitivně koreloval v retrospektivních studiích s celkovým přežitím pacientů.

Doporučení uvedená v Modré knize vychází z medicíny založené na důkazech. Postupně se budeme snažit k jednotlivým doporučením přičlenit také určitý stupeň, který vyjadřuje míru důkazů a míru doporučení ČOS. Vycházíme z modifikovaného systému, který používá NCCN.

ČOS: Stupně evidence a doporučení

Stupeň 1	Založeno na vysokém stupni důkazů, jednotné doporučení ČOS, že léčba je vhodná.
Stupeň 2A	Založeno na nižším stupni důkazů, jednotné doporučení ČOS, že léčba je vhodná.
Stupeň 2B	Založeno na nižším stupni důkazů, doporučení ČOS, že léčba je vhodná.
Stupeň 3	Založeno na jakémkoliv stupni důkazů, v rámci ČOS není shoda o vhodnosti léčby.

21.2.3 Cílená léčba

21.2.3.1 Bevacizumab v kombinaci s interferonem alfa

Bevacizumab/IFN alfa je indikován v 1. linii léčby pokročilého či metastatického renálního karcinomu u pacientů s dobrou či střední prognózou dle MSKCC 2002. Podává se 10 mg/kg tělesné hmotnosti po 14 dnech + interferon alfa 9MIU s.c. 3× týdně. Ve studii Avoren bylo zjištěno, že snížení iniciálních dávek interferonu alfa na 6, popřípadě 3 MIU s. c. 3× týdně v kombinaci s bevacizumabem během léčby nevedlo ke zhoršení efektivity kombinace, ale vedlo ke snížení výskytu nežádoucích účinků spojených s léčbou.

21.2.3.2 Aplikace inhibitorů tyrozinkináz: sunitinib, sorafenib, pazopanib a axitinib

Sunitinib, sorafenib, pazopanib a axitinib jsou multikinázové inhibitory, mají podobný mechanismus účinku a měly by být aplikovány v určených centrech. Sunitinib a pazopanib jsou indikovány v 1. linii léčby u pacientů s pokročilým karcinomem ledviny a s PS 0-1. Axitinib je indikován jen ve 2. linii léčby (po selhání cytokinů nebo sunitinibu). Sunitinib, pazopanib, sorafenib a axitinib lze indikovat u renálního karcinomu po selhání či intoleranci imunoterapie interferonem alfa či interleukinem 2 u pacientů s PS 0-1 (léčba cytokiny v první linii nicméně již není optimálním léčebným postupem). Sunitinib je podáván v dávce 50 mg/den, den 1–28 v 6 týdenním cyklu, sorafenib v dávce 400 mg, 2× denně, kontinuálně, pazopanib v dávce 800 mg/den kontinuálně, úvodní dávka axitinibu je 5 mg 2× denně. Při dobré snášenlivosti může být dávka postupně zvýšena (pokud není krevní tlak pacienta >150/90 mmHg nebo pokud není pacient léčen antihypertenzními léky) na 7 mg 2× denně nebo na maximální dávku 10 mg 2× denně, kontinuálně. Léčba do progrese nebo toxicity.

21.2.3.3 Temsirolimus v monoterapii

Inhibitor savčího receptoru pro rapamycin (mTOR) je indikován v 1. linii léčby pokročilého či metastatického renálního karcinomu u pacientů se špatnou prognózou (Hudes a kol. 2007) či nesvětlebuněčným histologickým typem nádoru. Podává se 25 mg v krátké infuzi jednou týdně.

21.2.3.4 Everolimus v monoterapii

Inhibitor mTOR, indikován ve 2. a 3. linii po selhání inhibitorů tyrozinkináz. Podává se 10 mg p.o. 1× denně do progrese onemocnění.

Režimy s cílenou léčbou

	dávka	den aplikace	opakování cyklu
sunitinib	50 mg/den p.o.	1.–28.	à 6 týdnů do progrese
sorafenib	400 mg (800 mg denně) p.o.	2× denně	kontinuálně do progrese
temsirolimus	25 mg	i.v. infuze	1× týdně do progrese
bevacizumab interferon-alfa	10 mg/kg 9 MIU	i.v. infuze s.c.	1., 15. do progrese 3× týdně
everolimus	10 mg	p.o.	kontinuálně do progrese
pazopanib	800 mg	p.o.	kontinuálně do progrese
axitinib	5 mg (dle tolerance navýšení na 10 mg)	2× denně	kontinuálně do progrese

Vhodné zařazení do klinických studií ve všech liniích léčby.

21.2.4 Možnosti imunoterapie

Možnosti imunoterapie:

	dávka	den aplikace	opakování cyklu
1. INF alfa	5–10 MIU	s.c.	do progrese onemocnění nebo toxicity 3× týdně

21.3 Vybrané informace k cílené léčbě

21.3.1 Bevacizumab v léčbě karcinomu ledviny

Indikace dle SPC

Avastin v kombinaci s interferonem alfa-2a je indikován k první linii léčby pacientů s pokročilým a/nebo metastazujícím karcinomem ledviny.

Dávkování

Doporučená dávka bevacizumabu je 10 mg/kg tělesné hmotnosti jednou za 2 týdny podávaná ve formě intravenózní infuze.

V registrační studii byl interferon alfa-2a podáván po dobu až 52 týdnů nebo do progrese v doporučené úvodní dávce 9 MIU třikrát týdně s možností redukce až na 3 MIU třikrát týdně ve dvou krocích. Při redukci dávky interferonu alfa-2a došlo k výraznému zlepšení tolerance režimu, přičemž účinnost kombinace zůstala zachována. První dávka bevacizumabu by

měla být podávána během 90 minut ve formě nitrožilní infuze. Jestliže je první infuze dobře snášena, druhá infuze může být podávána během 60 minut. Jestliže je dobře snášena infuze podávaná během 60 minut, všechny následující infuze mohou být podávány během 30 minut.

Aktuální indikace stanovená dle SÚKL

Bevacizumab je hrazen:

V kombinaci s interferonem alfa-2a v 1. linii léčby pacientů s pokročilým a/nebo metastatickým karcinomem ledvin. Léčba se ukončuje při zjištění progrese či při netoleranci léčby. Pokud je z důvodu toxicity nutno přerušit nebo ukončit podávání jedné nebo více složek kombinovaného režimu, je možno pokračovat v léčbě bevacizumabem, pokud je podávání bevacizumabu samotného dobře snášeno. Léčba bevacizumabem se ukončuje při zjištění progrese či při netoleranci léčby bevacizumabem

Pacienti léčení bevacizumabem nesmí být dle platného SPC kontraindikováni a zároveň musí splňovat doporučení zmíněná v části „Zvláštní upozornění a opatření pro použití" SPC Avastin.

21.3.2 Sunitinib v léčbě karcinomu ledviny

Indikace dle SPC

Sutent je indikován pro léčbu pokročilého a/nebo metastatického renálního karcinomu (MRCC).

Dávkování

Doporučená dávka přípravku sunitinib je 50 mg denně perorálně po dobu 4 po sobě následujících týdnů, dále následuje 2-týdenní pauza (režim 4/2), která zakončuje celý 6 týdenní cyklus. Na základě individuální bezpečnosti a snášenlivosti je možné upravit podávání sunitinibu v dávce 50 mg/den na dávkovací režim 2/1 (50 mg po dobu 2 po sobě následujících týdnů, po kterých následuje 1 týdenní pauza).

Aktuální indikace stanovená dle SÚKL

Sunitinib je indikován v léčbě pacientů s metastatickým karcinomem ledvin, kteří vykazují ECOG performance status 0-1, a) jako lék první volby u pacientů s nízkým a středním rizikem v 1. linii mRCC, b) jako lék volby indikovaný v 2. linii mRCC pro všechny rizikové skupiny. Kontrola účinnosti léčby u metastatického karcinomu ledviny u pacientů se provádí 1× za 3 cykly jakoukoliv dostupnou zobrazovací metodou. Indikací k ukončení léčby je progrese onemocnění. Nežádoucí účinky stupně 4 (závažná toxicita) jsou indikací k přerušení nebo ukončení léčby.

21.3.3 Sorafenib v léčbě karcinomu ledviny

Indikace dle SPC

Přípravek Nexavar je indikován pro léčbu pacientů s pokročilým zhoubným nádorem ledvin, u nichž předchozí léčba založená na interferonu-alfa nebo interleukinu-2 nebyla úspěšná nebo je pro ně nevhodná.

Dávkování

2 tablety po 200 mg 2× denně ve stejném denním čase (800 mg denní dávka) bez jídla nebo s nízkotučným jídlem.

Aktuální indikace stanovená dle SÚKL

Sorafenib je v první linii terapie metastazujícího karcinomu ledviny hrazen u pacientů, pokud současně je: **1)** prvoliniová léčba cytokiny prokazatelně (popisem v klinické dokumentaci pacienta) kontraindikována, a zároveň **2)** prokazatelně (popisem v klinické dokumentaci pacienta) nevhodné či netolerované podání sunitinibu. Sorafenib je v druhé linii terapie metastazujícího karcinomu ledviny hrazen po selhání cytokinové léčby (interferonem alfa nebo interleukinem 2 nebo kombinací). Přípravek může být podáván pacientům, kteří vykazují ECOG performance status 0-1 a jsou bez CNS metastáz. Z prostředků veřejného zdravotního pojištění je léčba hrazena do progrese onemocnění.

21.3.4 Temsirolimus v léčbě karcinomu ledviny

Indikace dle SPC

Přípravek Torisel je určen jako lék první volby k léčení pacientů s pokročilým renálním karcinomem (RCC), kteří mají alespoň 3 ze šesti prognosticky závažných rizikových faktorů.

- méně než jeden rok mezi započetím léčby a datem diagnózy,
- dva a více metastaticky postižené orgány,

• Karnofsky index menší než 80,
• sérové kalcium > 2,5 mmol/l,
• hemoglobin pod dolní hranicí normy,
• LDH > 1,5 násobek horní hranice normy.

Dávkování
25 mg podaných intravenózně v 30–60 minutové infúzi, jednou za týden.
Léčba by měla pokračovat, dokud trvá klinicky příznivý účinek léčby nebo dokud se nedostaví nepřijatelné toxické účinky. Není třeba speciální úpravy dávkování u dosud zkoumaných populací (pohlaví, starší lidé).
Pacienti by měli být upozorněni, že léčba temsirolimem může být spojena se zvýšením hladiny glukózy v krvi a poruchami krevního obrazu.

Aktuální indikace stanovená dle SÚKL
Temsirolimus je indikován jako lék první volby k léčbě pacientů s pokročilým renálním karcinomem (RCC), kteří mají alespoň 3 ze šesti prognosticky závažných rizikových faktorů.

21.3.5 Everolimus v léčbě karcinomu ledviny

Indikace dle SPC
Afinitor je indikován k léčbě pacientů s pokročilým renálním karcinomem, u kterých došlo k progresi onemocnění během VEGF-cílené terapie nebo po ní.

Dávkování
Doporučená dávka je 10 mg everolimu jednou denně. Léčba by měla pokračovat tak dlouho, dokud je pozorován klinický přínos, nebo dokud se neobjeví nepřijatelné známky toxicity. Dávkování everolimu může být sníženo, nebo může být léčba dočasně přerušena (např. na jeden týden) s následným znovuzahájením dávkou 5 mg denně. Jestliže je nutné dávku snížit, doporučovaná dávka je 5 mg denně.

Aktuální indikace stanovená dle SÚKL
Everolimus je hrazen maximálně ve 3. linii terapie (včetně terapie cytokiny) u pacientů s metastatickým renálním karcinomem, u kterých došlo k progresi podle RECIST kritérií během VEGF-cílené terapie sunitinibem nebo sorafenibem nebo po ní. Léčba je ukončena pokud je radiologicky dokumentována další progrese cílových lézí podle RECIST kritérií.

21.3.6 Pazopanib v léčbě karcinomu ledviny

Indikace dle SPC
Přípravek Votrient je určen k podávání u dospělých v první linii léčby pokročilého karcinomu ledviny (renal cell carcinoma, RCC) a k léčbě pacientů, kterým byly dříve podávány cytokiny pro pokročilé onemocnění.

Dávkování
Doporučená dávka přípravku pazopanib je 800 mg denně perorálně v jedné denní dávce, nalačno, alespoň jednu hodinu před nebo dvě hodiny po jídle. Zvyšování dávky se nedoporučuje. Léčba by měla pokračovat tak dlouho, dokud je pozorován klinický přínos, nebo dokud se neobjeví nepřijatelné známky toxicity. Dávkování může být sníženo, nebo může být léčba dočasně přerušena (např. na jeden týden) s následným znovuzahájením dávkou 200 mg denně a postupným zvyšováním o 200 mg podle individuální tolerance pacienta.

Aktuální indikace stanovená dle SÚKL
Pazopanib je hrazen k léčbě pacientů s pokročilým nemetastatickým nebo metastatickým karcinomem ledvin:
1. V první linii u nemetastatického karcinomu ledviny T4, N0–1, M 0 inoperabilního či s ponechaným pooperačním nádorovým reziduem nebo u metastatického karcinomu ledviny s jakýmkoliv T i N a M.
2. Ve druhé linii po selhání cytokinů. Pacienti musejí být ve výkonnostním stavu ECOG 0–1, bez CNS metastáz, mají nízké až střední riziko dle MSKCC kritérií. Kontrola léčby se provádí jakoukoli dostupnou zobrazovací technikou v tříměsíčních intervalech. Léčba je u obou linií hrazena do progrese onemocnění.

21.3.7 Axitinib v léčbě karcinomu ledviny

Indikace dle SPC

Axitinib je určen k léčbě dospělých pacientů s pokročilým renálním karcinomem (RCC) po selhání předchozí léčby sunitinibem nebo cytokiny.

Dávkování

Doporučená úvodní dávka je 5 mg 2× denně. Při dobré snášenlivosti může být dávka postupně zvýšena (pokud není krevní tlak pacienta >150/90 mmHg nebo pokud není pacient léčen antihypertenzními léky) na 7 mg 2× denně nebo na maximální dávku 10 mg 2× denně. Léčba některých nežádoucích účinků může vyžadovat dočasné nebo trvalé vysazení a/nebo snížení dávky axitinibu. Dávka může být snížena na 3 mg 2× denně a dále na 2 mg 2× denně. Léčba by měla pokračovat tak dlouho, dokud je pozorován klinický přínos nebo dokud se nevyskytne netolerovatelná toxicita, kterou nelze zvládnout souběžně podávanými léčivými přípravky nebo úpravou dávky.
Podrobné pokyny pro úpravu dávek nebo přerušení léčby jsou uvedeny v SPC.

Aktuální indikace stanovená dle SÚKL

Axitinib je ve druhé linii terapie pokročilého karcinomu ledviny indikován pro léčbu pacientů, u kterých při předcházející léčbě sunitinibem došlo k progresi onemocnění. Pacienti musí být ve výkonnostním stavu ECOG 0–1, bez CNS metastáz. Léčivý přípravek je podáván do progrese onemocnění dle RECIST kritérií.

Vybrané klinické studie u metastatického karcinomu ledvin 1. linie

preparát	dávkování	studie/fáze	n pacientů	linie mRCC	design	RR + SD biol (%)	RR + SD IFN (%)	PFS nebo TTP (měs)	OS (měs)	rizikové skupiny
Sunitinib	intermit 4/2 1 × D p.o.	Motzer/ III f	750 pac.	1. linie	Su vs IFN	47 (+ 40)	12 (+ 54)	11 vs 5(IFN)	26,4 vs 21,8(IFN)	nízké, střední, vysoké
Bevacizumab	1 × /2T i.v.	AVOREN/III f	649 pac.	1. linie	Av+IFN vs IFN	31	12	10,4 vs 5,5 (IFN)	23,3 vs 21,3 (IFN)	nízké a střední
Bevacizumab		CALGB 90206/III f	732 pac.	1. linie	Av+IFN vs IFN	25,5	13	8,4 vs 4,9 (IFN)	18,3 vs 17,4 (IFN)	nízké a střední
Temsirolimus	1 × T i.v.inf	Hudes/ III. f	626 pac.	1. linie vysokorizikoví	Tor vs INF	9 + 32	5 +10	5,5 vs 3,1(IFN)	11 vs 7,3	jen vysoké
Sorafenib	2 × D p.o.	Negrier/III f (subanalýza TARGET)	161 pac.	1. linie	Nex vs PLC	DCR = 62	DCR = 37 (PLC)	6,3 vs 3 (PLC)	N/A	nízké a střední
Sorafenib	2 × D p.o	Stadler/III f, program NA-ARCCS	220 pac.	1. linie	Nex	4+79	N/A	8 (36T)	12,5 (50T)	nízké a střední
Sorafenib	2 × D p.o	Beck/ III f, program EU-ARCCS	281 pac.	1. linie	Nex	DCR = 71	N/A	6,2	N/A	nízké a střední
Sorafenib	2 × D p.o.	Escudier/II f	189 pac.	1. linie → 2. linie	Nex vs INF → Nex	5+74	8+55	5,7 vs 5,6 (INF)	N/A	nízké a střední
Sorafenib	2 × D p.o.	Jonasch/II f	80 pac.	1. linie	Nex vs Nex +INF	30+43	25+50	7,4 vs 7,6 (Nex+INF)	nebylo dosaženo (Nex), 27 (Nex+INF)	nízké
Sorafenib	2 × D p.o.	Procopio/II f	128 pac.	N/A	Nex vs Nex + IL2	N/A	N/A	7 (28T) vs 8,3 (33T, Nex+IL-2)	N/A	N/A
Pazopanib	800	III.	435	1.l + 2.l po cytokinech	pazo vs plac	30 + 38	plac 3 + 41	celková populace 9,2 vs 4,2 (plac) nepředléčeni 11,1 vs 2,8 (plac) po cytokinech 7,4 vs 4,2 (plac	22,9 vs 20,5	nízké, střední
Pazopanib	kont. p.o.	COMPARZ III. f	557	I. linie	pazo vs suni	31 + 39		8,4	28,4	nízké a střední
Sunitinib	intermit 4/2	COMPARZ III. f.	553	I. linie	pazo vs suni	25 + 44		9,5	29,3	nízké a střední p<0,001

RR = response rate; SD = stabilizace onemocnění; PFS = progression free survival; TTP = time to treatment progression, OS = celkové přežití; IFN = rameno s IFN alfa; N/A = data nejsou k dispozici; D = den; T = týden; PLC = placebo; IL-2 = interleukin 2; DCR = disease control rate

Vybrané klinické studie u metastatického karcinomu ledvin 2. linie

preparát	studie/fáze	n pacientů	linie mRCC	design	RR + SD zk.l. (%)	RR + SD plac. (%)	PFS (měs)	OS (měs)
Sunitinib	Motzer: 2 studie/f.II	168	2. linie po cytokinech	poolovaná analýza 2 studií	pool. anal. 45 + 32	-	pool.anal 8,4	pool.anal 20 měs
Sunitinib	f II	105	2. linie po cytokinech	jednoramenná	49 + 28	-	8,8	24 měs
	f II	63	2. linie po cytokinech	jednoramenná	40 + 27	-	8,7	16,4 měs
Sorafenib	TARGET/f III	903	2. linie po cytokinech	Nex vs plac	11 + 74	2 + 53 (plac)	5,5 vs 2,8 (plac)	17,8 vs 14,3 (plac)
Everolimus	RECORD-1/ f III	410	2. linie po biol léčbě	Eve zejména po Sut, Nex vs placebo	1 + 63	0 + 32	4,6 vs 1,8 (plac)	NR vs 8,8 (plac)
Pazopanib 800	III.	435	1.l + 2.l po cytokinech	pazo vs plac	30 + 38	plac 3 + 41	9,2 vs 4,2 měs	22,9 vs 20,5
Axitinib	III.	723	2.l po cytokinech a sunitinibu	axitinib vs sorafenib	19 + 50	9 + 54 (sorefenib)	8,3 vs 5,7	20,1 vs 19,2

NR = zatím nedosažen medián; NIA = data nejsou k dispozici; RR = response rate; SD = stabilizace; zk.l. = zkoušená látka; plac = placebo

Literatura:

1. *Motzer RJ, Bacik J. Murphy BA et al. Interferon-alfa as a comparative treatment for clinical trials of new therapies against advanced renal cell carcinoma. J CLin Oncol. 2002 Jan 1; 289-96.* **2.** *Escudier B, Pluzanska A, Koralewski P, Ravaud A, Bracarda S, Szczylik C, Chevreau C, Filipek M, Melichar B, Bajetta E, Gorbunova V, Bay JO, Bodrogi I, Jagiello-Gruszfeld A, Moore N; Bevacizumab plus interferon alfa-2a for treatment of metastatic renal cell carcinoma: a randomised, double-blind phase III trial. AVOREN Trial investigators. Lancet. 2007 Dec 22;370(9605):2103-11.* **3.** *Rini BI, Halabi S, Rosenberg JE, Stadler WM, Vaena DA, Archer L, Atkins JN, Picus J, Czaykowski P, Dutcher J, Small EJ. Phase III trial of bevacizumab plus interferon alfa versus interferon alfa monotherapy in patients with metastatic renal cell carcinoma: final results of CALGB 90206. J Clin Oncol. 2010 May 1;28(13):2137-43.* **4.** *Motzer RJ, Michaelson MD, Redman BG, Hudes GR, Wilding G, Figlin RA, Ginsberg MS, Kim ST, Baum CM, DePrimo SE, Li JZ, Bello CL, Theuer CP, George DJ, Rini BI. Activity of SU11248, a multitargeted inhibitor of vascular endothelial growth factor receptor and platelet-derived growth factor receptor, in patients with metastatic renal cell carcinoma. J Clin Oncol. 2006 Jan 1;24(1):16-24.* **5.** *Motzer RJ, Rini BI, Bukowski RM, Curti BD, George DJ, Hudes GR, Redman BG, Margolin KA, Merchan JR, Wilding G, Ginsberg MS, Bacik J, Kim ST, Baum CM, Michaelson MD. Sunitinib in patients with metastatic renal cell carcinoma. JAMA. 2006 Jun 7;295(21):2516-24.* **6.** *Motzer RJ, Hutson TE, Tomczak P, Michaelson MD, Bukowski RM, Rixe O, Oudard S, Negrier S, Szczylik C, Kim ST, Chen I, Bycott PW, Baum CM, Figlin RA. Sunitinib versus interferon alfa in metastatic renal-cell carcinoma. N Engl J Med. 2007 Jan 11;356(2):115-24.* **7.** *Motzer RJ, Hutson TE, Tomczak P, Michaelson MD, Bukowski RM, Oudard S, Negrier S, Szczylik C, Pili R, Bjarnason GA, Garcia-del-Muro X, Sosman JA, Solska E,Wilding G, Thompson JA, Kim ST, Chen I, Huang X, Figlin RA. Overall survival and updated results for sunitinib compared with interferon alfa in patients with metastatic renal cell carcinoma. J Clin Oncol. 2009 Aug 1;27(22):3584-90.* **8.** *Hudes G, Carducci M, Tomczak P, Dutcher J, Figlin R, Kapoor A, Staroslawska E, Sosman J, McDermott D, Bodrogi I, Kovacevic Z, Lesovoy V, Schmidt-Wolf IG,Barbarash O, Gokmen E, O'Toole T, Lustgarten S, Moore L, Motzer RJ; Temsirolimus, interferon alfa, or both for advanced renal-cell carcinoma. Global ARCC Trial. N Engl J Med. 2007 May 31;356(22):2271-81.* **9.** *Sternberg CN, Davis ID, Mardiak J, Szczylik C, Lee E, Wagstaff J, Barrios CH, Salman P, Gladkov OA, Kavina A, Zarbá JJ, Chen M, McCann L, Pandite L,Roychowdhury DF, Hawkins RE. Pazopanib in locally advanced or metastatic renal cell carcinoma: results of a randomized phase III trial. J Clin Oncol. 2010 Feb 20;28(6):1061-8. Epub 2010 Jan 25.* **10.** *Escudier B, Eisen T, Stadler WM, Szczylik C, Oudard S, Siebels M, Negrier S, Chevreau C, Solska E, Desai AA, Rolland F, Demkow T, Hutson TE, Gore M, Freeman S, Schwartz B, Shan M, Simantov R, Bukowski RM; Sorafenib in advanced clear-cell renal-cell carcinoma. TARGET Study Group. N Engl J Med. 2007 Jan 11;356(2):125-34.* **11.** *Escudier B, Szczylik C, Hutson TE, Demkow T, Staehler M, Rolland F, Negrier S, Laferriere N, Scheuring UJ, Cella D, Shah S, Bukowski RM. Randomized phase II trial of first-line treatment with sorafenib versus interferon Alfa-2a in patients with metastatic renal cell carcinoma. J Clin Oncol. 2009 Mar 10;27(8):1280-9. Epub 2009 Jan 26. Erratum in: J Clin Oncol. 2009 May 1; 27(13):2305.* **12.** *Stadler WM, Figlin RA, McDermott DF, Dutcher JP, Knox JJ, Miller WH Jr, Hainsworth JD, Henderson CA, George JR, Hajdenberg J, Kindwall-Keller TL, Ernstoff MS, Drabkin HA, Curti BD, Chu L, Ryan CW, Hotte SJ, Xia C, Cupit L, Bukowski RM; ARCCS Study Investigators. Safety and efficacy results of the advanced renal cell carcinoma sorafenib expanded access program in North America. Cancer. 2010 Mar 1;116(5):1272-80.* **13.** *Beck J, Bajetta E, Escudier B, Negrier S, Keilholz U, Szczylik C, et al. A large open-label, non-comparative, phase III study of the multi-targeted kinase inhibitor Sorafenib in European patients with advanced renal cell carcinoma. European Journal of Cancer Suppl 2007; 5:300 (abstract 4506).* **14.** *Motzer RJ, Escudier B, Oudard S, Hutson TE, Porta C, Bracarda S, Grünwald V, Thompson JA, Figlin RA, Hollaender N, Urbanowitz G, Berg WJ, Kay A, Lebwohl D,Ravaud A; Efficacy of everolimus in advanced renal cell carcinoma: a double-blind, randomised, placebo-controlled phase III trial. RECORD-1 Study Group. Lancet. 2008 Aug 9;372(9637):449-56.* **15.** *Robert Motzer, studie COMPARZ, ESMO 2012.* **16.** *Motzer RJ, Escudier B, Tomczak P, Hutson TE, Michaelson MD, Negrier S, Oudard S, Gore ME, Tarazi J, Hariharan S, Chen C, Rosbrook B, Kim S, Rini BI. Axitinib versus sorafenib as second-line treatment for advanced renal cell carcinoma: overall survival analysis and updated results from a randomised phase 3 trial. Lancet Oncol. 2013 May; 14 (6): 552-62.*

22. ZHOUBNÝ NOVOTVAR MOČOVÉHO MĚCHÝŘE (C67)

22.1 Stadium 0a (TaN0M0), stadium I (T1N0M0)

22.1.1

Základem léčby je transuretrální resekce (TUR).
Doporučována je jednorázová intravezikální aplikace chemoterapeutika po TUR v den výkonu (optimálně do 6 hodin).
Používaná cytostatika: mitomycin-C, epirubicin.

22.1.2

Další postup, případně intravezikální léčba, závisí na riziku recidivy a progrese, které odhadujeme na základě prognostických faktorů:

- Rozlišení Ta a T1.
- Stupeň buněčné diferenciace.
- Frekvence předchozích recidiv.
- Počet tumorů, plošný rozsah, případně přítomnost doprovodného ložiska Tis.

K výpočtu konkrétního rizika recidivy, respektive progrese je možno použít elektronický kalkulátor, který lze získat na adrese http://www.eortc.be/tools/bladdercalculator/.

22.1.3

Základem dalšího postupu jsou vždy pravidelné kontroly spočívající v cystoskopii a cytologickém vyšetření moči (obvykle v tříměsíčních intervalech, event. delších dle charakteristiky primárního tumoru).

Konkrétní postup:

- U pacientů s nízce rizikovými tumory (primární, solitární TaG1 menší než 3 cm) pouze kontroly.
- U pacientů se středně rizikovými tumory (TamG1, TaG2, T1G1-2) další intravezikální chemoterapie nebo intravezikální imunoterapie BCG vakcínou*.
- U pacientů s vysoce rizikovými tumory (mnohočetné nebo recidivující T1G2, Ta-1G3) intravezikální imunoterapie BCG vakcínou*. V případě selhání léčby BCG vakcínou je indikována cystektomie.

Používaná cytostatika:
mitomycin-C, epirubicin
Schéma: 4 instilace v týdenních intervalech, další v 4 týdenních intervalech do celkové doby 12 měsíců.

Používaná imunoterapie:
BCG vakcína*
Schéma: indukční fáze: 6 instilací v týdenních intervalech
udržovací fáze: 3 instilace v týdenních intervalech vždy ve 3, 6, 12 měsících,
fakultativně dále 3 instilace v týdenních intervalech vždy à 6 měsíců
do celkové doby 3 let

22.2 Stadium 0is (TisN0M0)

Intravezikální instilace BCG vakcínou*.
Schéma: indukční fáze: 6 instilací v týdenních intervalech
udržovací fáze: 3 instilace v týdenních intervalech vždy ve 3, 6, 12 měsících,
fakultativně dále 3 instilace v týdenních intervalech vždy à 6 měsíců
do celkové doby 3 let

** BCG vakcína není v současné době dlouhodobě dostupná v ČR, neregistrovaný léčivý přípravek společnosti MEDAC je nepravidelně k dispozici v rámci specifického léčebného programu po schválení revizním lékařem. Alternativní postup při nedostupnosti BCG vakcíny je k dispozici na: http://www.cus.cz/pro-odborniky/aktuality/nedostupnost-bcg-vakciny-na-nasem-trhu/.*

22.3 Stadium II a III

A. Radikální chirurgická léčba (radikální cystektomie a pánevní lymfadenektomie)

Možnosti neoadjuvantní a adjuvantní systémové léčby:
Neoadjuvantní systémová chemoterapie s cisplatinou před cystektomií s cílem eradikace potenciálních mikrometastáz, respektive dosažení down-stagingu (úroveň důkazů 1). Dokud nebudou ukončeny prospektivní studie porovnávající účinnost a bezpečnost níže uvedených režimů, je nutné brát tyto režimy jako ekvivalentní. V současnosti je neoadjuvantní systémová chemoterapie preferována před adjuvantní. U pacientů s hraniční či mírnou renální insuficiencí je možno rozdělit dávku cisplatiny na dva dny (35 mg/m2-den 1 a 2, či den 1 a 8; úroveň důkazů 2B). Perioperativní chemoterapie s karboplatinou není v této indikaci doporučena.
Adjuvantní systémová chemoterapie je zvažována po cystektomii u lokálně pokročilých nádorů (pT3, pT4) a při průkazu lymfovaskulární invaze.

Používaná cytostatika:
metotrexát, vinblastin, doxorubicin, cisplatina, gemcitabin.

Použité režimy:
MVAC, event. HD MVAC, gemcitabin/DDP.

Režimy neoadjuvantní a adjuvantní chemoterapie

	dávka (mg/m²)	den aplikace	opakování cyklu
M-VAC			
metotrexát	30	1., 15., 22.	
vinblastin	3	1., 15., 22.	
doxorubicin	30	2.	
cisplatina	70	2.	à 4–5 týdnů
			3–4 cykly
DD MVAC			
metotrexát	30	1.	
vinblastin	3	2.	
doxorubicin	30	2.	
cisplatina	70	2.	à 14 dnů
			3–4 cykly
Nutná primární profylaxe růstovými faktory po každém cyklu CHT (např. filgrastim 48 MIU s.c. den 4–10)			
gemcitabin/cisplatina			
gemcitabin	1000	1., 8., 15.	
DDP	70	2.	à 4 týdny
			3–4 cykly
gemcitabin/cisplatina			
gemcitabin	1000	1., 8.	
DDP	70	2.	à 3 týdny
			3–4 cykly

B. Multimodální měchýř šetřící postupy (kombinace TUR, radioterapie, systémové chemoterapie) v rámci protokolů u vybraných a informovaných pacientů (menší nádory T2).

Záchovné režimy:
Vhodné jen pro pacienty neschopné cystektomie nebo cystektomii odmítající. Podmínkou je provedení maximální TUR resekce nádoru.
Kontraindikace: hydronefróza.
Příklad režimu chemoradioterapie: DDP 100mg/m^2 à 3 týdny + konkomitantní radioterapie.

22.4 Stadium IV (lokálně pokročilý karcinom či metastatické onemocnění)

22.4.1 Lokoregionálně pokročilé nádory TxN1-3M0

A. Radikální chirurgická léčba u operabilních nádorů (radikální cystektomie a pánevní lymfadenektomie).
Možnosti neoadjuvantní a adjuvantní systémové léčby:
Neoadjuvantní systémová chemoterapie před cystektomií s cílem dosažení down-stagingu (preference – úroveň důkazů 1).
Adjuvantní systémová chemoterapie je zvažovanou možností léčby, zvláště nebyla-li podána neoadjuvantní léčba. V případě reziduálního nádoru po cystektomii je zvažována radioterapie nebo paliativní chemoterapie dle celkového stavu pacienta.

B. Paliativní radioterapie u inoperabilních nádorů, event. v kombinaci se systémovou chemoterapií dle celkového stavu pacienta.

22.4.2 Generalizované nádory TxNxM1

Paliativní systémová chemoterapie dle celkového stavu pacienta.
Prognóza je horší u nemocných ve špatném celkovém stavu (Karnofsky PS <80 %) a s viscerálními metastázami (plíce, játra, kosti).
Bylo prokázáno, že kombinovaná léčba na bázi cisplatiny (MVAC a gemcitabin/DDP) prodlužuje celkové přežití.

Používaná chemoterapie:
metotrexát, vinblastin, doxorubicin, cisplatina, karboplatina, gemcitabin, paklitaxel, vinflunin*.

Použité režimy:
MVAC a režimy založené na gemcitabinu a platině by měly být zvažovány pro první linii (úroveň důkazů 1 pro gemcitabin a cisplatinu). Schéma MVAC je pro svoji toxicitu považováno za obsolentní. V případě použití gemcitabinu a platiny v první linii se jejich účinnost hodnotí po 3 cyklech chemoterapie a pokračuje se s nimi, jen pokud nedošlo k PD. Po vyčerpání efektu první linie má data ze studie fáze III pouze vinflunin (úroveň důkazů 2A). Monoterapie nebo režimy s taxány či karboplatinou nejsou vyloučeny (úroveň důkazů 2B).

Režimy 1. linie – indikovaná paliativní chemoterapie

	dávka (mg/m^2)	den aplikace	opakování cyklu
M-VAC			
metotrexát	30	1., 15., 22.	
vinblastin	3	1., 15., 22.	
doxorubicin	30	2.	
cisplatina	70	2.	à 4–5 týdnů
gemcitabin/cisplatina			
gemcitabin	1000	1., 8., 15.	
DDP	70	2.	à 4 týdny
gemcitabin/cisplatina			
gemcitabin	1200	1., 8., 15.	
DDP	75	1.	à 4 týdny

	dávka (mg/m²)	den aplikace	opakování cyklu
gemcitabin/cisplatina			
gemcitabin	1000	1., 8.	
DDP	70	2.	à 3 týdny
gemcitabin/karboplatina			
gemcitabin	1000	1., 8.	
CBDCA	AUC 5–6	1.	za 4 hod. po aplikaci gemcitabinu à 3 týdny

Při kontraindikaci DDP je možno použít CBDCA. Je nutno si uvědomit, že CBDCA má nižší účinnost.

Režimy 2. linie – paliativní chemoterapie dle individuálního přístupu

	dávka (mg/m²)	den aplikace	opakování cyklu
gemcitabin monoterapie			
gemcitabin	1000–1200	1., 8., 15.	à 4 týdny
vinflunin monoterapie			
vinflunin	280–320	20 min. infuze	à 3 týdny
paklitaxel/CBDCA			
paklitaxel	175	1. ve 3 hodinové infuzi	
CBDCA	AUC 5–6	1.	à 3–4 týdny
přešetření po 3 cyklech, pokud PD, pak ukončit			
paklitaxel/DDP			
paklitaxel	135	1. ve 3 hodinové infuzi	
DDP	70	1.	à 3 týdny
CISCA			
cisplatina	60	2.	
CFA	400	1.	
doxorubicin	40	1.	à 3 týdny
MCV			
cisplatina	100	2.	
vinblastin	3	1., 8.	
metotrexát	30	1., 8.	à 3 týdny

Indikační omezení úhrady Javloru dle SÚKL:

Vinflunin je hrazen v monoterapii léčby dospělých pacientů s pokročilým nebo metastazujícím karcinomem přechodného epitelu močového ústrojí stádia TxN1-3M0 nebo TxNxM1 po selhání předchozích režimů léčby, obsahujících platinu u pacientů, kteří současně a) mají výkonnostní stav dle ECOG menší nebo roven 1, b) neprodělali neoadjuvantní nebo adjuvantní chemoterapii, c) nebyli léčeni více než jednou linií chemoterapie. Léčba je hrazena do progrese základního onemocnění.

Literatura:

1. *Bellmunt J, Théodore C, Demkov T, Komyakov B, von der Maase H. Phase III trial of vinflunine plus best supportive care compared with best supportive care alone after a platinum-containing regimen in patients with advanced transitional cell carcinoma of the urothelial tract. J Clin Oncol. 2009 Sep 20;27(27):4454-61. Epub 2009 Aug 17.*
2. *NCCN Guidelines v.2.2014, Bladder Cancer.*
3. *Bohle A, Bock PR. Intravesical bacille Calmette-Guerin versus mitomycin C in superficial bladder cancer: formal meta-analysis of comparative studies on tumor progression. Urology 2004;63:682-686;discussion 686-687.*
4. *Lorusso V, Manzione L, De Vita F, et al. Gemcitabine plus cisplatin for advanced transitional cell carcinoma of the urinary tract: a phase II multicenter trial. J Urol 2000;164:53-56.*
5. *Roberts JT, von der Maase H, Sengelov L, et al. Long-term survival results of a randomized trial comparing gemcitabine/cisplatin and methotrexate/vinblastine/doxorubicin/cisplatin in patients with locally advanced and metastatic bladder cancer. Ann Oncol 2006;17 Suppl 5:v118-122.*
6. *Soto Parra H, Cavina R, Latteri F, et al., Three-week versus four-week schedule of cisplatin and gemcitabine: results of a randomized phase I study. Annals of Oncology 2002; 13 (7): 1080-6.*

23. ZHOUBNÝ NOVOTVAR MOZKU (C71)

23.1 Low-grade gliomy (oligodendrogliom, oligoastrocytom, astrocytom)

23.1.1 Adjuvantní léčba

Pro indikaci pooperační léčby je vhodné zhodnocení rizikových faktorů (astrocytom, věk ≥ 40, KPS < 70 %, nádor ≥ 6 cm, přechod přes střední čáru a neurologický deficit před operací). Přítomnost 3 a více faktorů řadí pacienta do skupiny vysokého rizika (high-risk). K posouzení prognózy pacienta nám mohou pomoci i molekulární markery jako co-delece 1p/19q, mutace genu pro IDH 1 nebo 2. Jejich přítomnost je naopak známkou příznivé prognózy.
Indikace adjuvantní chemoterapie (6× PCV) po proběhlé radioterapii je podložena jen výsledky studie RTOG 9802 (pacienti po neradikální resekci a/nebo věk > 40 let). Lepší celkové přežití bylo zaznamenáno u oligodendrogliomů a u žen. Vliv molekulárních markerů na přežití nebyl dosud vyhodnocen. Náhrada režimu PCV za méně toxický temozolomid je zatím diskutabilní (2B).

Low-risk skupina
- sledování (preferováno) (2A),
- adjuvantní radioterapie (2A),
- adjuvantní chemoterapie (2B).

High-risk skupina
- sledování (2B),
- adjuvantní radioterapie (2A),
- adjuvantní radioterapie + chemoterapie (6× PCV), preference u oligodendrogliomů (2A),
- adjuvantní radioterapie + chemoterapie (temozolomid) (2B).

Režimy pro adjuvantní chemoterapii
- PCV (prokarbazin, CCNU, vinkristin) (2A),
- temozolomid v monoterapii (2B).

23.1.2 Léčba recidivy/progrese

Vyčerpat možnosti chirurgie a radioterapie.
Paliativní chemoterapii zvažovat u symptomatických onemocnění nebo při známkách anaplastického zvratu.

Režimy pro paliativní chemoterapii
- PCV (prokarbazin, CCNU, vinkristin), nebo nitrosourea v monoterapii,
- temozolomid v monoterapii,
- ostatní režimy paliativní chemoterapie (viz níže).

23.2 High-grade gliomy (anaplastický oligodendrogliom, anaplastický oligoastrocytom, anaplastický astrocytom, glioblastoma multiforme)

23.2.1 Adjuvantní léčba

23.2.1.1 Anaplastický oligodendrogliom a oligoastrocytom s co-delecí 1p/19q (marker příznivé prognózy a prediktor citlivosti k chemoterapii).
- radioterapie + (neo)adjuvantní chemoterapie s PCV (1),
- radioterapie + temozolomid (preference před samotnou chemoterapií) (2A),
- chemoterapie PCV nebo temozolomid (2B),
- radioterapie (KI menší 60%) (2A)

Režim PCV (prokarbazin, CCNU, vinkristin) – možno zvážit 4× před nebo 6× po radioterapii u anaplastických oligodendrogliomů a oligoastrocytomů s přítomnou co-delecí 1p/19q. Dle randomizovaných klinických studií RTOG 9402 a EORTC 26951 byl u této skupiny pacientů potvrzen signifikantní vliv (neo)adjuvantní chemoterapie na prodloužení celkového

přežití ve srovnání se samotnou radioterapií. Samotná radioterapie je vhodná jen u pacientů neschopných následné chemoterapie (KI menší 60%).

23.2.1.2 Anaplastický oligodendrogliom a oligoastrocytom bez co-delece 1p/19q, anaplastický astrocytom

- radioterapie + temozolomid (2A)*,
- radioterapie (2A),
- chemoterapie PCV nebo temozolomid (2A).

** Zvážit nejen při vyšší chemosenzitivitě (metylace MGMT), ale i při nepříznivých prognostických faktorech (bez mutace genu pro IDH 1 a 2).*

23.2.1.3 Glioblastoma multiforme

- konkomitantní chemoradioterapie a adjuvantní chemoterapie s temozolomidem (Stuppův režim) (1),
- hypofrakcionovaná radioterapie (preference u pacientů > 70 let nebo u pacientů s KI < 60 %) (2A),
- chemoterapie s temozolomidem při metylaci MGMT (možnost u pacientů > 70 let (2A) nebo pacientů s KI < 60 %) (2B).

23.2.2 Léčba recidivy/progrese

Vyčerpat možnosti chirurgie a radioterapie.

23.2.2.1 U pacientů s progresí po předchozí chirurgické a radiační terapii

- preference režimů temozolomid monoterapie, karmustin monoterapie, lomustin monoterapie, PCV.

23.2.2.2 U pacientů s progresí po 1. linii chemoterapie, v celkově dobrém stavu

- 2. linie chemoterapie – volba odlišného režimu od režimů podaných v adjuvanci nebo 1. linii paliativní chemoterapie:

– temozolomid v monoterapii,
– PCV,
– karmustin (BCNU) v monoterapii,
– lomustin (CCNU) v monoterapii,
– režim PEI (pro 3. a další linii),
– režim EP (pro 3. a další linii),
– fotemustin v monoterapii – indikovat u pacientů ve velmi dobrém stavu.

** Léčebná strategie nádorů CNS, zvláště pooperační léčba a léčba recidiv má být určena multidisciplinárním týmem.*

Adjuvantní chemoterapeutické režimy

režim	dávka (mg/m²)	způsob podání	den	opakování cyklu
PCV (RTOG 9402)				
prokarbazin	75	p.o.	8.–21.	
CCNU – lomustin	130	p.o.	1.	
vinkristin	1,4 (max. 2 mg)	i.v.	8., 29.	à 6 týdnů, 4 cykly před radioterapií
PCV (EORTC 26951, RTOG 9802)				
prokarbazin	60	p.o.	8.–21.	
CCNU – lomustin	110	p.o.	1.	
vinkristin	1,4 (max. 2 mg)	i.v.	8., 29.	à 6 týdnů, 6 cyklů po radioterapii
Temozolomid s konkomitantní RT a následnou aplikací temozolomidu (glioblastoma multiforme)				
temozolomid	75	p.o.	1.–42. (po celou dobu RT, včetně víkendů) pauza 4 týdny, poté	
temozolomid	150–200	p.o.	1.–5.	à 4 týdny, 6 cyklů nebo do progrese onemocnění

režim	dávka (mg/m²)	způsob podání	den	opakování cyklu
Temozolomid (po samostatné RT nebo operaci)				
temozolomid	150–200	p.o.	1.–5.	à 4 týdny 6 cyklů nebo do progrese onemocnění
Paliativní chemoterapeutické režimy				
PCV				
prokarbazin	60	p.o.	8.–21.	
CCNU – lomustin	110	p.o.	1.	
vinkristin	1,4 (max. 2 mg)	i.v.	8., 29.	à 6–8 týdnů 4–6 cyklů dle efektu a tolerance
CCNU v monoterapii				
CCNU–lomustin	110	p.o.	1.	à 6–8 týdnů 4–6 cyklů dle efektu a tolerance
BCNU v monoterapii				à 6–8 týdnů
BCNU – karmustin	80	i.v.	1.–3.	4–6 cyklů dle efektu a tolerance
temozolomid v monoterapii				
temozolomid	150–200	p.o.	1.–5.	à 4 týdny dle efektu a tolerance
PEI				
ifosfamid	750–1200	i.v.	1.–3.	à 4 týdny 4–6 cyklů dle efektu a tolerance
karboplatina	75	i.v.	1.–3.	
etoposid	75	i.v.	1.–3.	
EP				
karboplatina	400	i.v.	1.	à 4 týdny 4–6 cyklů dle efektu a tolerance
etoposid	100	i.v.	1.–3.	
fotemustin v monoterapii				
fotemustin – nasycovací fáze	100	i.v.	1., 8., 15.	poté pauza 4–5 týdnů
fotemustin – udržovací fáze	100	i.v.	1., 22.	interval aplikace 21 dnů dle efektu a tolerance

23.3 Ependymomy

Možno zvážit paliativní chemoterapii na basi derivátů nitrosourey, temozolomidu, platiny a etoposidu u pacientů s vyčerpanými možnostmi chirurgie a radioterapie. Adjuvantní chemoterapie není standardně indikována.

23.4 PNET tumory (meduloblastomy)

U skupiny **s běžným rizikem rekurence** (reziduální nádor <1,5 cm^2, bez metastáz v páteřním kanálu na MR, cytologicky negativní mozkomíšní mok, absence vzdálené diseminace) je indikována pooperační radioterapie kraniospinální osy nebo konkomitantní chemoradioterapie s následnou chemoterapií.
U skupiny **s vysokým rizikem rekurence** (neresekabilní nebo reziduální nádor >1,5 cm^2 nebo metastázy v páteřním kanálu na MR nebo cytologicky pozitivní mozkomíšní mok nebo vzdálená diseminace nebo velkobuněčný/anaplastický meduloblastom nebo supratentoriální PNET) je indikována pooperační radioterapie kraniospinální osy s následnou chemoterapií.
V případě recidivy zvažovat resekční výkon s následnou radioterapií a/nebo chemoterapií nebo high-dose chemoterapií s autologní transplantací PBSC.

režim	dávka (mg/m^2)	způsob podání	den	opakování cyklu
vinkristin konkomitantně s RT a následným režimem s DDP/CCNU/VCR				
vinkristin	1,5 (max. 2 mg)	i.v.	1., 8., 15. 22., 29., 36.	konkomitantně s radioterapií
pauza 6 týdnů, následně				
cisplatina	75	i.v.	1.	
CCNU – lomustin	75	p.o.	1.	à 6 týdnů
vinkristin	1,5 (max. 2 mg)	i.v.	1., 8., 15.	

**U dospělých pacientů možno ozařovat bez vinkristinu (horší tolerance ve srovnání s dětskými pacienty).*

23.5 Primární lymfomy CNS

a) u pacientů s KI 40 % a více indikována high-dose chemoterapie s metotrexátem ± radioterapie. Při postižení mening zvážit intrathekální chemoterapii,
b) u pacientů s KI < 40 % indikována primárně radioterapie nebo chemoterapie. Při postižení mening zvážit intrathekální chemoterapii.

** Podrobně viz kapitola: Zhoubné novotvary lymfatických tkání.*

Literatura:

1. *De Vita, V.T.Jr., Hellman S., et al., Cancer: Principles and Practice of Oncology, 7th. Ed., 2005, s. 1834.*
2. *Chang AE, Ganz PA, Hayes DF, et al., Oncology-An Evidence-Based Approach – Central Nervous System Tumors, 2006, s. 487-506.*
3. *NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology, Central Nervous System Cancers, Version 1.2015.*
4. *Šlampa P. a kol. Komkomitantní radiochemoterapie solidních nádorů, 3. vydání, Brno 2011.*
5. *Stupp R., Mason W.P., van den Bent M.J. et al., Radiotherapy plus concomitant and adjuvant Temozolomide for Glioblastoma, N Engl J Med, 2005, vol. 352, no.10, s. 987-996.*
6. *Hegi, M.E., Diserens, Gorlia T. et al., MGMT gene silencing and benefit from Temozolomide in Glioblastoma, N Engl J Med, 2005, vol. 352, no. 10, s. 997-1003.*
7. *Athanassiou H., Synodinou M et al., Randomized Phase II. Study of Temozolomide and Radiotherapy Compared with Radiotherapy Alone in Newly Diagnosed Glioblastoma Multiforme, J Clin Oncol, 2005, vol. 23, no 10, s. 2372-2377.*
8. *Brandes A.A., Tosoni A., Basso U.,et al., Second Line Chemotherapy With Irinotecan plus Carmustine in Glioblastoma recurrent or Progressive After First Line Temozolomide Chemotherapy, J Clin Oncol, 2004, vol. 22, no. 23.*
9. *Quinn J., Reardon D., Friedman A.H. et al., Phaze II trial of Temozolomide in Patiens with Progressive Low-Grade Glioma, J Clin Oncol, 2003, vol. 21, no 4, s. 646-651.*
10. *Hoang-Xuan K., Capelle L., Kujas M. et. al., Temozolomide as Initial Treatment for Adults with Low-Grade Oligodendrogliomas or Oligoastrocytomas and Correlation with Chromosome 1p Deletions, J Clin Oncol, 2004, vol. 22, no. 15, s. 3133-3138.*
11. *Diagnostika a léčba vybraných maligních nádorových onemocnění, kolektiv autorů MOÚ Brno, 2005.*

12. *Stupp R., Hegi M.E., Mason W.P. et al., Eff ects of radiotherapy with concomitant and adjuvant temozolomide versus radiotherapy alone on survival in glioblastoma in a randomised phase III study: 5-year analysis of the EORTC-NCIC trial, Lancet 2009 DOI:10.1016/S1470-2045(09)70025-7.*
13. *Packer RJ, Gajjar A, Vezina G, et al. Phase III study of craniospinal radiation therapy followed by adjuvant chemotherapy for newly diagnosed average-risk medulloblastoma. J Iin Oncol 2006,24:4202-4208.*
14. *Cairncross G, Berkey B, Shaw E et al. Phase III Trial of Chemotherapy Plus Radiotherapy Compared With Radiotherapy Alone for Pure and Mixed Anaplastic Oligodendroglioma: Intergroup Radiation Therapy Oncology Group Trial 9402 J Clin Oncol. 2006 Jun 20;24(18):2707-2714.*
15. *van den Bent MJ, Brandes AA, Taphoorn MJ, et al. Adjuvant procarbazine, lomustine, and vincristine chemotherapy in newly diagnosed anaplastic oligodendroglioma: long-term follow-up of EORTC Brain Tumor Group study 26951. J Clin Oncol. 2013;31(3):344-350.*
16. *Cairncross G, Wang M, Shaw E, et al. Phase III trial of chemoradiotherapy for anaplastic oligodendroglioma: long-term results of RTOG 9402. J Clin Oncol. 2013;31(3):337-343.*
17. *Wick W, Hartmann C, Engel C, et al. NOA-04 randomized phase III trial of sequential radiochemotherapy of anaplastic glioma with procarbazine, lomustine, and vincristine or temozolomide. J Clin Oncol 2009,27:5874-5880.*
18. *Wick, W., Platten, M., Meisner, C., et al. Temozolomide chemotherapy alone versus radiotherapy alone for malignant astrocytoma in the elderly: the NOA-08 randomised, phase 3 trial. Lancet Oncol., 2012, vol. 13, no. 7, p. 707-15.*
19. *Malmström, A., Gronberg, B.H., Marosi, C., et al. Temozolomide versus standard 6-week radiotherapy versus hypofractionated radiotherapy for patients older than 60 years with glioblastoma: the Nordic randomised, phase 3 trial. Lancet Oncol., 2012, vol. 13, no. 9, p. 916-26.*
20. *Buckner JC, Pugh SL, Shaw EG, et al. Phase III study of radiation therapy (RT) with or without procarbazine, CCNU, and vincristine (PCV) in low-grade glioma: RTOG 9802 with Alliance, ECOG, and SWOG. J Clin Oncol 32: 5s, 2014 (suppl; abstr 2000).*

24. ZHOUBNÝ NOVOTVAR ŠTÍTNÉ ŽLÁZY (C73)

24.1 Diferencovaný karcinom štítné žlázy

Papilární karcinom představuje 40–80% a folikulární karcinom 15 % tyreoidálních malignit.
Léčba diferencovaných karcinomů je chirurgická s následnou terapií radiojódem 131I v hluboké hypotyreóze nebo po předchozí stimulaci Thyrogenem, která vede ke snížení výskytu lokoregionálních relapsů a zlepšuje celkové přežití.

24.1.1 Indikace léčby radiojódem:

• operační výkon, který je v menším rozsahu než totální thyroidektomie,
• invaze nádoru do lokoregionálních struktur mimo štítnici,
• velikost tumoru nad 2 cm,
• nepříznivý histologický typ nádoru (nízce diferencovaný DTC, karcinom z Hürthleho buněk),
• vaskulární invaze,
• přítomnost protilátek proti tyreoglobulinu, zvýšená pooperační hladina nestimulovaného tyreoglobulinu,
• multifokální postižení,
• metastázy v krčních uzlinách,
• vzdálené metastázy.
Po operaci je nutná celoživotní terapie hormony štítné žlázy v tzv. supresních dávkách.

24.1.2 Chemoterapie

Neoadjuvantní ani adjuvantní chemoterapie není indikována.
Paliativní chemoterapie má velmi omezenou účinnost, je indikována zejména u pacientů s rychlou progresí onemocnění, pokud nádor neakumuluje radiojód. Nejlepší odpovědi bylo dosaženo při léčbě na bázi doxorubicinu, přitom kombinovaná schémata nevykazují lepší účinnost.

24.1.3 Zevní radioterapie je indikována u tumorů neakumulujících radiojód jako

• adjuvantní léčba – reziduum po operaci, T4 tumory, postižení spádových lymfatických uzlin,
• kurativní léčba – inoperabilní nález, neradikální resekce či kontraindikace chirurgického výkonu,
• paliativní RT.

24.1.4 Lokoregionální relaps/metastatické onemocnění

Vždy je nutno zvážit kombinaci chirurgické léčby a terapii radiojódem. U resekabilních metastáz upřednostňujeme jejich chirurgické odstranění před následnou léčbou 131I.

V případě radiojód rezistentního onemocnění lze použít následující postupy:
• observace u asymptomatického, pomalu progredujícího postižení,
• chirurgický výkon,
• v případě metastáz do CNS neurochirurgický výkon,
• zevní RT, event. stereotaktická RT,
• paliativní lokoregionální léčba – RFA, embolizace,
generalizované, progredující a/nebo symptomatické onemocnění:
• cílená léčba – sorafenib, lenvatinib (viz níže).

24.2 Medulární karcinom štítné žlázy

Vychází z parafolikulárních C-buněk. Tvoří 8 % malignit štítné žlázy.
Vyskytuje se ve formě sporadické, familiární nebo v rámci syndromu MEN 2 (syndrom mnohočetné endokrinní neoplazie typ 2). U familiární formy a MEN 2 je indikováno genetické vyšetření (mutace RET protoonkogenu), včetně vyšetření rodiny v přímé linii. Při podezření na MEN 2 je nutno diagnostikovat případný feochromocytom, hyperparatyreózu apod.

Kalcitonin je velmi specifickým i senzitivním onkomarkerem pro MTC, z dalších laboratorních parametrů stanovujeme kalcemii a CEA.

Terapie je chirurgická. Nádory neakumulují radiojód.
Nedetekovatelné sérové hladiny kalcitoninu a CEA po operaci jsou známkou kompletní remise onemocnění. Jejich zvýšení je naopak prediktorem progrese onemocnění.
Po operaci je nutná celoživotní substituční terapie hormony štítné žlázy.

24.2.1 Chemoterapie

Neoadjuvantní chemoterapie není indikována. Adjuvantní chemoterapii lze zvážit v případě neradikální resekce, T4 tumorů, postižení regionálních lymfatických uzlin, event. v konkomitanci s radioterapií. Paliativní chemoterapie má velmi omezenou účinnost, je založena zejména na režimech s dakarbazinem. Není doporučeno používat paliativní chemoterapii v 1. linii léčby; upřednostňuje se cílená terapie.

24.2.2 Zevní radioterapie

- adjuvantní RT – v případě neradikální resekce, T4 tumorů, postižení regionálních lymfatických uzlin,
- paliativní RT.

24.2.3 Lokoregionální relaps/metastatické onemocnění

- observace u asymptomatického, pomalu progredujícího postižení,
- chirurgický výkon,
- v případě metastáz do CNS neurochirurgický výkon,
- zevní RT, event. stereotaktická RT,
- terapie MIBG u pacientů s kumulací radiofarmaka v nádorové tkáni,

generalizované, progredující a/nebo symptomatické onemocnění:

- cílená léčba – cabozantinib, vandetanib (viz níže),
- paliativní chemoterapie na bázi dakarbazinu.

24.3 Nediferencovaný (anaplastický) karcinom štítné žlázy

Jedná se o nejméně častý, avšak velmi agresivní typ nádoru štítné žlázy. Téměř u 50 % pacientů jsou vstupně přítomny vzdálené metastázy. Klasifikuje se jako T4 tumor stádia IV bez ohledu na velikost tumoru a rozsah onemocnění.
Neexistuje žádná dlouhodobě efektivní léčba ani jednotné léčebné schéma. V léčbě anaplastického karcinomu je léčbou volby zevní radioterapie a chemoterapie. Chirurgická léčba je indikována často jen za účelem zprůchodnění dýchacích cest. Celkové přežití se pohybuje kolem 6–24 měsíců.

24.3.1 Lokoregionální onemocnění

- v případě možnosti R0/R1 resekce – chirurgický výkon, následně pooperační RT a CHT,
- v případě neresekabilního postižení nebo u předpokládané R2 resekce – kombinace RT a CHT, poté zvážit chirurgický výkon.

24.3.2 Metastatické onemocnění

- paliativní chirurgický výkon,
- systémová paliativní chemoterapie,
- paliativní RT.

24.4 Léčebná schémata u lokálně pokročilého a metastatického onemocnění

24.4.1 Kombinace s konkomitantní radioterapií

Indikací je neradikální resekce nebo inoperabilní, lokálně pokročilé onemocnění.

režim	dávka (mg/m²)	způsob podání	den podání	opakování cyklu
doxorubicin	60–75	i.v. inf.	1.	à 3 týdny
doxorubicin	20	i.v. inf.	1.	1× týdně
paklitaxel	50	i.v. inf.	1.	1× týdně
karboplatina	AUC2	i.v. inf.		
paklitaxel	60–90	i.v. inf.	1.	1× týdně
docetaxel	60	i.v. inf.	1.	à 3–4 týdny
doxorubicin	60	i.v. inf.		
docetaxel	20	i.v. inf.	1.	1× týdně
doxorubicin	20	i.v. inf.		
cisplatina	25	i.v. inf.	1.	1× týdně

Kombinační léčba cytostatiky nemá vyšší odpověď než monoterapie, v případě kombinace s RT jsou preferovány týdenní režimy.

24.4.2 Paliativní systémová chemoterapie

Systémová chemoterapie je indikována u pacientů s chirurgicky neřešitelným nádorem, neodpovídajícím na léčbu radiojódem, kde zevní radioterapie není možná a cílená léčba není indikována. Systémová chemoterapie má však u diferencovaných nádorů minimální odpověď, indikována je převážně u anaplastického karcinomu.

režim	dávka (mg/m²)	způsob podání	den podání	opakování cyklu
doxorubicin	60–75	i.v. inf.	1.	à 3 týdny
doxorubicin	20	i.v. inf.	1.	1× týdně
paklitaxel	60–100	i.v. inf.	1.	1× týdně
karboplatina	AUC2	i.v. inf.		
paklitaxel	135–175	i.v. inf.	1.	à 3–4 týdny
karboplatina	AUC 5–6	i.v. inf.		
paklitaxel	60–90	i.v. inf.	1.	1× týdně
paklitaxel	135–200	i.v. inf.	1.	à 3–4 týdny
docetaxel	60	i.v. inf.	1.	à 3–4 týdny
doxorubicin	60	i.v. inf.		
docetaxel	20	i.v. inf.	1.	1× týdně
doxorubicin	20	i.v. inf.		
dakarbazin*	1000	i.v. inf.	1.	à 3 týdny

** medulární karcinom*

24.5 Cílená léčba

24.5.1 Sorafenib

V současné době je v léčbě diferencovaného karcinomu štítné žlázy k dispozici multikinázový inhibitor sorafenib (VEGF, PDGF, RET, RAF) (2A). V registrační studii DECISION prokázal signifikantní prodloužení doby do progrese onemocnění oproti placebu (10,8 měsíců oproti 5,8 měsícům). Medián celkového přežití přesahoval 36 měsíců.

Indikace dle SPC

Sorafenib je indikován pro léčbu pacientů s progresivním, lokálně pokročilým nebo metastazujícím diferencovaným (papilární/folikulární/z Hürthleho buněk) karcinomem štítné žlázy (DTC), který je rezistentní na léčbu radiojódem (RAI).
Definice rezistence na radiojód (dle registrační studie 14295 DECISION pro sorafenib): léze bez vychytávání jódu na RAI snímku nebo kumulativní dávka RAI ≥ 22,2 GBq nebo progrese po RAI léčbě během 16 měsíců nebo po dvou léčbách pomocí RAI během 16 měsíců.

24.5.2 Lenvatinib

Lenvatinib je dalším multikinázovým inhibitorem (VEGFR, FGFR, PDGFR, RET, KIT), který lze také použít k léčbě diferencovaného karcinomu štítné žlázy (2A). V registrační studii SELECT bylo dosaženo významného prodloužení doby do progrese onemocnění oproti placebu (18,3 měsíců oproti 3,6 měsícům). Míra odpovědi na léčbu lenvatinibem činila 65 %.

Indikace dle SPC

Lenvatinib je indikován k léčbě dospělých pacientů s progresivním, lokálně pokročilým nebo metastazujícím diferencovaným (papilární/folikulární/z Hürthleho buněk) karcinomem štítné žlázy (DTC), který je rezistentní na léčbu radiojódem. Léčba je možná i jako 2. linie u pacientů předléčených jiným tyrozinkinázovým inhibitorem – v registrační studii vykazovali i tito pacienti léčebný benefit (doba do progrese 15,1 měsíců).
Pozn.: Před zahájením léčby DTC multikinázovými inhibitory se doporučuje, aby lékaři pečlivě posoudili prognózu každého pacienta individuálně. Týká se to zejména pacientů s pomalu progredujícím, asymptomatickým onemocněním, jejichž kvalita života by mohla být nepříznivě ovlivněna nežádoucími účinky léčby.

24.5.3 Cabozantinib

Cabozantinib jako cílená léčba pacientů s medulárním karcinomem štítné žlázy je preparát prodlužující dle klinických studií dobu do progrese i celkové přežití (2A). Působí jako inhibitor receptorových tyrosinkináz (VEGF, MET, RET). Medián celkového přežití v registrační studii EXAM přesahoval 26 měsíců oproti placebu, doba do progrese onemocnění byla signifikantně delší (11,2 měsíce oproti 4,0 měsícům). Délka trvání odpovědi na léčbu činí 14,6 měsíců.

Indikace dle SPC

Cabozantinib je indikován k léčbě dospělých pacientů s progresivním, inoperabilním lokálně pokročilým nebo metastatickým medulárním karcinomem štítné žlázy.
Ve studiích byl vztah mezi prodlouženým přežitím bez progrese a signifikantním prodloužením celkového přežití prokázán jen ve skupině pacientů s pozitivním stavem mutace RET M918T (exony 10,11,13-16). Pacienti bez mutace RET, avšak s mutací RAS (HRAS/KRAS/NRAS) vykazují dle klinických studií také signifikantní prodloužení doby do progrese onemocnění.
U pacientů, u kterých není znám stav mutace RET (Rearranged during Transfection) nebo je negativní, se před individuálním rozhodnutím o léčbě musí zohlednit možnost nižšího přínosu. Doporučuje se proto vyšetření výše uvedených mutací před zahájením léčby.

24.5.4 Vandetanib

Vandetanib je dalším preparátem pro léčbu pacientů s medulárním karcinomem štítné žlázy (2A). Je silným inhibitorem VEGFR-2, EGFR a RET tyrosinkináz. V registrační studii ZETA prokázal statisticky signifikantní prodloužení doby do progrese onemocnění oproti placebu (více než 30 měsíců oproti 19,3 měsícům). Parciální odpověď na léčbu byla zaznamenána u 45% pacientů, předpokládaná délka trvání odpovědi na léčbu činí 22 měsíců.

Indikace dle SPC

Vandetanib je indikován k léčbě agresivního a symptomatického medulárního karcinomu štítné žlázy (MTC) u pacientů s neresekovatelným lokálně pokročilým nebo metastatickým onemocněním.

U pacientů, u kterých není znám stav mutace RET (rearranged during transfection) nebo mutace není přítomna, je třeba počítat s možností menšího prospěchu z léčby oproti pacientům s mutací RET. Pokud je to možné, je při stanovení statusu mutace RET žádoucí odebrat vzorky tkáně v době zahajování léčby a nikoliv v době stanovení diagnózy.

24.5.5 Režimy cílené léčby

preparát	dávka	způsob podání	den podání	opakování cyklu
sorafenib	400 mg (tj. 800 mg denně)	p.o.	2× denně	kontinuálně do progrese
lenvatinib	24 mg (2× 10 mg + 1× 4 mg)	p.o.	1× denně	kontinuálně do progrese
cabozantinib	140 mg (80 mg + 3× 20 mg)	p.o.	1× denně	kontinuálně do progrese
vandetanib	300 mg	p.o.	1xdenně	kontinuálně do progrese

24.6 Vybrané informace k cílené léčbě

24.6.1 Sorafenib

Indikace dle SPC

Sorafenib je indikován pro léčbu pacientů s progresivním, lokálně pokročilým nebo metastazujícím diferencovaným (papilární/folikulární/z Hürthleho buněk) karcinomem štítné žlázy (DTC), který je rezistentní na léčbu radiojódem.

Dávkování

Doporučená dávka přípravku sorafenib pro dospělé je 400 mg (dvě tablety po 200 mg) dvakrát denně (to odpovídá celkové denní dávce 800 mg). Léčba by měla pokračovat tak dlouho, dokud je pozorován klinický benefit, nebo dokud nenastane neakceptovatelná toxicita.

24.6.2 Lenvatinib

Indikace dle SPC

Sorafenib je indikován pro léčbu pacientů s progresivním, lokálně pokročilým nebo metastazujícím diferencovaným (papilární/folikulární/z Hürthleho buněk) karcinomem štítné žlázy (DTC), který je rezistentní na léčbu radiojódem.

Dávkování

Doporučená dávka přípravku lenvatinib pro dospělé je 24 mg (dvě tobolky po 10 mg a jedna tobolka po 4 mg) jednou denně. Léčba by měla pokračovat tak dlouho, dokud je pozorován klinický benefit, nebo dokud se neobjeví neakceptovatelná toxicita.

Omezení úhrady ze zdravotního pojištění dle SÚKL k 1. 1. 2016

Preparát nemá stanovenou úhradu z veřejného zdravotního pojištění a je hrazen zdravotními pojišťovnami na základě individuálně schválených žádostí.

24.6.3 Cabozantinib

Indikace dle SPC

Cabozantinib je indikován k léčbě dospělých pacientů s progresivním, inoperabilním lokálně pokročilým nebo metastatickým medulárním karcinomem štítné žlázy.

Dávkování

Doporučená dávka přípravku cabozantinib je 140 mg jednou denně užitá jako jedna 80 mg oranžová tobolka a tři 20 mg šedé tobolky. Léčba má trvat, dokud pacient nepřestane vykazovat klinický přínos z léčby nebo se nevyskytne nepřijatelná toxicita.

Omezení úhrady ze zdravotního pojištění dle SÚKL k 1. 1. 2016

Preparát nemá stanovenou úhradu z veřejného zdravotního pojištění a je hrazen zdravotními pojišťovnami na základě individuálně schválených žádostí.

24.6.4 Vandetanib

Indikace dle SPC

Vandetanib je indikován k léčbě agresivního a symptomatického medulárního karcinomu štítné žlázy (MTC) u pacientů s neresekovatelným lokálně pokročilým nebo metastatickým onemocněním.

Dávkování

Doporučená dávka je jedna 300 mg tableta jednou denně. Léčba má trvat, dokud pacient nepřestane vykazovat klinický přínos z léčby nebo se nevyskytne nepřijatelná toxicita.

Omezení úhrady ze zdravotního pojištění dle SÚKL k 1. 1. 2016

Preparát nemá stanovenou úhradu z veřejného zdravotního pojištění a je hrazen zdravotními pojišťovnami na základě individuálně schválených žádostí.

Literatura

1. *National Comprehensive Cancer Network. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology [online], 2014 URL: < http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/thyroid.pdf>[cit. 2014-12-15].*
2. *Pacini F, Castagna MG et al. Thyroid cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Annals of Oncology 23 (Supp 7): vii110-vii119, 2012.*
3. *Smallridge RC, Ain KB, Asa SL et al. American Thyroid Association guidelines for management of patients with anaplastic thyroid cancer. Thyroid. 2012 Nov;22(11):1104-39. doi: 10.1089/thy.2012.0302.*
4. *Cooper DS, Doherty GM, Haugen BR, et al, and the American Thyroid Association (ATA) Guidelines Taskforce on Thyroid Nodules and Diff erentiated Thyroid Cancer. Revised American Thyroid Association management guidelines for patients with thyroid nodules and diff erentiated thyroid cancer. Thyroid 2009; 19:1167–214.*
5. *Brose MS, Nutting CM, Jarzab B, et al, on behalf of the DECISION investigators. Sorafenib in radioactive iodine-refractory, locally advanced or metastatic differentiated thyroid cancer: a randomised, double-blind, phase 3 trial. Lancet 2014; published online April 24. http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(14)60421-9.*
6. *Vlček P, Neumann J. Karcinom štítné žlázy. Maxdorf 2002, ISBN 80-85912-50-3: 33-48.*
7. *Hynková L., Šlampa P. a kol., Radiační onkologie – učební texty. MOÚ 2009, ISBN 978-80-86793-13-9: 85-86.*
8. *Schulmberger M, Makoto Tahara, Wirth Lori J, et al, Lenvatinib versus Placebo in radioiodine-Refractory Thyroid Cancer. N Engl J Med 2015;372:621-30.*

25. ZHOUBNÝ NOVOTVAR BEZ URČENÍ LOKALIZACE (C80)

Jde o velice heterogenní skupinu metastatických nádorů, u kterých se v době diagnózy přes standardizovaný postup vyšetření nepodaří najít primární ložisko. Jedná se o 3–5 % všech malignit. Na základě aktuálních poznatků se zdá, že za část jejich neobvyklé klinické manifestace, chemorezistence a nepříznivé prognózy nemocných je zodpovědná chromozomální instabilita.

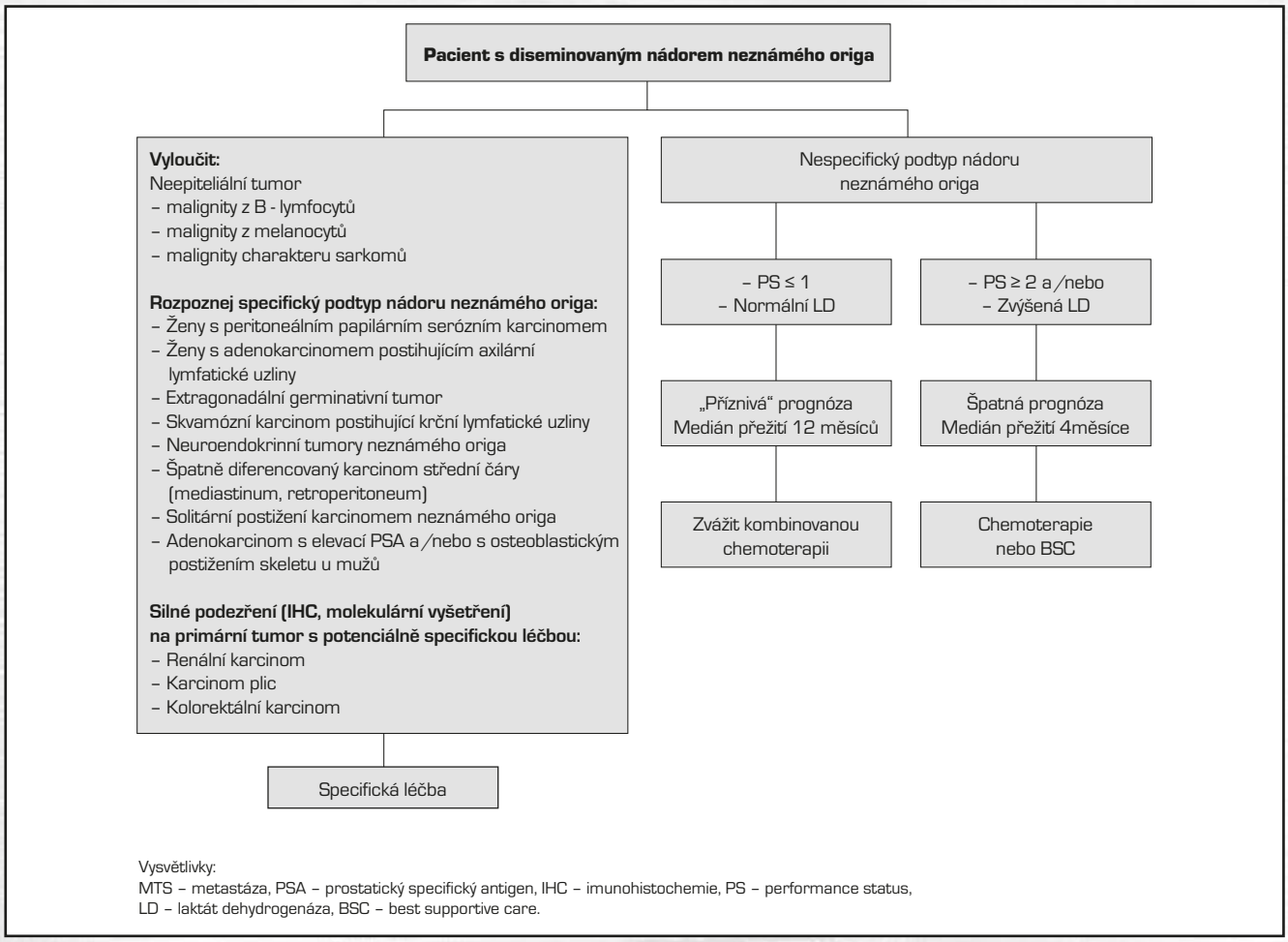
Podle histologického vyšetření jsou tyto nádory děleny na:
- Dobře a středně diferencovaný adenokarcinom (asi 60 %)
- Špatně diferencovaný karcinom (včetně špatně diferencovaného adenokarcinomu) (30 %)
- Skvamózní (spinocelulární) karcinom (5 %)
- Nediferencovaný nádor (5 %)
- Karcinomy s neuroendokrinní diferenciací (incidence není známa)

Je nutná spolupráce s patologem se snahou blíže určit možný původ tumoru (imunohistochemie). Je třeba vyloučit neepitelový původ nádoru (především kurabilní lymfom, dále sarkom, melanom) a jiná potenciálně kurabilní onemocnění, zejména extragonadální germ-cell tumory, karcinom štítné žlázy, hormonálně-dependentní karcinom prsu u žen, karcinom prostaty u mužů a některá další, kde je známa specifická léčba.
Prognóza pacientů s diseminovaným nádorem neznámého origa jako celku je nepříznivá. Histologicky převažují adenokarcinomy, 50% pacientů má mnohočetné postižení. Je možné vyčlenit dvě skupiny nemocných na základě klinických a patologických kritérií (viz schéma 1).

1. Příznivá prognóza – 10–20 % pacientů, specifické podtypy onemocnění, jde o chemosenzitivní, potenciálně kurabilní onemocnění, vhodným multidisciplinárním přístupem je možné dosáhnout dlouhodobé kontroly onemocnění u 30–60% pacientů, medián celkového přežití se neliší od diseminovaného onemocnění známého origa (12–36 měsíců). Volba optimální léčebné strategie je pro dosažení dlouhodobého přežití zásadní.

2. Nepříznivá prognóza – většina pacientů, onemocnění je málo citlivé k podávané terapii a medián přežití je obecně zpravidla < 1 rok. I v rámci této skupiny je možné vyčlenit dvě odlišné podskupiny nemocných – skupinu s dobrým celkovým stavem (PS 0–1) a normální hodnotou laktátdehydrogenázy (LD), s očekávaným přežitím 1 rok a skupinu s PS ≥ 2 a/nebo zvýšenou LD, s mediánem přežití kolem 4 měsíců. Je doporučována účast v klinických studiích, individuálně empirická léčba – chemoterapie nebo léčba symptomatická.

Schéma 1: Léčba pacientů s diseminovaným nádorem neznámého origa. Podle Fizazi et al. Annals of Oncology, 2015.



Vysvětlivky:
MTS – metastáza, PSA – prostatický specifický antigen, IHC – imunohistochemie, PS – performance status, LD – laktát dehydrogenáza, BSC – best supportive care.

Postup by tedy měl být zvážen vždy individuálně dle klinicko-patologického podtypu, do kterého pacient patří. Součástí léčebné strategie může být chirurgický výkon, radioterapie, hormonoterapie, chemoterapie a lokoregionální léčebné postupy (embolizace jaterní tepny, chemoembolizace, kryochirurgie jater, radiofrekvenční ablace, perkutánní alkoholizace jaterních metastáz), psycho-sociální podpora. Systémovou chemoterapii u těchto nemocných podáváme s úmyslem prodloužit přežití a dosáhnout zmírnění symptomů onemocnění. Režimy z 80. let 20. století na bázi cis-platiny nebo 5-fluorouracilu již dnes mezinárodní guidelines (ESMO, NCCN) pro léčbu pacientů s disemovaným adenokarcinomem neznámého origa nedoporučují, protože dosahovaly léčebné odpovědi kolem 20–35 %, mediánu přežití 5–10 měsíců a zřídka dosahovaly kompletních odpovědí na léčbu. Aktuálně jsou doporučovány dublety nebo triplety chemoterapie obsahující zpravidla platinový derivát v kombinaci s taxany (paklitaxel, docetaxel), gemcitabinem, irinotekanem a kapecitabinem, případně etoposidem. Dle systematického review a metaanalýzy studií fáze II a III z roku 2012 a 2013 není možné žádný z režimů doporučit jako standardní. Vybíráme dle očekávaného benefitu pro pacienta s ohledem na profil nežádoucích účinků dané kombinace. V poslední době začaly být komerčně dostupné genomické testy, které jsou schopné přesně určit typ nádoru v případě známého primárního ložiska a asi v 80 % případů určit pravděpodobný původ onemocnění u pacientů s nádory neznámého origa. Dosud není jasný přínos orgánově-specifické léčby pro takto nemocné. Výsledky velké nerandomizované studie fáze II (n = 252) ukázaly, že přežití pacientů by se orgánově – specifickou léčbou mohlo zlepšit. Tento postup ve srovnání s empirickou terapií aktuálně ověřuje randomizovaná klinická studie fáze III (NCT01540058). Léčba konkrétních klinických variant postižení adenokarcinomem a léčba minoritních variant diseminovaného nádoru neznámého origa (spinocelulárního karcinomu a neuroendokrinního karcinomu) je uvedena v následujícím přehledu. Podle doporučení ESMO z roku 2015 má být adenokarcinom neznámého origa s imunohistochemickým profilem kompatibilním s kolorektálním origem (CK20+ CDX2+ CK7-) léčen systémovou terapií pro kolorektální karcinom (FOLFOX, FOLFIRI).

Adenokarcinom nebo karcinom blíže nespecifikovaný (anaplastický/nediferencovaný epiteliální nádor)

A. Lokalizované postižení

- Hlava a krk – léčit jako nádory hlavy a krku (krční disekce a/nebo radioterapie, pokročilá stádia indukční chemoterapie na bázi cis-platiny nebo kombinovaná chemo-radioterapie)
- Supraklavikulární (unilaterální nebo bilaterální) – léčit jako nádory hlavy a krku
- Axily
    a. Ženy – léčit jako karcinom prsu (axilární disekce, mastektomie nebo radioterapie na oblast prsu, adjuvantní chemoterapie/hormonoterapie)
    b. Muži – disekce axilárních uzlin ± radioterapie ± chemoterapie
- Mediastinum
    a. < 40 let – léčit jako germinativní nádor vysokého rizika dle protokolu pro testikulární nebo ovariální nádory
    b. 40 ≤ 50 let – léčit jako germinativní nádor vysokého rizika (testikulární tumory) nebo germinativní nádor (ovariální tumory) nebo jako nemalobuněčný plicní karcinom – konzultace s patologem
    c. ≥ 50 let – léčit jako nemalobuněčný plicní karcinom
- Plicní ložiska – chirurgická resekce, pokud jsou resekabilní, neresekabilní – chemoterapie, stereotaktická radioterapie (SBRT), léčba symptomů
- Pleurální výpotek – lokální léčba, při ER+/PgR+ léčba pro karcinom prsu, ostatní případy – chemoterapie, léčba symptomů
- Peritoneum, ascites – histologie konzistentní s ovariálním karcinomem (serózní papilární adenokarcinom), negativní pro primární tumor jater – léčit jako ovariální karcinom (chirurgický debulking + chemoterapie taxan/platina), ostatní – chemoterapie, léčba symptomů
- Retroperitoneální masa – histologie konzistentní s germinativním tumorem – léčit jako germinativní tumor vysokého rizika (muži) nebo germinativní nádor dle protokolu pro ovariální nádory (ženy), negerminativní nádor chirurgie ± radioterapie, chemoterapie pro selektované pacienty
- Tříselné uzliny – jednostranné – disekce uzlin ± radioterapie ± chemoterapie, oboustranné – bilaterální disekce ± radioterapie ± chemoterapie
- Játra – resekabilní – chirurgická resekce ± chemoterapie, neresekabilní – léčit jako diseminované onemocnění a/nebo lokoregionální léčba
- Kosti – izolovaná nebo bolestivá léze, event léze s hrozící patologickou frakturou – chirurgická resekce pro hrozící frakturu (dobrý celkový stav) a/nebo radioterapie. Muži s blastickými MTS a elevací PSA v séru nebo IHC pozitivitou v tumoru – androgenní deprivace ± radioterapie.
- Centrální nervový systém – dle doporučení pro metastatické onemocnění CNS

B. Diseminované onemocnění

Individuálně chemoterapie, léčba symptomů

Spinocelulární karcinom

A. Lokalizované postižení

- Hlava a krk – léčit jako nádory hlavy a krku
- Supraklavikulární (unilaterální, bilaterální) – léčit jako nádory hlavy a krku
- Axily – disekce axilárních uzlin ±radioterapie ± chemoterapie
- Mediastinum – léčit jako nemalobuněčný plicní karcinom
- Mnohočetná plicní ložiska – chemoterapie, léčba symptomů
- Pleurální výpotek – chemoterapie, léčba symptomů
- Tříselné uzliny – unilaterální – disekce uzlin ± radioterapie ± chemoterapie, bilaterální – bilaterální disekce uzlin ± radioterapie +- chemoterapie
- Kosti – solitární, nebo bolestivá léze nebo hrozící patologická fraktura – chirurgická resekce (dobrý celkový stav) a/nebo radioterapie, mnohočetné postižení – individuálně chemoterapie, léčba symptomů
- Centrální nervový systém – dle doporučení pro metastatické onemocnění CNS

B. Diseminované postižení

Individuálně chemoterapie, léčba symptomů

Neuroendokrinní tumory

a. špatně diferencovaný (high-grade nebo anaplastický) nebo malobuněčný typ jiný než plicní neuroendokrinní tumor – léčit jako malobuněčný plicní karcinom (chemoterapie platina + etoposid)

b. dobře diferencovaný neuroendokrinní tumor – léčit jako karcinoid (somatostatinová analoga – hormonálně aktivní, pozitivní oktreotidový scan, interferon alfa, streptozotocin + 5 fluorouracil, dakarbazin, doxorubicin, kapecitabin, temozolomid, sunitinib, everolimus)

Vybrané režimy chemoterapie

Adenokarcinom

	dávka (mg/m²)	způsob podání	den podání	opakování cyklu
paklitaxel	200	i.v. infúze 3 hodiny	1.	à 3 týdny
karboplatina	AUC = 6	i.v.	1.	
paklitaxel	200	i.v. infúze 1 hodina	1.	à 3 týdny
karboplatina	AUC = 6	i.v.	1.	
*etoposid	50 mg/den v alternaci 100 mg/den	p.o.	1.–10.	
docetaxel	65	i.v.	1.	à 3 týdny
karboplatina	AUC = 6	i.v.	1.	
gemcitabin	1250	i.v.	1., 8.	à 3 týdny
cisplatina	100	i.v.	1.	
docetaxel	75	i.v.	1.	à 3 týdny
cisplatina	75	i.v.	1.	
gemcitabin	1000	i.v.	1., 8.	à 3 týdny
docetaxel	75	i.v.	8.	
mFOLFOX6				
oxaliplatina	85	i.v. 2 hodiny	1.	
leukovorin	400	i.v. 2 hodiny	1.	à 2 týdny
5-fluorouracil	400	i.v. bolus	1.	
	2400	i.v. 46 hodin	1.	
CapeOX				
oxaliplatina	130	i.v. 2 hodiny	1.	
kapecitabin	850–1000 2× denně	p.o.	1.–14.	à 3 týdny
Irinotecan	60	i.v.	1., 8., 15	à 4 týdny
karboplatina	AUC = 5	i.v.	1.	
Irinotecan	100	i.v.	1., 8.	à 3 týdny
gemcitabin	1000	i.v.	1., 8.	
Irinotecan	160	i.v.	1.	à 3 týdny
oxaliplatina	80	i.v.	1.	

Spinocelulární karcinom

	dávka (mg/m²)	způsob podání	den podání	opakování cyklu
paklitaxel	200	i.v. 3 hodiny	1.	à 3 týdny
karboplatina	AUC = 6	i.v.	1.	
cisplatina	100	i.v.	1.	à 3 týdny
gemcitabin	1250	i.v.	1., 8.	
mFOLFOX6				
oxaliplatina	85	i.v. 2 hodiny	1.	
leukovorin	400	i.v. 2 hodiny	1.	à 3 týdny
5-fluorouracil	400	i.v. bolus	1.	
	2400	i.v. 46 hodin	1.	
docetaxel	75	i.v.	1.	
cisplatina	75	i.v.	1.	à 3 týdny
5-fluorouracil	750	i.v. kontinuálně	1.–5.	
paklitaxel	175	i.v.	1.	à 3 týdny
cisplatina	60	i.v.	1.	
docetaxel	75	i.v.	1.	à 3 týdny
karboplatina	AUC = 5	i.v.	1.	
docetaxel	60	i.v.	1.	à 3 týdny
cisplatina	80	i.v.	1.	
nebo				
docetaxel	75	i.v.	1.	
cisplatina	75	i.v.	1.	à 3 týdny
cisplatina	20	i.v.	1.–5.	à 4 týdny
5-fluorouracil	700	i.v. kontinálně 24 hodin	1.–5.	

Neuroendokrinní tumor

	dávka (mg/m²)	způsob podání	den podání	opakování cyklu
etoposid	130	i.v.	1.–3.	à 4 týdny
cisplatina	45	i.v.	2.–3.	
karboplatina	AUC = 5–6	i.v.	1.	à 3 týdny
etoposid	100	i.v.	1.–3.	
paklitaxel	200	i.v. infúze 1 hodinu	1.	à 3 týdny
karboplatina	AUC = 6	i.v.	1.	
*etoposid	50 mg/den v alternaci 100 mg	p.o.	1.–10.	
oxaliplatina	130	i.v.	1.	à 3 týdny
kapecitabin	2000	p.o. ve 2 denních dávkách	1.–14.	
dakarbazin	800	i.v.	1.	à 3 týdny
kapecitabin	2500	p.o. ve 2 denních dávkách	1.–14.	

	dávka (mg/m²)	způsob podání	den podání	opakování cyklu
oxaliplatina	85–130	i.v.	1.	à 3 týdny
kapecitabin	1500	p.o. ve 2 denních dávkách	1.–14.	à 4 týdny
temozolomid	200	p.o. 1× denně	10.–14.	
5-fluorouracil	400	i.v. bolus	1.–5.	à 6 týdny
streptozotocin	500	i.v. infúze	1.–5.	
Cisplatina	75	i.v.	1.	à 3 týdny
etoposid	100	i.v.	1.–3.	

** Perorální etoposid není v současné době v České republice dostupný – lze zajistit na mimořádný dovoz.*

Literatura

1. *NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. Occult Primary (Cancer of Unknown Primary [CUP]). Version 2/2016. Dostupné online na http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/occult.pdf*
2. *Fizazi K, Greco FA, Pavlidis N, et al. Cancer of unknown primary site: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Ann of Oncol 2015;26 (Suppl 5):133–38.*
3. *Vikesa J, Moller AK, Kaczkowski B et al. Cancers of unknown primary origin (CUP) are characterized by chromosomal instability (CIN) compared to metastatis of know origin. BMC Cancer 2015;15:151.*
4. *Hainsworth JD, Rubin MS, Spigel DR et al. Molecular gene expression profiling to predict the tissue of origin and direct site-specific therapy in patients with carcinoma of unknown primary site: a prospective trial of the Sarah Cannon Research institute. J Clin Oncol 2013; 31: 217-223.*
5. *Hainsworth JD, Greco FA Gene expression profiling in patients with carcinoma of unknown primary site: from translational research to standard of care. Virchows Arch 2014; 464: 393-402.*
6. *Briasoulis E, Kalofonos H, Bafaloukos D, et al. Carboplatin plus paclitaxel in unknown primary carcinoma: A phase II Hellenic Cooperative Oncology Group Study. J Clin Oncol 2000;18:3101-7.*
7. *Greco F, Burris H, Erland J, et al. Carcinoma of unknown primary site: Long term follow-up after treatment with paclitaxel, carboplatin, and etoposide. Cancer 2000;89:2655-2660.*
8. *Greco F, Erland J,Morrissey H, et al. Carcinoma of unknown primary site: Phase II trials with docetaxel plus cisplatin or carboplatin. Ann Oncol 2000,11:211-215.*
9. *Pouessel D, Culine S, Becht C, et al. Gemcitabine and docetaxel as front-line chemotherapy in patients with carcinoma of an unknown primary site. Cancer 2004;100(6):1257-1261.*
10. *Cassidy J, Clarke S, Diaz Rubio E, et al. Radomized phase III study of capecitabine plus oxaliplatin compared with fluorouracil/folinic acid plus oxaliplatinas first-line therapy for metastatic colorectal cancer. J Clin Oncol 2008;26:2006-12.*
11. *Cheeseman SL, Joel SP, Chester JD,et al. A ´modified de Gramont´ regimen of fluorouracil, alone and with oxaliplatin, for advanced colorectal cancer. Br J Cancer 2002;87:393-399.*
12. *Pointreau Y, Garaud P, Chapet S, et al. Randomized trial of induction chemotherapy with cisplatin and 5-fluorouracil with or without docetaxel for larynx preservation. J Natl Cancer Inst 2009;101(7):498-506.*
13. *Park YH, Ryoo BY, Choi SJ, et al. A phase II study of paclitaxel plus cisplatin chemotherapy in an unfavourable group of patients with cancer of unknown primary site. Jpn J Clin Oncol 2004;34(11):681-685.*
14. *Pantheroudakis G, Briasoulis E, Kalofonos HP, et al. Docetaxel and carboplatin combination chemotherapy as outpatient palliative therapy in carcinoma of unknown primary: a multicenter Hellenic Cooperative Oncology Group phase II study. Acta Oncol 2008;47(6):1148-1155.*
15. *Mukai H, Katsumata N, Ando M, et al. Safety and efficacy of a combination of docetaxel and cisplatin in patients with unknown primary cancer. Am J Clin Oncol 2010;33(1):32-35.*
16. *Demirci U, Coskun U, Karaca H, et al. Docetaxel and cisplatin in first line treatment of patients with unknown primary cancer: a multicenter study of the anatolian society of medical oncology. Asian Pac J Cancer Prev 2014;15(4):1581-1584.*
17. *Kusaba H, Shibata Y, Arita S, et al. Infusional 5-fluorouracil and cisplatin as first-line chemotherapy in patients with carcinoma of unknown primary site. Med Oncol 2007;24(2):259-264.*
18. *Moertel CG, Kvols LK, O'Connell MJ, Rubin J.Treatment of neuroendocrine carcinomas with combined etoposide and cisplatin. Evidence of major therapeutic activity in the anaplastic variants of these neoplasms, Cancer. 1991 Jul 15;68(2):227-32.*
19. *Bajetta E, Catena L, Procopio G et al. Are capecitabine and oxaliplatin (XELOX) suitable treatments for progressing low-grade and high-grade neuroendocrine tumours? Cancer Chemother Pharmacol. 2007 Apr;59(5):637-42. Epub 2006 Aug 26.*
20. *Strosberg JR, Fine RL, Choi J, et al. First-line chemotherapy with capecitabine and temozolomide in patients with metastatic pancreatic endocrine carcinomas. Cancer. 2011 Jan 15;117(2):268-75.*
21. *Sun W1, Lipsitz S, Catalano P et al.Phase II/III study of doxorubicin with fluorouracil compared with streptozocin with fluorouracil or dacarbazine in the treatment of advanced carcinoid tumors: Eastern Cooperative Oncology Group Study E1281. J Clin Oncol. 2005 Aug 1;23(22):4897-904.*
22. *Yonemori K, Ando M, Yunokawa M et al. Irinotecan plus carboplatin for patients with carcinoma of unknown primary site. Br J Cancer. 2009 Jan 13;100(1):50-5.*
23. *Hainsworth JD, Spigel DR, Clark BL, et al. Paclitaxel/carboplatin/etoposide versus gemcitabine/irinotecan in the first-line treatment of patients with carcinoma of unknown primary site: a randomized, phase III Sarah Cannon Oncology Research Consortium Trial. Cancer J. 2010 Jan-Feb;16(1):70-5. doi: 10.1097/PPO.0b013e3181c6aa89.*

26. ZHOUBNÉ NOVOTVARY LYMFATICKÝCH TKÁNÍ (C81-86)

Zde uvedená velmi stručná doporučení jsou výtahem z doporučení „Diagnostické a léčebné postupy u nemocných s maligními lymfomy", která vypracovala a průběžně aktualizuje Kooperativní lymfomová skupina – nejnovější 9. akualizovaná verze bude k dispozici počátkem roku 2016. Je doporučeno orientovat se zejména podle nich. Dostupná jsou v elektronické podobě na www stránkách: www.lymphoma.cz.

Péče o nemocné s lymfomy probíhá na řadě pracovišť, ale ve své komplexnosti je soustředěna do center intenzivní hematologické péče – CIHP (viz tabulka níže). Vzhledem k tomu, že některé postupy a léčebné prostředky jsou dostupné jen v těchto centrech a současně probíhá řada klinických studií, z nichž mohou mít nemocní významný prospěch, je doporučeno každého nemocného konzultovat v některém z CIHP. Stručný přehled studií je rovněž uveden na www.lymphoma.cz.

U každého nemocného musí být diagnóza stanovena na základě histologického vyšetření reprezentativního vzorku tkáně na specializovaném patologickém pracovišti a je naléhavě doporučeno histologicky ověřit i relaps onemocnění tam, kde je to možné. U každého pacienta je nutné určit klinické stádium a stanovit prognostické riziko (základními metodami jsou CT, CT/PET, trepanobiopsie). V případě stanovování rozsahu onemocnění se postupuje podle platných mezinárodních doporučení[29], která jsou upravena konsensem Kooperativní lymfomové skupiny[30].

26.1 Hodgkinův lymfom – C81

Všichni pacienti mají být léčeni podle léčebných protokolů nebo v klinických studiích (nutná konzultace s CIHP).

RF – rizikové faktory pro iniciální, intermediární a pokročilá stádia (dle DHSG – Německá studijní skupina pro Hodgkinův lymfom):

a) masivní mediastinální tumor (MMT) ≥ 1/3 maximálního rozměru hrudníku
b) extranodální postižení (E)
c) sedimentace erytrocytů ≥ 50/hod. (bez přítomnosti B-symptomů), ≥ 30/hod. (pokud přítomen některý z B-symptomů)
d) ≥ 3 skupiny postižených uzlinových oblastí

26.1.1 Principy léčby 1. linie

Počáteční stádia – stádium IA, IB, IIA, IIB bez rizikových faktorů

2× ABVD + radioterapie IF 20–30 Gy

Intermediární stádia – stádium IA, IB, IIA s přítomností i jediného rizikového faktoru, stádium IIB s rizikovým faktorem c) a/nebo d)

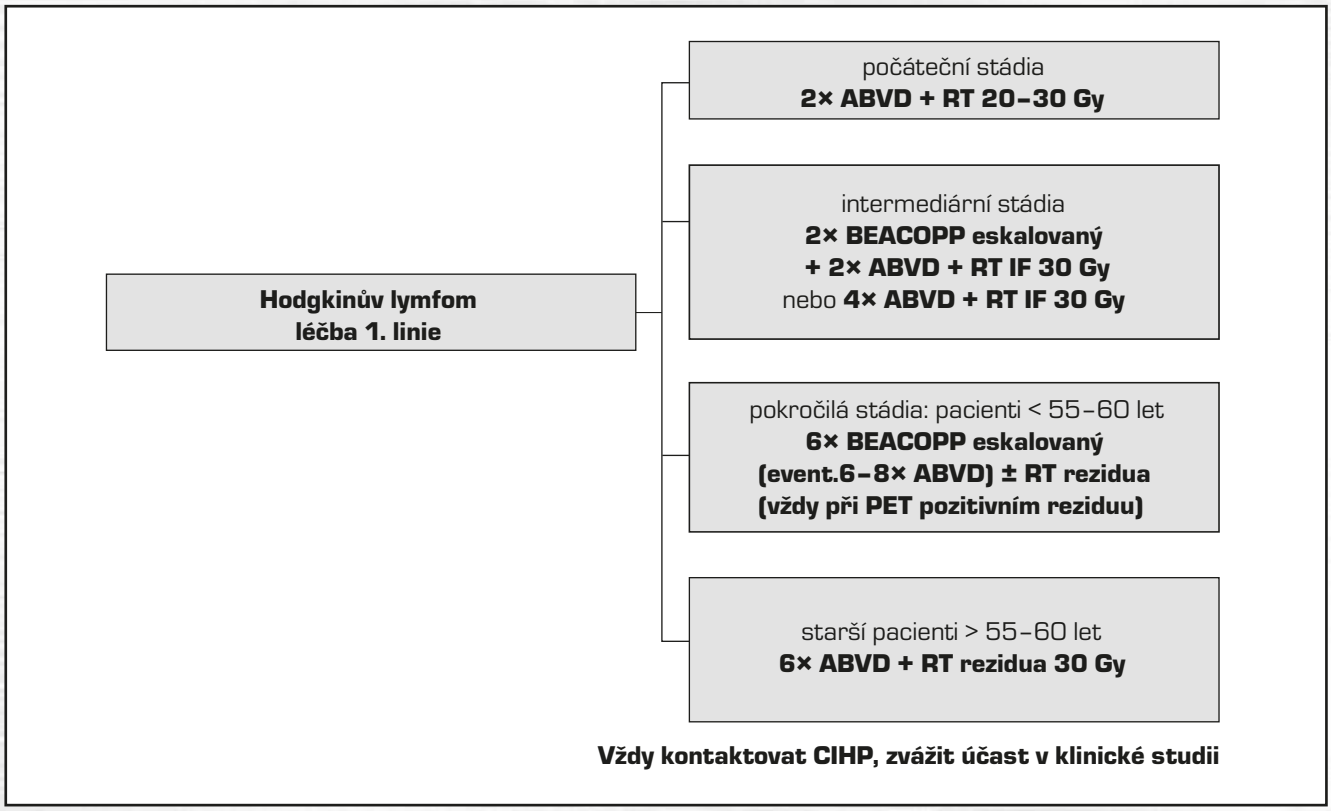
Mladší pacienti (do 60 let):	2× BEACOPP eskalovaný + 2 ABVD + radioterapie IF 30 Gy; alternativou může být: 4× ABVD + radioterapie IF 30 Gy
Starší pacienti (> 60 let):	4× ABVD + radioterapie IF 30 Gy

Pokročilá stádia (stádium III, IV a stádium IIB s rizikovými faktory a nebo b):

Nebo bulky tumor ≥ 10 cm v průměru

Mladší pacienti (do 55–60 let*):	**6× BEACOPP eskalovaný** alternativou je 6-8 cyklů ABVD radioterapie v případě PET pozitivního rezidua > 2,5 cm (vždy zvážit RT v případě sporné reziduální PET aktivity)
Starší pacienti (nad 55–60 let*)	6× ABVD + RT rezidua 30 Gy (dle PET)

** dle biologického věku*



26.1.2 Principy léčby relapsů:

Léčba se řídí rozsahem relapsu, předchozí léčbou a dalšími faktory – **nutná konzultace s CIHP**.

Mladší pacienti (do 65 let): Záchranná chemoterapie (např. DHAP, ESAP, GDP) s vysokodávkovanou léčbou (autologní transplantací) – vždy kontaktovat CIHP, event. brentuximab vedotin*.

Brentuximab vedotin je u rizikových pacientů (relaps <12M nebo primárně progredující Hodgkinův lymfom nebo relaps > 12M s extranodálním postižením) indikován po autologní transplantaci v rámci udržovací léčby 1× za 3 týdny – max.16 cyklů.*

Kombinovaná terapie: chemoterapie + radioterapie (pozdní lokalizovaný relaps po předchozí kombinované terapii pro lokalizovaná klinická stadia).

Starší pacienti (nad 65 let): Záchranná léčba chemoterapií (např. COPP, platinový režim - DHAP, ESAP, GDP, GD, gemcitabine, bendamustine**, kortikoidy), event. brentuximab vedotin* nebo radioterapie

** Brentuximab vedotin: indikován u pacientů s relapsem Hodgkinova lymfomu po autologní transplantaci nebo po nejméně dvou liniích léčby, kde autologní transplantace nebo kombinovaná chemoterapie nepřestavuje léčebnou možnost; existují data i o úspěšném opakování léčby brentuximab vedotinem[31] (zatím ve všech případech pouze na individuální schválení dle paragrafu 16 Zákona o veřejném zdravotním pojištění 48/1997 Sb.).*

*** jedná se o off label indikaci, o bendamustine nutno požádat pojišťovnu dle par.16 Zákona o veřejném zdravotním pojištění 48/1997 Sb.*

26.1.3 Hodgkinův lymfom s lymfocytární predominancí

Léčba Hodgkinova lymfomu s lymfocytární predominancí (LPHL)

Stav LPHL	Doporučení
1. linie léčby – časná stádia	
Stádium IA/IIA	1. Observace (stadium IA - pokud byla lymfatická uzlina úplně odstraněna) 2. Radioterapie – Involved field, t.j. IFRT (30Gy)
Stádium IB/IIB	1. Radioterapie – Involved field, t.j. IFRT (30Gy) 2. Rituximab* + chemoterapie s následnou IFRT(u stádia IIB nebo u časného stádia, pokud byla nádorová masa ≥ 5 cm) a. R*-CHOP + IFRT b. R*-ABVD + IFRT c. R*-CVP + IFRT
1. linie léčby – pokročilá stádia	
Stádium III/IV A nebo B	Rituximab* + 6 cyklů chemoterapie (CHOP, ABVD, COP)
Relaps/refrakterní LPHL	1. Rituximab* 2. Rituximab* + chemoterapie 3. Vysokodávkovaná chemoterapie + autologní transplantace hemopoetických kmenových buněk = ASCT (při opakovaném relapsu)
Transformace do velkobuněčného B nehodgkinského lymfomu	1. R-CHOP (pokud R-CHOP nebo R-ABVD nebyl podán v předchozích liniích léčby) 2. Pokud byl podán R-CHOP v předchozích liniích léčby: platinový režim (R*- ESAP, R*- DHAP nebo R*-ICE) s následnou vysokodávkovanou chemoterapií + ASCT

** Rituximab v indikaci LPHL podléhá schválení pojišťovnou dle par. 16 Zákona o veřejném zdravotním pojištění 48/1997 Sb*

26.2 Folikulární lymfomy – C82

Vzhledem k možnosti léčit některé nemocné novými metodami je doporučeno každého nemocného v období diagnózy nebo relapsu konzultovat v CIHP.

26.2.1 Základní diagnostické a prognostické principy

Nutné přesné histologické vyšetření – folikulární lymfom grade 3b je léčen již jako difúzní B-velkobuněčný lymfom. Určení klinických stádií dle Ann-Arbor klasifikace.

Určení rizika dle FLIPI (mezinárodní prognostický index pro folikulární lymfomy)
Rizikové faktory:

- věk > 60 let,
- stádium III–IV,
- LDH > normu,
- 5 a více postižených oblastí uzlin,
- hemoglobin < 120 g/l.

Počet rizikových faktorů

0–1	nízké riziko
2	střední riziko
3–5	vysoké riziko

FLIPI 2 index:
- věk > 60 let,
- B-2 mikroglobulin > normu,
- postižení kostní dřeně,
- masa lymfomu > 6 cm,
- hemoglobin < 120 g/l.

Počet rizikových faktorů

0	nízké riziko
1–2	střední riziko
3–5	vysoké riziko

GELF kritéria pro zahájení léčby imunochemoterapií
- B – příznaky (teploty neinfekčního původu nebo profuzní noční pocení nebo hubnutí)
- cytopenie z útlaku kostní dřeně
- bulky masa lymfomu > 7 cm
- symptomatická splenomegalie
- postižení 3 a více oblastí uzlin > 3 cm
- lymfomem indukované výpotky
- poškození orgánu nebo systému při útlaku lymfomem

26.2.2 Léčebný přístup k nově diagnostikovanému onemocnění

Pokročilé onemocnění dle GELF kritérií s malou nádorovou masou bez indikace k systémové imunochemoterapii	přístup „watch and wait" event monoterapie rituximabem* 4–8 dávek
Lokalizované onemocnění – stádia I, II	radioterapie IF 24-30Gy nebo 4–8 dávek rituximabu* v monoterapii, event.rituximab* v kombinaci s radioterapií, event.rituximab* v kombinaci s chemoterapií v indikovaných případech možno zvážit „watch and wait" přístup
Lokalizované či pokročilé onemocnění splňující některé z GELF kritérií pro zahájení léčby	8 cyklů rituximabu + chemoterapie (Bendamustine, CHOP, COP) + udržovací léčba rituximabem po 2–3M po 2 roky**

** Jedná se o off label indikaci, o rituximab nutno požádat pojišťovnu dle par.16 Zákona o veřejném zdravotním pojištění 48/1997 Sb*

*** Udržovací léčba rituximabem je indikována jen u nemocných, kde indukční terapií dosaženo PR nebo CR*

U mladších pacientů s nepříznivými prognostickými faktory nebo při dosažení pouze parciální remise po imunochemoterapii je kromě udržovací léčby rituximabem na zvážení pokračování léčby (radioimunoterapie, vysokodávkovaná léčba a autologní transplantace kmenových buněk).

26.2.3 Léčba relapsu nebo léčba při nedosažení odpovědi v 1. linii

V případě relapsu je doporučený nový odběr uzliny a **histologická verifikace** z důvodu možnosti transformace do agresivnějšího typu lymfomu. Zvážit zařazení pacienta do klinické studie – kontaktovat CIHP. Při výběru léčby je nutné zohlednit stav nemocného, rozsah relapsu, dobu trvání předchozí léčebné odpovědi, věk a cíle a přání pacienta.

Možné přístupy:
- zopakování úvodní léčby rituximab + chemoterapie (CHOP, bendamustine*, COP)
- léčba 2. linie – rituximab* + CHOP, FC, FCM, FND, ICE, ESAP, DHAP, chlorambucil a další
- bendamustin*, event. s obinutuzumabem* (u rituximab refrakterních nemocných)
- u mladších nemocných s časným relapsem nebo rozsáhlým postižením zvážit záchrannou terapii (platinový režim) s následnou vysokodávkovanou léčbou a autologní transplantací

- ibritumomab tiuxetan ^{90}Y
- monoterapie rituximabem
- idelalisib* (u refrakterních nemocných s relapsem po minimálně 2 liniích léčby)
- u mladších nemocných s relapsem po autologní transplantaci nebo chemorezistentním onemocněním zvážit alogenní transplantaci
- radioterapie

** podléhá zatím individuálnímu schválení pojišťovnou přes paragraf 16 zákona o veřejném zdravotním pojištění (48/1997 Sb.)*

Udržovací léčba: u pacientů s částečnou (PR) nebo kompletní (CR) léčebnou odpovědí na léčbu relapsu je indikována následná udržovací léčba rituximabem (1x po 3 měsících) do progrese onemocnění nebo maximálně po dobu 2 let

26.3 Difúzní nehodgkinův lymfom – C83

Tato skupina zahrnuje biologicky odlišné jednotky, vyžadující specifický přístup:
- difúzní B-velkobuněčný lymfom (nejčastější typ lymfomu) – DLBCL
- lymfom z plášťových buněk (MCL)
- lymfoblastický lymfom (LBL)
- Burkittův lymfom (BL)
- lymfom z malých lymfocytů (SLL)
- B-lymfomy z buněk marginální zóny typu MALT

26.3.1 Difúzní B-velkobuněčný lymfom DLBCL – C83.3, C83.4

Zahrnuje tyto podjednotky dle WHO klasifikace:

DLBCL, NOS (jinak nespecifikovaný):
- – DLBCL subtypy podle anatomického místa (primární CNS lymfom, primární kožní DLBCL – leg type, intravaskulární velkobuněčný B lymfom)
- – T/HRLBCL (T-buněčný/bohatý na histiocyty velkobuněčný B lymfom)
- – EBV positivní DLBCL

DLBCL spojený s chronickým zánětem
Primární mediastinální velkobuněčný B lymfom
Intravaskulární velkobuněčný B lymfom
ALK pozitivní velkobuněčný B lymfom
Plasmablastový B lymfom
Primární lymfom s výpotky
Velkobuněčný B lymfom rostoucí v HHV-8 multicentrické Castlemanově nemoci
B-buněčný lymfom neklasifikovaný s intermediárními znaky mezi DLBCL a Burkittovým lymfomem
B buněčný lymfom neklasifikovaný s intermediárními znaky mezi DLBCL a Hodgkinovým lymfomem

Určení rizika dle **IPI** (mezinárodní prognostický index) nebo aaIPI (věkově upravený mezinárodní prognostický index pro pacienty do 60 let), existují ještě další prognostické indexy (Revised IPI, Elderly IPI, atd.), ale v praxi se stále nejčastěji uvádí IPI.

	IPI **Mezinárodní prognostický index**	**aaIPI** **věkově upravený (pod 60 let)** **Mezinárodní prognostický index**
	věk nad 60 let	–
	Ann Arbor stádium III/IV	Ann Arbor stádium III/IV
	extranodální postižení 2 a více oblastí	–
	zvýšená hladina LDH	zvýšená hladina LDH
	špatný celkový stav (ECOG ≥2)	špatný celkový stav (ECOG ≥2)

Riziko	**IPI skóre**	**aaIPI skóre**
nízké	0–1	0
nižší střední	2	1
vyšší střední	3	2
vysoké	4–5	3

26.3.1.1 Principy léčby 1. linie

Zvážit zařazení pacienta do klinických studií – kontaktovat CIHP.

Základem léčby 8 dávek rituximabu a 6–8 cyklů chemoterapie s antracykliny CHOP 21 (nebo jiný podobný režim obsahující antracyklin)

U mladších nemocných s vyšším rizikem (aaIPI 2–3) je možné zvážit intenzifikaci léčby a konsolidací vysokodávkovanou terapií.

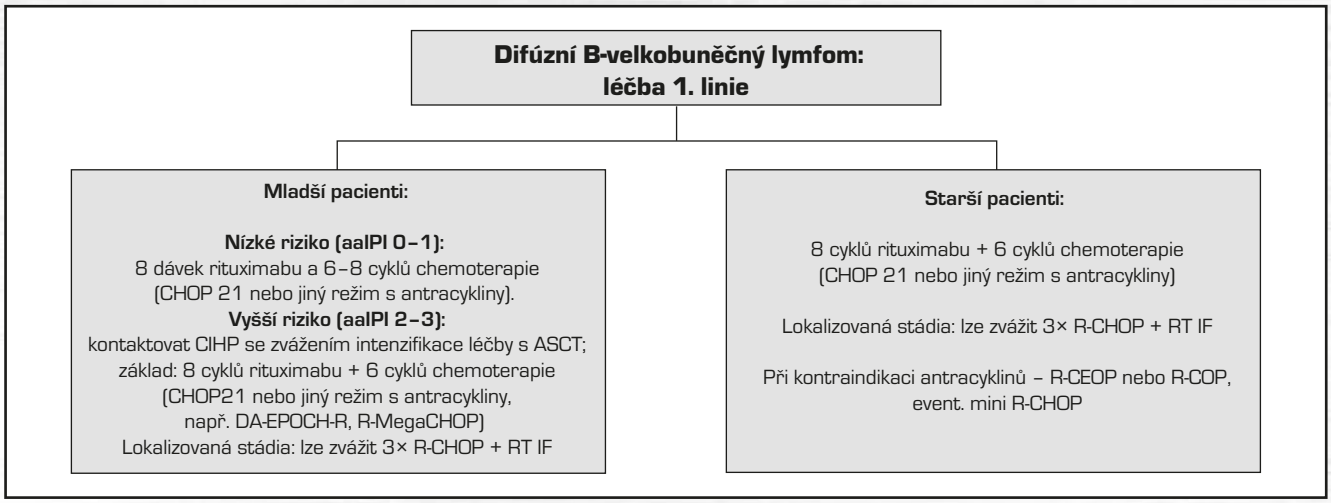
Mladší pacienti (do 65 let – vždy nutno zvážit biologický věk)

- u pacientů s nízkým rizikem (aaIPI 0-1): 8 dávek rituximabu a 6–8 cyklů chemoterapie CHOP 21 nebo jiný podobný režim obsahující antracyklin
- u pacientů s vyšším středním a vysokým rizikem (aaIPI 2–3) **vždy kontaktovat CIHP** ohledně intenzifikace léčby s ASCT; mimo studii je standardem 8 dávek rituximabu + 6–8 cyklů chemoterapie CHOP 21 nebo jiný podobný režim obsahující antracyklin, (R-CHOEP, DA-EPOCH-R, PACEBO/IVAM nebo R-MegaCHOP, ten je doporučován jen u mladších pacientů do věku 45 let)
- u pacientů s lokalizovaným onemocněním (st.I, II) možno zvážit: 3xR-CHOP + RT IF
- v případě nedosažení CR s přítomností PET pozitivního rezidua zvážit léčbu II. linie s následnou ASCT ± radioterapií.
- Ve vybraných případech s lokální reziduální PET pozitivitou je možná i jen samotná RT na oblast rezidua. Ozáření na iniciální bulk nutno zvážit v případě se spornou PET negativitou a omezenými možnostmi následné léčby event.relapsu

Starší pacienti (nad 65 let)

- 8 dávek rituximabu a 6–8 cyklů chemoterapie s antracykliny (např. CHOP21); při zhodnocení klinického stavu, věku; nad 80 let možné podat R-miniCHOP (redukovaná varianta R-CHOP)
- při kontraindikaci antracyklinů zvážit podání etoposidu (R-CEOP) nebo režim bez antracyklinů (R-COP)
- u pacientů s lokalizovaným onemocněním (st.I, II) možno zvážit: 3× R-CHOP + RT IF
- doplňující radioterapii vždy zvážit v případě iniciálního bulky onemocnění nebo PET pozitivního nebo PET sporného rezidua

V případě vysokého rizika CNS relapsu je indikováno buď intrathekalní aplikace metotrexatu nebo dva cykly vysokodávkovaného metotrexátu v rámci indukční léčby.



Primární mediastinální B lymfom – léčba 1. linie: 6× R-CHOP ev. DA-EPOCH + Rituximab, + RT v případě PET pozitivního rezidua; zvážit RT v případě PET nejasného rezidua.
Primární CNS lymfom – DLBCL: základem léčby je vysokodávkovaný methotrexát s rituximabem*, v kombinaci s cytosin-arabinosidem, event. v kombinace s thiotepou ± radioterapie (protokol MATRIX), event. s prokarbazinem a vincristinem (protokol R-MPV) ± radioterapie. U mladších pacientů možno zvážit konsolidaci autologní transplantací; nutno vždy kontaktovat CIHP.

26.3.1.2 Principy léčby relapsů

Nutno kontaktovat CIHP a zvážit zařazení pacienta do klinických studií.
Základem léčby 2. linie je rituximab* + platinový režim: 3 cykly (DHAP, ESHAP, ICE, GDP a další) + autologní transplantace u chemosenzitivních, mladších pacientů (< 60–65 let).

** u rituximabu se ve všech případech jedná o off label indikaci, o rituximab nutno požádat pojišťovnu dle par.16 Zákona o veřejném zdravotním pojištění 48/1997 Sb.*

26.3.1.3 Lymfom z plášťových buněk (MCL) – léčba 1.linie

Pacienti mladší 60–65 let:	pacienta pacienta nutno předat do péče CIHP rituximab* + chemoterapie na bázi vysokodávkovaného cytosin-arabinosidu a antracyklinů (například Nordický protokol, HyperCVAD, DHAP, ESAP) s následnou vysokodávkovanou terapií a autologní transplantací krvetvorných buněk; zvážit udržovací léčbu rituximabem* po 2–3M po dobu 2 let při dosažení CR nebo PR
Pacienti starší 60–65 let:	6 cyklů rituximabu* + chemoterapie (Bendamustine* + rituximab, R-CHOP, nebo R*-CHOP alternující s R*-Ara/C) + udržovací léčba rituximabem* po 2–3M po dobu 2 let nebo do progrese lymfomu

26.3.1.4 Lymfom z plášťových buněk – relaps onemocnění

Vždy kontaktovat CIHP; u mladších pacientů vždy zvážit možnost záchranné chemoterapie (ESHAP, DHAP) s autologní nebo alogenní transplantací. Z dalších režimů: bendamustin* + rituximab*, R*-BAC, cytosin-arabinosid ± rituximab*; event. FCR. zvážit klinické studie event. ibrutinib* nebo lenalidomide*. U starších pacientů volíme obdobnou léčbu dle tolerability.

** podléhá zatím individuálnímu schválení pojišťovnou přes paragraf 16 zákona o veřejném zdravotním pojištění (48/1997 Sb.)*

26.3.2 Lymfoblastový lymfom

Léčba jako u akutní lymfoblastové leukémie (ALL), pacienta nutno předat do péče CIHP. V případě CD20 pozitivity chemoterapie v kombinaci s rituximabem*.

** podléhá zatím individuálnímu schválení pojišťovnou přes paragraf 16 zákona o veřejném zdravotním pojištění (48/1997 Sb.)*

26.3.3 Burkittův lymfom

Pacienta nutno předat do péče CIHP

Základem léčby je rituximab* + intenzivní chemoterapie (např. R*- CODOX-M/R*- IVAC, R*- HyperCVAD , DA – EPOCH - R*, protokol dle GMALL s rituximabem*)

** podléhá zatím individuálnímu schválení pojišťovnou přes paragraf 16 zákona o veřejném zdravotním pojištění (48/1997 Sb.)*

26.3.4 Lymfom z malých lymfocytů (SLL/CLL)

U části pacientů lze v úvodu aplikovat přístup „watch and wait". Léčba je zahajována v případě klinické indikace (tzv. GELF kritéria, resp.NCI kritéria pro zahájení léčby CLL)-

Léčba se jinak shoduje s principy léčby pacientů s chronickou lymfocytární leukémií

Léčba 1. linie:

Základem léčby je rituximab v kombinaci s cyklofosfamidem a fludarabinem (režim FCR)

(Pozn.: dávkování rituximabu od 2. cyklu je 500 mg/m^2);

u starších pacientů nebo při nemožnosti podat fludarabin v plných dávkách nebo vůbec je možné použít rituximab s jinou chemoterapií (např. R-bendamustine , R-CHOP, R-COP, Rituximab+dexamethason, R-chlorambucil) případně zvážit podání redukovaného režimu s fludarabinem (FCR-lite).

Léčba relapsu:

Základem léčby jsou stejné režimy jako v 1. linii; o optimální volbě rozhoduje stav nemocného, věk, doba do relapsu atd. Možno použít například: FCR, FCR lite, Bendamustine* + rituximab, R-chlorambucil, ibrutinib*, rituximab + idelalisib*.

** podléhá zatím individuálnímu schválení pojišťovnou přes paragraf 16 zákona o veřejném zdravotním pojištění (48/1997 Sb.)*

26.3.5 B-lymfomy z buněk marginální zóny typu MALT

- chirurgický zákrok provádět z diagnostické indikace (nikoliv kurativní)
- základem je chemoterapie (CHOP, COP, bendamustine) + rituximab*, eventuálně radioterapie
- u Helicobacter pylori pozitivního MALT lymfomu žaludku nutná ATB eradikace HP infekce, v časných případech je možné použít jen tuto ATB terapii

** podléhá zatím individuálnímu schválení pojišťovnou přes paragraf 16 zákona o veřejném zdravotním pojištění (48/1997 Sb.)*

26.4 Lymfom ze zralých T/NK buněk C84

- Mycosis fungoides C84.0
- Sézaryho syndrom C84.1
- Lymfoepiteloidní lymfom C84.3
- T-buněčný lymfom, periferní, jinde neklasifikovaný C84.4
- Jiné lymfomy ze zralých T/NK-buněk C84.5
- Anaplastický lymfom z velkých buněk, ALK-pozitivní C84.6
- Anaplastický lymfom z velkých buněk, ALK-negativní C84.7
- Kožní T-buněčný lymfom, NS C84.8
- Lymfom ze zralých T/NK-buněk, NS C84.9

Terapeutické rozhodování by vzhledem k vzácnosti výskytu těchto lymfomů mělo být konzultováno s CIHP disponujícím všemi terapeutickými možnostmi, včetně transplantačních a klinických studií.

26.4.1 Principy léčby systémových periferních T-lymfomů

Vždy nutno zvážit zařazení pacienta do klinické studie – kontaktovat CIHP.

- chemoterapie s antracyklinem 6x (CHOP nebo CHOP-like režim), u mladších pacientů < 60–65 let zvážit přidání etoposidu a zkrácení intervalu na 14 dní (CHOEP 21 nebo CHOEP 14),
- u mladších pacientů jako konsolidace léčby1. linie vysokodávkovaná léčba s autologní transplantací krvetvorných buněk,

- při selhání léčby (nedosažení kompletní remise nebo relaps onemocnění) zvážit u mladších nemocných alogenní transplantaci,
- v relapsu onemocnění: chemoterapie a bázi gemcitabinu, event.romidepsin*,
- brentuximab vedotin** – indikován k léčbě dospělých pacientů s relabujícím nebo refrakterním systémovým anaplastickým velkobuněčným lymfomem.

** podléhá zatím individuálnímu schválení pojišťovnou přes paragraf 16 zákona o veřejném zdravotním pojištění (48/1997 Sb.).*

*** Brentuximab vedotin – indikován u pacientů s relapsem anaplastického CD30+ lymfomu (zatím pouze na individuální schválení dle paragrafu 16 Zákona o veřejném zdravotním pojištění 48/1997 Sb.)*

26.4.2 Primární kožní T lymfomy: Mycosis fungoides, Sézary syndrom

26.4.2.1 Principy léčby mycosis fungoides

Časná stádia MF (IA, IB, IIA) – 1. linie léčby

- „watch and wait“,
- fototerapie PUVA,
- fototerapie NB UVB,
- topické kortikosteroidy III. a IV. třídy,
- radioterapie (povrchová nízkovoltážní RT, lokální ozáření elektrony).

Časná stádia (IA, IB, IIA) – 2. linie léčby

- interferon alfa ± PUVA,
- bexaroten ± PUVA,
- fototerapie rePUVA,
- fototerapie NB UVB,
- topické kortikosteroidy III. a IV. třídy,
- radioterapie (povrchová nízkovoltážní RT, lokální ozáření elektrony).

Pokročilá stádia MF (IIB, IIIA, IIIB, IVA, IVB)

Péče o nemocné s pokročilým stádiem MF patří do rukou zkušeného hematologa CIHP či dermatologa, je nutné ji centralizovat.

První linie léčby

- PUVA + interferon alfa + radioterapie tumorů,
- celotělové ozáření elektrony + interferon alfa,
- povrchová nízkovoltážní radioterapie nebo celotělové ozáření elektrony,
- nízkodávkovaný methotrexát,
- interferon alfa + nízkodávkovaný methotrexát,
- extrakorporální fotochemoterapie ± interferon alfa nebo nízkodávkovaný methotrexát.

Druhá linie léčby

- bexaroten,
- nízkodávkovaný methotrexát,
- celotělové ozáření elektrony,
- chlorambucil ± kortikosteroidy,
- gemcitabin,
- cladribin,
- u mladších nemocných (do 60 let) je možné zvážit indikaci alogenní transplantace krvetvorných buněk s režimem s redukovanou intenzitou.

26.4.2.2 Principy léčby Sézaryho syndromu

Léčba by měla probíhat v CIHP.

První linie léčby
- extrakorporální fotochemoterapie (ECP),
- interferon alfa ± ECP nebo ± PUVA,
- nízkodávkovaný methotrexát,
- interferon alfa + nízkodávkovaný methotrexát (≤ 100 mg/týden).

Druhá linie léčby
- bexaroten* ± ECP nebo ± PUVA,
- bexaroten* + interferon alfa,
- ECP + bexaroten* nebo interferon alfa nebo nízkodávkovaný methotrexát (možné v kombinaci),
- interferon alfa + nízkodávkovaný methotrexát,
- chlorambucil ± kortikosteroidy,
- gemcitabin,
- cladribin,
- vysokodávkovaný methotrexát (> 100 mg/týden),
- fludarabin ± cyklofosfamid,
- u mladších nemocných (do 60 let) je vhodné po selhání dvou liniích terapie (vždy však po kombinované terapii IFN-a + bexaroten + ECP) zvážit indikaci alogenní transplantace krvetvorných buněk s režimem s redukovanou intenzitou.

Terapeutické rozhodování by vzhledem k vzácnosti výskytu těchto lymfomů mělo být konzultováno se specializovanými dermatologickými centry: vybraná dermatologická centra, CIHP. Systémová protinádorová léčba včetně biologické léčby je poskytována CIHP.

** Preskripce bexarotenu je v současné době v ČR vázaná na vybraná dermatologická centra.*

26.5 Non-Hodgkinův lymfom, jiných a neurčených typů (C85), lymfom z T/NK buněk, jiné určené typy (C86)

- Mimouzlinový NK/T-buněčný lymfom, nosní typ C86.0,
- T-buněčný lymfom jater a sleziny C86.1,
- T-buněčný lymfom s enteropatií (střevní) C86.2,
- Podkožní T-buněčný lymfom napodobující panikulitidu C86.3,
- Blastický NK-buněčný lymfom C86.4,
- Angioimunoblastický T-buněčný lymfom C86.5,
- Primární kožní T-buněčné proliferace, CD30-pozitivní C86.6.

Terapeutické rozhodování by vzhledem k vzácnosti výskytu těchto lymfomů mělo být konzultováno s CIHP disponujícím všemi terapeutickými možnostmi.

26.6 Vybrané informace k cílené léčbě

26.6.1 Rituximab v léčbě maligního lymfomu

Rituximab je indikován pro léčbu folikulárního lymfomu v 1. linii v kombinaci s chemoterapií (COP, CHOP), dále pro léčbu v 1. linii CD20 pozitivního difúzního B-velkobuněčného lymfomu v kombinaci s chemoterapií (6–8× R-CHOP) nebo v kombinaci s chemoterapií (např. ICE, ESHAP, GDP) v relapsu difúzního B-velkobuněčného lymfomu*. Současně je indikován pro udržovací léčbu relabujícího/refrakterního folikulárního lymfomu, který odpověděl na úvodní léčbu minimálně PR (1× každé 3 měsíce po dobu 2 let) a v rámci udržovací léčby v 1. linii (po 2–3 měsících po dobu 2 let), dále pak k léčbě relapsu folikulárního lymfomu jak v kombinaci s chemoterapií tak v monoterapii (dle dikce SPC je indikován od 2. relapsu, v 1. relapsu podléhá schválení revizním lékařem). Dále je indikován v 1. linii léčby nemocných s lymfomem z buněk pláštové zóny*, a u nemocných kde po režimu R-CHOP bylo dosaženo CR či PR v rámci udržovací léčby po 2–3 měsících po

dobu 2 let nebo až do progrese lymfomu*. Podání rituximabu v registrovaných indikacích (FL, první linie DLBCL) je možné ve zdravotnických zařízeních se zvláštní smlouvou zahrnujících Centra intenzivní hematologické péče (CIHP) a Komplexní onkologická centra (KOC).
Rituximab dále prokázal v rámci klinických studií prospěch ve smyslu prodloužení doby do progrese či celkového přežití u dalších diagnóz: folikulární lymfom s malou nádorovou masou dle GELF kritérií, lymfom z plášťových buněk (MCL), lymfom z malých lymfocytů (SLL), Burkittův lymfom, MALT lymfomy, další CD20 pozitivní lymfomy (B-NHL, NOS atd.).
Podání rituximabu v těchto indikacích je možné pouze v Centrech intenzivní hematologické péče (CIHP) a je ve většině případů nutné schválení dle paragrafu 16 zákona o veřejném zdravotním pojištění. Tyto indikace jsou v textu označeny *.

26.6.2 Ibritumomab tiuxetan s radioaktivním ^{90}Yttriem v léčbě maligního lymfomu

Ibritumomab tiuxetan s radioaktivním ^{90}Yttriem je určen k léčbě folikulárního B-nehodgkinova lymfomu při selhání předchozí léčby s rituximabem (relaps, nedostatečná odpověď na léčbu 1. linie) dospělých pacientů.
Podání je v současnosti možné pouze v CIHP. Pro nemocné pojištěné u VZP se podával pouze ve FN Olomouc (Hematoonkologická klinika) a VFN Praha (1. interní klinika).

26.6.3 Brentuximab vedotin v léčbě maligního lymfomu

Brentuximab vedotin je indikován u pacientů s relabujícím nebo refrakterním CD30+ Hodgkinovým lymfomem (HL) po autologní transplantaci kmenových buněk (ASCT) nebo po nejméně dvou předchozích terapiích v případech, kdy ASCT nebo kombinovaná chemoterapie nepředstavuje léčebnou možnost.
Dále je indikován k léčbě dospělých pacientů s relabujícím nebo refrakterním systémovým anaplastickým velkobuněčným lymfomem (sALCL).
Brentuximab vedotin je indikován i u rizikových pacientů (relaps < 12M nebo primárně progredující Hodgkinův lymfom nebo relaps > 12M s extranodálním postižením), a to po autologní transplantaci v rámci udržovací léčby 1× za 3 týdny – max. 16 cyklů.
Existují data i o úspěšném opakování léčby brentuximab vedotinem[31].
V současné době brentuximab vedotin nemá schválenou úhradu a ve všech případech je nutné žádat o schválení ZP podle paragrafu 16 Zákona o veřejném zdravotním pojištění (48/1997 Sb.).

26.6.4 Ibrutinib v léčbě maligních lymfomů

Ibrutinib je indikován u pacientů s relabujícím nebo refrakterním lymfomem z plášťových buněk. V současné době nemá schválenou úhradu a v inikovaných případě je nutné žádat o schválení ZP podle paragrafu 16 Zákona o veřejném zdravotním pojištění (48/1997 Sb.).

26.6.5 Idelalisib v léčbě maligních lymfomů

Idelalisib je indikován v monoterapii k léčbě dospělých pacientů s folikulárním lymfomem, který je refrakterní na dvě předchozí linie léčby a u pacientů s relabujícím lymfomem typu SLL/CLL v kombinaci s rituximabem. V současné době nemá schválenou úhradu a v inikovaných případě je nutné žádat o schválení ZP podle paragrafu 16 Zákona o veřejném zdravotním pojištění (48/1997 Sb.).

26.6.6 Lenalidomide v léčbě maligních lymfomů

Lenalidomide je indikován v monoterapii k léčbě relapsu dospělých pacientů s lymfomem z plášťových buněk. V současné době nemá schválenou úhradu a v inikovaných případě je nutné žádat o schválení ZP podle paragrafu 16 Zákona o veřejném zdravotním pojištění (48/1997 Sb.).

26.6.7 Romidepsin v léčbě maligních lymfomů

Romidepsin je indikován v monoterapii k léčbě dospělých pacientů s relabujícím/refrakterním kožním T-lymfomem a periferním T-lymfomem, kteří obdrželi minimálně 1 systémovou terapii. V současné době nemá schválenou úhradu a v indikovaných případě je nutné žádat o schválení ZP podle paragrafu 16 Zákona o veřejném zdravotním pojištění (48/1997 Sb.).

26.6.8 Bendamustine v léčbě maligních lymfomů

Bendamustine lze zvážit u pacientů s indolentními lymfomy typu folikulárního lymfomu, lymfomu z plášťových buněk, marginální zóny nebo lymfomu typu LPL a CLL/SLL, v kombinaci s rituximabem.

Pouze v první linii u folikulárních lymfomů v kombinaci s rituximabem se jedná o on-label indikaci. V relapsu onemocnění a u všech ostatních typů indolentních lymfomů se jedná o off label indikaci. Dále je indikován v monoterapii nebo v kombinaci s obinuzumabem u skupiny rituximab refrakterních nemocných s folikulárním lymfomem. V současné době u relabujících/rafrakterních pacientů nemá schválenou úhradu a v indikovaných případě je nutné žádat o schválení ZP podle paragrafu 16 Zákona o veřejném zdravotním pojištění (48/1997 Sb.).

26.6.9 Obinutuzumab v léčbě maligních lymfomů

Obinutuzumab je indikován u pacientů s rituximab refrakterním folikulárním lymfomem, a to v kombinaci s bendamustinem; u pacientů, kde bylo touto léčbou dosaženo CR nebo PR, je na zvážení udržovací léčba obinutuzumabem po 2M po dobu 2 let. V současné době nemá schválenou úhradu pro tuto indikaci a v indikovaných případě je nutné žádat o schválení ZP podle paragrafu 16 Zákona o veřejném zdravotním pojištění (48/1997 Sb.).
Obinutuzumab je dále indikován u starších, komorbidních nemocných s lymfomem typu SLL/CLL, kteří mají kontraindikaci podání fludarabinového režimu. Obinutuzumab je zde podáván v kombinaci s chlorambucilem. Tato indikace je v současné době již on label.

26.7 Léčebné režimy

Níže uvedené cytostatické režimy zahrnují nejčastěji používané režimy v 1. linii a v relapsu onemocnění. Kompletní přehled režimů je uveden na stránkách www.lymphoma.cz v rámci aktuálních doporučení KLS pro léčbu lymfomů. Použití G-CSF se řídí platnými EORTC doporučeními.

26.7.1 Standardní chemoterapie

Obecné poznámky

- podání chemoterapie a imunoterapie vychází ze standardních doporučení výrobců léků k jejich přípravě, ředění a způsobu aplikace
- v přehledu léčebných schémat je uvedena pouze dávka léku a způsob aplikace
- při podání dose-denzních nebo dose-intenzivních režimů je podání G-CSF povinné
- u ostatních režimů se řídí podání G-CSF v rámci primární profylaxe EORTC doporučeními (doporučováno u režimů s rizikem febrilní neutropenie > 20 %)
- pegylovaný G-CSF (pegfilgrastim) lze použít k urychlení regenerace u intenzivních nestimulačních režimů – pro stimulaci kmenových buněk nutno podávat filgrastim
- dávky cytostatik jsou standardně uvedeny v mg/m^2

léčivo	dávka (mg/m^2)	způsob podání	den podání	opakování cyklu
R-COP (R-CVP) při podání bez rituximabu zůstávají ostatní léky beze změny				
Cyklofosfamid	750	i.v.	1. den	à 3 týdny
Vinkristin	1,4 (max. 2 mg)	i.v.	1. den	
Prednison	40	p.o.	1.–5. den	
Rituximab	375	i.v.	1. den	
R-CHOP 21 při podání bez rituximabu zůstávají ostatní léky beze změny				
cyklofosfamid	750	i.v.	1. den	à 3 týdny
doxorubicin	50	i.v.	1. den	
vinkristin	1,4 (max. 2 mg)	i.v.	1. den	
prednison	100 mg/den	p.o.	1.–5. den	
rituximab	375	i.v.	1. den	
R-CHOP 14 při podání bez rituximabu zůstávají ostatní léky beze změny				
Stejně jako R-CHOP 21, pouze interval podávání je 14 dní +				à 2 týdny
G-CSF **obligatorně** – filgrastim 5 µg/kg od 6. dne chemoterapie do vzestupu leukocytů > 4×10^9/l nebo pegfilgrastim 6 mg 1 ampule 2. den cyklu jednorázově s.c.				

léčivo	dávka (mg/m²)	způsob podání	den podání	opakování cyklu
R-CHOEP 14 při podání bez rituximabu zůstávají ostatní léky beze změny				
Stejně **jako R-CHOP 14 (včetně G-CSF) +**				
etoposid	100	i.v.	1.–3. den	à 2 týdny
R-megaCHOP při podání bez rituximabu zůstávají ostatní léky beze změny				
cyklofosfamid	1. cyklus 2000, 2. a 3.cyklus 3000	i.v.	1. den	à 3 týdny
doxorubicin	75	i.v.	1. den	
vinkristin	1,4 (max. 2 mg)	i.v.	1. den	
prednison	60	p.o.	1.–5. den	
rituximab	375	i.v.	1. den (první dva cykly i 14. den)	
Pozn.: u pacientů ve špatném klinickém stavu (ECOG 2-4) či s velkou nádorovou náloží zvážit **prefázi Vinkristin 1 mg – – Prednison max. 100 mg/den po 1–7 dní**				
Uromitexan 1,5g/m² i.v. : 0,5 hodiny před a 2 hodiny po zahájení cyklofosafamidu				
G-CSF **obligatorně** – filgrastim 5 µg/kg od 6. dne chemoterapie do vzestupu leukocytů > 4×10⁹/l				
nebo pegfilgrastim 6 mg 1 ampule 2. den cyklu jednorázově s.c.				
FCR i.v. při podání bez rituximabu zůstávají ostatní léky beze změny				
fludarabin	25	i.v.	1.–3. den	à 4 týdny
cyklofosfamid	250	i.v.	1.–3. den	
rituximab*	375	i.v.	1. den	
** u SLL se od druhého cyklu podává dávka 500 mg/m²*				
FCR p.o. při podání bez rituximabu zůstávají ostatní léky beze změny				
fludarabin	40	p.o.	1.–3. den	à 4 týdny
cyklofosfamid	250	p.o.	1.–3. den	
rituximab*	375	i.v.	1. den	
** u SLL se od druhého cyklu podává dávka 500 mg/m²*				
R-FCM při podání bez rituximabu zůstávají ostatní léky beze změny				
fludarabin	25	i.v.	1.–3. den	à 4 týdny
cyklofosfamid	200	i.v.	1.–3. den	
mitoxantron	8	i.v.	1. den	
rituximab	375	i.v.	1. den	
ABVD				
doxorubicin	25	i.v.	1. a 15. den	à 4 týdny
bleomycin	10	i.v.	1. a 15. den	
vinblastin	6	i.v.	1. a 15. den	
dakarbazin	375	i.v.	1. a 15. den	
BEACOPP eskalovaný				
cyklofosfamid	1250	i.v.	1. den	à 3 týdny
doxorubicin	35	i.v.	1. den	
etoposid	200	i.v.	1.–3. den	
prokarbazin	100	p.o.	1.–7. den	
vinristin	1,4 (max. 2 mg)	i.v.	8. den	
bleomycin	10	i.v.	8. den	
prednison	40	p.o.	1.–14. den	

léčivo	dávka (mg/m²)	způsob podání	den podání	opakování cyklu
G-CSF obligatorně				
Filgrastim – 48 µg s.c. od 9. dne chemoterapie do vzestupu leukocytů > 2× 10^9/l				
nebo				
Pegfilgrastim 6 mg s. c. jednorázově 4. den cyklu (další cyklus podat až klesne počet leukocytů <15× 10^9/l).				
DA-EPOCH-R při podání bez rituximabu zůstávají ostatní léky beze změny				
Rituximab	375	i.v.	1. den	à 3 týdny
Etoposid	50	i.v.	1.–4. den	
Doxorubicin	10	i.v.	1.–4. den	
Vincristin	0,4	i.v.	1.–4. den	
Cyklofosfamid	750	i.v.	5. den	
Prednison	60	p.o.	1.–5. den, 2× denně	

Pozn.: Etoposid, doxorubicin a vinkristin smíchat do jedné infuse, kontinuální podání 96 hod. Dávky jsou uvedeny vždy na jeden den (tj. celková dávka etoposidu je 200 mg/m², atd.
Pozn.: Výše uvedenou infusi nutno podávat do centrální kanyly
Pozn.: Cyklofosfamid v 1hodinové infusi
Pozn.: filgrastim 300 µg ode dne 6 do ANC >5× 10^9/l nebo pegfilgrastim 6 mg den 6
Pozn.: kontrola KO + diff 2× týdně
Pozn.: 6–8 cyklů (2 cykly nad dosažení kompletní remise). ***U HIV-pozitivních pacientů:*** *Rituximab 375 mg/m² den 1+5, Methotrexát 12 mg intrathekálně den 1 + 5 od 3. cyklu (6 dávek), 3–6 cyklů (2 cykly nad dosažení kompletní remise)*
Úpravy dávkování:
Nadir ANC nepoklesne pod 0,5×10^9/l = v následujícím cyklu zvýšení dávky etoposidu, cyklofosfamidu a doxorubicinu o 20 %
Nadir ANC < 0,5×10^9/l při jednom či dvou měřeních = stejná dávka jako v předchozím cyklu
Nadir ANC < 0,5×10^9/l při třech a více měřeních nebo nadir trombocytů < 25×10^9 alespoň při jednom měření = v následujícím cyklu snížení dávky etoposidu, cyklofosfamidu a doxorubicinu o 20 %
Úpravy dávkování u HIV-pozitivních pacientů:
Nadir ANC < 0,5×10^9/l nebo nadir trombocytů < 25×10^9/l po 2–4 dny: v následujícím cyklu snížení dávky cyklofosfamidu o 25 %
Nadir ANC < 0,5×10^9/l nebo nadir trombocytů < 25×10^9/l po ≥ 5 dní: v následujícím cyklu snížení dávky cyklofosfamidu o 50 %

RCD pro Waldenstromovu makroglobulinémii				
rituximab	375	i.v.	1. den	à 3 týdny 6–8 cyklů
cyklofosfamid	100 2× denně	p.o.	1.–5. den	
dexametazon	20 mg fixní dávka	i.v.	1. den	
BR (bendamustin)				
rituximab	375*	i.v.	1. den	à 4 týdny 6 cyklů
bendamustin	90 (v relapsu 70)	i.v.	1.–2. den	
** V případě SLL je dávka rituximabu od 2. cyklu 500 mg/m²*				
SMILE pro NK/T lymfomy (mladší pacienti)				
metotrexát	2000	i.v		à 4 týdny
leukovorin	4× 15 mg	i.v. nebo p.o.		
ifosfamid	1500	i.v		
Mesna	3× 300	i.v.		
dexametason	40 mg/den	i.v. nebo p.o.		
etoposid	100	i.v.		
L-asparagináza	6000 U/m²	i.v.		

léčivo	dávka (mg/m²)	způsob podání	den podání	opakování cyklu
obligatorně G-CSF s.c. onebo i.v. ode 6. dne do vzestupu leuko > 0,5×10⁹/l 4–6 cyklů, **lokální radioterapie 50 Gy** po 2.–4. cyklu				

26.7.2 Záchranné (salvage) režimy a mobilizační režimy

léčivo	dávka (mg/m²)	způsob podání	den podání	opakování cyklu
R-ICE při podání bez rituximabu zůstávají ostatní léky beze změny				
etoposid	100	i.v.	1.–3. den	à 3 týdny
ifosamid	5000	i.v. 24 hod	2. den	
karboplatina	AUC=5 (max 800)	i.v.	2. den	
rituximab	375	i.v.	1. den	

uroprotekce: mesna (100 % dávky ifosfamidu) – zahájit 30 minut před podáním ifosfamidu, podávat po celou dobu infúze ifosfamidu

Výpočet dávky karboplatiny:

1) výpočet glomerulní filtrace (GFR)

(140 – věk v letech) × hmotnost v kg/72 × sérový kreatinin v mg/dl

(u žen: vypočtená × 0,85)

2) výpočet dávky karboplatiny v mg

5 mg/ml/min × (GFR + 25) ml/min

G-CSF obligatorně

filgrastim 5 µg/kg od 6. dne chemoterapie do vzestupu leukocytů > 4×10⁹/l

nebo

pegfilgrastim 6 mg 1 amp. 4. den jednorázově s.c.

R-DHAP při podání bez rituximabu zůstávají ostatní léky beze změny				
cisplatina	100	i.v. 24 hod	1. den	à 3 týdny
cytosin-arabinosid	2000 2× denně	i.v.	2. den	
dexametazon	40	i.v.	1.–4. den	
rituximab	375	i.v.	1. den	

G-CSF obligatorně

filgrastim 5µg/kg od 9. dne chemoterapie do vzestupu leukocytů > 4×10⁹/l

nebo

pegfilgrastim 6 mg 1 amp. 5. den jednorázově s.c.

R-ESAP při podání bez rituximabu zůstávají ostatní léky beze změny				
etoposid	60	i.v.	1.–4. den	à 3 týdny
cisplatina	25	i.v.	1.–4. den	
cytosin-arabinosid	2000	i.v.	5. den	
methylprednisolon	500 mg/den	i.v.	1.–4. den	
rituximab	375	i.v.	1. den	

G-CSF obligatorně

filgrastim 5µg/kg od 9. dne chemoterapie do vzestupu leukocytů > 4×10⁹/l

nebo

pegfilgrastim 6 mg 1 amp. 6. den jednorázově s.c.

léčivo	dávka (mg/m²)	způsob podání	den podání	opakování cyklu
R-HAM při podání bez rituximabu zůstávají ostatní léky beze změny				
cytosin-arabinosid	2000 2× denně	i.v.	2.–3.den	
mitoxantron	10	i.v.	3.–4.den	
rituximab	375	i.v.	1. den	
+ obligatorně G-CSF				
filgrastim 10 µg/kg od 9. dne chemoterapie (5. den od skončení kúry) v rámci mobilizace PKB s následnou separací PKB (pokud se nejedná o separační kúru, stačí 5 µg/kg) nebo				
Pegfilgrastim 6 mg s.c.jednorázově 5. den s.c.				
R-GDP při podání bez rituximabu zůstávají ostatní léky beze změny				
gemcitabin	1000	i.v.	1. a 8. den	à 3 týdny
dexametason	40 mg fixní dávka	i.v.	1.–4. den	
cisplatina	75	i.v.	1. den	
rituximab	375	i.v.	1. den	
R-GD při podání bez rituximabu zůstávají ostatní léky beze změny				
gemcitabin	1000	i.v.	1. a 8. den	à 3 týdny
dexametason	40 mg fixní dávka	i.v.	1.–4. den	
rituximab	375	i.v.	1. den	
R-GIFOX při podání bez rituximabu zůstávají ostatní léky beze změny				
gemcitabin	1000	i.v.	2. den	à 3 týdny
ifosfamid	5000	i.v.	3. den*	
Mesna	5000	i.v.	3. den**	
oxaliplatina	130	i.v.	1. den	
rituximab	375	i.v.	1. den	
+ obligatorně G-CSF				
filgrastim 5 µg/kg od 6. dne chemoterapie nebo				
pegfilgrastim 6 mg s.c. jednorázově 4. den s.c.				
**) u nemocných > 65 let frakcionovaně 3.–5. den*				
***) podání zahájit 30 min před ifosfamidem*				
Ara-C + dexametason				
cytosin-arabinosid	2000* 2× denně	i.v.	1. a 2. den	à 4 týdny
dexametason	20 mg fixní dávka*	p.o.	1.–4. den	
**) redukce dávek u nemocných > 65 let:*				
ara-C 1000 mg/m² 1–2× denně (dle stavu pacienta)				
dexametazon 10 mg/den				
Etoposid + Dexametazon				
etoposid	100	p.o.	1.–5. den	à 4 týdny
dexametazon	20 mg fixní dávka	p.o.	1.–5. den	
IGEV				
ifosfamid	2000	i.v.	1.–4. den	à 3 týdny
Mesna	2600	i.v.	1.–4. den	
gemcitabin	800	i.v.	1.–4. den	
vinorelbin	20	i.v.	1. den	
prednison	100 mg	p.o.	1.–4. den	

léčivo	dávka (mg/m²)	způsob podání	den podání
IVE			
ifosfamid	3 g/m²/24 hod	i.v.	1.–3. den	à 3 týdny
Mesna	1,8 g/m²	i.v.	Před 1. infuzí ifosfamidu	
	3 g/m²/d	i.v.	1.–3. den	
	5,4 g/m²	i.v.	12 hodin po ifosfamidu	
etoposid	200 mg/m²/2 hod	i.v.	1.–3. den	
epirubicin	50	i.v.	1. den	
Profylaxe phenytoin 300 mg/den den – 1 až den 8				
Profylaxe ciprofoxacin + acyclovir + fluconazol až do vzestupu Neu 1,0× 10⁹/l				
Nemobilizační cykly: G-CSF 100 µg denně s.c. ode dne 7				
Mobilizační cykly: G-CSF 300 µg denně s.c. ode den 5				

26.7.3 Režimy pro vysoce agresivní lymfomy

léčivo	dávka (mg/m²)	způsob podání	den podání
R-CODOX-M/IVAC pro pacienty do 65 let			
Při podání bez rituximabu zůstávají ostatní léky beze změny.			
a) R-CODOX-M			
rituximab	375	i.v.	1.+10. den
cyklofosfamid	800	i.v.	1.–2. den
doxorubicin	50	i.v.	1. den
vinkristin	2 mg fixní dávka	i.v.	1. a 10. den
cytosin-arabinosid	50 mg fixní dávka	intratékálně (i.t.)	1. den, 3. den pouze u vysokého rizika
hydrocortison	50 mg fixní dávka	intratékálně (i.t.)	1. den 3. den pouze u vysokého rizika
metotrexát	12 mg fixní dávka	intratékálně (i.t.)	1. den
leukovorin	15 mg fixní dávka	24 hod po i.t. MTX	
metotrexát	3000 mg	i.v. kontinuálně/24 hod.	10. den
leukovorin	200 mg	i.v.	po skončení aplikace MTX
leukovorin	15	i.v.	každých 6 hodin do poklesu hladiny MTX <0,05 µmol/l
G-CSF obligatorně			
filgrastim 5 µg/kg od 3. do 8. dne nebo pegfilgrastim 6 mg s.c. jednorázově 3. den			

kúra se podává se cestou **centrálního žilního katetru**, nutná **alkalizace moči** (pH > 7,5) po celou dobu podávání MTX až do ukončení rescue fáze, kontroly pH po 2 hod.
kontroly hladiny MTX ve 24. a 48. hod. po skončení MTX – pokud je hladina MTX > 3 µmol/l ve 24. hod. nebo > 0,3 µmol/l ve 48. hod., nutno podat Leucovorin 50 mg i.v. po 6 hod., dokud hladina MTX neklesne < 0,05 µmol/l

léčivo	dávka (mg/m²)	způsob podání	den podání
b) R-IVAC			
rituximab	375	i.v.	1. a 10. den
etoposid	60	i.v.	1.–5. den
ifosfamid	1500	i.v.	1.–5. den
uromitexan	1500	i.v. společně s ifosfamidem a poté každé 3 hod., celkem 7dávek	1.–5. den
metotrexát	12 mg fixní dávka	intratékálně (i.t.)	5. den
hydrocortison	50 mg fixní dávka		5. den
cytosin-arabinosid	2000	i.v. 2× denně (à12 hod.)	1. a 2. den (celkem 4 dávky)

G-CSF obligatorně
filgrastim 5 µg/kg od 6. dne do vzestupu leukocytů > 4 tis., nebo
pegfilgrastim 6 mg s.c. jednorázově 6. den
Nutno aplikovat oční kapky jako prevence poškození (kortikoid, umělé slzy)

Další cyklus v rámci protokolu CODOX-M/IVAC bude zahájen po vzestupu granulocytů >3× 10^9/l a trombocytů >100× 10^9/l. **Redukce dávek nejsou přípustné!**
Pacienti s CNS infiltrací při diagnóze dostávají další dávky intrathékální terapie v prvním cyklu:
– v R-CODOX-M: ARA C 50 mg i.t. den 5 a Metotrexát 12 mg i.t. den 10
– v cyklu R-IVAC: ARA C 50 mg i.t. den 3 a 5 a Metotrexát 12 mg i.t. den 5

R-maxiCHOP/R-HD araC (Nordický MCL2 protokol)
Při podání bez rituximabu zůstávají ostatní léky beze změny.
Oba režimy se podávají střídavě **à 21 dní** (každý režim 3×, celkem tedy 6 cyklů).

a) R-maxiCHOP			
rituximab	375	i.v.	1. den
cyklofosfamid	1200	i.v. ve 2hodinové infuzi	1. den
doxorubicin	75	i.v.	1. den
vinkristin	1,4 (max. 2 mg)	i.v.	1. den
prednison	100 mg fixní dávka	i.v.	1.–5.

G-CSF obligatorně
filgrastim 5 µg/kg přibližně od 8. dne (dle aktuálního KO)
Mesna – 1200 mg/m² v bolusech při podávání cyklofosfamidu (CFA):
400 mg i.v. před CFA, dále 400 mg i.v. 2, 4, (6), 8 a 12 hodin po CFA
Hydratace při CFA: p.o. cca 6 litrů za den, kontrola bilance tekutin, případná podpora diurezy furosemidem. Kontrola moče a sedimentu (hemoragická cystitida)

b) R-HD araC			
rituximab	375	i.v.	1. den
cytarabin	3000 nebo 2000 (pacienti > 60 let či v horším klinickém stavu)	i.v. à 12 hodin (celkem 4 dávky)	1. a 2. den

G-CSF obligatorně
filgrastim 5 µg/kg přibližně od 8. dne (dle aktuálního KO)

léčivo	dávka (mg/m²)	způsob podání	den podání
HyperCVAD-HD MTX/Ara-C (+ rituximab u CD20 pozitivních lymfomů)			
Při podání bez rituximabu zůstávají ostatní léky beze změny (Thomas DA, et al. J Clin. Oncol. 2010; 28: 3880-3889).			
a) 1. část (cyklus 1,3,5,7)			
rituximab	375	i.v.	1. a 11. den v cyklu 1 a 3
cyklofosfamid	300 mg	i.v. 2× denně po 12 hodinách	1.–3. den
uromitexan	600 mg	i.v. kontinuálně v průběhu aplikace cyklofosfamidu	1.–3. den
doxorubicin	50 mg	i.v. kontinuálně 24 hod	4. den
vinkristin	2 mg fixní dávka	i.v. 12 hodin po cyklofosfamidu	4. a 11. den
dexametazon	40 mg fixní dávka	i.v.	1.–4. den + 11.–14. den
G-CSF obligatorně			
filgrastim 10 µg/kg od 6. dne do vzestupu leukocytů > 3 tis., nebo pegfilgrastim 6 mg s.c.jednorázově 6. den			
b) 2. část (cyklus 2,4,6,8)			
rituximab	375	i.v.	2. a 8. den v cyklu 2 a 4
metotrexát	1000 mg	i.v. kontinuálně 24 hod.	1. den
leukovorin	50 mg	i.v. 12 hod. po MTX a dále 15 mg i.v. à 6 hod. celkem 8× nebo do poklesu hladiny MTX < 0,1umol/L	
cytosin-arabinosid	3000 mg	i.v. 2× denně po 12 hodinách	2.–3. den (celkem 4 dávky)
G-CSF obligatorně			
filgrastim 5 µg/kg od 4. dne do vzestupu leukocytů > 4 tis., nebo pegfilgrastim 6 mg s.c. jednorázově 4. den			

Poznámky k léčbě Burkittova lymfomu

- i.v. hydratace, alkalizace moči, allopurinol, bikarbonát sodný
- podává se cestou centrálního žilního katetru
- Rituximab celkem 8 dávek podaných v prvních 4 cyklech léčby
- CNS profylaxe – MTX i.t. 12 mg den 2 a AraC 100 mg i.t. den 7 nebo 8 každého cyklu

Počet profylaktických i.t. aplikací dle rizika

(Vysoké LDH a vysoký prolif. index S+G2M ≥14 %)	Počet aplikací
Vysoké riziko (elevace LDH a/nebo S+G2M)	8
Intermediární riziko (1 RF neznámý)	8
Nízké riziko (bez rizikových faktorů)	6

- další cyklus zahájit při leuko > 3000 a trombo > 50 tis.
- další cyklus à 21 dní, nebo dříve pokud je KO zreparován (od 14. dne) při leukocytech > 3000 a trombocytech > 50 tis.
- redukce AraC na 1 g/m² u pacientů > 60 let, při kreatininu > 132 µmol/l či hladině metotrexátu > 20 µmol/l na konci 24hodinové infúze
- redukce vinkristinu na 1 mg i.v. při hladině bilirubinu > 2 mg/dl, nebo při perif. neuropatii gr.2+
- redukce doxorubicinu na 50 % při bilirubinu >2–3 mg/dl, redukce doxorubicinu o 75 % při bilirubinu >5 mg/dL
- redukce MTX na 50 % při clearance kreatininu 10–50 ml/min. a při pleurálních výpotcích nebo ascitu
- profylakticky se RT neaplikuje, pouze z indikace intrakraniální masy (odstup od i.t. a systémového MTX minimálně 2 týdny)
- profylaxe: Biseptol 2×1 tbl 3× týdně **od začátku terapie**, acyklovir, zvážit ciprofloxacin v průběhu prvních dvou cyklů, flukonazol

Poznámky k léčbě lymfoblastového lymfomu

- celkem 8 cyklů léčby à 21 dní, nebo dříve pokud KO umožňuje (od 14. dne)
- CNS profylaxe: při CNS postižení jako u Burkittova lymfomu, jinak 8 dávek (střídavě MTX a AraC)
- aktinoterapie mediastina: 30 Gy (15 frakcí a 2 Gy) bez ohledu na to, zda je v mediastinu reziduum

Udržovací terapie POMP

- Prednison 200 mg p.o. denně den 1–5, Vincristin i.v. 2 mg den 1, Methotrexát 20 mg/m^2 p.o. nebo i.v. **v jediné dávce 1× týdně**, 6-Merkaptopurin 50 mg 3× denně, cykly à 28 dní, podání v měsících 1–5, 8–17, 20–30. **S 6-MP se nesmí podávat Milurit**
- úprava dávek udržovací medikace: granulocyty kolem 1× 10^9/l, trombocyty > 40× 10^9/l, bilirubin < 30 µmol/l, ALT, AST < 4 násobek normy
- profylaxe: Biseptol 2× 1 tbl 3× týdně **od začátku terapie do skončení udržovací léčby**, acyklovir, zvážit ciprofloxacin v průběhu prvních dvou cyklů

Intenzifikace

- **HyperCVAD** v měsících 6 a 18
- **Rituximab** 375 mg/m^2 i.v. dny 1 a 11 (pokud CD20 ≥ 20 %)
- **Metotrexát** 100 mg/m^2 i.v. den 1 1× týdně 4× v měsících 7 a 19
- **L-asparagináza** 20 000 IU i.v. den 1× týdně 4× v měsících 7 a 19

26.8 Režimy pro CNS lymfomy

Inovované schéma kombinující chemoterapii a radioterapii dle DeAngelisové

léčivo	dávka (mg/m^2)	podání
5× R-MPV (po 14 dnech)		
rituximab	500	den 1
metotrexát	3500 ve 2 hod infúzi	den 2
leukovorin	20–25 mg à 6 hod	24 hod. po podání MTX nejméně 72 hodin nebo do poklesu hladiny MTX po 1× 10^{-8} mg/dL
	40 mg à 4 hod	při toxických hladinách MTX
vinkristin	1,4 (max 2,8)	den 2
prokarbazin	100	7 dní v 1., 3. a 5. cyklu (liché cykly léčby)
metotrexát	12 mg i.t.	mezi dnem 5 a 12 každého cyklu u pacientů s pozitivní cytologií likvoru

Pozn.: u pacientů > 60 let redukce dávek MTX na 1500-2500 mg/m^2

G-CSF obligatorně:

filgrastim 5µg/kg/den:

- 24 hodin po poslední dávce prokarbazinu (liché cykly) nebo
- 96 hodin po infuzi MTX nebo po poklesu hladin MTX < 1× 10^{-8} mg/dL (sudé cykly)

<table>
<tr><td colspan="4">Restaging</td></tr>
<tr><td rowspan="4">CR</td><td colspan="2">PR</td><td rowspan="4">SD, PD</td></tr>
<tr><td colspan="2">2× R-MPV</td></tr>
<tr><td colspan="2">Restaging</td></tr>
<tr><td>CR</td><td>PR</td></tr>
<tr><td colspan="2">RT mozku 23,4 Gy</td><td colspan="2">RT mozku 45 Gy</td></tr>
<tr><td>vysokodávkované Ara-C</td><td colspan="2">3000 mg/m² (maxim. dávka 6000 mg) den 1,2</td><td>2 cykly s odstupem 4 týdnů</td></tr>
</table>

G-CSF :filgrastim 5μg/kg/den: zahájit 48 hodin po po infuzi cytarabinu den 2, aplikace 5–10 dní dle vývoje KO.
Radioterapii zahájit za 3-5 týdnů po skončení R-MPV
Pacienti s postižením oka budou ozářeni bez orbitálního zastínění plnou dávkou 23,4 Gy u kompletní remise a 36Gy u pacientů s odpovědí menší než kompletní remise.

Režim MARIETA pro systémové lymfomy s úvodním postižením CNS či s relapsem v CNS (izolovaným i kombinovaným CNS-systémovým)

léčivo	**dávka (mg/m²)**	**podání**
2× R-CHOP-21 (u nově diagnostikových pacientů – není povinný)		
2× MATRIX		
rituximab	500	den 0
metotrexát	3500: – 500 v 15-min infúzi – 3000 ve 3 h infúzi	den 1
leukovorin	15 mg à 6 hod	24 hod. po podání MTX nejméně 72 hodin nebo do poklesu hladiny MTX po 1× 10^{-8} mg/dL
cytarabin	2 g à 12 h (4 dávky) ve 3 h infusích	den 2+3 (celkem 4 dávky)
thiotepa	30 ve 30 min infusi	den 4
lipozomální cytarabin	50 mg absolutně intrathekálně	den 5

Pozn.: u pacientů > 60 let redukce dávek MTX na 1500–2500 mg/m², cytarabin na 1 g/m² a dle toxicity (níže)
Pozn.: není-li k dispozici lipozomální cytarabin, pak methotrexát 10 mg + konvenční cytarabin 40 mg + hydrokortizon 50 mg den 5 intrathekálně (absolutní dávky)

G-CSF obligatorně

filgrastim 2,5 μg/kg/den: den 6–12 nebo pegfilgrastim 6 μg den 6 (v mobilizačním cyklu filgrastim 10–12 μg/kg/den

<table>
<tr><td colspan="4">Restaging</td></tr>
<tr><td colspan="2">CR, PR</td><td colspan="2">SD, PD</td></tr>
<tr><td colspan="2">1× MATRIX
1× R-ICE (rozpis viz výše)</td><td colspan="2">2× R-ICE</td></tr>
<tr><td colspan="2">Restaging</td><td colspan="2">Restaging</td></tr>
<tr><td>CR, PR</td><td>SD, PD</td><td>CR, PR</td><td>SD, PD</td></tr>
<tr><td>2× R-ICE</td><td>RT mozku 36 Gy
+ 10 Gy boost</td><td>1× R-ICE</td><td>RT mozku 36 Gy
+ 10 Gy boost</td></tr>
<tr><td colspan="4">Restaging po 2–3× MATRIX a 3× R-ICE</td></tr>
<tr><td colspan="2">CR, PR</td><td colspan="2">SD, PD</td></tr>
<tr><td colspan="2">HTD + ASCT</td><td colspan="2">RT mozku 36 Gy + 10 Gy boost</td></tr>
</table>

Reziduální nemoc po ASCT:

• parenchymatózní: **RT mozku 36 Gy + 10 Gy boost**

• leptomeningeální: **intrathekální léčba**

– MTX 12 mg + araC 50 mg + hydrocortizon 40 mg den 1 + 8

– thiotepa 10 mg + rituximab 25 mg den 4 + 11

à 28 dní

Pozn.: Rozpis R-ICE viz Záchranné (salvage) režimy a mobilizační režimy, ***karboplatina však do maximální dávky 700 mg***

Pozn.: Při podání lipozomálního cytarabinu k prevenci chemické arachnoiditidy podat dexamethason 4 mg po à 12 h po 3 dny

Pozn.: sběr PBPC po 2. cyklu MATRIX, v případě organizačních či jiných důvodů po 3. cyklu MATRIX či 1. cyklu R-ICE

Pozn.: • progrese na MATRIX v jakékoli době: switch na R-ICE (celkem 3×)

• progrese na R-ICE v jakékoli době: switch na RT mozku

• CR, PR po RT mozku: zvážit pacienta k HDT + ASCT

Režim BCNU + thiotepa + ASCT

léčivo	**dávka (mg/m²)**	**podání**
BCNU	400	v 500 ml FR v 1hod infusi den 6
thiotepa	5 mg/kg	ve 250 ml FR ve 2 hod infusi den 5 a 4 à 12 hod (celkem 4 dávky)
	Infuse PBPC den 0	

Modifikace režimu MARIETTA dle toxicity:

1. Hematologická toxicita: pouze v případě grade IV (neutrofily < 500/mm³, trombocyty pod 25 000/mm³) a pouze v případě, že je tato komplikována infekcí:

• redukce dávky AraC či ifosfamidu o 25 % vůči předchozímu cyklu

2. Jiná toxicita:

Toxicita	Grade 3		Grade 4	
	MATRIX	R-ICE	MATRIX	R-ICE
Kardiovaskulární	Přerušit	Přerušit	Přerušit	Přerušit
Koagulace	Beze změny	Beze změny	25 % redukce araC	25 % redukce ifosfamid
Gastrointestinální	Beze změny	Beze změny	25 % redukce metotrexát a araC	25 % redukce všech cytostatik
Renální	25 % redukce methotrexát	25 % redukce všech cytostatik	25 % redukce metotrexát a araC	25 % redukce všech cytostatik
Hepatální	25 % redukce všech cytostatik	25 % redukce všech cytostatik	25 % redukce všech cytostatik	25 % redukce všech cytostatik
Plicní	Beze změny	Beze změny	25 % redukce metotrexát a araC	25 % redukce všech cytostatik

Seznam Center intenzivní hematologické péče (CIHP):

1. I. interní klinika VFN, U nemocnice 2, Praha 2
2. Interní hematologická klinika FNKV, Šrobárova 50, Praha 10
3. ÚHKT Praha, U nemocnice 1, Praha 2
4. Hematoonkologické oddělení, FN Plzeň, Alej Svobody 80, Plzeň
5. IV. interní hematologická klinika, FNHK, Sokolská 581, Hradec Králové
6. Interní hematoonkologická klinika, FN Brno-Bohunice, Jihlavská 20, Brno
7. FN Ostrava, 17. listopadu
8. Hemato-onkologická klinika FN Olomouc, I. P. Pavlova 6, Olomouc

Literatura:

1. *Mclaughlin P, Grillo-Lopez AJ, Link BK et al. Rituximab chimeric anti-CD20 monoclonal antibody therapy for relapsed indolent lymphoma: half of patients respond to a four-dose treatment program. J Clin Oncol. 1998;16:2825-2833.*
2. *Marcus R, Imrie K, Belch A et al. CVP chemotherapy plus rituximab compared with CVP as first-line treatment for advanced follicular lymphoma. Blood. 2005;105:1417-1423.*
3. *Hiddemann W, Kneba M, Dreyling M et al. Frontline therapy with rituximab added to the combination of cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine, and prednisone (CHOP) significantly improves the outcome for patients with advanced-stage follicular lymphoma compared with therapy with CHOP alone: results of a prospective randomized study of the German Low-Grade Lymphoma Study Group. Blood. 2005;106:3725-3732.*
4. *Foussard C, Mounier N, Van Hoof A et al. Update of the FL2000 randomized trial combining rituximab to CHVP-Interferon in follicular lymphoma (FL) patients (pts). J Clin Oncol (Meeting Abstracts). 2006;24:7508.*
5. *Herold M, Pasold R, Srock S et al. Results of a Prospective Randomised Open Label Phase III Study Comparing Rituximab Plus Mitoxantrone, Chlorambucile, Prednisolone Chemotherapy (R-MCP) Versus MCP Alone in Untreated Advanced Indolent Non-Hodgkin's Lymphoma (NHL) and Mantle-Cell-Lymphoma (MCL). ASH Annual Meeting Abstracts. 2004;104:584.*
6. *Van Oers MHJ, Klasa R, Marcus RE et al. Rituximab maintenance improves clinical outcome of relapsed/resistant follicular non- Hodgkin lymphoma in patients both with and without rituximab during induction: results of a prospective randomized phase 3 intergroup trial. Blood. 2006;108:3295-3301.*
7. *Coiffier B, Lepage E, Briere J et al. CHOP chemotherapy plus rituximab compared with CHOP alone in elderly patients with diffuse large-B-cell lymphoma. N Engl J Med. 2002;346:235-242.*
8. *Feugier P, Van Hoof A, Sebban C et al. Long-term results of the R-CHOP study in the treatment of elderly patients with diffuse large B-cell lymphoma: a study by the Groupe d'Etude des Lymphomes de l'Adulte. J Clin Oncol. 2005;23:4117-4126.*
9. *Sehn LH, Donaldson J, Chhanabhai M et al. Introduction of combined CHOP plus rituximab therapy dramatically improved outcome of diffuse large B-cell lymphoma in British Columbia. J Clin Oncol. 2005;23:5027-5033.*
10. *Michael Pfreundschuh, Lorenz Trümper, Anders Österborg, Ruth Pettengell, Marek Trneny, Kevin Imrie, David Ma, Devinder Gill, Jan Walewski, Pier-Luigi Zinzani, Rolf Stahel, Stein Kvaloy, Ofer Shpilberg, Ulrich Jaeger, Mads Hansen, Tuula Lehtinen, Armando López-Guillermo, Claudia Corrado, Adriana Scheliga, Noel Milpied, Myriam Mendila, Michelle Rashford, Evelyn Kuhnt, Markus Loeffler, for the MabThera International Trial (MInT) Group:CHOP-like chemotherapy plus rituximab versus CHOP-like chemotherapy alone in young patients with good-prognosis diff use large-B-cell lymphoma: a randomised controlled trial by the MabThera International Trial (MInT) Group. Lancet Oncol 2006; 7: 379-91.*
11. *Geisler CH, Elonen E, Kolstad A et al. Nordic Mantle Cell Lymphoma (MCL) Project: Prolonged Follow-Up of 86 Patients Treated with BEAM/BEAC + PBSCT Confirms That Addition of High-Dose Ara-C and Rituximab to CHOP Induction + In-Vivo Purging with Rituximab Increases Clinical and Molecular Response Rates, PCR-Neg. Grafts, Failure-Free, Relapse-Free and Overall Survival. ASH Annual Meeting Abstracts. 2004;104:8.*

12. Romaguera JE, Fayad L, Rodriguez MA et al. High rate of durable remissions after treatment of newly diagnosed aggressive mantle- cell lymphoma with rituximab plus hyper-CVAD alternating with rituximab plus high-dose methotrexate and cytarabine. J Clin Oncol. 2005;23:7013-7023.
13. Schulz H, Bohlius J, Skoetz N et al. Combined Immunochemotherapy with Rituximab Improves Overall Survival in Patients with Follicular and Mantle Cell Lymphoma: Updated Meta-Analysis Results. ASH Annual Meeting Abstracts. 2006;108:2760.
14. Martinelli G, Laszlo D, Ferreri AJ et al. Clinical activity of rituximab in gastric marginal zone non-Hodgkin's lymphoma resistant to or not eligible for anti-Helicobacter pylori therapy. J Clin Oncol. 2005;23:1979-1983.
15. Conconi A, Martinelli G, Thieblemont C et al. Clinical activity of rituximab in extranodal marginal zone B-cell lymphoma of MALT type. Blood. 2003;102:2741-2745.
16. Thomas D. A., M.D. et al.: Chemoimmunotherapy with Hyper-CVAD plus Rituximab for the Treatment of Adult Burkitt and Burkitt- Type Lymphoma or Acute Lymphoblastic Leukemia, Cancer April 1, 2006, Volume 106, Number 7, 1569-1580.
17. Salles G et al: Rituximab maintenance for 2 years in patients with high tumour burden follicular lymphoma responding to rituximab plus chemotherapy (PRIMA): a phase 3, randomised controlled trial, Lancet 2011 Jan 1;377(9759):42-51.
18. Ardeshna KM et al: An Intergroup Randomised Trial of Rituximab Versus a Watch and Wait Strategy In Patients with Stage II, III, IV, Asymptomatic, Non-Bulky Follicular Lymphoma (Grades 1, 2 and 3a). A Preliminary Analysis, Blood 2010 116: Abstract 6.
19. Pott C., Delftu-Laurue M et al.- R-CHOP vs. R-FC followed by maintenance with rituximab or IFN: first results of MRD assessment within the randomized trial for elderly patients wit MCL – Ann of Oncol 2011, Volume 22, Suppl 4, abstract 233.
20. Pro B., Advant R.et al.: Brentuximab vedotin (SGN-35) in Patients WIth Relapsed or Refractory Systemic Anaplastic Large Cell Lymphoma: Results of Phase II Study. J Clin Oncol. 2012 Jun 20;30(18):2190-6.
21. Younes A et al.: Results of a Pivotal Phase II Study of Brentuximab Vedotin for Patients With Relapsed or Refracotry Hodgkin´s Lymphoma. J Clin Oncol. 2012 Jun 20;30(18):2183-9.
22. Engert A. et al.: Reduced-intensity chemotherapy and PET-guided radiotherapy in patients with advanced stage Hodgkin's lymphoma (HD15 trial): a randomised, open-label, phase 3 non-inferiority trial. Lancet. 2012 May 12;379(9828):1791-9.
23. Dunleavy K, Pittaluga S, Maeda LS, Advani R, Chen CC, Hessler J, Steinberg SM, Grant C, Wright G, Varma G, Staudt LM, Jaffe ES, Wilson WH. Dose-adjusted EPOCH-rituximab therapy in primary mediastinal B-cell lymphoma. N Engl J Med. 2013 Apr 11;368(15):1408-16. doi: 10.1056/NEJMoa1214561.
24. Gopal AK. PI3K-Delta Inhibition by Idelalisib in Patients with Relapsed Indolent Lymphoma. N Engl J Med 2014;370:1008-18.
25. Wang.M. - The Bruton's Tyrosine Kinase Inhibitor PCI-32765 is Highly Active As Single- Agent Therapy in Previously-Treated Mantle Cell Lymphoma (MCL): Preliminary Results of a Phase II Trial, ASH 2013, abstrakt.
26. Janikova A, Bortlicek Z, Campr V et al. Radiotherapy with rituximab may be better than radiotherapy alone in first line treatment of early-stage follicular lymphoma. Is it time to change the standard strategy? Leuk Lymphoma. 2014 Nov 26:1-26. [Epub ahead of print].
27. Craig H. Moskowitz, MD1, Auayporn Nadamanee, MD2*, Tamas Masszi, The Aethera Trial: Results of a Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Phase 3 Study of Brentuximab Vedotin in the Treatment of Patients at Risk of Progression Following Autologous Stem Cell Transplant for Hodgkin Lymphoma.
28. Ferreri A.J., Cwynarski K.e at.: Addition of thiotepa and rituximab to amtimetabolits significantly improves outcome in primary CNS lymphoma: first randomization of the IELSG32 trial. Hematol Oncol 2015; 33: 103, abstract 009.
29. Cheson BD, Fisher RI, Barrington SF, et al: Recommendations for Initial Evaluation, Staging, and Response Assessment of Hodgkin and Non-Hodgkin Lymphoma: The Lugano Classification. Journal of Clinical Oncology 32:3059-3067, 2014.
30. Sykorova A, Pytlik R, Belada D, et al: Určování klinického stadia a hodnocení léčebné odpovědi u nemocných s maligními lymfomy - doporučení Kooperativní lymfomové skupiny na základě revidovaných kritérií z roku 2014 (Luganská klasifikace) Klin Onkol v tisku, 2016.
31. Bartlett et al. - Retreatment with brentuximab vedotin in patients with CD30-positive hematologic malignancies .Journal of Hematology & Oncology 2014, 7:24.

27. NEUROENDOKRINNÍ NÁDORY

Neuroendokrinní nádory mohou vznikat z neuroendokrinních tkání, jako je epifýza, příštitná tělíska, paraganglia a dřeň nadledvin. Častěji se vyskytují neuroendokrinní nádory vycházející z difúzních neuroendokrinních buněk diseminovaných v různých orgánech a systémech, jako je respirační, gastrointestinální, biliární a urogenitální trakt, pankreas, štítná žláza, kůže aj.
Bližší informace na www.neuroendokrinni-nadory.cz, kde jsou i kontakty na specializovaná pracoviště.

27.1 Gastroenteropankreatické neuroendokrinní nádory

Gastroenteropankreatické neuroendokrinní nádory by měly být patologem zařazeny podle WHO klasifikace 2010.

27.1.1 Neuroendokrinní nádor appendixu: často náhodný nález při apendektomii (APPE).

Menší než 2 cm: NET G1: APPE je dostačující výkon.
Větší než 2 cm nebo hluboká mesoappendikální invaze > 3 mm (ENETS T2): pravostranná hemikolektomie.
NET 1–2 cm (ENETS stage 2, UICC 1b): baze apendixu, R1 resekce, invaze meso-appendixu > 3 mm, grade 2 nebo angioinvaze: pravostranná hemikolektomie

27.1.2 Neuroendokrinní nádory žaludku, tenkého, tlustého střeva, rekta a pankreatu

27.1.2.1 Neuroendokrinní tumory grade 1 a grade 2:

Radikální chirurgický výkon je metodou volby, adjuvantní léčba se nepodává. U generalizovaných metastazujících nádorů je snaha o maximální chirurgickou cytoredukci, RFA, embolizaci nebo chemoembolizaci jaterních metastáz. V přísně selektovaných případech může být zvažována transplantace jater při vyloučení extrahepatálních metastáz a resekovaném primárním nádoru.
U funkčních nádorů (karcinoidový syndrom, glukagonomový syndrom, pankreatická cholera, Zollinger-Ellisonův sy, méně u insulinomu) je nutná bioterapie:

Analoga somatostatinu: oktreotid (Sandostatin LAR) nebo lanreotid (Somatuline Autogel) v intervalu obvykle 4 týdny (interval u Somatuline Autogel 120 mg může být 4–8 týdnů). Terapii oktreotidem je vhodné zahájit nedepotním oktreotidem s.c., který je vhodný i při karcinoidové krizi v kont. infúzi. Při terapii lanreotidem lze léčbu zahájit přímo depotní formou lanreotidu. Dávky analog upravovat podle efektu léčby.
Při nedostatečném tlumení symptomů je třeba zvýšit dávky (Sandostatin LAR z 20 na 30 mg, Somatuline Autogel z 60 na 120 mg). Po dosažení maximálních dávek, při nedostatečnosti léčby, je nutné zkrátit aplikační intervaly (ze 4 na 3 event. 2 týdny), event. přidat nedepotní oktreotid.

Protinádorová léčba analogy somatostatinu

Antiproliferativní efekt analog somatostatinu byl prokázán u Sandostatinu LAR 30 mg (prodloužení TTP, dosažení SD a PR ve studii PROMID). Účinnost byla dokumentována jak u hormonálně funkčních, tak u nefunkčních nádorů.
Na základě této studie lze indikovat Sandostatin LAR 30 mg jako protinádorovou léčbu u pacientů s pokročilými neuroendokrinními nádory středního střeva (midgut) nebo neznámou lokalizací primárního nádoru, pokud je předpoklad, že origo je v oblasti midgut. Doporučená dávka přípravku Sandostatin LAR je 30 mg podávaných každé 4 týdny. Léčba přípravkem Sandostatin LAR za účelem kontroly nádoru by při absenci progrese nádoru měla pokračovat*.

Antiproliferativní efekt přípravku Somatuline® Autogel® 120 mg byl prokázán v mezinárodní multicentrické studii CLARINET. Výsledky studie poukazují na signifikantní snížení rizika progrese onemocnění nebo smrti (PFS). Antiproliferativní efekt u lanreotidu byl potvrzen u pacientů s nefunkčními GEP NET grade G1, ale i G2 (proliferační index Ki67 < 10 %), se střední (≤ 25 %) a vysokou (> 25 %) jaterní tumorózní náloží.
Na základě této studie lze indikovat Somatuline Autogel 120 jako protinádorovou léčbu gastroenteropankreatických neuroendokrinních nádorů (GEP-NETs) stupně 1 a podskupiny stupně 2 (index Ki67 až do 10%) středního střeva, pankreatu nebo s neznámou lokalizací, u kterých byl vyloučen původ v zadním střevě (hindgut), u dospělých pacientů s inoperabilním lokálně pokročilým nebo metastatickým onemocněním.*

Interferon alfa 2b: obvykle 5 mil. jednotek 3× týdně s.c., rovněž tlumí dobře hypersekreční syndromy, antiproliferativní efekt až po delším podávání.
V individuálních případech lze kombinovat podání analoga somatostatinu a interferonu alfa při rezistenci na některý z těchto léků. Na základě současných poznatků není interferon alfa obvykle vhodný do 1 linie léčby pokročilých neuroendokrinních nádorů, jeho místo je až v dalších liniích systémové léčby.

Prokázaná protinádorová účinnost analog somatostatinu u GEP-NET

	pankreas	midgut	Neznámý původ
G1	Somatuline® Autogel® 120	Sandostatin LAR 30 Somatuline® Autogel® 120	Sandostatin LAR 30[a] Somatuline® Autogel® 120[b]
G2 (Ki67 do 10 %)	Somatuline® Autogel® 120	Somatuline® Autogel® 120	Somatuline® Autogel® 120[b]

a) Pokud je předpoklad, že origo je v oblasti midgut
b) Pokud je vyloučeno origo v zadním střevě (hindgut)
**** O úhradě přípravku ze zdravotního pojištění v této indikaci nebylo k 1. 3. 2016 rozhodnuto.***

Systémová chemoterapie NET G1,G2
Streptozotocin, 5-fluorouracil, dakarbazin, doxorubicin, kapecitabin, temozolomid a jejich kombinace. T.č. streptozotocin v ČR bez registrace, capecitabin a temozolomid nemají registraci pro tuto indikaci.
U nádorů pankreatu NET G1, G2 dobrá odpověď, RR 20–30 % (v některých souborech i více), medián OS 2 roky. U nádorů tenkého střeva horší výsledky, medián OS 11 měsíců. Chemoterapii rezervovat pouze pro rychle progredující nádory. Asymptomatické nádory často dlouhodobě stabilní i bez terapie.

Biologická léčba
Sunitinib* může být indikován k léčbě dospělých pacientů s inoperabilním NET pankreatu G1, G2 lokálně pokročilým nebo metastatickým, musí být dokumentována progrese nemoci (dynamika růstu).
Dávkování: sunitinib 37,5 mg/den p.o. kontinuálně do progrese
Raymondova studie fáze III prokázala efekt sunitinibu v dávce 37,5 mg kontinuálně versus placebo v prodloužení času do progrese 11,4 versus 5,5 měsíce [HR=0,418 (95% CI 0,263, 0,662) p=0,0001] u dobře diferencovaných progredujících pankreatických NET.
Everolimus je indikován k léčbě neresekovatelných nebo metastazujících, pankreatických NET G1, G2 u dospělých pacientů s progresí onemocnění.
(Progresí se rozumí radiologicky dokumentovaná dynamika růstu nádoru nezávisle na předchozí léčbě, tedy i u dosud neléčených pacientů)
Dávkování: everolimus (Afinitor) v dávce 10 mg/den p.o.
Ve studii fáze III (Yao et al.) byla prokázána účinnost everolimu v dávce 10 mg oproti placebu v prodloužení času do progrese onemocnění 11 versus 4,6 měsíce [HR=0,35 (95% CI 0,27;0,45), p < 0,0001] u dobře nebo středně diferencovaných pankreatických NET.
Účinnost everolimu byla prokázána jak u hormonálně funkčních, tak u hormonálně nefunkčních nádorů. Podle analýzy předem definovaných podskupin nebyla účinnost everolimu vázána na předléčenost chemoterapií, imunoterapií nebo analogy somatostatinu, nebyla ani vazba na grade nádoru.

Aktuální indikační omezení úhrady SÚKL do 1. 11. 2015
Everolimus je indikován k léčbě neresekovatelných nebo metastazujících pankreatických neuroendokrinních tumorů s progresí během předchozích 12 měsíců v indikaci a) hormonálně nefunkčních dobře diferencovaných tumorů po selhání interferonu alfa; b) hormonálně nefunkčních středně diferencovaných tumorů. Pacienti musejí mít výkonnostní stav dle ECOG/WHO nejvýše 2; nesmí prodělat arteriální embolizaci v játrech v předchozích 6 měsících, kryoablaci nebo radiofrekvenční ablaci hepatální metastázy v předchozích 2 měsících nebo být dlouhodobě léčeni kortikoidy či jinými imunosupresivy. Léčba je ukončena, pokud je radiologicky dokumentována další progrese cílových lézí podle RECIST kritérií.

Poznámka k indikačním kritériím SÚKL
V běžné praxi by měla být dodržena definice progrese nemoci podle RECIST kriterií, kdy nerozhoduje jen růstová dynamika cílových lézí, ale také stav necílových lézí a přítomnost nových lézí.

Léčba everolimem v této indikaci je soustředěna do center: MOÚ Brno, VFN Praha, FN Hradec Králové, FN Olomouc.
Optimální sekvence léčebných modalit u pokročilého a metastazujícího G1a G2 neuroendokrinního nádoru pankreatu dosud nebyla stanovena na podkladě dat z klinických studií fáze III.

Terapie radioizotopy
T.č. není v ČR dostupná, pouze na zahraničních pracovištích (Holandsko, Německo).

27.1.2.2 Neuroendokrinní karcinomy G3
Vysoce maligní, chemoterapie léčbou volby, kombinace cisplatina + etoposid, RR 67%.

27.2 Plicní neuroendokrinní nádory

27.2.1 Typický karcinoid a atypický karcinoid
Terapie je obdobná jako u dobře diferencovaných neuroendokrinních karcinomů zažívacího traktu: radikální chirurgický výkon bez adjuvance, paliativní cytoredukční výkony včetně RFA a embolizace.
U karcinoidového syndromu bioterapie analogy somatostatinu a interferonem alfa.
U rychle progredujících nádorů (více u atypického karcinoidu) chemoterapie streptozotocin, 5-fluorouracil, dakarbazin, doxorubicin, kapecitabin, temozolomid a jejich kombinace.

27.2.2 Neuroendokrinní karcinom G3 (velkobuněčný a malobuněčný)
chemoterapie metodou volby: cisplatina + etoposid

Příklady léčebných schémat

	dávka (mg/m²)	způsob podání	den podání	opakování cyklu
dakarbazin	800	inf.	1.	à 3 týdny
*kapecitabin	2500	p.o. ve 2 dávkách	1.–14.	à 3 týdny
CAPTEM (Fine, 2014)				
Kapecitabin	1500	p.o. ve 2 dávkách max 2500 mg/den	1.–14.	
Temozolomid	150–200 (nižší dávka při předchozí chemoterapii nebo extenzivní radioterapii)	p.o. ve 2 dávkách	10.–14.	à 4 týdny
5FU + streptozotocin				
5FU	400	i.v. bolus	1.–5.	à 6 týdnů
*streptozotocin	500	i.v. inf.	1.–5.	
Etoposid + cisplatina				
etoposid	130	i.v.	1.–3.	à 4 týdny
cisplatina	45	i.v.	2.–3.	

O úhradě přípravku ze zdravotního pojištění v této indikaci nebylo k 1. 3. 2016 rozhodnuto, nutno žádat RL.

Literatura:
1. *Plockinger U.,Wiedenmann B.:Treatment of gastroenteropancreatic tumors. Virchows Arch (451 (Suppl 1): S71-S80, 2007.*
2. *Moertel CG, Kvols LK, O'Connell MJ, Rubin J.Treatment of neuroendocrine carcinomas with combined etoposide and cisplatin. Evidence of major therapeutic activity in the anaplastic variants of these neoplasms, Cancer. 1991 Jul 15;68 (2):227-32.*
3. *Rinke A, Muller HH, Schade-Brittinger C, et al. Placebo-controlled, double-blind, prospective, randomized study on the effect of octreotide LAR in the control of tumor growth in patients with metastatic neuroendocrine midgut tumors: a report from the PROMID Study Group. J Clin Oncol 2009;27:4656-63.4.*
4. *The 2012 ENETS Consensus Guidelines for the Diagnosis and Treatment of Neuroendocrine Tumors. http://www.enets.org/guidelines_tnm_classifications.html.*
5. *Öberg K, Hellman P, Ferolla P et al. Neuroendocrine bronchial and thymic tumors: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Annals of Oncology 23 (Supplement 7): vii120–vii123, 2012 doi:101093/an.*
6. *Raymond E, Dahan L, Raoul JL et al: Sunitinib malate for the treatment of pancreatic neuroendocrine tumors. N Engl J Med. 2011; 364 :501-13.*
7. *Yao JC, Shah MH, Ito T, et al.: Everolimus for Advanced Pancreatic Neuroendocrine Tumors. N Engl J Med. 2011; 364 :514-523.*
8. *Caplin ME, Pavel M, Cwikla JB, et al. Lanreotide in metastatic enteropancreatic neuroendocrine tumors. N Engl J Med 2014;371:224-33.*
9. *Fine RL, Gulati AP, Tsushima D et al: Prospective phase II study of capecitabine and temozolomide (CAPTEM) for progressive, moderately, and well-differentiated metastatic neuroendocrine tumors. J Clin Oncol 2014;32(suppl3):179.*

28. ZÁSADY PREVENCE A LÉČBY NEVOLNOSTI A ZVRACENÍ PO PROTINÁDOROVÉ LÉČBĚ

Přes významné pokroky v prevenci a léčbě nevolnosti a zvracení po protinádorových lécích zažívá i dnes tyto potíže více než polovina pacientů při opakované terapii. Moderní antiemetika ze skupiny inhibitorů 5-HT_3 receptorů, pokud nejsou kombinována s dalšími léky, předcházejí vzniku těchto potíží pouze u poloviny nemocných. Jsou účinná v akutní fázi prvních 24 hodin po zahájení léčby, ale mají nižší účinnost v opožděné fázi.

Efektivní antiemetická profylaxe by dnes měla být podávána podle standardních postupů, které mají velmi silné vědecké doklady o účinnosti, založené na výsledcích velkých klinických studií. Přesto v reálné praxi dostává antiemetika podle platných standardů pouze asi polovina nemocných, i když je prokázáno, že při respektování guidelines je výskyt nevolnosti a zvracení signifikantně nižší. Navíc je třeba brát do úvahy skutečnost, že při srovnávání s výsledky klinických studií jsou podmínky v běžné klinické praxi zpravidla horší, zejména proto, že nemocní jsou více předléčeni.

Principy efektivní profylaxe a léčby nevolnosti a zvracení

- nevolnost a zvracení po protinádorové léčbě jsou nemocnými vnímány jako obávané stresující potíže,
- cílem je prevence nevolnosti a zvracení, nikoliv až léčba již vzniklých potíží,
- účinnost antiemetik je vyšší při preventivním než při léčebném podání,
- riziko nevolnosti a zvracení trvá ještě 2–4 dny po skončení emetogenní chemoterapie,
- opožděné zvracení je častější u nemocných, kteří prodělali zvracení akutní,
- prodělaná nevolnost či zvracení po chemoterapii mohou být zdrojem anticipačního zvracení,
- při opakovaných cyklech chemoterapie potíže spíše narůstají,
- nevolnost je častější než zvracení a je hůře ovlivnitelná,
- lékaři i zdravotní sestry mají tendenci podhodnocovat skutečný výskyt nevolnosti a zvracení,
- reálný výskyt a závažnost potíží nelze hodnotit podle dojmu, který vzniká první den chemoterapie,
- nemocný může v době po podání protinádorových léků zvracet i z jiných důvodů.

Typy nevolnosti a zvracení po protinádorové léčbě

Typ zvracení	Charakteristika
Akutní	do 24 hod. od zahájení protinádorové léčby
Opožděné	za 24–120 hod. (den 2–5, výjimečně až do sedmého dne od zahájení léčby)
Anticipační	před zahájením dalšího cyklu léčby
Průlomové	vzniká přes optimální antiemetickou profylaxi
Refrakterní	přetrvává i po záchranné antiemetické léčbě

Emetogenita protinádorové léčby závisí na emetogenním potenciálu jednotlivých léků a na individuálních rizikových faktorech konkrétního pacienta.

Klasifikace cytotoxických léků podle stupně emetogenity se poněkud liší podle různých zdrojů, prodělává určitý vývoj v čase a nemusí proto být definitivní. V našich podmínkách preferujeme společná guidelines mezinárodní a evropská, vypracovaná odbornými společnostmi MASCC a ESMO s poslední aktualizací v roce 2013, přihlížíme však i k americkým každoročně aktualizovaným guidelines NCCN. Z pohledu praxe je určitým nedostatkem všech doporučení poněkud nekonsistentní vymezení emetogenity léků podle jejich dávky a také velmi široká kategorie střední emetogenity (pravděpodobnost zvracení bez profylaxe u 30–90 % léčených).

Perorální léky do českých doporučení zatím nezařazujeme, protože míra nejednotnosti v jejich rozdělení i doporučeném antiemetickém postupu je dosud velká.

Emetogenita jednotlivých intravenózních protinádorových léků podle MASCC/ESMO 2013, doplněno podle klasifikace NCCN 2014

Vysoká *(riziko emeze > 90 %)*	Střední *(30–90 %)*	Nízká *(10–30 %)*	Minimální *(< 10 %)*
cisplatina	karboplatina	cytarabin < 1000 mg/m^2	cytarabin < 100 mg/m^2
cyklofosfamid > 1,5g/m^2	oxaliplatina	metotrexat 50–250 mg/m^2	metotrexat < 50 mg/m^2
karmustin > 250 mg/m^2	cyklofosfamid 0,5–1,5g/m^2	mitoxantron	vinkristin
dakarbazin	ifosfamid	doxorubicin liposomal	vinblastin
mechloretamin	karmustin < 250 mg/m^2	etoposid	vinorelbin
streptozotocin	doxorubicin	gemcitabin	bleomycin
	daunorubicin	kapecitabin	asparagináza
	idarubicin	fluorouracil	decitabin
	epirubicin	mitomycin	fludarabin
	melphalan	topotekan	cladribin
	metotrexat > 250 mg/m^2	thiotepa	nelarabin
	cytarabin > 1000 mg/m^2	paklitaxel	rituximab
	irinotekan	docetaxel	cetuximab
	bendamustin	pentostatin	bortezomib
	clofarabin	pemetrexed	
	azacitidin		
	dactinomycin		

Doplňující komentář

- emetogenita kombinované chemoterapie se řídí nejvíce emetogenním lékem, ale obvykle je vyšší, než u jednotlivých léků,
- kombinace AC (antracyklin + cyklofosfamid) je pro výrazné riziko emeze zejména v opožděné fázi klasifikována na hranici mezi HEC a MEC (pravděpodobnost emeze bez profylaxe 85 %),
- vysoce emetogenní chemoterapie (highly emetogenic chemotherapy, HEC) a středně emetogenní chemoterapie (moderately emetogenic chemotherapy, MEC) je obecně považována za emetogenní léčbu s nutností kombinované antiemetické profylaxe od prvního cyklu chemoterapie,
- v jednotlivých případech může být emetogenita vyšší, než by odpovídalo uvedené klasifikaci,
- při opakovaných cyklech chemoterapie je nutné brát do úvahy toleranci předchozího cyklu,
- emetogenita chemoterapie závisí také na individuálních faktorech nemocného, které jsou v poslední době již zahrnovány do úvahy při rozhodování o antiemetické kombinaci léků.

Individuální faktory nemocného, ovlivňující riziko zvracení po protinádorové léčbě

Zvýšení rizika	Nižší riziko
mladý pacient < 50 roků	starší pacient
žena	muž
dřívější zvracení (po lécích, při kinetóze)	pravidelná konzumace alkoholu > 5 drinků/týden
zvracení po předchozích cyklech léčby	
anxiózní pacient	
pokročilé nádorové onemocnění, metastázy, kachexie	

Přehled dávkování antimetik

	Jednotlivá dávka		
Generický název léku	**perorálně**	**intravenózně**	**Režim nebo interval podání**
	mg	***mg***	***hod.***
ondansetron	8–16	8–16	12–24
granisetron	2	1	24
palonosetron	0,5	0,25	120 (48)
aprepitant	125 (den 1), 80 (den 2 a 3)		3 denní režim
fosaprepitant		150	1 denní režim
palonosetron/netupitant	0,5/300		1 denní režim
dexametazon	4–20	4–20	24
metoklopramid	10–20	10–20	4–6
haloperidol	2	1–2	6
olanzapin	5–10		24

Doplňující komentář

- setronová antiemetika (zejména ve vyšší i.v. dávce) prodlužují QT interval na EKG a mohou vyvolávat závažné arytmie; riziko narůstá u pacientů se srdečním onemocněním, s vrozeným prodloužením QT intervalu a při kombinaci s léky prodlužujícími QT interval,
- pro riziko závažných arytmií byl vyřazen z používání i.v. dolasetron a snížena maximální jednotlivá i.v. dávka ondansetronu na 16 mg (denní 24 mg),
- jednotlivá doporučená dávka granisetronu i.v. je pouze 1 mg (1/3 ampule běžně dostupné síly),
- palonosetron má významně nižší riziko prodloužení QT intervalu než starší setrony,
- ondansetron je i přes krátký poločas plazmatické eliminace podáván v jedné nebo ve dvou denních dávkách,
- biologická dostupnost setronů při perorálním podání je přibližně 60 %, přesto však je antiemetická účinnost ekvivalentní při stejných dávkách i.v. nebo p.o.; příčinou může být vazba na receptory v GIT,
- palonosetron je setronem II. generace s vysokou afinitou k 5-HT_3-receptorům, kde vyvolává internalizaci těchto receptorů s účinkem přetrvávajícím až 5 dnů,
- palonosetron je standardně podáván v jedné dávce na celý cyklus chemoterapie, je však možné i opakované podání např. den 3 a den 5 při 5 denním režimu s cisplatinou,
- aprepitant je podáván ve standardním 3 denním režimu (1. den 125 mg, další 2 dny po 80 mg, obsaženo v jednom balení), je však možné i prodloužené podání v 5 denním režimu s dávkami 80 mg den 4 a 5, nebo je zejména při ambulantním podání možná i jednorázová dávka všech tří tablet (285 mg),
- aprepitant je středně silným inhibitorem CYP3A4 a proto má potenciál interakcí s léky, které jsou také metabolizovány tímto enzymem; nebyl však prokázán žádný klinicky významný vliv na metabolismus současně podávaných cytotoxických léků,
- aprepitant signifikantně zvyšuje hladiny kortikosteroidů, proto při jejich vzájemné kombinaci je doporučeno snížit obvyklou dávku dexametazonu o 40 %,
- palonosetron/netupitant je fixní kombinace dvou účinných látek v jedné tabletě, inhibitoru 5HT_3-receptorů s inhibitorem NK1-receptorů; obě látky mají dlouhý biologický poločas, takže jedna tableta je podávána pro celý cyklus chemoterapie,
- dávka dexametazonu při profylaxi opožděného zvracení je 8 mg jednou denně nebo rozděleně do dvou dávek a je takto indikována ještě 2-4 dny po skončení emetogenní chemoterapie,
- vzhledem k riziku zvýšení glykémie v odpoledních a večerních hodinách po dopoledním podání dexametazonu je u většiny nemocných po dobu léčby doporučeno omezit jednoduché cukry ve stravě; u špatně kompenzovaných diabetiků je možno snížit dávku dexametazonu na polovinu a zkrátit jeho podávání, pokud je v profylaxi použit palonosetron nebo aprepitant nebo olanzapin,
- atypické antipsychotikum olanzapin (thiobenzodiazepin) působí proti opožděnému zvracení, vedlejším účinkem je sedace.

Podmínky úhrady nových antiemetik z veřejného zdravotního pojištění v roce 2015

Nová antiemetika aprepitant a palonosetron signifikantně zlepšují kontrolu zvracení po vysoce i středně emetogenní chemoterapii, ale jejich cena je podstatně vyšší (u každého z léků orientačně kolem 1500 Kč na jeden cyklus léčby) proti všem starším lékům, včetně setronů I. generace, což ovlivňuje podmínky úhrady zdravotními pojišťovnami.

Aprepitant je při předpisu na recept hrazen zdravotní pojišťovnou po dobu 3 dnů jako součást léčebného režimu zahrnujícího kortikosteroid a inhibitor 5-HT_3 receptorů u pacientů s nauseou a zvracením v souvislosti s vysoce emetogenní protinádorovou chemoterapií, založenou na bázi cisplatiny a při kombinaci cyklofosfamid/antracyklin (AC kombinace), v další linii po selhání léčby setrony.

Palonosetron v tabletě je při předpisu na recept hrazen zdravotní pojišťovnou v prevenci nevolnosti a zvracení při středně emetogenní chemoterapii, přičemž má dvojí výši úhrady. Základní úhrada platí od prvního cyklu chemoterapie, zvýšená úhrada až po selhání léčby setrony I. generace (ondansetron, granisetron).

Palonosetron injekce je hrazen v prevenci nevolnosti a zvracení v důsledku silného uvolnění serotoninu, navozeného cytotoxickou chemoterapií (tedy nejen středně emetogenní), také s dvojí výší úhrady (zvýšená úhrada až po selhání léčby setrony I.generace).

Olanzapin je při předpisu na recept s úhradou pojišťovny vázán na odbornost psychiatra. Pokud je hrazen nemocným, může být předepsán kterýmkoliv lékařem.

Profylaxe zvracení po jednodenní vysoce emetogenní chemoterapii (HEC)

Medikace	Akutní fáze (den 1)	Opožděná fáze
5-HT_3 inhibitor (setron)	ondansetron 16–24 mg p.o. nebo 8–16 mg i.v. nebo granisetron 2 mg p.o. nebo 1 mg i.v. nebo palonosetron 0,25 mg i.v. nebo 0,5 mg p.o.	0
+ kortikosteroid	dexametazon 12 mg p.o. nebo i.v.[1]	8 mg p.o. nebo i.v. dny 2–4
+ NK_1 inhibitor	aprepitant 125 mg p.o.	80 mg p.o. dny 2–3
± benzodiazepin	alprazolam 0,25–0,5 mg p.o. po 6 hod.	0,25–0,5 mg p.o. po 6 hod.
± inhibitor H_2 receptorů nebo inhibitor protonové pumpy		

1) pokud je dexametazon podáván spolu s aprepitantem, je dávka snížena z 20 na 12 mg

Doplňující komentář

- trojkombinace setron + aprepitant + dexametazon je doporučený typ profylaxe od prvního cyklu HEC (i když aprepitant je na recept zatím takto hrazen až po selhání předchozí léčby),
- profylakticky je doporučeno antiemetika podat 30–60 minut před zahájením chemoterapie,
- u ondansetronu i granisetronu je možné podat celou denní dávku naráz nebo ji rozdělit do dvou dávek,
- palonosetron je dnes preferovaným setronem nejen u středně, ale i vysoce emetogenní chemoterapie; volba může být ovlivněna individuálními rizikovými faktory nemocného,
- kombinace antiemetik má signifikantně vyšší účinek než podání samotného setronu,
- trojkombinace setron + dexametazon + aprepitant zabraňuje akutnímu zvracení u 90 % léčených, zatímco samotný setron jen u 50 %, setron + dexametazon u 70 %,
- aprepitant signifikantně snižuje výskyt opožděného zvracení i nevolnosti,
- setrony v následujících dnech po skončení chemoterapie již nemají proti opožděnému zvracení vyšší účinek než dexametazon nebo metoklopramid,
- dexametazon se nepřidává, pokud protinádorová léčba obsahuje odpovídající dávku jiného kortikosteroidu,
- alprazolam je u starších a velmi oslabených pacientů doporučen v nižších dávkách.

Profylaxe zvracení po jednodenní středně emetogenní chemoterapii (MEC)

Medikace	Akutní fáze (den 1)	Opožděná fáze
5-HT_3 inhibitor	palonosetron 0,25 mg i.v. nebo 0,5 mg p.o. nebo ondansetron 16 mg p.o. nebo 8–12 mg i.v. nebo granisetron 2 mg p.o. nebo 1 mg i.v.	0
+ kortikosteroid	dexametazon 8 mg p.o. nebo i.v.	8 mg p.o. nebo i.v. dny 2–3
± NK1 inhibitor	aprepitant 125 mg p.o.	80 mg p.o. dny 2–3
± benzodiazepin	alprazolam 0,25–0,5 mg p.o. po 6 hod.	0,25–0,5 mg p.o. po 6 hod.
± inhibitor H_2 receptorů nebo inhibitor protonové pumpy		

Doplňující komentář

- palonosetron je ze skupiny inhibitorů 5-HT_3 receptorů upřednostněn pro vyšší účinnost proti opožděnému zvracení (v kombinaci s dexametazonem),
- u ondansetronu i granisetronu je možné podat celou denní dávku naráz nebo ji rozdělit do dvou dávek,
- při vícedenní emetogenní chemoterapii je prováděna profylaxe akutního zvracení každý den léčby,
- u kombinované chemoterapie je antiemetická kombinace volena podle nejvíce emetogenního léku,
- kombinace dvou středně emetogenních léků, označovaná jako AC (doxorubicin > 50 mg/m^2, cyklofosfamid > 500 mg/m^2), je dnes označována a léčena jako vysoce emetogenní chemoterapie
- trojkombinace s aprepitantem je dnes nově indikována především u žen léčených AC kombinací.

Olanzapinový režim (Guidelines NCCN 2014)

Trojkombinace palonosetronu, dexametazonu a olanzapinu je alternativou profylaxe vysoce emetogenní nebo středně emetogenní chemoterapie (HEC i MEC). Olanzapin je v této kombinaci srovnatelnou náhradou za aprepitant, což je doloženo klinickou studií fáze III. Výhodou tohoto režimu je účinné krytí opožděné fáze olanzapinem i palonosetronem, zkrácené podávání dexametazonu a také minimální riziko prodloužení QT intervalu vzhledem k použití palonosetronu.

Medikace	Jednotlivá dávka a cesta podání	Doba podávání
palonosetron	0,25 mg i.v.	den 1
dexametazon	16 mg i.v.	den 1
olanzapin[1]	5–10 mg p.o.	dny 1– 4

1 olanzapin (Zyprexa) je při předpisu na recept vázán na odbornost psychiatra; ve studii III. fáze byl podáván v denní dávce 10 mg

Antiemetická profylaxe při vysokodávkované chemoterapii před transplantací krvetvorných buněk

- vzhledem k tomu, že v současné době nemáme velké klinické studie s antiemetickou profylaxí u transplantační léčby, neobsahují mezinárodní guidelines potřebná doporučení,
- podle názoru expertů je obvykle doporučována kombinace 5-HT_3 inhibitoru s dexametazonem, podávaným 2–4 dny po skončení chemoterapie; preferovaným lékem je palonosetron; ve většině případů je na místě přidat do kombinace alprazolam,
- aprepitant přináší riziko interakcí při vysoké dávce cytotoxických léků, na druhé straně však přibývá menších studií s použitím trojkombinace s aprepitantem při transplantační terapii,
- vhodným způsobem antiemetické profylaxe může být olanzapinový režim.

Profylaxe zvracení po chemoterapii s nízkou emetogenitou

Medikace	Profylaxe akutního zvracení (den 1)	Profylaxe opožděného zvracení
kortikosteroid	dexametazon 8 mg p.o. nebo i.v. 1× denně	0
nebo 5-HT_3 inhibitor	ondansetron 8 mg p.o. nebo 8 mg i.v. 1× denně nebo granisetron 2 mg p.o. nebo 1 mg i.v.	0
nebo D2 inhibitor	metoklopramid 10–20 mg p.o. nebo i.v. 4× denně	0
± benzodiazepin	alprazolam 0,25–0,5 mg p.o. 4× denně	0
± inhibitor H_2 receptorů nebo inhibitor protonové pumpy		

Doplňující komentář

- vědecké doklady pro antiemetickou profylaxi u chemoterapie s nízkou emetogenitou jsou omezené,
- nejspolehlivější metodou odhadu emetogenity této protinádorové léčby je sledování jednotlivých pacientů lékaři a zdravotními sestrami, s vyhodnocením záznamů nemocných o výskytu potíží,
- všichni nemocní s chemoterapií nízké emetogenity by měli mít profylaxi akutní emeze jednotlivým lékem,
- volba antiemetika závisí na nejvíce emetogenním cytostatiku a rizikových faktorech nemocného.

Při **chemoterapii s minimální emetogenitou** není u nemocných s negativní anamnézou doporučena rutinní profylaxe akutního ani opožděného zvracení.

Nežádoucí účinky antiemetik

- volba antiemetického režimu může být ovlivněna i nežádoucími účinky antiemetik,
- nežádoucí účinky setronových antiemetik, především **bolesti hlavy** a **zácpa**, jsou většinou mírné a vyskytují se u 10 % léčených, včetně léčby palonosetronem,
- setronová antiemetika mohou prodlužovat QT interval na EKG, zejména v kombinaci s léky, které také prodlužují tento interval (toto riziko je nižší při použití palonosetronu),
- aprepitant neměl v klinických studiích významné nežádoucí účinky,
- z všeobecně známých nežádoucích účinků kortikosteroidů je při léčbě dexametazonem nutno zvažovat zejména jejich imunosupresívní působení a riziko zvýšení hladin glykémie,
- nemocným s **hyperglykémií po dexametazonu** (>10 mmol/l před jídlem, typicky v odpoledních a večerních hodinách) je třeba dát přechodně diabetickou dietu nebo i insulin, volit snížené dávky dexametazonu a při vícedenní kortikoterapii zvažovat podání perorálních antidiabetik,
- při kontraindikaci k dexametazonu je možno nahradit kortikosteroidy aprepitantem nebo metoklopramidem,
- při extrapyramidových vedlejších účincích metoklopramidu lze zvolit jiný inhibitor D2 receptorů (haloperidol).

Antiemetická profylaxe při radioterapii (denní dávky)

Emetogenita	Ozařovaná oblast	Jednotlivé dávky antiemetik	Frekvence podání
Vysoká	celotělové ozáření,	ondansetron 8 mg p.o.	2× denně
riziko >90 %	total body irradiation, TBI	nebo granisetron 2 mg p.o.	1× denně
		vždy + dexametazon 4 mg p.o.	2× denně
Střední	horní oblast břicha	ondansetron 8 mg p.o./i.v.	1× denně
60–90 %		±dexametazon 4 mg p.o.	1× denně
Nízká	dolní hrudník, pánev,	ondansetron 8 mg p.o.	1× denně
30–60 %	kraniospinální oblast	(nebo léčba až při potížích)	
Minimální	kranium, hlava a krk, prs,	léčba až při potížích	
<30 %	končetiny	metoklopramid 10–20 mg p.o./ i.v.	1–4× denně

Doplňující komentář

- emetogenita je větší u vyšší jednotlivé dávky záření a při ozáření většího objemu tkáně,
- profylakticky se antiemetikum podává před každou dávkou záření,
- při kombinaci radioterapie s chemoterapií je profylaxe podávána podle více emetogenní složky, většinou podle chemoterapie.

Zásady léčby anticipačního zvracení

- při již rozvinutém anticipačním zvracení má většina antiemetik, včetně inhibitorů 5-HT_3 receptorů, minimální nebo žádný efekt,
- doporučen je alprazolam v počáteční dávce 0,5 mg 3-4x denně, první dávka večer před podáním chemoterapie; u starých a velmi oslabených pacientů je počáteční dávkou 0,25 mg 2-3x denně,
- úspěch přináší behaviorální terapie (hypnóza aj.) s cílem postupně snížit citlivost k chemoterapii,
- nejdůležitější zásadou je předcházení akutnímu i opožděnému zvracení plně účinnou profylaxí od prvního cyklu protinádorové léčby.

Léčba průlomového zvracení

Lék	Dávka	Intervaly podání
metoklopramid	10 mg i.v. nebo 20 mg v rychlé i.v. infuzi	4–6 hod.
ondansetron	8–16 mg i.v. nebo 8–16 mg v rozpustné tbl. (linqueta)	jednorázově
granisetron	1 mg i.v. nebo 2 mg p.o.	jednorázově
haloperidol	1–2 mg i.v. nebo p.o.	4–6 hod.
dexametazon	12 mg i.v. nebo p.o.	24 hod.
prometazin	12,5–25 mg i.v. nebo i.v. infúze nebo p.o.	4 hod.
alprazolam	0,5–1,0 mg	6 hod.
olanzapin	10 mg denně po dobu 3 dnů	24 hod.

Zásady léčby průlomového zvracení

- léčba průlomového zvracení je obtížná a méně úspěšná než prevence nevolnosti a zvracení,
- perorální cesta podání většinou není schůdná, ale v některých případech je možná,
- léčba může vyžadovat současné podání několika léků různými cestami,
- všeobecně je doporučeno podat lék z jiné skupiny, s jiným mechanismem antiemetického účinku,
- novou možností léčby průlomového zvracení je atypické antipsychotikum olanzapin, který je možno podat 3 dny po sobě v denní dávce 5–10 mg,
- antiemetické léky je často nutné podat opakovaně podle stanoveného schématu,
- nemocní nereagující na konvenční antiemetickou léčbu mohou dostat kanabinoidy, např. dronabinol 5–10 mg p.o.,
- je třeba zajistit hydrataci a korigovat elektrolytové dysbalance,
- lékař by měl zhodnotit, zda průlomové zvracení nemá jinou příčinu (nádorové postižení střeva, obstrukce střeva, mozkové metastázy, elektrolytové poruchy, gastroparéza, léčba opioidy a jiné).

Úprava profylaxe v dalším cyklu chemoterapie po předcházejícím selhání antiemetické léčby

- přidat antiemetikum s odlišným mechanismem účinku, zejména aprepitant (pokud nebyl použit v předchozím cyklu), nebo metoklopramid,
- změna 5-HT_3 inhibitoru (granisetron místo ondansetronu nebo palonosetron místo staršího setronu),
- podat dexametazon podle guidelines (pokud tomu tak z obavy před toxicitou nebylo v předchozím cyklu), což při emetogenní chemoterapii znamená jeho podání ještě 2–4 dny po poslední dávce cytostatik,
- podat novou fixní kombinaci palonosetronu s netupitantem v jedné tabletě na celý cyklus chemoterapie,
- přidat do kombinace anxiolytikum (alprazolam), pokud nebylo použito v předchozím cyklu,
- při průvodné dyspepsii je na místě zvážit léčbu blokátorem kyselé žaludeční sekrece (někteří nemocní nedokáží rozlišit nevolnost po chemoterapii od jiných dyspeptických potíží),
- pokud nejde o chemoterapii kurativní, měl by být zvažován alternativní cytostatický režim s nižší emetogenitou.

Literatura

1. *Ellebaek E and Herrstedt J. Optimizing antiemetic therapy in multiple-day and multiple cycles of chemotherapy. Current Opinion in Supportive and Palliative Care 2008; 2:28-34.*
2. *Tomíška M. Aprepitant. Remedia 2009; 19:3-8.*
3. *Hesketh PJ, Aapro M, Street JC, Carides AD. Evaluation of risk factors predictive of nausea and vomiting with current standard-of-care antiemetic treatment: analysis of two phase III trials of aprepitant in patients receiving cisplatin-based chemotherapy. Support Care Cancer 2009.*
4. *Rapoport BL, Jordan K, Boice JA, et al. Aprepitant for the prevention of chemotherapy-induced nausea and vomiting associated with broad spectrum of moderately emetogenic chemotherapies and tumor types: a randomized, double blind study. Support Care Cancer 2009; DOI 10.1007/s00520-009-0680-9.*
5. *Roila F, Herrstedt J, Aapro M, et al. Guideline update for MASCC and ESMO in the prevention of chemotherapy- and radiotherapy-induced nausea and vomiting: results of the Perugia consensus conference. Ann Oncol 2010; 21 (Suppl 5):v232-v243.*
6. *Bash E, Prestrud AA, Hesketh PJ, Kris MG, et al. Antiemetics: American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline Update. J Clin Oncol 2011; DOI 10.1200/JCO.2010.34.4614.*
7. *Navari RM1, Gray SE, Kerr AC. Olanzapine versus aprepitant for the prevention of chemotherapy-induced nausea and vomiting: a randomized phase III trial. J Support Oncol. 2011; 9:188-195.*
8. *Grunberg S, Clark-Snow RA, Koeller J. Chemotherapy-induced nausea and vomiting: contemporary approaches to optimal management. Support Care Cancer 2010; 18 (Suppl 1): S1-S10.*
9. *Schwartzberg L, Szabo S, Gilmore J et al. Likelihood of a subsequent chemotherapy-induced nausea and vomiting (CINV) event in patients receiving low, moderately and highly emetogenic chemotherapy (LEC, MEC, HEC). Curr Med Res Opinion 2011; 27:837-845. ¨*
10. *Botrel TE, Clark OA, Clark L et al. Efficacy of palonosetron (PAL) compared to other serotonin inhibitors (5-HT_3R) in preventing chemotherapy-induced nausea and vomiting (CINV) in patients receiving moderately or highly emetogenic (MoHE) treatment: systematic review and meta-analysis. Support Care in Cancer 2011; 19:823-32.*

11. *Ettinger DS and Pannel Members. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. Version I.2012. //www.nccn.org/professionals/physician_gls/.*
12. *JinY, Sun W, Gu D et al. Comparative efficacy and safety of palonosetron with the first 5-HT$_3$ receptor antagonists for the chemotherapy-induced nausea and vomiting: a meta analysis. Eur J Cancer Care 2013; 22:41-50.*
13. *Roila F, Ruggeri B, Ballatori E et al. Aprepitant versus dexametazone for preventing chemotherapy-induced delayed emesisin patients with breast cancer: a randomized double-blind study. J Clin Oncol 2014; 32:101-106.*
14. *Schmitt T, Goldschmidt H, Neben K et al. Aprepitant, granisetron, and dexametazone for prevention of chemotherapy-induced nausea and vomiting after high-dose melphalan in autologous transplantation for multiple myeloma: results of a randomized, plabeco controlled phase III trial. J Clin Oncol 2014; 32:3413-3420.*
15. *Tomíška M. Úloha aprepitatu v antiemetické profylaxi z perspektivy doporučených postupů a úhadového omezení. Antiemetics News 2014; 4(1):11-14.*
16. *Popovic M, Warr DG, DeAngelis C et al. Efficacy and safety of palonosetron for the prophylaxis of chemotherapy-induced nausea and vomiting (CINV): a systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials. Support Care Cancer 2014; 22:1685-1697.*
17. *Hesketh PJ, Rossi G, Rizzi G et al. Efficacy and safety of NEPA, an oral combination of netupitant and palonosetron, for prevention of chemotherapy-induced nausea and vomiting following highly emetogenic chemotherapy: a randomized dose-ranging pivotal study. Ann Oncol 2014; 25:1340-1346.*
18. *Aapro M, Rugo H, Rossi G et al. A randomized phase III study evaluating the efficacy and safety of NEPA, a fixed-dose combination of netupitant and palonosetron, for prevention of chemotherapy-induced nausea and vomiting following moderately emetogenic chemotherapy. Ann Oncol 2014; 25:1328-33.*
19. *Gralla RJ, Bosnjak SM, Hontsa A et al. A phase III study evaluating the safety and efficacy of NEPA, a fixed dose combination of netupitant and palonosetron, for prevention of chemotherapy-induced nausea and vomiting over repeated cycles of chemotherapy. Ann Oncol 2014; 25:1333-39.*

29. FARMAKOTERAPIE KOSTNÍ NÁDOROVÉ NEMOCI

29.1 Kostní nádorová nemoc

Skelet je jedním z nejčastějších míst nádorové diseminace. Kostní metastázy jsou zdrojem závažné morbidity: působí bolest, omezují hybnost, snižují celkovou kvalitu života. Mohou vést k patologickým frakturám, syndromu míšní komprese a hyperkalcémii. Kromě modalit protinádorové léčby využíváme v léčbě kostních metastáz také léky ovlivňující metabolismus kostí (bone modifying agents – BMA), které jsou součástí komplexní paliativní léčby kostní nádorové choroby. Vedou k redukci komplikací nádorového postižení skeletu (tzv. skeletal related events – SRE), mezi které řadíme patologické fraktury, míšní kompresi, nutnost paliativní radioterapie, nutnost operačního řešení kostí metastázy; někdy je sem řazena i nádorová hyperkalcémie. Výše popsané klinické účinky mohou přinést delší udržení mobility a funkční zdatnosti, zmírnění bolesti a zlepšení celkové kvality života. Pro hodnocení účinnosti BMA je tedy určující oddálení/prevence SRE. Vliv užívání BMA na celkovou délku přežití je předmětem intenzivního výzkumu.

29.2 Léčba kostní nádorové choroby

K léčbě kostní nádorové choroby jsou v ČR registrovány tyto **BMA (bone modifying agents – léky ovlivňující metabolismus kosti):**

- bisfosfonáty (BF):
  ibandronát (IBA), klodronát (KLO), pamidronát (PÁM) a zoledronát (ZOL)
- monoklonální protilátky:
  denosumab (DMAB)

Doporučené postupy u jednotlivých typů nádorů

29.2.1 Karcinom prsu

BF obecně snižují u pacientek s metastatickým postižením skeletu riziko SRE o 17 %. Pokud vyloučíme z posuzovaných parametrů hyperkalcémii, dochází ke snížení ostatních SRE o 12 %. Perorální BF snižují riziko SRE o 16 %, parenterální BF o 17 %. Na základě metanalýzy Cochrane Review[3] je snížení relativního rizika vzniku SRE ve srovnání s placebem pro jednotlivé BF následující: ZOL: 41 %, PAM 23 %, IBA i.v.: 18 %, IBA p.o.: 14 %, p = NS; KLO p.o.: 16 %. Statisticky významné prodloužení doby do první SRE bylo tedy prokázáno u ZOL, PAM, IBA i.v. a KLO p.o. Statisticky a klinicky významný efekt na bolest skeletu byl prokázán u všech BF. Srovnání ZOL a PAM ukazuje 20 % redukci relativního rizika SRE ve prospěch ZOL.

Monoklonální protilátka DMAB snižuje riziko SRE ve srovnání se ZOL o dalších 18 %–26 % (v závislosti na typu SRE), snižuje průměrnou kostní morbiditu o 22 %, p = 0,0041, vyžaduje přechod na silné opiáty u nižšího procenta pacientek ve srovnání se ZOL a vede ke zlepšení kvality života u vyššího procenta pacientek ve srovnání se ZOL[1,2,3].

Na základě publikovaných dat mají z léčby BMA prospěch všechny pacientky s metastatickým postižením skeletu prokázaným na RTG bez ohledu na přítomnost symptomů. Pozitivní nalez na scintigrafii skeletu bez odpovídajícího korelátu na RTG, resp. CT vyšetření není indikací k zahájení léčby BMA.

29.2.2 Karcinom prostaty

BMA obecně snižují riziko SRE a vedou ke zmírnění kostní bolesti. V jedné studii fáze III bylo u pacientů s karcinomem prostaty s metastázami do skeletu při podávání klodronátu v dávce 2080 mg p.o. denně současně s hormonální léčbou prokázáno ve srovnání s placebem významné prodloužení 5 letého přežití (30 % vs. 21 %).[7] V jedné studii bylo při podávání ZOL ve srovnání s placebem prokázáno snížení rizika SRE o 11 % (49 % vs. 38 %) a objevení prvního SRE se oddálilo o více než 5 měsíců.[8] Na základě publikovaných dat se jako nejúčinnější bisfosfonát v redukci rizika SRE u nádoru prostaty jeví ZOL.[9]

Monoklonální protilátka DMAB snížila v přímém srovnání se ZOL ve studii fáze III[10] riziko první SRE o 18 %, p = 0,008 a riziko první a další SRE o 18 %, p = 0,008.

29.2.3 Bronchogenní karcinom

V jediné publikované studii fáze III bylo u pacientů s metastatickým postižením skeletu podáváním ZOL sníženo relativní riziko SRE o 31%. Snížení rizika se týkalo především hyperkalcémie, u ostatních SRE se jednalo o oddálení jejich nástupu.[11] Účinnost ostatních BF nebyla u pacientů s bronchogenním karcinomem testována.

V subanalýze pacientů s karcinomem plic ve studii fáze III s ostatními solidními nádory nebo mnohočetným myelomem bylo u denosumabu ve srovnání se ZOL prokázáno prodloužení celkového přežití o 1,2 měsíce (8,9, vs. 7,7 měsíce, p = 0,01) a ve skupině pacientů s NSCLC o 1,4 měsíce (9,5 vs. 8,1 měsíce, p = 0,0104)

29.2.4 Ostatní solidní tumory

V subanalýze studie fáze III[12] zahrnující pacienty s jinými solidními nádory než karcinom prsu nebo prostaty[13] oddálila monoklonální protilátka DMAB ve srovnání se ZOL vznik první SRE o 6 měsíců (21,4 vs. 15,4 měsíce), což představuje 19 % snížení rizika první SRE (p = 0,034). Riziko první a další SRE snížil DMAB ve srovnání se ZOL o 15 %, p = 0,048.

29.3 Aplikační forma

BMA jsou k dispozici ve formě tablet k perorálnímu užití (KLO, IBA) a ampulí k subkutánnímu (DMAB) nebo intravenóznímu užití (KLO, PAM, IBA, ZOL). Při dlouhodobé léčbě nádorové kostní nemoci je klíčově důležitá kompliance pacientů k léčbě. Při léčbě BMA se jedná o cílovou skupinu pokročile onkologicky nemocných, kteří často trpí zažívacími potížemi různého druhu. Praktické aspekty perorální léčby (velikost tablet, užívání nalačno a povinný interval do nejbližšího jídla, stejně tak GIT nežádoucí účinky – dyspepsie a průjmy) mohou pro některé pacienty představovat závažný problém. V mezinárodních doporučených postupech je u BF upřednostňováno podání parenterální před perorálním.[14] V současné době je již dostupný DMAB s možností subkutánní aplikace. Při léčbě hyperkalcemie je jednoznačně indikované intravenózní nebo subkutánní podání. Perorální formy by měly být voleny u pacientů, kteří jim sami dávají předost a pro které je zatěžující pravidelné docházení do nemocnice. Dobrá informovanost, postoj lékaře a jeho schopnost vyjít vstříc požadavkům pacienta a zapojit jej do rozhodování o léčebném postupu jsou hlavními body, které přispívají k dobré spolupráci. Doporučené dávkování BMA v léčbě kostní nádorové choroby uvádí tab. č. 1.

Tab. 1: Obvyklé dávkování BMA[15]

BMA	intravenózní infuzní podání	subkutánní podání	perorální podání
Bisfosfonáty			
klodronát	900 mg/ 4 h, každé 3–4 týdny (používá se výjimečně)	–	1024–2400 mg/den (nejčastěji 1600 mg/den)
pamidronát	90 mg/2 h, každé 3–4 týdny	–	–
zoledronát	4 mg/15 min, každé 3–4 týdny	–	–
ibandronát	6 mg/15 min, každé 3–4 týdny	–	50 mg/den
Monoklonální protilátky			
denosumab	–	120 mg každé 4 týdny	–

29.4 Nežádoucí účinky

BMA jsou obecně poměrně dobře snášeny. Přesto se při jejich užívání mohou vyskytnout některé klinicky významné nežádoucí účinky. Patří mezi ně renální toxicita, symptomy reakce akutní fáze, gastrointestinální symptomy, hypokalcémie a osteonekróza čelisti.

29.4.1 Renální toxicita

29.4.1.1 Bisfosfonáty

U perorálních BF klinicky významná renální toxicita nebyla popsána. Toxicita intravenózních BF závisí na druhu, dávce, rychlosti a frekvenci podání. Snížení dávky a zpomalení rychlosti aplikace snižuje akutní toxicitu, prodloužení intervalu

mezi jednotlivými aplikacemi snižuje chronickou toxicitu.[16] U pacientek léčených IBA se významná renální toxicita nevyskytla.[17] Tabulka č. 2 uvádí doporučenou redukci dávek nebo úpravu rychlosti aplikace BMA při zhoršení renálních parametrů.

29.4.1.2 Denosumab

Denosumab není vylučován ledvinami, proto při jeho podávání není nutné monitorovat renální funkce ani upravovat dávku v závislosti na clearance kreatininu.[4,10,12]

Tab. 2: Redukce dávky a rychlosti podání BP při renální dysfunkci[24]

Clearance kreatininu (ml/h)	pamidronát	zoledronát	ibandronát
> 90	90 mg/2 h	4 mg/15 min	6 mg ve 100ml/15 min
60–90	Prodloužit délku aplikace na 90 mg/4 h	4 mg/15 min	6 mg ve 100ml/15 min
30–60	Prodloužit délku aplikace na 90 mg/4 h	3–3,5 mg mg/15 min	4 mg v 500ml/1h
< 30	Podání se nedoporučuje	Podání se nedoporučuje	2 mg v 500ml/1h

U zoledronátu a pamidronátu se doporučuje kontrola renálních funkcí před zahájením léčby a před každou aplikací. U ibandronátu je vhodná kontrola renálních funkcí na začátku léčby; průběžné kontroly před jednotlivými aplikacemi nejsou nutné.

29.4.2 Reakce akutní fáze

Souhrnné označení „reakce akutní fáze" zahrnuje celou řadu symptomů podobných chřipce: subfebrilie až febrilie, leukocytóza, svalová a kostní bolest, pocit únavy a vyčerpání.

Tato reakce se vyskytuje pouze po parenterálně podaných dusíkatých BF (PAM, ZOL, IBA), nejčastěji po aplikaci první dávky. Při opakovaném podání se vyskytuje výjimečně. Symptomy většinou odeznívají do 48 hod. a obvykle dobře reagují na nesteroidní antiflogistika. Frekvence tohoto syndromu je u BF v rozmezí 20–30%[1], u denosumabu se vyskytla u 8,7%.[18]

29.4.3 Nežádoucí účinky na GIT

Při perorálním podání BF se mohou vyskytnout pocity břišního diskomfortu, flatulence a průjmy, vzácněji ulcerace jícnu, žaludku a tlustého střeva. Absorpce BF je výrazně snížena při současnému příjmu tekutin a potravy. Proto je nutné BF užívat nalačno, zapíjet dostatečným množstvím vody (150–250 ml) a stravu přijímat nejdřív za 30–60 minut (v závislosti na volbě preparátu). Z publikovaných studií vyplývá, že klinicky významné GIT nežádoucí účinky (především průjem) se vyskytují v 3–10% při léčbě klodronátem[18] a v < 7% při léčbě ibandronátem.

29.4.4 Osteonekróza čelisti (ONJ)

Incidence kolísá v závislosti na léčené populaci v rozmezí 1–10 % (častější u mnohočetného myelomu než u ostatních solidních nádorů), na použitém BMA (častější u DMAB a ZOL než u PAM) a na délce užívání BMA.[20] Uvedená čísla je třeba interpretovat uvážlivě vzhledem k velmi rozdílnému počtu pacientů léčených jednotlivými preparáty. Osteonekrózu čelisti je třeba považovat za nežádoucí účinek celé skupiny BMA (BF s obsahem dusíku -PAM, ZOL, IBA i monoklonální protilátky DMAB) u všech léčených pacientů je třeba dodržovat doporučená profylaktická opatření.[14] Před zahájením léčby BMA by mělo předcházet stomatologické vyšetření a je vhodné provádět pravidelné kontroly.

29.4.5 Hypokalcémie

Všechny BMA mohou vést k vzniku hypokalcemie. Před zahájením léčby je třeba upravit preexistující hypokalcémii a hladinu kalcia je třeba v průběhu léčby kontrolovat. Při léčbě DMAB je riziko hypokalcémie vyšší než při léčbě ZOL. Současně s podáváním BMA je doporučováno podávat kalcium (500 mg–1 g/d) a vitamin D3 (400–800 IU/ den).

Tab. 3: Nejčastější nežádoucí účinky BF

preparát	způsob podání	renální toxocita	RAF**	Dyspepsie	Průjem	ONJ***
Bisfosfonáty						
klodronát 1500 mg	i.v.	+	0	0	0	0
klodronát 800 mg (2×)	p.o.	0	0	+	++	0
klodronát 520 mg (2×)	p.o.	0	0	+	++	0
ibandronát 6mg	i.v.	0	+	0	0	+
ibandronát 50 mg	p.o.	0	0	+	0	0
zoledronát 4 mg	i.v.	++	++	0	0	++
pamidronát 90 mg	i.v.	++	++	0	0	++
MAB *						
denosumab	s.c.	0	+	0	0	++

MAB – monoklonální protilátka; **RAF – reakce akutní fáze; * ONJ – osteonekróza čelisti*

29.5 Zahájení a trvání léčby

Podání BMA by mělo být u výše uvedených typů nádorů zahájeno bezprostředně po zjištění metastatického postižení skeletu na RTG nebo CT. Riziko nových SRE je prakticky trvalé, proto se doporučuje v léčbě pokračovat i při výskytu SRE. U pacientů s pokročilým onemocněním s limitovanou prognózou přežití je třeba zvažovat, zda je redukce SRE relevantním cílem s ohledem na celkové cíle léčby a péče. Optimální délka léčby není stanovena. Ve většině klinických studií s BP byla léčba zkoumána po dobu 2 let. V individuálních případech je možné v léčbě pokračovat delší dobu. Ve studii s denosumabem u karcinomu prsu a prostaty nebyly zaznamenány negativní bezpečnostní signály při podávání cca 5 let.[21,22] Dvě studie u karcinomu prsu prokázaly srovnatelnou klinickou účinnost pokud byla doba aplikace ZOL po jednom roku léčby prodloužena ze 4 na 12 týdnů.[25,26] Rutinní vyšetřování markerů kostního metabolismu se pro hodnocení léčebné odpovědi nedoporučuje.[14] Ukončit léčbu je třeba při výrazném zhoršení celkového stavu.

Denosumab – profil léku

Denosumab je plně humánní rekombinantní monoklonální protilátka (IgG2), která inhibuje kostní resorpci cestou blokování ligandu pro receptor aktivující nukleární faktor KappaB (RANK ligand, RANKL), což je klíčový mediátor funkce, formace a přežívání osteoklastů. Přípravek je v Evropské Unii registrován v indikaci prevence kostních příhod u dospělých s metastázami solidních nádorů do kosti (možnost předepsání klinickým onkologem) a pro léčbu osteoporózy u žen po menopauze a k terapii postižení kosti v důsledku protinádorové léčby (CTIBL-cancer treatment induced bone loss) u mužů s karcinomem prostaty, kteří jsou léčeni androgen deprivační terapií. Novou registrovanou indikací je konzervativní léčba velkobuněčného kostního nádoru dospělých a dospívajících. Účinnost v prevenci SRE (skeletal related events) byla prokázána ve 3 mezinárodních studiích (celkem více než 5700 pacientů) u pacientů s metastatickým nádorem prostaty a prsu a dalšími solidními nádory.[2,10,12] Subkutánně podávaný denosumab (120 mg po 4 týdnech) prokázal vyšší účinnost s intravenozním zoledronátem (4 mg po 4 týdnech) při srovnání času do první SRE. Dvě studie f. III u pacientů s nádorem prostaty a prsu prokázaly lepší účinnost (superioritu) denosumabu ve srovnání se zoledronátem v době do nástupu první SRE a dalších SRE v průběhu studie. Při léčbě denosumabem není nutné monitorovat renální funkce ani upravovat dávku v závislosti na clearence kreatinu.

Literatura:

1. *Rosen, L.S., Gordon, D., Kaminski, M. et al.: Long term effi cacy and safety of zoledronic acid compared with pamidronate disodium in the treatment of skeletal complicationsin patients with advanced multiple myeloma or breast carcinoma: a randomised, double blind, multicenter, comparative trial. Cancer 2003; 98: 1735-1744.*
2. *Stopeck, A.T., Lipton, A., Body, J.J., Steger, G.G., Tonkin, K., De Boer, R.H. et al. (2010a) Denosumab compared with zoledronic acid for the treatment of bone metastases in patients with advanced breast cancer: A randomized, double-blind study. J ClinOncol 28: 5132-5139.*
3. *Pavlakis, N., Schmidt, R., Stocker, M. Bisphosphonates for breast cancer. Cochrane Database Syst Rev 2005; Jul 20; (3), 1-9.*
4. *Stopeck A, de Boer R, Fujiwara Y, et al. SABCS 2009: abstract 1877 and oral presentation.*
5. *Cleeland CS, Patrick DL, Fallowfield L, et al. SABCS 2010: abstract P1-13-01 and poster presentation.*
6. *Fallowfield L, Patrick D, Body JJ, et al. ASCO 2010: abstract 1025 and poster presentation.*
7. *Dearnaley, D.P., Mason, M.D., Parmer, M.K.B et al. Adjuvant therapy with oral sodium clodronate in locally advanced and metastatic prostate cancer: long term overall survival results from th MRC PRO4 and Pros5 randomised controlled trials. Lancet Oncol 2009;10: 872–876.*
8. *Saad, F., Gleason, D.M., Murray, R. et al. Long term effi cacy of zoledronic acid for the prevention of skeletal complications in patients with metastatic hormone refractory prostate cancer. J Natl Cancer Inst 2004; 96: 879-882.*
9. *Yuen, K.K., Shelley, M., Sze, W.M. et al. Bisphosphonates for advanced prostate cancer. Cochrane Database Syst Rev 2006; Oct 18; (4), 4-19.*
10. *Fizazi, K., Carducci, M., Smith, M., Damiao, R.,Brown, J., Karsh, L. et al. (2011) Denosumab versus zoledronic acid for treatment of bone metastases in men with castration-resistant prostate cancer: A randomised, double-blind study. Lancet 377: 813-822.*
11. *Rosen, L.S., Gordon, D., Tchekmedyian, S. et al. Long term effi cacy and safety of zoledronic acid in the treatment of skeletal metastases in patients with NSCLC and other solid tumors: a randomised, phase III, double blind, placebo controlled trial. Cancer 2004; 100: 2613-2621.*
12. *Henry, D.H., Costa, L., Goldwasser, F., Hirsh, V., Hungria, V., Prausova, J. et al. (2011) Randomized, double-blind study of denosumab versus zoledronic acid in the treatment of bone metastases in patiens with advanced cancer (excluding breast and prostate cancer) or multiple myeloma. J Clin Oncol 29: 1125-1132.*
13. *Henry DH, von Moos R, Hungria V, et al. ASCO 2010: abstract 9133 and poster presentation.*
14. *Evropský úhel pohledu představuje doporučení mezínárodního panelu expertů: Aapro, M., Abrahamsson, P.A., Body, J.J. et al. Guidance on the use of bisphosphonates in solid tumors: recommendation of an international expert panel. Problematiku užití bisfosfonátů u starších pacientů zpracovává přehledně Gridelli, C. The use of bisphosphonates in elderly cancer patients, The Oncologist 2007; 12: 62-71.*
15. *Volně podle Body, J.J. Bisphosphonates for malignancy related bone disease: current status, future developments, Support Care Cancer 2006;14:408-418 a podle SPC jednotlivých preparátů.*
16. *Diel, I.J., Bergner, M.D., Grotz, K.A. Adverse effects of bisphosphonates: current issues. J Support Oncol 2007; 5: 475-482.*
17. *Bell, R., Diel, I.J., Body, J.J. et al. Renal safety of ibandronate in patients with bone metastases from breast cancer: phase III trial results. Eur J Cancer Suppl 2004; 2: 132.*
18. *Paterson, A.H, Powls, T. J.,McCloskey, E.. et al. Double blind controlled trial of oral clodronate in patients with bone metastases from Breast cancer.J Clin Oncol 1993; 11: 59-65.*
19. *Body, J.J., Diel, I.L. et al. Oral ibandronate reduces the risk of skeletal complications in Breast cancer patiens with metastatic bone disease: results from two randomised, placebo controlled phase III studies. Br J Cancer; 90: 1133-1137.*
20. *Durie, B.M.G., Katz, M., Crowley, J. Osteonecrosis of the jaw and bisphosphonates. N Eng J Med 2005; 23: 8580-8587.*
21. *Stopeck AT, Lipton A, Martín M, et al. SABCS 2011: abstract P3-16-07 and poster presentation.*
22. *Fizazi K et al : Denosumab in patients with metastatic prostate cancer previously treated with denosumab or zoledronic acid: 2-year open-label extension phase results from the pivotal phase 3 study, astract and poster, ESMO 2012.*
23. *Volně podle Moos, R.Bisphophonates treatment recommendation for oncologists. Th Oncologist 2005;100 (supl 1): 19-24. Dále dle SPC jednotlivých preparátů.*
24. *Cleeland CS, Patrick DL, Fallowfield L, et al. Effects of denosumab vs zoledronic acid (ZA) on pain in patients (pts) with advanced cancer and bone metastases: an integrated analysis of 3 pivotal trials. Ann Oncol 2010; 21 (Suppl. 8), viii380.*
25. *Amadori D, Aglietta M, Alessi B, et al. Efficacy and safety of 12-weekly versus 4-weekly zoledronic acid for prolonged treatment of patients with bone metastases from breast cancer (ZOOM): a phase 3, open-label, randomised, non-inferiority trial. „The Lancet. Oncology." Lancet Oncol. 2013 Jun;14(7):663-70.*
26. *Hortobagyi GN, Lipton A, Chew HK et al. Efficacy and safety of continued zoledronic acid every 4 weeks versus every 12 weeks in women with bone metastases from breast cancer: Results of the OPTIMIZE-2 trial. Clin Oncol 32:5s, 2014 (suppl; abstr LBA9500).*

Vybrané klinické studie

Název Autor	Typ studie	Indikace	Schéma studie	N	Četnost SRE	% pac. s ≥ 1 SRE	Čas do vzniku SRE	Multiple- event analýza	Analget. účinek
Kyselina zoledronová u karcinomu prsu *Kohno JCO 2005*	Random. multicentrická dvojitě slepá, placebem kontrolovaná	Karcinom prsu s meta do kostí	zoledronát 4 mg vs placebo	228	Zol ↓ výskyt SRE v 1. roce o 39 % [HR = 0,61; p = 0,027]	Zol ↓ o 20 % (29,8% vs 49,6 %; p = 0,003)	Zol NA vs 364 dní u plac.; p = 0,007	Zol ↓ SRE o 41 %; [HR = 0,59; p = 0,027]	Zol ↓ BPI ve všech měřených obdobích P < 0,05
Srovnání kyseliny zoledronové a pamidronátu *Rosen LS, Cancer 2003 (studie 010)*	Studie f III, random. multicentická, dvojitě slepá	Karcinom prsu, mnohočet. myelom	zoledronát 4 mg vs pamidronát 90mg	1130	Zol ↓ celkový roční výskyt SRE o 25 % p = 0,084	Zol celkově ↓ o 51 % vs pam 47 %; (SRE kromě hyperCa	Celkově podobně Zol 376 dní vs pam 356 dní, p = 0,151 Zol oddálil SRE u pacientek s karcinomem prsu a HR+: 415 dní vs 370 dní; p = 0,047	Zol oproti pam ↓ SRE: Celkem o 16 %, p = 0,03 U pacientek s karcinomem prsu o 20%, p = 0,025 U pacientek s karcinomem prsu a HR+ o 30 %, p = 0,009	NE
Kyselina zoledronová u metastatického hormon refrakterním ca prostaty *Saad F, J Nat Cancer Institute 2004 (studie 039)*	Studie f. III, random. multicentrická dvojitě slepá	Karcinom prostaty	zoledronát 4 mg vs placebo	643	Zol ↓ celkový roční výskyt SRE (0,77/rok vs 1,47/rok; p = 0,005)	Zol ↓ % pacientů se SRE o 49% oproti placebu 38 %; p = 0,028	Zol 488 dní vs placebo 321 dní HR = 0,67; p = 0,009	Zol oproti placebu ↓ SRE o 36% HR = 0,64; p = 0,002	18 měsíců: 0,58 vs 0,95 p = 0,075 21 měsíců: 0,56 vs 1,07 p = 0,014 24 měsíců: 0,58 vs 1,05 p = 0,024
Kyselina zoledronová vs placebo v léčbě kostních metastáz u ca plic a jiných solidních nádorů *Rosen LS, JCO 2003 (studie 011)*	Studie f. III, random. multicentrická dvojitě slepá	Ca plic (SCLC, NSCLC), ca ledvin, močového měchýře, št. žlázy, kolorekt. jícnu, žaludku, hlava/krkmelanom, jiné solid. nádory	zoledronát 4 mg vs placebo	773	Zol ↓ celkový roční výskyt SRE p = 0,017	Zol: 38 %, placebo: 47 %; p = 0,039 (včetně hyper Ca)	Zol: 230 dní vs palcebo 163 dní; p = 0,023	Zol oproti placebu ↓ SRE o 27% HR = 0,732; p = 0,017	NE
Orální klodronát u metastatického karcinomu prostaty: vliv na celkové přežití. Analýza studie MRC PR05 (1994-1998) Dearnaley et al. Lancet Oncology 2009	Studie f III Randomizovaná, multicentrická, placebem kontrolovaná	Metastatický karcinom prostaty	Klodronát 2080 mg/den p.o. max. 3 roky Souběžně s hormonální léčbou	311	5-leté přežití OS: Klodronát: 30% Placebo: 21% (HR=0,77, p=0,032)				

Vybrané klinické studie– *pokračování*

Název Autor	Typ studie	Indikace	Schéma studie	N	Četnost SRE	% pac. s ≥ 1 SRE	Čas do vzniku SRE	Multiple- event analýza	Analget. účinek
Denosumab versus kyselina zoledronová u pokročilého karcinomu prsu *A.T.Stopeck JCO 2010*	Randomizovaná, multicentrická, dvojitě zaslepená, dvojitě maskovaná* studie fáze III s aktivním komparátorem	Pokročilý karcinom prsu s kostními metastázami	denosumab 120 mg s.c. + placebo i.v. Q4W vs. placebo s.c. + zoledronát 4 mg i.v. Q4W	2046		DMAB ↓ o 15,9 % (ZOL 36,5 % vs. DMAB 30,7 %)	Medián u DMAB nebyl dosažen vs. 26,4 měsíce u ZOL; Denosumab oddálil 1. SRE vs. ZOL o 18 % [HR = 0,82; p=0,01 pro superioritu]**	DMAB ↓ riziko mnohočetných SRE vs. ZOL o 23 % [RR = 0,77; p= 0,001]	Doba do zhoršení bolesti*** u DMAB oddálena o 3,9 měsíce (9,7 vs. 5,8 měs, HR = 0,78; p = 0,0024)
Denosumab versus kyselina zoledronová u kastračně rezistentního karcinomu prostaty *K. Fizazi Lancet 2011*	Randomizovaná, multicentrická, dvojitě zaslepená, dvojitě maskovaná* studie fáze III s aktivním komparátorem	Karcinom prostaty s kostními metastázami	denosumab 120 mg s.c. + placebo i.v. Q4W vs. placebo s.c. + zoledronát 4 mg i.v. Q4W	1904			Medián u DMAB 20,7 vs. 17,1 měsíce u ZOL; Denosumab oddálil 1. SRE vs. ZOL o 18 % [HR = 0,82; p=0,008 pro superioritu]**	DMAB ↓ riziko mnohočetných SRE vs. ZOL o 18 % [RR = 0,82; p= 0,008]	
Denosumab versus kyselina zoledronová u solidních nádorů (s výjimkou karcinomu prsu a prostaty) nebo mnohočetného myelomu *D.H. Henry JCO 2011*	Randomizovaná, multicentrická, dvojitě zaslepená, dvojitě maskovaná* studie fáze III s aktivním komparátorem	Pacienti s kostními metastázami u solidních nádorů (kromě karcinomu prsu nebo prostaty), mnohočetného myelomu	denosumab 120 mg s.c. + placebo i.v. Q4W vs. placebo s.c. + zoledronát 4 mg i.v. Q4W	1776		DMAB ↓o 13,5 % (ZOL 36,3 % vs. DMAB 31,4 %)	Medián u DMAB 20,6 vs. 16,3 měsíce u ZOL; Denosumab oddálil 1. SRE vs. ZOL o 16 % [HR = 0,84; p=0,06 pro superioritu]** subanalýza jen solidních nádorů: DMAB 21,4 měs. vs. 15,4 měs. = oddálení 1. SRE o 19 % [HR =0,81; p= 0,034]	DMAB ↓ riziko mnohočetných SRE vs. ZOL o 10 % [RR = 0,90; p= 0,14] subanalýza jen solidních nádorů: DMAB ↓ riziko mnohočetných SRE vs. ZOL o 15 % [RR = 0,85; p = 0,048]	
	Integrovaná analýza tří randomizovaných dvojitě zaslepených, dvojitě maskovaných studií fáze III s aktivním komparátorem Lipton	Kostní metastázy u solidních nádorů nebo mnohočetného myelomu	denosumab 120 mg s.c. + placebo i.v. Q4W vs. placebo s.c. + zoledronát 4 mg i.v. Q4W	5723			Medián u DMAB 27,7 vs. 19,4 měsíce u ZOL; Denosumab oddálil 1. SRE vs. ZOL o 17 % [HR = 0,83; p < 0,001 pro superioritu]	DMAB ↓ riziko mnohočetných SRE vs. ZOL o 18 % [RR = 0,82; p < 0,001]	Doba do zhoršení bolesti*** u DMAB oddálena o 55 dní (198 vs. 143 dní, HR = 0,83; p = 0,0002)

**zaslepen nejen přípravek, ale i cesta podání (s.c. vs. i.v.)*

*** pro noninferioritu: p < 0,001 u karcinomu prsu, p = 0,0002 u karcinomu prostaty, p = 0,0007 u ostatních solidních nádorů n. mnohočetného myelomu*

**** klinicky významné zhoršení bolesti = o > 4 body BPI (Brief Pain Inventory) u pacientek bez bolesti nebo jen s mírnou bolestí při vstupu do studie*

30. INDIKACE NUTRIČNÍ PODPORY ONKOLOGICKY NEMOCNÝCH

Indikace k nutriční podpoře onkologických pacientů vycházejí z platných standardů ESPEN, publikovaných pro enterální výživu (EV) v roce 2006 a pro parenterální výživu (PV) v roce 2009 v monotematických číslech časopisu Clinical Nutrition (2006; 25:2 a 2009; 28:4):

– nutriční podpora je poskytována nemocným s významným rizikem vzniku nebo prohloubení podvýživy,
– doporučeným způsobem hodnocení nutričního rizika je rutinní používání nástroje. Nutriční rizikový screening (NRS), který je pro tento účel schválen ČOS.

Cíle včasné a systematicky prováděné nutriční podpory onkologicky nemocných

• léčba malnutrice,
• profylaxe malnutrice u nemocných s vysokým rizikem podvýživy,
• zvýšení protinádorového efektu onkologické léčby:
  – nepřímo dodržením celé dávky protinádorové léčby bez odkladů
  – přímým vlivem (zvýšení citlivosti nádorové buňky na protinádorové léky)
• snížení nežádoucích účinků onkologické léčby,
• zlepšení kvality života nemocných.

Stupňovitý systém nutriční podpory

Jednotlivé formy nutriční podpory vytvářejí **stupňovitý systém**, podobný analgetickému žebříčku při léčbě bolesti.

Tab. 1: Stupňovitý systém nutriční podpory

Stupeň	Intervence	Zajištění
1	léčba symptomů omezujících příjem stravy (léčba bolesti, deprese, zácpy, anorexie)	lékař-onkolog
2	dietní rada (edukace pacienta, výživná strava)	nutriční terapeut (NT) částečně lékař-onkolog, tištěné materiály
3	perorální nutriční suplementy (sipping)	lékař-držitel licence F016 a onkolog (úhrada ZP) nebo NT (úhrada pacientem)
4	umělá klinická výživa (enterální výživa, parenterální výživa)	lékař-nutriční specialista (úhrada ZP)

V současné době **má onkolog možnost předepsat na recept přípravky pro sipping** s úhradou zdravotní pojišťovny, za přesně stanovených podmínek:

1. Přípravky ATC skupiny V06XX, referenční skupina 108/02, 108/06 a 108/09
2. Na dobu maximálně 4 týdnů.
3. V množství obsahujícím maximálně 600 kcal/den (většinou 2 balení, nebo 3× 125 ml).
4. Podmínkou je časová nebo místní nedostupnost nutriční ambulance a dokumentace nutričního rizika (2–4 body podle **„Dotazníku hodnocení nutričního rizika**“ PSNPO), uložená v dokumentaci pacienta.
   Blíže podmínky úhrady viz u jednotlivých preparátů na www.sukl.cz

„Dotazník hodnocení nutričního rizika“ PSNPO (Pracovní skupina nutriční péče v onkologii při ČOS) je ke stažení na stránkách ČOS, **www.linkos.cz**, v sekci Pro odborníky – Důležité – Nutriční péče – Materiály pro praxi ke stažení.
Mezi těmito „Materiály pro praxi ke stažení“ jsou i edukační materiály pro pacienty, které je vhodné nemocným vydávat spolu s receptem.

Nutriční intervence má být prováděna individuálně, **paralelně s protinádorovou léčbou**, systematicky a za monitorování nutričního stavu.
Údaje o nutričním stavu a nutriční podpoře by měly být viditelnou součástí onkologické dokumentace.
Ve složitějších vybraných případech může být přínosem vedení samostatného nutričního dekurzu, což může být optimálně zajištěno kontrolami v nutriční ambulanci, pokud je dostupná.

Standardní doporučení pro zahájení nutriční podpory
Při rozvinuté nádorové kachexii je nutriční podpora málo účinná nebo neúčinná, proto je třeba **u nemocných** s rizikem podvýživy zdůraznit potřebu **včasné nutriční intervence.** Riziko podvýživy je obecně vysoké u nemocných s nádory GIT, pokročilými nádory, relabujícími nádory, někdy vzniká až v průběhu léčby a dalšího vývoje choroby.
Lékař-onkolog by měl léčbu vést se znalostí nutričního rizika konkrétního pacienta.
Vstupní nutriční riziko by mělo být zjišťováno a dokumentováno současně s vyšetřováním rozsahu nádorového postižení, ještě před zahájením protinádorové léčby, nejlépe pomocí rutinního používání nutričního rizikového screeningu u všech hospitalizovaných a nejméně vybraných rizikových ambulantních pacientů.
U pacienta s vysokým nutričním rizikem je třeba usilovat o maximálně účinnou podpůrnou léčbu ke zmírnění všech obtíží, které mohou interferovat s příjmem stravy. Takto vedená podpůrná léčba by měla být důraznější než u nemocných, u nichž je riziko podvýživy malé (diferencovaný přístup).

Tab. 2: Zásady účinné podpůrné léčby obtíží omezujících příjem stravy onkologického pacienta s rizikem podvýživy

účinná léčba chronické nádorové bolesti
maximální antiemetická profylaxe při chemoterapii a radioterapii
léčba chronické nevolnosti při nádorovém onemocnění
léčba anorexie
léčba xerostomie
léčba zácpy
léčba průjmu
léčba deprese

Edukaci o výživě potřebuje nejméně polovina onkologických pacientů. Účinná edukace vyžaduje opakování a kontrolu efektu. Základní edukace s vydáním tištěných materiálů a odkazů je možná v onkologické ambulanci, podrobná je zajišťována nutričním terapeutem v nutriční ambulanci.
Nutriční terapeut je zcela nezastupitelný při využití speciálních nástrojů, jako jsou zhodnocení záznamu stravy a sestavení individuálního jídelníčku.

Tab. 3. Zásady edukace onkologického pacienta o výživě při nádorovém onemocnění

pacient sám usiluje o udržení tělesné hmotnosti po celou dobu onkologické léčby
doporučení pestré výživné stravy bohaté na energii, bílkoviny a vitamíny
přizpůsobit konzistenci a složení stravy při dysfagii, průjmu, zácpě, anorexii nebo nevolnosti
zrušení všech neúčelných dietních omezení, včetně alternativních dietních postupů
potřeba zajištění optimálního komfortu k příjmu stravy
vybavení pacienta tištěnými materiály a odkazy na elektronické zdroje informací
edukace o možnostech a způsobu užívání nutričních doplňků
zhodnocení 3denního záznamu stravy ve vybraných případech
sestavení individuálního jídelníčku ve vybraných případech
kontrola efektu edukace při další návštěvě nemocného

Indikace k nutriční podpoře přípravky umělé klinické výživy (sipping, enterální nebo parenterální výživa)
– na počátku léčby,
– v průběhu léčby,
– když podpůrná léčba a edukace pacienta o výživě nepostačují k udržení nutričního stavu.

Tab. 4: Indikace k zahájení nutriční podpory při diagnóze nádoru, na počátku protinádorové léčby

PARAMETR	SOUČASNĚ PŘÍTOMNÉ PODMÍNKY
Významný úbytek tělesné hmotnosti	
> 5% za poslední 3 měsíce	pokračující úbytek hmotnosti
> 10% za poslední 3 měsíce	bez nárůstu hmotnosti v posledních 2 týdnech
Nízká tělesná hmotnost	
BMI < 20 kg/m^2	současně příjem stravy < 80%
BMI < 22 kg/m^2 nad 65 roků	současně příjem stravy < 80%
Nedostatečný příjem stravy	
nízký příjem < 60% původního plného mn.	trvající >10 dnů / předpoklad trvání > 10 dnů
minimální příjem < 30%	trvající > 5 dnů / předpoklad trvání > 5 dnů
Podporující faktory	
hladina albuminu < 35 g/l	pokud není způsobena významnou poruchou funkce jater nebo ztrátami albuminu močí
snížení fyzické výkonnosti (únavnost, tělesná slabost, pokles KI)	časově odpovídající době hubnutí nebo době sníženého příjmu stravy

U nemocných s **vysokým vstupním rizikem podvýživy** (nádory hlavy a krku s plánovanou konkomitantní chemo/radioterapií, nádory horního GIT s plánovanou velkou operací) je ve většině případů indikováno **profylaktické zajištění nutričního přístupu** (PEG, jejunostomie) již při zahájení léčby, protože je možno téměř jistě předpokládat, že dojde k nedostatečnému příjmu stravy.

Tab. 5: Indikace k zahájení nutriční podpory v průběhu onkologické léčby

PARAMETR	SOUČASNĚ PŘÍTOMNÉ PODMÍNKY
Úbytek tělesné hmotnosti	
> 5% od zjištění nádorového onemocnění	
jakékoliv zhubnutí, vedoucí k poklesu BMI pod 20 kg/m^2 (22 kg/m^2 u nemocných nad 65 roků)	
Nedostatečný příjem stravy	
nízký příjem < 60% původního plného mn.	trvající >10 dnů / předpoklad trvání > 10 dnů
minimální příjem < 30%	trvající > 5 dnů / předpoklad trvání > 5 dnů
Podporující faktory	
hladina albuminu < 35 g/l	pokud není způsobena významnou poruchou funkce jater nebo ztrátami albuminu močí
snížení fyzické výkonnosti (únavnost, tělesná slabost, pokles KI)	časově odpovídající době hubnutí nebo době sníženého příjmu stravy

Podle dostupných informací potřebuje nutriční podporu při protinádorové léčbě přibližně polovina onkologických pacientů; 40 % všech onkologických nemocných potřebuje sipping, 10% umělou výživu, sondovou enterální nebo parenterální.

Tab. 6: Zásady nutriční podpory v období paliativní léčby

individuální přístup pacient souhlasí s navrhovanou nutriční podporou nebo si ji přeje cílem může být zmírnění úbytku tělesné hmotnosti a zmírnění ztráty výkonnosti

Formy nutriční podpory onkologických nemocných

Nutriční podpora v onkologii využívá všech přístupů, které jsou používány i v jiných oborech medicíny (sipping, nazogastrická sonda, nazojejunální sonda, perkutánní endoskopická gastrostomie-PEG, operační gastrostomie, výživová jejunostomie, parenterální výživa periferní nebo centrální).

Zvláště je třeba zdůraznit, že **farmaceutická enterální výživa podávaná tenkou nazogastrickou sondou** je jednoduchý způsob nutriční podpory, kterým lze krátkodobě překlenout nízký příjem stravy u mnoha nemocných.

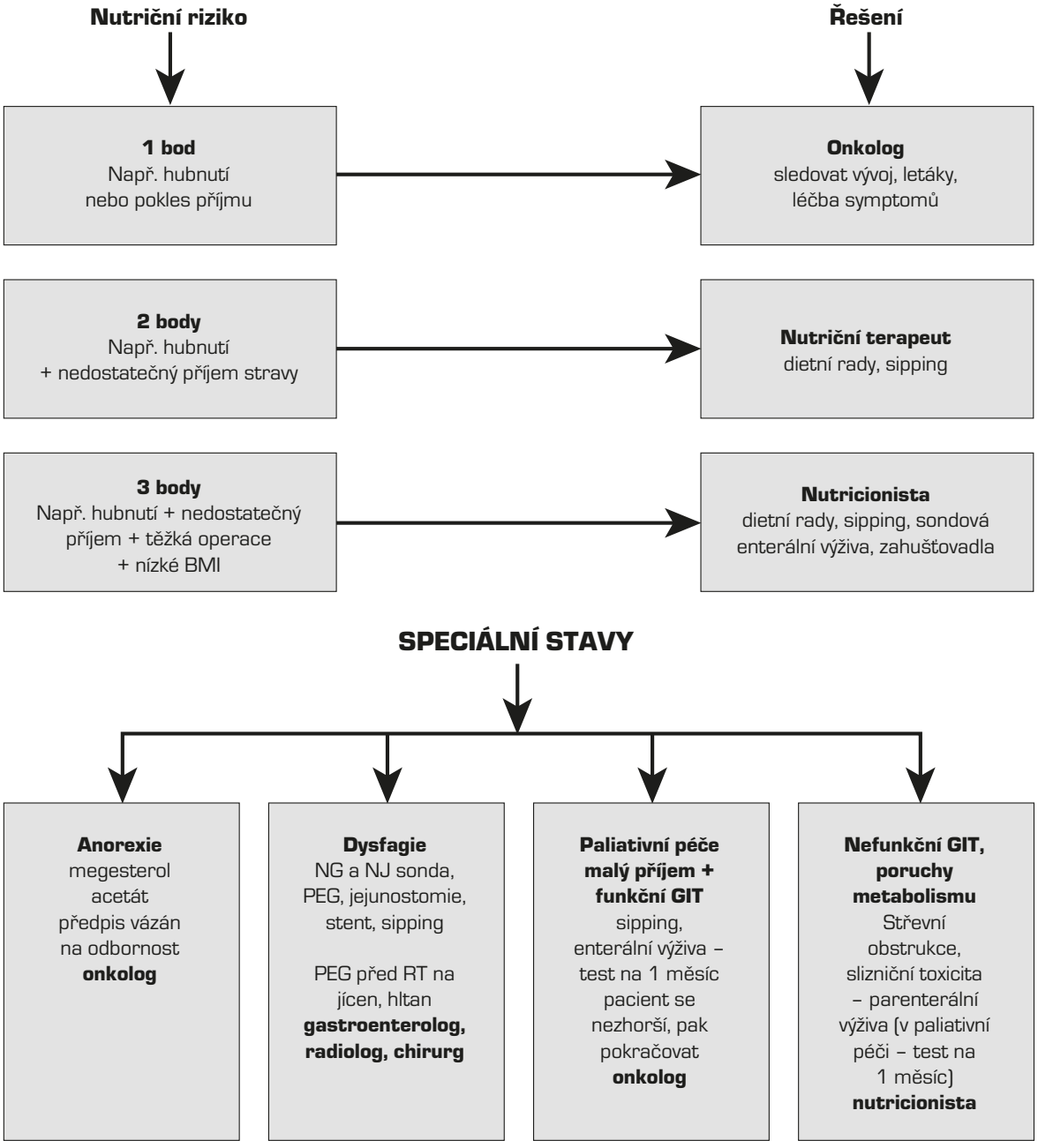
Minimální standard nutriční péče v onkologii

- **nutriční rizikový screening** při zjištění diagnózy, přinejmenším u vyjmenovaných rizikových nádorů (nádory GIT, nádor plic, hematoonkologické choroby, všechny pokročilé nádory),
- zjišťování a hodnocení **úbytku hmotnosti** u všech onkologických pacientů,
- **přesné vážení** nemocných a stanovení **BMI** při diagnóze a v průběhu léčby,
- monitorování hladiny **albuminu** při krevních odběrech,
- **orientační zjišťování příjmu stravy** (procentuální vyjádření v poměru k dřívějšímu plnému příjmu stravy v době stabilní hmotnosti, který přibližně odpovídal nutriční potřebě),
- **dokumentace** nutričních parametrů v rámci onkologické dokumentace (ve vybraných případech samostatný nutriční dekurz, v optimálním případě vedený v nutriční ambulanci),
- **indikace nutriční podpory** podle stupňovitého systému,
- při dostupnosti **nutriční ambulance** může být nutriční podpora včetně edukace nemocného prováděna odborným personálem této ambulance.

Měřené výstupy nutriční podpory

- **příjem stravy** (desítky procent nebo čtvrtiny proti původnímu plnému příjmu stravy za den)
  - sipping není započítáván (je navíc, nad rámec stravy)
- **nutriční stav** podle antropometrie
  - tělesná hmotnost, měřená s přesností nejméně na 0,5 kg se zohledněním vlivu otoků
  - BMI
- **hladina albuminu** jako rutinně (povinně) sledovaný parametr
- **funkční stav**
  - subjektivní zhodnocení svalové výkonnosti a únavnosti
  - maximální síla stisku ruky, pokud je dostupná
- **Karnofsky index**

DOPORUČENÝ POSTUP ŘEŠENÍ NUTRIČNÍCH RIZIK



Literatura:

1. *Deutz NEP, Safar A, Schutzler S et al.: Muscle protein synthesis in cancer patiens can be stimulated with a speciály formulated medici food. Clinical Nutrition (2011) 30: 759-768.*
2. *Mariani L, Lo Vullo S, Bozzetti F: on behalf of the SCRINIO Working Group: Weight loss in cancer patients: a plea for a better awareness of the isme, Support Care Cancer (2012) 20:301–309.*
3. *Faber J, Berkhout M, Fiedler U, Avlar M, Witteman BJ, Vos AP, Henke M, Garssen J, van Helvoort A, Otten MH, Arends: Rapid EPA and DHA incorporation and reduced PGE2 levels after one week intervention with a medical food in cancer patients receiving radiotherapy, a randomized trial. Clin Nutr. 2012, Jun;32(3):338-45. doi: 10.1016/j.clnu.2012.09.009. Epub 2012 Sep 28.*
4. *Vaughan VC, Martin P, Lewandowski PA. Cancer cachexia: impact, mechanism and emerging treatments, J Cachexia Sarcopenia Muscle. 2013 June;4(2): 95-109.*
5. *Bozzetti F. Nutritional support of the oncology patient. Oncology/hematology 2013;87: 172-200.*

31. DOPORUČENÍ PRO LÉČBU HEMATOLOGICKÝCH TOXICIT

31. 1. Doporučení pro léčbu anémie u onkologických pacientů erytropoezu stimulujícími proteiny (ESP)

Úvod

Příčina anémie u onkologicky nemocných je multifaktoriální. Je proto nutné spolehlivě vyloučit jiné příčiny anémie, tj. akutní nebo chronické krvácení, hemolýzu, deficit vitaminu B12, folátu nebo železa, špatný nutriční stav pacienta, nebo anémii při renální insuficienci. Ke správnému zhodnocení příčiny anémie doporučujeme provést následující laboratorní vyšetření: KO+diff + retikulocyty, hladina železa a jeho vazebná kapacita, hladiny ferritinu, transferinu, vitaminu B12, folátu, LDH, bilirubinu konjugovaného a nekonjugovaného, urey, kreatininu, clearance kreatininu, albuminu, celkové bílkoviny, dále Coombsův test a v neposlední řadě vyloučit krvácení.

Dle WHO se rozlišují čtyři stupně anémie:

• mírná	Hb	95–109 g/l
• střední	Hb	80–94 g/l
• těžká	Hb	65–79 g/l
• život ohrožující	Hb	< 65 g/l

31.1.1 Zahájení léčby anémie

Před zahájením léčby anémie je nezbytné vyhodnocení klinické symptomatologie a současně se vyskytujících komorbidit s cílem určit, zda stav pacienta a/nebo závažnost anémie vyžadují její rychlou korekci krevní transfúzí. Pro léčbu symptomatické mírné až střední anémie pacientů s maligním onemocněním nemyeloidního typu, kteří podstupují chemoterapii, jsou v současnosti jako alternativa krevních převodů k dispozici ESP. V posledních letech došlo na základě systematického zhodnocení přínosu a rizik spojených s podáním ESP k výraznému zúžení indikace k jejich podání.
Přestože poslední metaanalýza studií s ESP neprokázala statisticky významný vliv na progresi nádoru a zvýšení mortality nemocných (7), zůstávají kriteria bezpečného podávání ESP na základě výsledků jednotlivých studií posuzujících mortalitu a progresi nemoci při léčbě ESP, ve shodě s doporučeními ASCO/ASH, EORTC, NCCN a EMA, velmi opatrná:

1. ESP by měly být zvažovány pouze u pacientů s nemyeloidními malignitami léčených chemoterapií.
2. ESP by neměly být podávány pacientům léčeným radioterapií.
3. ESP by měly být podávány nemocným s cílem snížit počet krevních převodů a zlepšit kvalitu života.
4. Racionální je ESP podávat onkologickým pacientům s Hb < 90–100 g/dl, a/nebo anemií symptomatickou.
5. Cílová hladina Hb by neměla přesáhnout 120 g/l.
6. Léčba by měla probíhat za p.o. nebo i.v. suplementace železa s kontrolou saturace transferinu (ferritin může být ovlivněn základní chorobou).
7. V průběhu léčby by měl lékař pamatovat na zvýšené riziko TEN –tromboembolické nemoci (7,5% vs. 4,9%).
8. Pokud je léčba ESP zahájena, měla by být podávána nejnižší účinná dávka, jež zabrání nutnosti podávání krevních převodů. Léčba by měla být ukončena u pacientů bez jednoznačné léčebné odpovědi po 6 týdnech.
9. Léčebná odpověď by měla být v závislosti na zvoleném přípravku pravidelně kontrolována po 4 až 6 týdnech léčby.

Před nasazením ESP by měl být pacient náležitě poučen o přínosech a rizicích ESP a podání krevních převodů a konečné léčebné rozhodnutí by mělo vycházet z pacientovy preference.

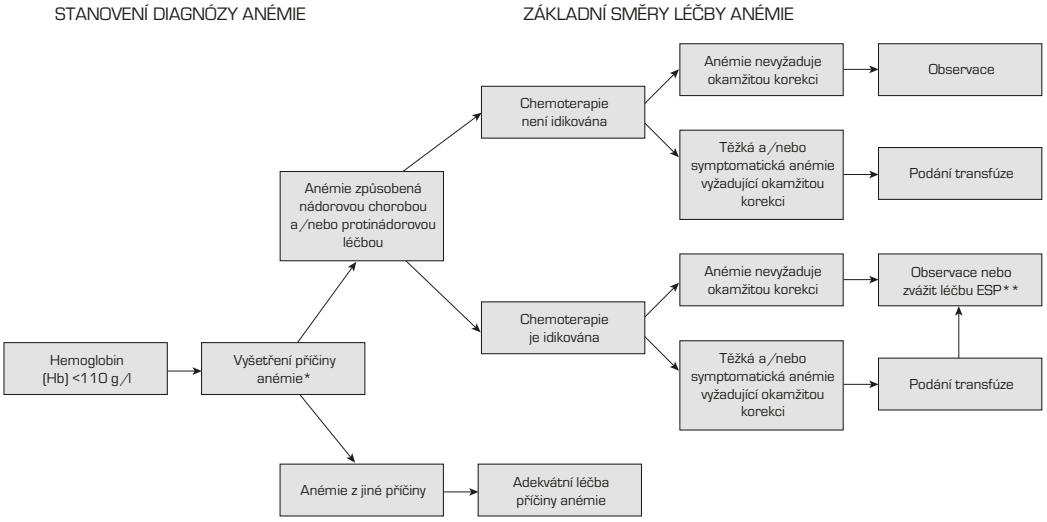
V současné době je v ČR kromě originálních preparátů epoetinu alfa (Eprex®), beta (Neorecormon®) a darbepoetinu alfa (Aranesp®) registrováno několik preparátů tzv. biosimilars ESP (epoetin alfa: Abseamed®, Epoetin alfa Hexal®, Binocrit®; epoetin theta: Eporatio®, Biopoin®; epoetin zeta: Retacrit®, Silaro®). Data srovnávající jednotlivé preparáty s obsahem ESP neprokázala v souhrnu jednoznačnou přednost kteréhokoliv z přípravků v otázce účinnosti a bezpečnosti.

31.1.2 Suplementace železa

Při hodnotě ferritinu < 100 mg/l, a/nebo saturaci transferinu < 20 % je nutné zahájení suplementace preparáty železa. Perorální podávání preparátů železa nedosahuje takové účinnosti, jako intravenózní aplikace železa. Intravenózní aplikace železa je však spjata s rizikem nežádoucích účinků, včetně alergické reakce, a proto je preferována až po selhání perorálních přípravků nebo v případě nutnosti rychlého doplnění zásoby železa v organismu (absorpce Fe ze střeva

činí maximálně 15 % podaného množství). Absorpce železa je dokonalejší, je-li preparát podáván na lačný žaludek a je potencována nápoji s obsahem kyseliny askorbové (vitamín C, 70–100 mg), citrónové a jablečné. V případě parenterální aplikace železa je nezbytné vypočítat celkovou chybějící dávku Fe, aby nedošlo k předávkování organismu. Potřebná dávka Fe (mg) = (150 – pacientův Hb g/l) × tělesná hmotnost (kg) × 3.

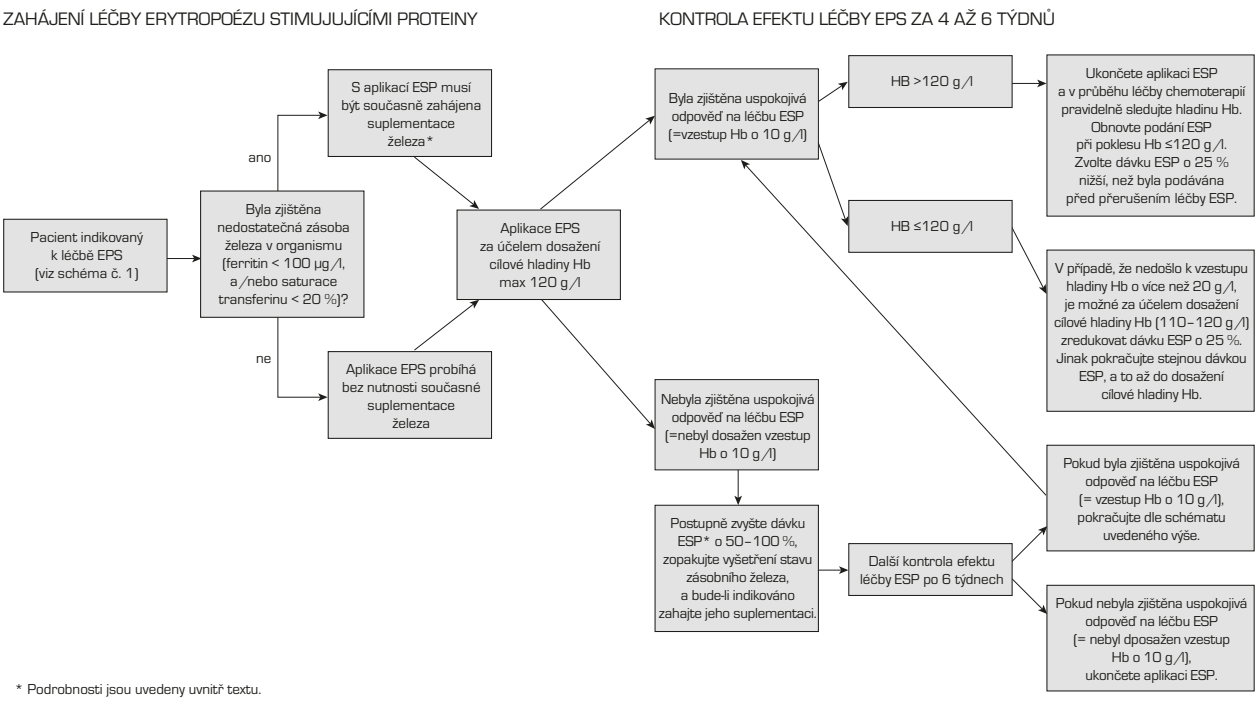
DOPORUČENÍ PRO DIAGNOSTIKU A LÉČBU ANÉMIE U ONKOLOGICKÝCH PACIENTŮ



* Doporučená klinická a laboratorní vyšetření jsou uvedena uvnitř textu.

** Léčba ESP je indikována u symptomatických pacientů, jejichž stav nevyžaduje okamžitou korekci anémie podáním krevní transúze. Léčbu ESP je možné zahájit rovněž u asymptomatických pacientů s mírnou (Hb 95–109 g/l) až střední (Hb 80–94 g/l) anémií, u kterých se nevyskytují některé u rizikových faktorů (ICHS s/bez anginy pectoris, arytmie, CHOPN, cévní onemocněné mozku). Před zahájením léčby ESP zvažte její přínosy a rizika. Podrobně viz text.

DOPORUČENÍ PRO LÉČBU ANÉMIE ZPŮSOBENÉ NÁDOROVOU CHOROBOU A/NEBO CHEMOTERAPÍ ERYTROPOEZU STIMULUJÍCÍMI PROTEINY (ESP)



* Podrobnosti jsou uvedeny uvnitř textu.

Literatura:

1. *NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology™, Cancer and Chemotherapy Induced Anemia, V.2.2015. Dostupné z: http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/PDF/anemia.pdf.*
2. *Bokemeyer C, Aapro MS, et al.: EORTC guidelines for use of erythropoietic proteins in anaemic patiens with cancer: 2006 update. Eur J Cancer, 2007, 43, str. 258-270.*
3. *Buliková A. Anémie z poruchy syntézy hemu. In: Penka M, Buliková A, Matýšková J., et al. Hematologie I - neonkologická hematologie. Grada 2001, 1. vydání, 201 stran, str. 18-19.*
4. *Rizzo, D., J., Brouwers, M., Hurley, P. et al. ASCO/ASH Clinical Practice Guideline Update on the Use of Epoetin and Darbepoetin in Adult Patients with Cancer. JCO, 28(33), 2010. str. 4996-5010.*
5. *Kleinová J. Anémie onkologicky nemocného. Interní medicína pro praxi, 2011;13 (Suppl.C), str. C20-C26.*
6. *Aapro M, Jelkmann W, Constantinescu SN, Leyland-Jones B. Effects of erythropoietin receptors and erythropoiesis-stimulating agents on disease progression in cancer.,Br J Cancer. 2012 ;106(7):1249-58.*

31.2 Doporučení pro prevenci a léčbu neutropenie u pacientů léčených chemoterapií pro maligní nádorové onemocnění

Úvod a definice pojmů

Neutropenie je závažný nežádoucí účinek systémové protinádorové léčby, limitující její podávání. Komplikace vzniklé v důsledku neutropenie jsou spojeny s nárůstem morbidity, mortality, finančních nákladů na podpůrnou léčbu a při kurativním záměru protinádorové léčby mohou nepříznivě ovlivnit její celkový výsledek. Za komplikace neutropenie považujeme: I) febrilní neutropenii (FN), II) snížení relativní intenzity dávky (RDI) chemoterapie. Za určitých okolností je vhodné těmto stavům předcházet použitím růstových faktorů myelopoézy (G-CSF). Cílem tohoto doporučení je definovat racionální použití G-CSF pro prevenci a léčbu neutropenie u pacientů léčených chemoterapií pro maligní nádorové onemocnění (mimo myeloproliferativní choroby).

Dle WHO se rozlišují čtyři stupně neutropenie:

- G1 neutrofily v rozmezí 1,5–1,9 $\times 10^9$/l
- G2 neutrofily v rozmezí 1,0–1,5 $\times 10^9$/l
- G3 neutrofily v rozmezí 0,5–1,0 $\times 10^9$/l
- G4 neutrofily v rozmezí < 0,5 $\times 10^9$/l

I) Febrilní neutropenie je definována jako stav, kdy dochází ke vzniku teploty a/nebo jiných známek infekce v době poklesu počtu neutrofilů v periferní krvi pod 0,5x10^9/l (nebo 1,0x10^9/l s předpokladem dalšího poklesu). Teplotou se rozumí vzestup tělesné teploty na nejméně 38,3°C (orální teplota); nebo teplota 38°C a vyšší, přetrvávající déle než 1 hodinu; nebo vzestup teploty na nejméně 38°C dvakrát během 24 hodin.

II) Snížení relativní intenzity dávky (RDI) chemoterapie. Ke snížení RDI dochází v důsledku redukce intenzity dávky chemoterapie (i jednotlivých cytostatik) a/nebo prodloužení intervalů mezi jednotlivými aplikacemi chemoterapie oproti původnímu plánu. Intenzita dávky = mg/m2/týden, relativní intenzita (%) je poměr mezi dosaženou (skutečnou) intenzitou dávky a plánovanou intenzitou dávky.

31.2.1 Použití G-CSF v profylaxi a léčbě febrilní neutropenie

Profylaktické použití G-CSF je racionální pouze v případě protinádorové léčby s kurativním záměrem nebo paliativní léčby prokazatelně prodlužující celkové přežití pacientů nebo dobu do progrese onemocnění. I v případě použití G-CSF k profylaxi FN by nemělo být opomenuto realizovat režimová opatření vedoucí ke snížení rizika výskytu infekce v době neutropenie, včetně sanace infekčních fokusů.

31.2.2 Primární profylaxe febrilní neutropenie

Riziko vzniku FN je individuální, výrazně však narůstá s výskytem rizikových faktorů, které mohou být spjaty s pacientem nebo souviset s aplikovanou léčbou. Profylaktickým použitím G-CSF je možné snížit riziko vzniku těžké neutropenie G4 a zkrátit dobu jejího trvání. V důsledku použití G-CSF může být celková incidence FN významně snížena. Relativní riziko vzniku FN u pacientů, jenž měli v primární profylaxi G-CSF, je oproti kontrolní skupině nižší, a pohybuje se nejčastěji v rozmezí 0,43 až 0,67. S tím souvisí i omezení nutnosti hospitalizace pacienta, aplikace empirické antibiotické léčby a další podpůrné léčby a v neposlední řadě i vznik život ohrožujících komplikací. Na straně druhé není rutinní použití G-CSF za účelem primární profylaxe FN opodstatněné, a to z několika důvodů: a) většina běžně používaných chemoterapeutických režimů není spojena s vyšším rizikem vzniku FN než 20 %, b) riziko vzniku FN je možné individualizovat na základě rizikových faktorů, c) finanční náklady spjaté s použitím G-CSF.

Vznik konkurenčního prostředí na trhu s G-CSF, který nastal v souvislosti s příchodem G-CSF v podobě tzv. biosimilars (podobných biologických přípravků), vede k významné redukci finančních nákladů na tuto podpůrnou léčbu.

Rizikové faktory vzniku febrilní neutropenie:
Febrilní neutropenie vzniká nejčastěji (až 74 % epizod) v průběhu prvních dvou sérií chemoterapie. Rozhodnutí o zahájení primární profylaxe FN G-CSF je možné stanovit na základě algoritmu, který obsahuje schéma č. 1. Jako první krok zhodnotíme rizikové faktory spjaté s plánovanou léčbou (myelotoxický potenciál a incidence febrilní neutropenie spojená s uvedeným režimem), následně rizikové faktory související se stavem pacienta.
Obecně platí, že primární profylaxe FN pomocí G-CSF je doporučena pro pacienty mající zvýšené riziko vzniku FN, případně i riziko komplikací jejího průběhu, u kterých je plánována léčba s vysokou incidencí FN a/nebo neutropenie G4. Jedná se například o dávkově-denzní režimy, nebo i „standardní" režimy s incidencí FN ≥ 20 % (nebo neutropenie G4 ≥ 70 % – režimy, kde není známé riziko FN). Naopak primární profylaxe FN pomocí G-CSF se nedoporučuje u nerizikových pacientů nebo při aplikaci chemoterapie s nízkým výskytem FN. Odkaz na podrobný seznam chemoterapeutických režimů s údaji o incidenci FN a neutropenie G3 a G4 naleznete na konci této kapitoly v seznamu literatury. Při rozhodování o zahájení primární profylaxe FN je nezbytné hodnotit všechny rizikové faktory. S ohledem na cíl a možnosti onkologické léčby je racionálním řešením využít v primární profylaxi neutropenie u paliativní léčby, zejména klade-li si za cíl pouze zmírnit symptomy nemoci, i jiné prostředky, např. redukci dávky chemoterapie nebo její odklad, použití jiného chemoterapeutického režimu s ekvivalentní protinádorovou účinností, ale s nižším rizikem vzniku FN.

Rizikové faktory vzniku febrilní neutropenie:
a) související s protinádorovou léčbou:
- myelotoxické chemoterapeutické režimy vedoucí k nadiru neutrofilů <0,5×10^9/l a k délce trvání neutropenie G4 > 5 dní (pravděpodobnost vzniku teploty stoupá o přibližně 10 % s každým dnem, kdy je hodnota neutrofilů < 0,5×10^9/l),
- předpokládaný pokles neutrofilů < 0,1×10^9/l,
- samostatným rizikovým faktorem je nadir neutrofilů < 0,25×10^9/l a lymfocytů < 0,7×10^9/l,
- konkomitantní radioterapie,
- závažné poškození slizničních a kožních bariér (G3 a G4 toxicita).

b) související se stavem pacienta:
- přítomnost dvou a více závažných komorbidit (CHOPN, diabetes mellitus, srdeční selhávání nebo hemodynamicky nestabilní pacient (hypotenze, arytmie), špatný nutriční stav, přítomnost anemického syndromu, nízký PS – performance status, nedostatečné renální funkce (GFR < 30 ml/s), infiltrace kostní dřeně nebo předchozí radioterapie na rozsáhlou část osového skeletu, primární imunodefekt),
- věk ≥65 let,
- přítomnost otevřené rány, dočasných katetrů a/nebo akutní infekce,
- sepse/závažná infekce v období uplynulých 4 týdnů,
- vznik FN v průběhu hospitalizace,
- nedostatečná compliance pacienta.

31.2.3 Sekundární profylaxe febrilní neutropenie
Proběhlá epizoda FN je samostatným rizikovým faktorem k výskytu dalších epizod FN v průběhu dané chemoterapie. S novou epizodou FN se zvyšuje i pravděpodobnost vzniku komplikací jejího průběhu, včetně dalšího prodloužení intervalů mezi jednotlivými aplikacemi chemoterapie a/nebo redukce intenzity dávky chemoterapie. Obecně platí doporučení použít G-CSF k sekundární profylaxi FN v případě kurativní léčby nebo paliativní léčby prokazatelně prodlužující celkové přežití pacientů nebo dobu do progrese onemocnění. U paliativní léčby by mělo použití G-CSF předcházet komplexním zvážení situace, kdy bereme v úvahu dobu do restituce myelopoézy, komorbidity pacienta, možnosti další protinádorové léčby, včetně zodpovězení si otázky, zda lze od redukce dávky hematotoxického cytostatika reálně očekávat zkrácení délky trvání a závažnosti neutropenie. S ohledem na cíl a možnosti onkologické léčby je racionálním alternativním řešením využít v sekundární profylaxi FN u paliativní léčby redukci dávky chemoterapie nebo její změnu za režim s nižší myelotoxicitou. Toto řešení je primárně voleno u paliativní chemoterapie, která si klade za cíl pouze zmírnit symptomy nemoci.

31.2.4 Léčba febrilní neutropenie

Není doporučeno rutinní užívání G-CSF v léčbě nekomplikované FN. Randomizované studie prokázaly, že podání růstových faktorů myeloidní řady zkracuje délku trvání neutropenie, zvyšuje léčebnou odpověď na antibiotický režim a v některých studiích také zkracuje délku hospitalizace. Nesnižuje úmrtnost na FN a nezkracuje dobu podávání antibiotik. Z aplikace G-CSF v době vzniku nebo v průběhu FN má prospěch pouze skupina nemocných s přítomností závažných komplikací nebo s rizikovými faktory jejich rozvoje.

Jedná se o nemocné s:

1) FN komplikovanou:
- multiorgánovým selhávaním při septickém syndromu,
- kardiopulmonálním selháváním,
- generalizovanou mykotickou infekcí,
- zánětlivým plicním infiltrátem.

2) rizikovými faktory morbidity a mortality FN (v době vzniku/v průběhu FN):

a) související s protinádorovou léčbou:
- protrahovaná ($\geq$10 dnů) neutropenie $<0{,}5\times10^9$/l,
- pokles neutrofilů $<0{,}1\times10^9$/l,
- pokles CD4+ lymfocytů $\leq 0{,}2\times10^9$/l.

b) související se stavem pacienta:
- přítomnost dvou a více závažných komorbidit (CHOPN, diabetes mellitus, špatný nutriční stav, přítomnost anemického syndromu, nízký PS – performance status, primární imunodefekt, zmatenost),
- věk $\geq$ 65 let,
- vznik FN v průběhu hospitalizace,
- přítomnost otevřené rány, dočasných katetrů a/nebo akutní infekce,
- závažné poškození slizničních bariér (toxicity G3 a G4),
- nedostatečná compliance,
- renální selhání,
- hemodynamická nestabilita (hypotenze, arytmie),
- krvácení, DIC.

Poznámka:

Pokud febrilní neutropenie vznikne v době profylaktického podávání G-CSF, pak je-li podáván filgrastim pokračuje se dál v jeho aplikaci, pokud byl profylakticky použit pegfilgrastim, další G-CSF se již neaplikují.

31.2.5 Použití G-CSF v primární a sekundární profylaxi snížení relativní intenzity dávky aplikované chemoterapie (RDI)

Použití G-CSF v primární i sekundární profylaxi redukce RDI je racionální v případě protinádorové léčby s kurativním záměrem, a to pouze u těch diagnóz a/nebo chemoterapeutických režimů, kde již byla prokázána závislost mezi výsledkem léčby (délkou OS – celkové přežití, DFS – čas do progrese choroby) a dodržením plánované RDI (včetně dávkově-denzních režimů). Za účelem hodnocení intenzity dávky chemoterapie byl vytvořen projekt DIOS, který je dostupný na internetové adrese: http://dios.registry.cz. Projekt DIOS nabízí mimo jiné i možnost správně spočítat RDI.

31.2.6 Dávkování a způsob podání přípravků G-CSF

Výběr přípravku faktoru G-CSF závisí na rozhodnutí lékaře. V případě biosimilars byla u všech registrovaných přípravků (Accofil®, Biograstim®, Grastofil®, Nivestim®, Ratiograstim®, Tevagrastim®, Zarzio®) prokázána stejná biologická účinnost a zaměnitelnost s originálním přípravkem. Filgrastim (originální přípravek Neupogen®) a biosimilars G-CSF: 0,5 MIU (5 µg)/kg/den. Z důvodů růstové stimulace myeloidních buněk by první dávka filgrastimu neměla být podána v rozmezí 24 hodin před a 24 hodin po cytotoxické chemoterapii. Filgrastim může být podáván denně, upřednostňována je aplikace podkožní injekcí. Denní podávání filgrastimu by mělo pokračovat až do doby, než byla překonána nejnižší očekávaná hranice množství (nadir) neutrofilů a než se jejich počet vrátil zpět do normálního rozmezí. Pegfilgrastim (Neulasta®), lipegfilgras-

tim (Lonquex®): 6 mg/cyklus chemoterapie. U osob s hmotností 45 kg a vyšší je doporučená jednorázová podkožní aplikace pegylovaných filgrastimů 6 mg na jeden cyklus chemoterapie. Pegylovaný filgrastim by neměl být podán dříve než za 24 hodin po cytotoxické chemoterapii a zároveň ne později než 14 před zahájením dalšího cyklu léčby. Jeho použití je tak vhodnější u chemoterapie s 3 týdenními cykly.

31.2.7 Nežádoucí účinky a kontraindikace použití G-CSF

Nejčastějším nežádoucím účinkem, který byl pozorován v souvislosti s podáváním doporučených dávek G-CSF byly bolesti pohybového systému mírné až střední intenzity. Tyto bolesti lze obvykle potlačit běžnými analgetiky. G-CSF nesmí být podávány pacientům se známou přecitlivělostí na účinnou nebo na kteroukoli pomocnou látku. Filgrastim nesmí být používán ke zvýšení dávky cytotoxické chemoterapie nad rámec ustanovených režimů dávkování. Filgrastim nesmí být podáván pacientům s těžkou vrozenou (kongenitální) neutropenií (Kostmanův syndrom).

31.2.8 Bezpečnost klinického použití G-CSF

Použití filgrastimu a pegylovaného filgrastimu nebylo studováno u pacientů, kterým byla podávána chemoterapie s cytostatiky s pozdním myelosupresivním účinkem (např. nitrosurea, mitomycin C). Použití filgrastimu nebylo studováno u pacientů, kterým byly podávány antimetabolity v myelosupresivních dávkách. Stejně tak nebylo studováno podávání filgrastimu konkomitantně s radioterapií a podávání pegylovaného filgrastimu konkomitantně s radioterapií a/nebo konkomitantně s 5-fluorouracilem nebo jinými antimetabolity. Samotný faktor stimulující kolonie granulocytů (G-CSF) může podporovat růst myeloidních buněk in vitro a podobné účinky lze pozorovat i u některých nemyeloidních buněk in vitro. Bezpečnost a účinnost podávání filgrastimu a pegylovaného filgrastimu pacientům s myelodysplastickým syndromem nebo chronickou myelogenní leukémií nebyla dosud stanovena. Použití filgrastimu a pegylovaného filgrastimu není u těchto indikováno.

Souhrn doporučení:

1. Febrilní neutropenie je závažná komplikace onkologické léčby, vyžadující prevenci a léčbu.

2. V prevenci je pegylovaný filgrastim účinnější než filgrastim.

3. Je možné definovat úzkou skupinu pacientů, u nichž je indikován **v primární prevenci pegylovaný filgrastim.**

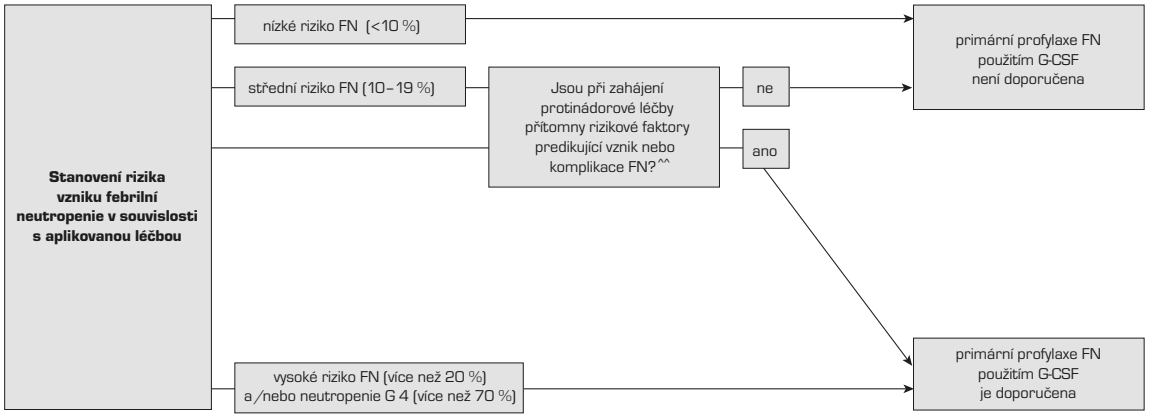
Kritériem pro její určení je:

diagnóza (lymfomy, testikulární nádory, karcinom prsu, sarkomy a nádory dětského věku v dospělosti),
zvolená **protinádorová terapie** (riziko FN ≥ 20 %),
rizikové faktory (věk ≥ 65 let, komorbidity, infekce, nezhojená rána, špatná spolupráce, ambulantní podání rizikových režimů atp.)

Literatura:

1. *Aapro MS, Bohlius J, Cameron DA, et al. 2010 update of EORTC guidelines for the use of granulocyte-colony stimulating factor to reduce the incidence of chemotherapy-induced febrile neutropenia in adult patients with lymphoproliferative disorders and solid tumours.,Eur J Cancer. 2011 ;47(1):8-32.*
2. *Smith T, Khatcheressian J. et al. Update of Recommendations for the Use of White Blood Cell Growth Factors: An Evidence-Based Clinical Practice Guideline. J Clin Oncol 2006;24: 4451-4458.*
3. *Klastersky J, Awada A. Prevention of febrile neutropenia in chemotherapy-treated cancer patients: Pegylated versus standard myeloid colony stimulating factors. Do we have a choice?,Crit Rev Oncol Hematol. 2011;78(1):17-23.*
4. *Choi CW, et al. Early lymphopenia as a risk factor for chemotherapy-induced febrile neutropenia. Am J Hematol. 2003;73(4):263-6.*
5. *Tomíška M, Burgetová D, Ráčil Z, Adam Z. Léčba infekcí u pacientů s maligními chorobami. In: Adam Z, et al. Obecná onkologie a podpůrná léčba, Grada 2003, pp 437-497.*
6. *Wolf DA, et al. Risk of neutropenic complications based on a prospective nationwide registry of cancer patients initiating systematic chemotherapy. ASCO 2004, abstract No. 6125.*
7. *Lyman GH. Balancing the benefits and costs of colony-stimulating factors: a current perspective. Sem Oncol. 2003a;30(suppl)13:10-17.*
8. *Kern WV. Risk assessment and risk-based therapeutic strategies in febrile neutropenia. Curr Opn Inf Disease 2001;14:415-422.*
9. *NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology™, Myeloid Growth Factors, V. 2. 2014. Dostupné z: http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/myeloid_growth.pdf.*
10. *Doporučený postup léčby febrilní neutropenie v Masarykově onkologickém ústavu v Brně.. http://www.mou.cz/file.html?id=103.*
11. *Projekt DIOS: Hodnocení zdravotních technologií (HTA) v onkologii - intenzita dávky chemoterapie. http://dios.registry.cz.*
12. *Doorduijn JK, Buijt I, van der Holt B, et al. Economic evaluation of prophylactic granulocyte colony stimulating factor during chemotherapy in elderly patients with aggressive non-Hodgkin's lymphoma. Haematologica. 2004 Sep;89(9):1109-17.*
13. *Vogel CL, Wojtukiewicz MZ, Carroll RR, etl. al. First and Subsequent Cycle Use of Pegfilgrastim Prevents Febrile Neutropenia in Patients With Breast Cancer: A Multicenter, Double-Blind, Placebo-Controlled Phase III Study. J Clin Oncol 2005;23:1178-1184.*
14. *Cooper KL, Madan J, Whyte S, Stevenson MD, Akehurst RL Granulocyte colony-stimulating factors for febrile neutropenia prophylaxis following chemotherapy: systematic review and meta-analysis., BMC Cancer. 2011 Sep 23;11:404.*

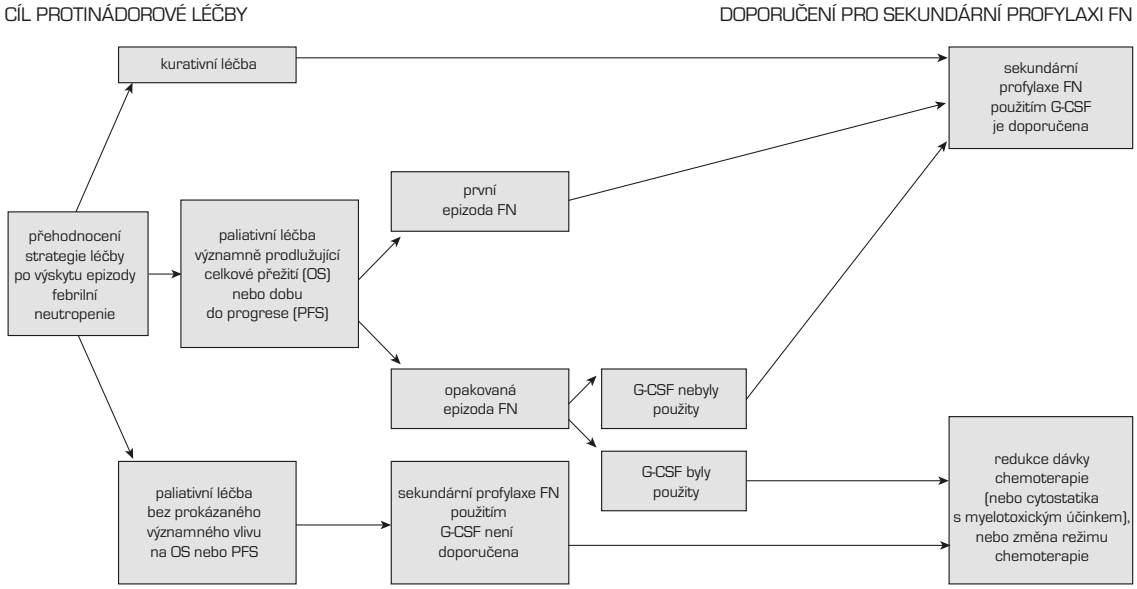
DOPORUČENÍ PRO PRIMÁRNÍ PROFYLAXI FEBRILNÍ NEUTROPENIE RŮSTOVÝMI FAKTORY MYELOPOÉZY (G-CSF)



POZNÁMKY:

^^ Rizikové faktory vzniku febrilní neutropenie, případně rozvoje závažných komplikací jejího průběhu, které jsou determinovatelné před zahájením protinádorové léčby, jsou podrobně rozvedeny uvnitř textu.

DOPORUČENÍ PRO SEKUNDÁRNÍ PROFYLAXI FEBRILNÍ NEUTROPENIE RŮSTOVÝMI FAKTORY MYELOPOÉZY (G-CSF)



Vybrané klinické studie

autor	design	schéma	pacientská populace	n	režim	riziko FN	primární cíl	incidence FN G-CSF vs. placebo		p-value/RR	
								všechny cykly	1. cyklus	všechny cykly	1. cyklus
Crawford	multicentrická, randomizovaná, dvojitě zaslepená, placebem kontrolovaná studie f.III	filgrastim d.4-17 vs. placebo, podání 24 h po CT	SCLC limited nebo extensive disease, PS 0-2	211	CDE:cyklofosfamid 1000 mg/m² - d1, doxorubicin 50 mg/m² - d1, etoposid 120 mg/m² d1-3	≥ 40%	incidence FN	40% vs. 77%	28% vs. 57%	p<0,001	p<0,001
Trillet-Lenoir	randomizovaná,dvojitě zaslepená placebem kontrolovaná studie f.III	G-CSF d.4-17 vs. placebo; filgrastim230 µg/m²	SCLC	130	CDE	≥ 40%	incidence FN	26 vs. 53%	20 vs. 41%	p<0,002	p<0,012
Vogel	multicentrická, randomizovaná, dvojitě zaslepená, placebem kontrolovaná studie f.III	pegF vs. placebo; pegfilgrastim 6 mg d.2	karcinom prsu: st.IV 62% pac., PS 0-2	928	docetaxel 100 mg/m² Q3W	10–20%	incidence FN	1 vs. 17%		p<0,001	
Timmer-Bonte	multicentrická, randomizovaná studie f.III	G-CSF+ATB vs. ATB;G-CSF 300 µg/d (<75 kg) nebo 480 µg/d (>75kg) d.4-13	SCLC : limitované n. extenzivní onemocnění, PS 0-3	175	CDE	29-53%	incidence FN v cyklu 1	18 vs. 32%	10 vs. 24%	RR=0,57	RR=0,47; p=0,01
Gatzemeier	multicentrická randomizovaná studie f.III	lenograstim vs. placebo; lenograstim 150µg/d; d4-13	SCLC	280	ACE	24-32%	odpověď neutrofilů, incidence infekcí, odklad a redukce dávky				
Gisselbrecht	multicentrická, prospektivní, randomizovaná, placebem kontrolovaná studie f. III	lenograstim vs. placebo; lenograstim 5µg/kg/d; d 6-13	NHL: intermediární nebo pokročilé stádium, PS 2-4	162	ACVB: doxorubicin 75mg/m² d.1, cyklofosfamid 1200 mg/m² d.2, vindesin 2mg/m² d.1 a 5, bleomycin 10 mg d.1 a 5	82,50%	incidence neutropenie a infekcí				
Fossá	prospektivní, randomizovaná, kontrolovaná studie f.III	filgrastim vs. bez G-CSF; filgrastim 5µg/kg/d; d.3-9 nebo 6-19	nádory ze zárodečných buněk, stádium 4	259	BEP/EP;BOP/VIP-B	10-46%	dávková intenzita, toxicita	20 vs. 30%			
Martin	multicentrická, otevřená, kontrolovaná studie, metaanalýza	G-CSF vs. bez G-CSF(ATB); lenograstim 263 µg/d nebo filgrastim300µg/d d.4-10	karcinom prsu T1-3, PS 0-1	1059	adjuvantní TAC:TAC: docetaxel 75 mg/m² doxorubicin 50 mg/m² cyklofosfamid 500 mg/m²	>20%	toxicita a HRQOL	7,5 vs. 27,2%		p<0,0001	
Kuderer	17 RKS, metaanalýza	G-CSF (filgrastim, lenograstim, pegfilgrastim) vs. placebo; podání G-CSF 1-3 dny po CT	ST, NHL, HL	3493		10-46%	incidence FN	22,4%vs.39,5%		p<0,001; RR=0,54	
Lyman	8RKS, metaanalýza	filgrastim nebo lenograstim vs.placebo n. bez G-CSF	ST, NHL	1144	CAE, VAPEC-B, VNCOP-B,FEC, MAID, ACVB n. NCVB, BEP/EP n. BOP/VIP-B	0-63%	incidence FN, infekcí,mortalita z důvodu infekce, bolest kostí	32 vs. 51%; OR=0,38; RR=0,63		p=0,001	
Hackshaw	6RKS a 1KS (nerandomizovaná), metaanalýza	G-CSF vs. bez G-CSF; G-CSF 5 µg/kg/d nebo 230 µg/m² nebo GM-CSF2 5,6 µg/kg/d	NHL pokročilé stádium	779	VAPEC-B, COP-BLAM, ESAP, m-BECOD, MVPP-Bleo, P-VEBEC, CEOP/IMVP-dexa, LNH-84, VNCOP-B	30-44%	účinnost G-CSF aGM-CSF v PP				
Sung	148 RKS	G-CSF(57,6%) n.GM-CSF vs. bez G-CSF n. placebo	ST, lymfomy, leukemie, transplantace kmen.b.	16839		25-44%	mortalita	25,3 vs. 44,2%; RR=0,71		p<0,001	

Vybrané klinické studie – *pokračování*

autor	design	schéma	pacientská populace	n	režim	riziko FN	primární cíl	incidence FN G-CSF vs. placebo		p-value/RR	
								všechny cykly	1. cyklus	všechny cykly	1. cyklus
Balducci	multicentrická, prospektivn randomizovaná otevřená placebem kontrolovaná studie	pegF vs. placebo; PPP vs. SP	pac. >65 let s karcinomem plic (46%), prsu (22%), vaječníků (14%), NHL (18%), PS 0-2	852	carbo+paklitaxel n. etoposid n. docetaxel; a cyklofosfamid+doxorubicin; docetaxe;CHOP-R	21-47%	incidence FN	ST 4 vs.10%; NHL 15 vs. 37%	ST 3 vs. 7%; NHL 7 vs. 25%	ST p=0,001; NHL p= 0,004	
Shayne	prospektivní studie	G-CSF 96%	pacienti s ≥ 70 let; s karcinomem plic, vaječníků, s lymfomy, s kolorektálním a uroteliálním karcinomem a lymfomy	976		17-48%	závažná neutropenie a FN (4 cykly)	2,2% vs. 7,1%	1,5% vs. 3,7%	p=0,02	p=0,14
Papaldo	prospektivní studie	filgrastim 300 µg/d n. 480 µg/d d. 8-14 n. d. 8,10, 12 a 14	karcinom prsu stádium I,II	506	epirubicin 120 mg/m² + cyclofofamid 600 mg/m² d.1 ± filgrastim; à 21 dní; 4 cykly	7%	bezpečnost a účinnost filgrastimu 2x/cyklus vs. prolongované podání filgrastimu	1 vs. 7%		p=0,004	

Vysvětlivky: pegF – pegfilgrastim, CT – chemoterapie, NHL – non Hodgkinský lymfom, ST – solidní nádory, PPP – primární profylaxe pegfilgrastimem, CDE – cyklofosfamid, doxorubicin, etoposid, RKS - randomizovaná kontrolovaná studie

Literatura:

1. *Crawford J, Ozer H, Stoller R, Johnson D, Lyman G, Tabbara I,Kris M, Grous J, Picozzi V, Rausch G et al (1991) Reduction by granulocyte colony-stimulating factor of fever and neutropeniainduced by chemotherapy in patients with small-cell lung cancer,N Engl J Med 325:164–170.*
2. *Trillet-Lenoir V, Green J, Manegold C, Von Pawel J, GatzemeierU, Lebeau B, Depierre A, Johnson P, Decoster G, Tomita D et al(1993) Recombinant granulocyte colony stimulating factor reduces the infectious complications of cytotoxic chemotherapy. Eur J Cancer 29A:319–324.*
3. *Vogel CL, Wojtukiewicz MZ, Carroll RR, et al. First and subsequent cycle use of pegfilgrastim prevents febrile neutropenia in patients with breast cancer: a multicenter, double-blind, placebo-controlled phase III study. J Clin Oncol 2005;23:1178–83.*
4. *Timmer-Bonte JN, de Boo TM, Smit HJ, et al. Prevention of chemotherapy-induced febrile neutropenia by prophylactic antibiotics plus or minus granulocyte colony-stimulating factor in small-cell lung cancer: a Dutch randomised phase III study. J Clin Oncol 2005;23:7974–84.patients with high-risk stage II or stage III/IV breast cancer. J Clin Oncol 2002;20:727–31.*
5. *Gatzemeier U, Kleisbauer JP, Drings P, et al. Lenograstim as support for ACE chemotherapy of small-cell lung cancer: a phase III, multicenter, randomised study. Am J Clin Oncol 2000;23:393–400.*
6. *Gisselbrecht C, Haioun C, Lepage E, et al. Placebo-controlled phase III study of lenograstim (glycosylated recombinant human granulocyte colony-stimulating factor) in aggressive non-Hodgkin's lymphoma: factors influencing chemotherapy administration. Groupe d'Etude des Lymphomes de l'Adulte. Leuk Lymphoma 1997;25:289– 300.*
7. *Fossá S, Kaye SB, Mead GM, et al. Filgrastim during combination chemotherapy of patients with poor-prognosis metastatic germ cell malignancy. European Organization for Research and Treatment of Cancer, Genito-Urinary Group, and the Medical Research Council Testicular CancerWorking Party, Cambridge, United Kingdom. J Clin Oncol 1998;16:716–24.*
8. *Martin M, Lluch A, Segui MA, Ruiz A, Ramos M, Adrover E, Rodríguez-Lescure A, Grosse R, Calvo L, Fernandez-Chacón C, Roset M, Antón A, Isla D, del Prado PM, Iglesias L, Zaluski J, Arcusa A, López-Vega JM, Muñoz M, Mel JR (2006) Toxicity and health-related quality of life in breast cancer patients receiving adjuvant docetaxel, doxorubicin, cyclophosphamide (TAC) or 5-fluorouracil, doxorubicin and cyclophosphamide (FAC): impact of adding primary prophylactic granulocytecolony stimulating factor to the TAC regimen. Ann Oncol 17:1205–1212¨.*
9. *Kuderer NM, Dale DC, Crawford J, Lyman GH (2007) Impact of primary prophylaxis with granulocyte colony-stimulating factor on febrile neutropenia and mortality in adult cancer patients receiving chemotherapy: a systematic review. J Clin Oncol 25:3158–3167.*
10. *Lyman GH, Kuderer NM, Djulbegovic B. Prophylactic granulocyte colony-stimulating factor in patients receiving dose-intensive cancer chemotherapy: a meta-analysis. AmJMed 2002, 112, 406– 411.*
11. *Hackshaw A, Sweetenham J, Knight A. Are prophylactic haematopoietic growth factors of value in the management of patients with aggressive non-Hodgkin's lymphoma?. Br J Cancer 2004;90:1302–5.*
12. *Sung L, Nathan PC, Alibhai SM, Tomlinson GA, Beyene J (2007) Meta-analysis: effect of prophylactic hematopoietic colony-stimulating factors on mortality and outcomes of infection. Ann Intern Med 147:400–411*
13. *Balducci L, Al-Halawani H, Charu V, Tam J, Shahin S, Dreiling L, Erchler WB (2007) Elderly cancer patients receiving chemotherapy benefit from first-cycle pegfilgrastim. Oncologist 12:1416–1424.*
14. *Shayne M, Culakova E, Poniewierski MS, et al. Dose intensity and hematologic toxicity in older cancer patients receiving systemic chemotherapy. Cancer 2007;110:1611–20.*
15. *Papaldo P, Lopez M, Marolla P, et al. Impact of five prophylactic filgrastim schedules on hematologic toxicity in early breast cancer patients treated with epirubicin and cyclophosphamide. J Clin Oncol 2005;23:6908–18.*

32. FARMAKOTERAPIE NÁDOROVÉ BOLESTI

Úvod

Bolest představuje jeden z nejzávažnějších projevů nádorového onemocnění. Léčba bolesti je nedílnou součástí onkologické péče. Úleva od bolesti obvykle neznamená úplnou bezbolestnost, ale zmírnění bolesti na dobře snesitelnou míru. Cílem je, aby bolest pacienta neomezovala v jeho aktivitách a negativně neovlivňovala jeho prožívání.

Hodnocení bolesti

Má-li být léčba bolesti racionální, je nutné bolestivý stav správně zhodnotit. Základní hodnotící kriteria jsou:

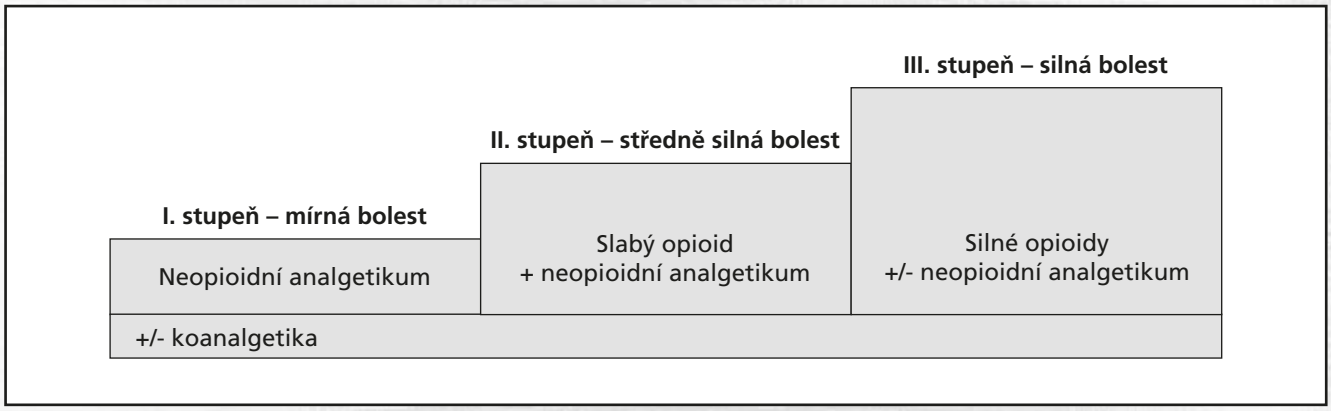
- příčina bolesti (je bolest vyvolána nádorem, protinádorovou léčbou, nemá souvislost s nádorem?),
- typ bolesti: somatická, viscerální, neuropatická, smíšená,
- časový průběh bolesti: trvalá stabilní, trvalá s kolísavou intenzitou, intermitentní,
- intenzita bolesti,
- vliv úzkosti, deprese nebo deliria na vnímání a způsob vyjádření bolesti.

Základním pilířem léčby nádorové bolesti je farmakoterapie

Obecná pravidla farmakologické léčby

1. Při léčbě se řídíme především pacientovým údajem o intenzitě a charakteru bolesti.
2. Analgetika volíme podle intenzity bolesti. Schematicky tento přístup znázorňuje třístupňový analgetický „žebříček" WHO (viz Schéma č.1).
3. V léčbě neuropatické a smíšené bolesti zahajujeme léčbu podáváním koanalgetik pro léčbu neuropatické bolesti (antikonvulziva, antidepresiva) a v případě nedostatečného efektu přidáváme analgetika (obvykle 2. nebo 3. stupně).
4. Při trvalé bolesti podáváme analgetika v pravidelných časových intervalech. Délka intervalu závisí na farmakokinetických vlastnostech jednotlivých léků a lékových forem.
5. K zajištění dostatečné kontroly bolesti při její kolísavé intenzitě je někdy třeba kombinovat lékové formy opioidů s dlouhým účinkem s lékovými formami s rychlým uvolňováním.
6. Dávku analgetika stanovujeme vždy individuálně podle analgetického účinku a nežádoucích účinků.
7. Pravidelně hodnotíme výskyt nežádoucích účinků. Výskyt nežádoucích účinků není důvodem k přerušení podávání analgetik, ale k léčbě a řešení těchto nežádoucích účinků.

Schéma 1: Analgetický žebříček WHO



Analgetika I. stupně žebříčku WHO

- jsou indikována v monoterapii k léčbě mírné a středně silné nocicepční somatické a viscerální bolesti, pro léčbu silné bolesti je třeba vždy kombinace s opioidy,
- pokud po nasazení těchto léků v maximální dávce není během 1–2 dní dosaženo zmírnění bolesti na snesitelnou míru, je indikován přechod na analgetika II. nebo III. stupně žebříčku WHO,
- zvyšování dávek neopioidních analgetik nad uvedenou maximální denní dávku obvykle nevede k posílení analgetického účinku, ale ke zvýšení rizika závažných nežádoucích účinků,
- kombinace paracetamolu a metamizolu s nesteroidními antiflogistiky (NSA) je racionální a zvyšuje analgetický účinek,
- kombinace více nesteroidních antiflogistik není racionální a zvyšuje riziko nežádoucích účinků.

Tab. 1: Přehled nejčastěji užívaných neopioidních analgetik

Látka	Aplikace	Nástup účinku	Obvyklá dávka (mg)	Max. denní dávka (mg)	Poznámka
Analgetika – antipyretika					
Paracetamol	p.o., p.r., i.v.	30 min	4× 500-1000	4× 1000	Při dlouhodobém užívání je nejvyšší bezpečná denní dávka paracetamolu 3000 mg/24 h. Zvýšené opatrnosti je třeba u pacientů s jaterní dysfunkcí.
Metamizol	p.o., i.v.	30 min	4× 500	6× 1000	Není vhodný k dlouhodobé léčbě – riziko závažné agranulocytózy.
COX 2 neselektivní NSA					
Ibuprofen	p.o.	15-20 min	4× 400	4× 600	Při dlouhodobém užívání NSA je vhodné současně podávat inhibitory protonové pumpy k redukci rizika žaludečního vředu (např. omeprazol 2× 20mg).
Diclofenac	p.o., p.r., i.m., i.v.	30 min	3× 50	3× 50	
Naproxen	p.o.	2 h	2× 250	2× 500	
Indometacin	p.o., p.r.	60 min	2× 50	2× 100	
COX 2 preferenční NSA					
Nimesulid	p.o.	30-60 min	2×100	2× 100	Není vhodný k dlouhodobé léčbě. Při dlouhodobém užívání je popisováno riziko závažné hepatotoxicity.

Analgetika II. stupně žebříčku WHO („slabé" opioidy)

- jsou indikována k léčbě středně silné a silné bolesti, výhodné je podání v kombinaci s neopioidními analgetiky a koanalgetiky,
- pokud po nasazení těchto léků v maximální dávce (v kombinaci s neopioidními analgetiky) není do několika dnů dosaženo zmírnění bolesti na snesitelnou míru, je třeba zvážit přechod na analgetika III. stupně dle WHO (silné opioidy),
- v případě silné bolesti působené nádorem (např. kostní metastázy, prorůstání nádoru do měkkých tkání a nervových pletení) je obvykle indikováno podání silných opioidů (analgetika III. stupně dle WHO) bez předchozí léčby slabými opioidy.

Tab. 2: Přehled slabých opioidů

Látka	Aplikace	Nástup účinku	Obvyklá dávka (mg)	Max. denní dávka (mg)
Dihydrokodein	p.o.	2–3 h	2× 60	240 mg
Tramadol	p.o., p.r., i.v., i.m., s.c.	20–30 min	4× 50	400 mg

Analgetika III. stupně analgetického žebříčku WHO („silné" opioidy)

- silné opioidy jsou základní lékovou skupinou pro léčbu silné nádorové bolesti,
- silné opioidy jsou indikovány vždy, když se bolest nepodaří v přijatelně krátké době zmírnit slabšími analgetiky (tj. slabými opioidy a neopioidními analgetiky), a to bez ohledu na prognózu základního onemocnění,
- dávku postupně zvyšujeme („titrujeme") podle analgetického účinku a míry nežádoucích účinků, rychlost zvyšování dávky závisí na intenzitě bolesti a farmakologických vlastnostech léku. Obvyklé počáteční dávky u pacientů, kteří dosud nebyli léčení silnými opioidy, uvádí tabulka č. 3. Pokud při dané dávce není bolest dostatečně tlumena, zvýšíme dávku o 30–50 %,
- k počátečnímu nalezení účinné dávky jsou výhodnější lékové formy s rychlým uvolňováním, při použití lékových forem s pomalým uvolňováním je třeba k posouzení účinnosti dané dávky a rozhodnutí o případném zvýšení vyčkat dosažení vyrovnané plazmatické hladiny (u retardovaného morfinu, hydromorfonu a oxycodonu 3 dny, u transdermálního fentanylu a buprenorfinu 5–7 dní),
- je výhodné kombinovat silné opioidy s neopioidními analgetiky a koanalgetiky,
- není vhodné kombinovat v dlouhodobé pravidelné medikaci silné a slabé opioidy. Slabé opioidy (především tramadol) mohou být použity v léčbě průlomové bolesti u pacientů léčených silnými opioidy,
- někdy je výhodné kombinovat lékové formy s pomalým uvolňováním (podávané pravidelně) a lékové formy s rychlým uvolňováním (podávané „dle potřeby" v případě průlomových bolestí),
- je třeba pravidelně hodnotit a léčit nežádoucí účinky silných opioidů (zácpa, nevolnost, sedace),
- mezi pacienty existuje velká variabilita účinku (a nežádoucích účinků) jednotlivých opioidů. Při nevýhodném poměru analgezie a nežádoucích účinků, nebo vzniku tolerance na určitý opioid, je výhodné zkusit jiný opioid (tzv. „rotace opioidů"),
- při stanovení dávky nového opioidu vycházíme z tzv. ekvianalgetické dávky (dávky se stejným analgetickým účinkem) – viz tabulka č. 4. Přepočet má orientační hodnotu a je nutno brát v úvahu individuální charakteristiky pacienta (např. věk, přidružená onemocnění, orgánové dysfunkce atd.). Podle toho je vhodné vypočtenou dávku ještě přizpůsobit. Vypočítanou dávku obvykle na začátku redukujeme o 30–50 %.

Tab. 3: Přehled silných opioidů

Látka	Aplikace	Nástup účinku	Trvání účinku	Obvyklá počáteční dávka (mg)	Max. denní dávka (mg)	Poznámka
Morfin s rychlým uvolňováním	p.o., p.r., s.c., i.m., i.v.	20–30 min	4–6 h	10 mg à 4 h	Není stanovena	Ekvianalgetické poměrné dávky: p.o.: p.r. = 1 : 1 p.o.: s.c. = 2–3 : 1 p.o.: i.v. = 3 : 1
Morfin s řízeným uvolňováním	p.o., p.r.	3–5 h	12 h	30 mg à 12 h	Není stanovena	
Fentanyl TTS	náplast	8–12 h	72 h	25 µg/h	Není stanovena	
Fentanyl citrát k transmukózní aplikaci	Tablety k bukální a sublingvální aplikaci, spray k nasální aplikaci bukální film	5–15min	3–4h	Individuální: 50–800 µg (viz poznámka)	viz poznámka	Nejvyšší jednotlivá dávka pro léčbu epizody průlomové bolesti: nasální sprej 400 µg, tablety k bukální a sublingvální aplikaci a bukální film 800 µg
Oxycodon s řízeným uvolňováním	p.o.	1–3 h	8–12 h	10 mg à 12 h	Není stanovena	U pacientů s výraznou zácpou vyvolanou opioidy je možné podat kombinovaný přípravek oxycodon + naloxon (TARGIN).
Buprenorfin TDS	náplast	10–12 h	72–84 h	35 µg/h	140 µg/h	U většiny pacientů lze náplast měnit po 84 hodinách, tedy pravidelně 2× týdně
Hydromorfon s řízeným uvolňováním	p.o.	3–5 h	12 h	4–6 mg à 12 h	Není stanovena	
Tapentadol s řízeným uvolňováním	p.o.	3–6 h	12 h	50 mg à 12 h	400 mg/d	
Silné opiody, které nejsou vhodné k léčbě chronické nádorové bolesti, nebo s jejich užitím v této indikaci nejsou dostatečné zkušenosti						
Pethidin Piritramid Sufentanil Remifentanil						

Tab. 4: Ekvianalgetické dávky opioidů

Tabulka porovnává ekvianalgetické denní dávky opioidů. Celkovou denní dávku je třeba přepočítat na jednotlivou dávku s ohledem na lékovou formu a její poločas účinku. (např. 60 mg morfinu/24 h kontinuálně s.c. odpovídá 24 mg hydromorfonu p.o./24 h, tj. hydromorfon SR 12 mg à 12 h).

Morfin[1] s.c. (i.m., i.v.) d	**10**	**20**	**30**	**40**	**50**	**60**	**80**	**100**	**200**
Morfin p.o. mg	20–30	40–60	90	120	150	180	240	300	600
Fentanyl TTS µg/hod	12	25		50		75	100	125	250
Oxykodon mg p.o.	20	40	60	80	100	120	160	200	400
Buprenorfin TDS µg/h	17,5	35	52,5	70	87,5	105	140		
Hydromorfon mg p.o.	4	8	12	16	20	24	32	40	80
Tapentadol p.o.	100	150–200	300	400					
Petidin mg i.m.	100 (75)								
Piritramid mg i.m.	15	30	45						

1) u morfinu při převodu z parenterálního na perorálního podání vycházíme z poměru 1:3, tj. 10 mg morfinu s.c. odpovídá 20–30 mg morfinu p.o. s rychlým uvolňováním

Léčba průlomové bolesti

Jako průlomovou bolest označujeme krátkodobé epizody silné bolesti u pacientů, kteří se léčí pro chronickou bolest a ta je většinu dne dobře zmírněna zavedenou analgetickou medikací. Průlomová bolest se vyskytuje u 40–60 % pacientů s chronickou nádorovou bolestí. Základním požadavkem na vhodný lék k léčbě průlomové bolesti (tzv. „záchranný lék") je rychlý nástup a krátké trvání účinku, dostatečný analgetický účinek a příznivý profil nežádoucích účinků.

Podle charakteru a trvání bolesti volíme jednu z následujících strategií:

1. Zvýšení dávky základní analgetické medikace.
2. Podání záchranné dávky neopioidního analgetika (např. paracetamol 1 g, diclofenac 50 mg, ibuprofen 400 mg, metamizol 500–1000 mg). Nevýhodou je poměrně pomalý nástup účinku (u perorálních forem za 20–40 minut) a při opakovaném podání riziko překročení denních bezpečných dávek.
3. Podání záchranné dávky opioidů. Velikost jednotlivé záchranné dávky je individuální, obvykle ale v rozmezí 5–15 % celkové denní dávky. Při parenterálním podání (i.v., s.c.) nastupuje analgetický účinek za 3–10 minut. Při perorálním podání opioidů (např. tramadol kapky, morfin tbl) s rychlým uvolňováním nastupuje účinek po 20–40 minutách, dosahuje maxima až za 60 minut a trvá 4–6 hodin. U velmi krátkých epizod průlomové bolesti v délce několika minut až půl hodiny nejsou perorální lékové formy účinné. U pacientů dlouhodobě léčených silnými opioidy je v této situaci indikované podání preparátů transmukózního fentanylu – TMF: sprej k intranazální aplikaci (Instanyl) a tablety k sublingvální aplikaci (Lunaldin) nebo bukální aplikaci (Effentora) nebo bukální film Breakyl. Volba preparátu záleží na rozhodnutí lékaře, celkovém klinickém kontextu a individuálních preferencích pacienta. Účinná dávka TMF se musí individuálně titrovat neboť není v korelaci s celkovou denní dávkou opioidů.

Pomocná analgetika (koanalgetika)

Jako pomocná analgetika označujeme lékové skupiny, které se podávají současně s analgetiky v léčbě určitých specifických bolestivých stavů. Podle toho bývají dělena na koanalgetika k léčbě:

- kostní bolesti,
- neuropatické bolesti,
- viscerální bolesti (při maligní střevní obstrukci),
- centrální neuropatické bolesti a bolesti při intrakraniální hypertenzi.

Kostní nádorová bolest

Jedná se obvykle o převážně nocicepční somatickou bolest. Někdy je přítomná neuropatická složka. Při léčbě užíváme kombinaci opioidních a neopioidních analgetik. Při vyjádřené neuropatické složce přidáváme antikonvulziva nebo antidepresiva (viz tab. č. 5). Analgetický efekt bisfosfonátů a denosumabu (viz tabulka č. 5) byl prokázán u kostního postižení při nádoru prsu, prostaty, plic, ledvin a mnohočetného myelomu. U pacientů s bolestmi při rozsáhlém metastatickém postižení skeletu bývají analgeticky účinné kortikoidy (např. prednisolon 20–40 mg, dexametazon 4–8 mg).

Viscerální bolest

Při léčbě viscerální bolesti používáme kromě analgetik také spasmolytika (viz tab. č. 5). V případě bolesti z distenze pouzdra jater nebo sleziny bývají účinné kortikoidy.

Neuropatická bolest

Maligní neuropatická bolest bývá dělena na bolest vyvolanou útlakem nervových struktur a poškozením nervových struktur. Přechod mezi oběma typy je plynulý. U bolestí vyvolaných kompresí nervových struktur (např. akutní fáze maligní míšní komprese, útlak nervových pletení tumorozní expanzí v pánvi) obvykle zahajujeme léčbu kombinací analgetik a kortikoidů. Při nedostatečném efektu přidáváme koanalgetika ze skupiny antikonvulziv a antidepresiv. U bolesti vyvolané poškozením nervových struktur (např. infiltrace brachiálního plexu Pancoastovým tumorem, interkostobrachiální neuralgie po mastektomii) zahajujeme léčbu antikonvulzivy a/nebo antidepresivy a v případě nedostatečného účinku přidáváme analgetika (nejčastěji opioidní). Existuje poměrně málo klinických dat o účinnosti koanalgetik v léčbě bolestivé neuropatie vyvolané chemoterapií (tzv.CIPN). Léčebné strategie vycházejí z postupů ověřených u nenádorové neuropatické bolesti (např. diabetické neuropatie). Nejvíce dat o účinnosti v léčbě CIPN existuje pro dualní antidepresivum duloxetin, méně pro gabapentin a tricyklická antidepresiva.

Bolest při nitrolební hypertenzi

Farmakologická léčba spočívá v antiedematozní terapii (manitol, kortikoidy) a aplikaci analgetik.

Tab. 5: Nejčastěji používaná koanalgetika

Typ bolesti	Koanalgetika	Obvyklá denní dávka v mg
Neuropatická bolest	Gabapentin	900–1800
	Pregabalin	150–600
	Carbamazepin	600–1600
	Duloxetin	30–60
	Amitriptylin	25–75
	Clomipramin	25–75
Centrální bolesti, intrakraniální hypertenze, viscerální bolesti	Dexametazon	8–36
Bolesti kostních metastáz	Clodronát	1600 mg p.o.
	Pamidronát	60–90 mg/ 3–4týdny
	Zoledronát	4 mg/3–4 týdny i.v.
	Ibandronát	6 mg/3–4 týdny i.v.
	Denusumab	120mg/4 týdny sc.
Viscerální bolesti	Butylscopolamin	60–120

Management nežádoucích účinků opioidních analgetik

Nejčastějšími nežádoucími účinky spojenými s dlouhodobou léčbou opioidy jsou nevolnost a zvracení, celkový útlum a zácpa.

Nevolnost a zvracení. Častý NÚ v prvních 3–7 dnech po nasazení. Na začátku léčby je proto vhodné podávat profylakticky běžná antiemetika (např. metoklopramid 10 mg p.o. 3–4× denně, Haloperidol 0,5–1 mg (5–10 kapek) 3–4× denně. Po prvním týdnu nevolnost obvykle ustupuje. V případě přetrvávání nevolnosti je vhodná rotace opioidů.

Celkový útlum (sedace). Častý NÚ v prvních 3–7 dnech po nasazení a především při podávání vyšších dávek. Po prvním týdnu užívání sedace obvykle ustupuje. Riziko dlouhodobé sedace významně narůstá při současném podávání benzodiazepinů, antidepresiv a některých antipsychotik. Neexistuje specifická farmakologická intervence. Existují data z klinických studií fáze II. a III. o účinnosti psychostimulaci amethylfenidátu (RITALIN) v dávce 20–30 mg/den v léčbě opiody navozené sedace. V případě přetrvávání sedace je vhodná rotace opioidů.

Zácpa. U onkologických pacientů se často setkáváme s více faktory, které mohou vést k rozvoji zácpy (omezená pohyblivost, dieta s nízkým obsahem vlákniny a zbytků, dehydratace, anticholinergní působící medikace). Opioidy mohou závažnost zácpy dále zhoršit. V léčbě využíváme perorální stimulační a osmotická laxativa nebo rektální osmotická a stimulační laxativa. Transdermální opioidy působí zácpu méně než perorální. V případě přetrvávání zácpy je indikované podání kombinovaného preparátu oxycodon+naloxon (TARGIN). Při selhání této léčby lze zvážit podání methylnaltrexonu – periferního antagonisty opioidních receptorů podávaného formou s.c. injekce (RELISTOR).

Předpoklady úspěšné léčby onkologické bolesti

- správné zhodnocení bolestivého stavu (podle intenzity, charakteru, časového průběhu),
- využití farmakologických a nefarmakologických postupů v léčbě,
- pravidelné sledování analgetického účinku, nežádoucích účinků a řešení těchto nežádoucích účinků,
- zasazení léčby bolesti do komplexního plánu onkologické léčby s optimálním využitím postupů protinádorové léčby,

- podpůrná komunikace a psychologická podpora, která zohledňuje v jaké fázi nemoci se pacient nachází a jak se na svou situaci adaptoval,
- včasné odeslání nemocného na specializované pracoviště léčby bolesti v případě nedostatečné odpovědi na analgetickou léčbu.

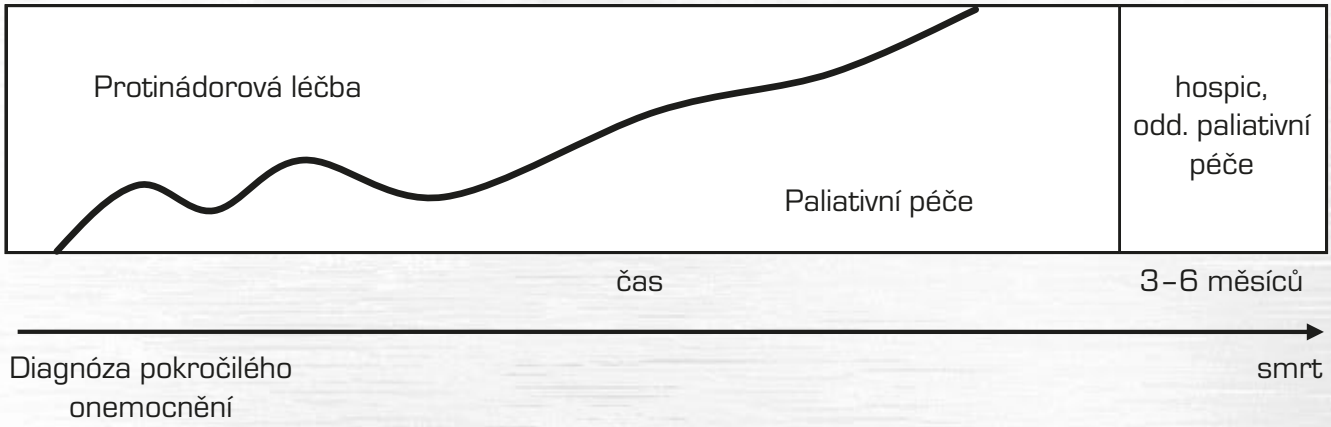
Literatura:
1. Metodické pokyny pro farmakoterapii chronické nádorové bolesti. Kolektiv autorů. Bolest 12, 2009, Suplementum 2, s.21-27
2. National Comprehensive Cancer Network (NCCN): Practice guidelines in oncology. Adult cancer pain, version 1.2016 www.nccn.org.

33. PALIATIVNÍ PÉČE

Definice paliativní péče

Paliativní péče je komplexní, aktivní a na kvalitu života orientovaná péče poskytovaná pacientovi, který trpí onemocněním v pokročilém nebo konečném stadiu. Cílem paliativní péče je zmírnit bolest a další tělesná a duševní strádání, zachovat pacientovu důstojnost a poskytnout podporu jeho blízkým.
Paliativní péče by měla poskytována současně se všemi modalitami onkologické léčby zaměřenými na ovlivnění nádorové nemoci a na prodloužení přežití. V situaci, když byly možnosti protinádorové a život prodlužující léčby vyčerpány nebo si je pacient nepřeje, se paliativní péče stává hlavním léčebným přístupem. Vzájemný vztah paliativní péče a protinádorové léčby vyjadřuje schéma č.1.

Schéma č. 1: Vzájemný vztah protinádorové léčby a paliativní a hospicové péče



Paliativní péče je součástí komplexní onkologické péče

- Včasné zapojení paliativní péče do komplexní onkologické péče má významný vliv na kvalitu ale i délku života.
- U všech onkologických pacientů je třeba aktivně zjišťovat potřebu paliativní péče (viz Identifikace pacientů s potřebou paliativní péče).
- Za zajištění náležité paliativní péče je zodpovědný ošetřující lékař-onkolog. Péče je poskytována ve spolupráci se specialisty na paliativní medicínu a ostatní obory (např. klinická výživa, algeziologie, psychologie, sociální poradenství, pastorační péče atd.).
- Ošetřující lékař onkolog by se měl podílet na zajištění paliativní péče i v situaci, kdy byly možnosti protinádorové léčby vyčerpány nebo je pacient odmítl.
- Paliativní péče je nedílnou součástí komplexní onkologické péče. Onkologická centra (OC) by měla usilovat o reálnou dostupnost všech složek paliativní péče v rámci OC a rozvíjet spolupráci s ostatními poskytovateli specializované paliativní péče na místní a regionální úrovni (např. lůžkové a domácí hospice).

Identifikace pacientů s potřebou paliativní péče

Potřebu paliativní péče je třeba předpokládat u následujících skupin pacientů:

1. Pacienti s obtížně zvládnutelnými tělesnými symptomy.
2. Pacienti se závažným psychickým distresem.
3. Pacienti s výraznými interními a psychiatrickými komorbiditami.
4. Pacient, který odmítá protinádorovou léčbu a žádá výhradně symptomatickou paliativní péči.
5. Pacienti s předpokládanou délkou přežití ≤ 6 měsíců.

Indikátory limitované prognózy

- metastatické onemocnění nádorů rezistentních na systémovou léčbu,
- špatný celkový stav: ECOG≥3 nebo KI≤50%,
- mozkové a meningeální metastázy,
- recidivující hyperkalcémie,

- syndrom horní duté žíly,
- recidivující delirantní stavy,
- syndrom maligní střevní obstrukce,
- syndrom míšní komprese,
- progredující kachexie,
- recidivující maligní výpotky (ascites, fluidothorax).

Cíle onkologické péče u pacientů s limitovanou prognózou

- **Stav pacienta s přepokládanou prognózou kratší než 6 měsíců je třeba považovat za specifickou klinickou situaci. Významným cílem léčby se stává udržení dobré kvality života.** Ošetřující lékař by měl pacienta přiměřeným způsobem informovat o dalším předpokládaném průběhu onemocnění a společně s ním stanovit cíle další léčby a péče.
- Před zahájením nekurativní (paliativní) systémové protinádorové léčby je pacienta třeba otevřeně informovat (na základě publikovaných studií a dostupné evidence), jaký může mít léčba vliv na délku a kvalitu života ve srovnání s komplexní symptomatickou paliativní péčí.
- V případě předpokládané prognózy délky přežití v řádu týdnů obvykle není pokračování v protinádorové léčbě pro pacienta prospěšné. Výlučným cílem léčby a péče by se mělo stát zmírnění symptomů a zajištění celkového komfortu v závěru života.
- U pacientů s předpokládanou prognózou přežití v řádu týdnů až několik měsíců je třeba zvažovat a pacientům aktivně doporučovat specializovanou paliativní péči (domácí nebo lůžkový hospic, oddělení paliativní péče).
- Ošetřující lékař by měl pravidelně hodnotit způsob pacientovy adaptace na závažné onemocnění a otevřenou komunikací by měl podporovat adaptivní strategie zvládání nemoci. Současně by měl u pacienta pravidelně hodnotit přítomnost psychických symptomů:
  – úzkosti, deprese, poruch spánku a deliria a aktivně je léčí s využitím nefarmakologických a farmakologických postupů (viz Úzkost, Deprese, Delirium).
- U pacienta by mělo být provedeno komplexní zhodnocení sociální situace a sociálních potřeb a plán paliativní péče by měl tyto potřeby efektivně řešit.
- U každého pacienta by mělo být provedeno zhodnocení jeho spirituálních potřeb a role spirituální dimenze při zvládání závažného onemocnění. Plán paliativní péče musí tyto potřeby zohledňovat a s potenciálem spirituální dimenze pracovat.

Management nejčastějších symptomů pokročilého onemocnění

Nejčastějšími symptomy pokročilého onkologického onemocnění jsou bolest, dušnost, anorexie/kachexie, nevolnost, zvracení, celková slabost a únava, úzkost, delirium a deprese.

1. Bolest

Viz kapitola 32. Farmakoterapie nádorové bolesti.

2. Dušnost

Dušnost je subjektivní pocit nedostatku vzduchu. Intenzita nemusí korelovat s objektivními parametry ventilace ani pO2, pCO2. Vyskytuje se u 40–70 % pacientů s pokročilým nádorovým onemocněním.

Nejčastější příčiny

- Akutní: plicní embolie, infekce, levostranná kardiální dekompenzace, pneumothorax, úzkost.
- Chronické: obstrukce dýchacích cest nádorem, pleurální výpotek, redukce funkčního parenchymu plic (mnohočetné metastázy), anémie, slabost a únava dýchacích svalů při pokročilé kachexii, plicní lymfostáza.

Terapie – obecné principy

- Hledat příčinu a kauzálně řešit (chemoterapie nebo/a radioterapie u senzitivních nádorů, zavedení bronchiálního stentu, ošetření laserem, léčba infekce, úprava medikace, pleurální punkce, terapie LMWH).
- Pokud kauzální léčba není možná nebo není indikovaná vzhledem k celkovému stavu a předpokládané době přežití pacienta, volíme symptomatický postup (ovlivnění vnímání dušnosti farmakologicky a nefarmakologicky).
- Důležitý je komplexní přístup včetně rehabilitace a psychosociální podpory.

- V případě námahové dušnosti je důležitou součástí edukace pacienta, jak využít životní potenciál i s výrazným tělesným omezením (prioritizace aktivit, přiměřená zátěž, zajištění vhodných pomůcek: např. koncentátor kyslíku, invalidní vozík atd.).

Nefarmakologická léčba

- V případě klidové dušnosti pacienta uložit do polosedu.
- Proud chladného vzduchu na obličej (otevřít okno).
- Ke snížení úzkosti a strachu obvykle přispívá trvalá přítomnost druhé osoby (pacientových blízkých nebo zdravotnického personálu) u lůžka.
- Změřit saturaci O2, v případě hyposaturace pod 90%, lze aplikovat 02 nosními brýlemi nebo maskou.

Farmakologická léčba

1. Opioidy

- Čisté agonisty μ receptorů (morfin, fentanyl, hydromorfon) mají při mírnění dušnosti podobný účinek. Nejvíce zkušeností je s morfinem.
- Morfin snižuje nadměrné respirační úsilí a podstatně snižuje ventilační reakce na hypoxii a hyperkapnii a také úzkost.
- Morfin nezpůsobuje retenci CO2 nebo klinicky významnou depresi dechového centra, pokud je správně dávkován.

Dávkování:

- Morfin 5 mg s.c. nebo 5–10 mg p.o. u pacientů, kteří dosud opioidy neužívají.
- U pacientů na chronické terapii opiáty navýšit denní dávku o 30–50 %.

2. Benzodiazepiny

- Podáme k zmírnění úzkosti spojená s dušností (preparáty a dávkování viz Úzkost).
- U pacientů v terminální fázi s refrakterní dušností a úzkostí: midazolam 20–100 mg/24 h s.c. nebo i.v. v kontinuální infuzi (dávku titrujeme do dosažení dechového komfortu).

3. Kortikosteroidy

Podáváme tam, kde předpokládáme bronchokonstrikci, edém, karcinomatosní lymfangoitidu

- Dexamethason (např. Dexona) 8–24 mg s.c., i.v nebo p.o.
- Methylprednisolon (např. Solumedrol) 40–125 mg i.v., (Medrol) 16–48 mg p.o.
- Prednisolon (Prednison) 20–60 mg p.o.

Pokud není zřetelný klinický efekt do 7 dní od zahájení, léčbu kortikoidy ukončíme.

4. Bronchodilatancia

Předpokládáme generalizovanou obstrukci dýchacích cest (CHOPN, astma bronchiale)

Beta 2 – sympatomimetika

- Salbutamol (např.Ventolin) 250–500 μg inhalačně nebo s.c. – možné opakovat
- Fenoterol (např.Berotec) 200–400 μg inhalačně 2–4× denně

Anticholinergika

- Ipratropiumbromid (např. Atrovent) 20–40 μg inhalačně 2–4× denně

5. Theophylliny

- Aminophyllin (např. Syntophylin) 240 mg i.v. 1–4× denně (Euphyllin) 200–400 mg p.o. 2× denně

6. Mukolytika

Přítomné obtížné vykašlávání

- Acetylcysteinum (např. ACC, Mucobene) 200 mg p.o. 3× denně
- Ambroxol (např. Ambrobene) 30 mg p.o. 3× denně, 15–22 mg inhalačně 2× denně

7. Diuretika

Předpokládáme retenci tekutin, kardiální selhávání

- Furosemidum (např.Furosemid) 20–120 mg i.v., nebo 20–125 mg 1–2× denně p.o. (nejlépe ráno)

Anticholinergika

Chrčivé dýchání v terminální fázi

• Butylskopolamin (Buscopan) 10 mg s.c. 3–6× denně p.o., i.v., s.c.

ANOREXIE A KACHEXIE

Nádorová anorexie a kachexie (CACS) je komplexní syndrom charakterizovaný nechutenstvím a progresivní, nedobrovolnou ztrátou hmotnosti. Vyskytuje se u více než 80 % pacientů s pokročilým nádorovým onemocněním.

• Dochází ke ztrátě tukové i svalové hmoty.
• Často spojen s psychickou i fyzickou únavou a snížením mentální kapacity pacienta, zhoršuje výkonnostní stav (performance status). Může vyústit v apatii a depresi.
• Významně zvyšuje psychologický stres pacienta i rodiny.
• Snižuje možnost podstoupit paliativní onkologickou léčbu, zhoršuje odpověď a toleranci léčby.
• Zvyšuje morbiditu i mortalitu.

Terapie

V rámci týmu ve spolupráci s lékařem nutricionistou a nutričním terapeutem – indikace nutriční podpory viz kapitola 28

Pokus o odstranění potencionálně reverzibilních příčin CACS

• Časný pocit sytosti - metoclopramid 10 mg 3× denně p.o.
• Xerostomie – dostatek tekutin, umělé sliny, pilokarpin 2–3 kapky.
• Dysgeusie – anestetika do dutiny ústní (např. Procain gel).
• Mucositida – antiseptické roztoky (např. Caphosol, Gelclair).
• Soor – antimykotika (ketokonazol, flukonazol).
• Deprese – režimová opatření, antidepresiva, např. mirtazapin 15–30 mg p.o.
• Bolest – viz kapitola 30 Farmakoterapie nádorové bolesti.

Nefarmakologická intervence

• Zrušit neúčelná dietní opatření.
• Jíst po malých porcích 6–8× denně.
• Upravit konzistenci stravy podle typu převažujících obtíží, zlepšit atraktivitu jídla.
• Omezit intenzivní vůně teplé stravy při přípravě a konzumaci.
• Jíst v klidu, pomalu nejlépe ve společnosti blízkých nebo personálu.
• Udržet přiměřenou fyzickou aktivitu během dne.

Farmakoterapie

Kortikosteroidy: rychlý nástup účinku během 2–3 dní, efekt přetrvává 4–6 týdnů

• Dexamethason (Fortecortin) 4–8 mg denně p.o.
• Prednisolon (Prednison) 10–20 mg denně.

Megestrolacetát: 500-800 mg (3-5 tbl nebo 15-20 ml orální soluce) denně v ranních a dopoledních hodinách, vede ke zlepšení apetitu u 70 % nemocných.

Terapie anorexie u pacientů v terminálním stadiu (prognóza dny–několik týdnů)

• Pacient obvykle nemá hlad ani žízeň. Při volbě diety se řídíme zcela pacientovými preferencemi. Neplatí žádná dietní omezení.
• Nutná citlivá komunikace s pacientem a rodinou: nepřítomnost hladu a žízně je přirozeným projevem umírání a sondová enterální ani parenterální výživa nemají významný vliv na délku ani kvalitu života. Umírající pacient není schopen dodané živiny utilizovat.
• Vhodné je podávání tekutin po lžičkách, pokud má pacient pocit žízně.
• Někdy lze zvážit bazální parenterální hydrataci (500-1000 ml fyziologického roztoku) podávaného i.v. nebo s.c. (hypodermoklýza).
• Péče o dutinu ústní čištění a svlažování má významný vliv na pocit celkového komfortu

NEVOLNOST/ZVRACENÍ

Nauzea (nevolnost) je nepříjemný pocit nucení na zvracení často spojený s vegetativními příznaky. Významně snižuje kvalitu života pacienta, pokud je prolongovaná, bývá hůře tolerována než zvracení.
Zvracení je intenzivní akt vypuzení žaludečního obsahu ústy.

Nejčastější příčiny

- Gastrointestinální – střevní obstrukce, zpomalená evakuace žaludku, tenzní ascites.
- Metabolické – hyperkalcémie, renální selhání.
- Nitrolební hypertenze – metastatické postižení mozku.
- Toxicita léků – opioidy, antibiotika, antimykotika, NSAID, digoxin.
- Komplikace léčby – radioterapie, chemoterapie.
- Algický syndrom.
- Psychosomatické faktory – úzkost, strach.

Terapie – obecné principy

Hledat příčinu a kauzálně řešit

Nefarmakologická terapie

- Vyhýbat se intenzivním vůním a pachům.
- Jíst často a menší porce, poloha vsedě, volný oděv netěsnící na krku a břiše.
- Omezit tučná, smažená a kořeněná jídla.

Farmakologická terapie: viz tabulka č. 1.

Tabulka č. 1: Farmakologické léčba nevolnosti a zvracení

Příčina zvracení	Medikace	Obvyklá denní dávka
Léky indukované zvracení	haloperidol (Haloperidol) levopromazin (Tizercin) thiethylperazin (Torecan) chlorpromazi (Plegomazin)	2–0 mg p.o., s.c., i.v. 5–25 mg p.o., s.c. 3× 6,5 mg p.o., p.r. 50–100 mg, i.v., i.m.
Metabolická hyperkalcémie	olanzapin zoledronát (Zometa)	5–20 mg p.o. 4 mg i.v. à 28 dní
Nitrolební hypertenze	dexamethason (Dexona) manitol 20%	4–16 mg i.v.,p.o. 250 ml i.v.
Chemoterapie **Radioterapie**	Viz kapitola 26 Zásady prevence a léčby nevolnosti a zvracení po protinádorové léčbě	
Zpomalená evakuace žaludku	metoclopramid (Cerucal, Degan) itoprid (Kinito)	30–60 mg p.o., 30–60 mg s.c. 150 mg p.o.
Iritace žaludku	omeprazol (Helicid)	20 mg p.o., i.v.
Psychosomatické faktory	alprazolam (Neurol, Xanax) diazepam (Apaurin, Seduxen)	0,5–1 mg à 8 hodin p.o. 5–10 mg à 12 hodin p.o.
Střevní obstrukce	metoclopramid (Cerucal, Degan) butylscopolamin (Buscopan) dotaverin (No-Spa) metamizol (Novalgin)	30–60 mg p.o., s.c. 20mg s.c., i.v., s.c. à 4 hodiny 40 mg s.c., i.v. à 8 hodin 500–1000 mg i.v. à 6 hodin

ZÁCPA

Zácpa je definována jako nepravidelné, obtížné a bolestivé vyprazdňování tuhé stolice. Často spojena s pocitem plnosti, nadýmáním, nechutenstvím, dyskomfortem v dutině břišní a bolestmi hlavy. Je přítomna až u 50 % hospitalizovaných pacientů s pokročilým nádorovým onemocněním.

Terapie
- Nejlepší léčbou je prevence.
- Režimová opatření (dostatek stravy a tekutin, zajistit vhodnou polohu při defekaci, zajistit soukromí).
- Korekce chronické medikace, volba vhodného opiátu (např. přechod na transdermální opioidy nebo užití preparátu s oxycodonem + naloxonem).

Farmakoterapie (projímadla)

Osmotická projímadla: neresorbovatelná, osmoticky aktivní léčiva váží v lumen střeva vodu a stimulují sliznici k sekreci vody a elektrolytů. Nutné podávat s dostatečným množstvím tekutin, jinak neefektivní.
- **Laktuloza** 10–20 ml 2–3× denně, CAVE flatulence nevolnost, křeče v břiše u 20 % pacientů.
- **MgSO4** 1 polévková lžíce (2–4 g) do 100 ml vody denně p.o., CAVE průjem s následným minerálovým rozvratem, neužívat dlouhodobě.
- **Macrogol (Forlax)** – 1 sáček (10 g) do 100 ml vody 1× denně.

Stimulační projímadla: Stimulují myenterickou pleteň ve střevě, aktivují peristaltiku.
- **List senny** (Sennagran) 1–2 kávové lžičky p.o. 1× denně večer.
- **Bisakodyl** (Fenolax) 5–10 mg p.o. 1× denně večer.
- **Pikosulfát sodný** (Guttalax) 5 mg p.o. 1× denně večer.

Změkčovadla stolice
Glycerinový čípek
Bisacodyl – čípek
Docusatum natricum + Sorbitol (Yal)

Léčba rezistentní zácpy
- Kombinace osmotických a stimulačních laxativ a rektálních projímadel. Pokud není efekt, je třeba zvážit podání rektálního nálevu.

Vysoký retenční nálev
Aplikace olivového oleje 10–15 cm do konečníku cestou katétru, ponechat několik hodin.

ÚNAVA/CELKOVÁ SLABOST

Prevalence únavy a slabosti kolísá podle typu a pokročilosti nádorového onemocnění mezi 60–96 %. Na vzniku únavy se obvykle současně podílí vždy více faktorů.

Terapie

Řešení vyvolávajících faktorů musí odpovídat aktuálnímu stavu a prognóze pacienta. Zaměřujeme se na adekvátní léčbu bolesti, emočního distresu, deprese, výživy, anémie, spánkových poruch a komorbidit. Druhým krokem jsou specifické nefarmakologické a farmakologické intervence.

Mezi postupy, které pacient může v prevenci a léčbě sám využívat patří šetření s energií pomocí prioritizace aktivit, střídání aktivity a odpočinku, větší aktivity v době maximální výkonnosti, krátký spánek během dne (pokud nenarušuje noční spánek), rozptýlení pomocí zálib a strukturované denní aktivity.

Farmakoterapie zahrnuje antidepresiva a nízké dávky kortikoidů. Efekt kortikoidů (dexametazon 4–8mg/den) je komplexní a je spojen s zlepšením příjmu potravy a zmírnění kachexie. Při delším užívání kortikoidů (≥ 1 měsíc) nabývají na významu jejich nežádoucí účinky.

NESPAVOST

U pacientů s pokročilým onemocněním je etiologie nespavosti většinou multifaktoriální. Základním krokem v terapii nespavosti je odstranění vyvolávající/zhoršující příčiny. Může se jednat např. o bolest, svědění, dušnost, strach, úzkost a depresi. Spánek může být ovlivňován medikací (např. kortikoidy, hormonální léčba, antiemetika, kofein) nebo syndromy z odnětí (např. hypnotika, benzodiazepiny, opioidy, alkohol, nikotin).

Nefarmakologická léčba

Nefarmakologická léčba zahrnuje 3 základní přístupy – spánkovou hygienu, kontrolu stimulů a spánkovou restrikci. Nezbytná je léčby všech rušivých nočních stimulů (např. bolest, dušnost, svědění). Spánková restrikce znamená snahu o minimalizaci pobytu na lůžku a spánku v denní době.

Farmakoterapie

U pacientů s prognózou týdnů až měsíců jsou nejčastěji používaná nebenzodiazepinová hypnotika nebo benzodiazepiny. Užití sedativních antidepresiv (mirtazapin, amitriptylin) a antipsychotik (olanzapin, quetiapin) je vyhrazeno rezistentním stavům, dále v případě že je pacienti potřebují z jiného důvodu (deprese, bolest, delirium).

Úzkost, deprese

Smutek, zklamání, strach a obavy jsou častými reakcemi pacientů s nevyléčitelným nádorovým onemocněním. U části pacientů dochází k rozvoji poruch adaptace, úzkosti a deprese. Základem úspěšné prevence a terapie psychických poruch jsou dobrá komunikace a pravidelné hodnocení pacientova emočního stavu, dále dobrá sociální a psychická podpora pacienta v procesu vyrovnávání s nevyléčitelnou chorobou.

Nefarmakologická léčba

Je třeba pacientovi pomoci odstranit obavy a strach pramenící z neadekvátních úvah a myšlenek. Důležité je pravdivé informování s empatickým a postupným sdělováním nepříznivých informací. Verbální uklidňování, nepřináší většinou zmírnění úzkosti. U některých vysoce úzkostných pacientů může situaci ještě zhoršit. Efektivnější strategií je naslouchání, akceptace pacientových obav a strachu a ujištění o naší ochotě a připravenosti jeho potíže řešit. V případě, že tyto strategie nevedou ke zlepšení, je vhodné konzultovat a psychologem nebo psychiatrem.

Farmakoterapie úzkosti

Ve farmakoterapii využíváme u pacientů s předpokládanou prognózou přežití v řádu měsíců jako první volbu antidepresiva ze skupiny SSR. Zpočátku je vhodné podávat současně malou dávku benzodiazepinů do doby nastoupení účinku antidepresiv (4–6 týdnů). Pacientovi je třeba vysvětlit roli benzodiazepinů, tak aby nedošlo k jejich zvyšování a následnému abúzu. U pacientů s velmi pokročilým onemocněním s prognózou v řádu týdnů jsou v léčbě úzkosti indikovány benzodiazepiny.

DEPRESE

Deprese je definována jako přetrvávající smutek, špatná nálada nebo anhedonie (ztráta zájmu a radosti), které trvají alespoň 2 týdny a jsou přítomny některé z následujících symptomů: spánkové poruchy, ztráta chuti k jídlu nebo hubnutí, psychomotorický útlum nebo neklid, únava nebo ztráta energie, pocity bezcennosti a viny, snížená schopnost koncentrace a myšlení, rekurentní myšlenky na smrt a sebevražedné myšlenky.

Základním screeningovým dotazem je otázka „Cítíte se depresivní?". Aktivně se ptáme na hlavní příznaky deprese a anamnézu deprese. Snažíme se získat informace od rodinných příslušníků a blízkých o pacientově náladě a chování v domácím prostředí. Pro úspěšnou léčbu deprese je nutná kontrola vyvolávajících a zhoršujících symptomů (bolest, nevolnost, zácpa, dušnost, atd.). Základními léčebnými přístupy jsou podpůrná psychoterapie, edukace pacienta a podávání antidepresiv.

Farmakoterapie

Přehled možností farmakoterapie deprese je uveden v tabulce 4. Farmakoterapii deprese obvykle zahajuje onkolog. Odeslání k psychiatrovi je vhodné v případě přítomnosti psychotické symptomatologie, poruchy osobnosti, demence a dále u pacientů s anamnézou lékové a drogové závislosti. Léčbou první volby jsou obvykle inhibitory zpětného vychytávání serotoninu (SSRI). Léčbu zahajujeme obvykle s poloviční dávkou a po týdnu přecházíme na terapeutickou dávku. Pokud je po 1 měsíci léčby účinek pouze částečný, lze dávku zvýšit. Pokud není efekt po více než 8 týdnech, změníme za jiný preparát. Pokud není dostatečný efekt ani po 2 po sobě jdoucích preparátech, je vhodné konzultovat psychiatra.

Role psychoterapie je komplementární k farmakoterapii a současné využití obou strategií zvyšuje celkovou léčebnou účinnost.

Tabulka č. 2: Farmakoterapie úzkosti a deprese

Látka	Počáteční dávka (mg)	Obvyklá dávka	Výhody	Nežádoucí účinky
Antidepresiva				
SSRI				
escitalopram	5	10 mg 1× denně	Minimum NÚ	
citalopram	10	20 mg 1× denně	Lehce sedativní	
sertralin	25–50	100 mg 1× denně		
SNRI				
venlafaxin	75	150–225 mg 1–2 x denně	Ovlivnění návalů	Tachykardie, suchost v ústech, retence moče
jiné				
mirtazapin	7,5	30–45 mg 1× denně večer	Zlepšení spánku, chuti k jídlu, nevolnosti, úzkosti	
trazodon	25	50–150 mg 1× denně večer		Sedativní
dosulepin	25	50–75 mg 1–2× denně		Sedativní
Psychostimulancia				
Metylfenidát (užití „off label“)	2,5–5	10 mg 1–2× denně (ráno a v poledne)	Rychlý nástup účinku	Úzkost, třes, nespavost, suchost v ústech, palpitace, dráždivost, arytmie
Anxiolytika a sedativa				
lorazepam	0,5	1 mg 2–3× denně	Antiemetický	
alprazolam	0,25	0,5 mg 2–3× denně	Minimálně sedativní	
Antipsychotika				
olanzapin	2,5–5	5–10 mg 1× denně večer	Dobrá snášenlivost, zlepšení chuti k jídlu	Sedativní ve vysokém dávkování
quetiapin	25	25–50 mg 1× denně večer	Sedativní	Sedativní
haloperidol	0,5	0,5–1 mg 2× denně	Málo sedativní	Extrapyramidová symptomatologie (dystonie, akatizie)

Poznámka k nežádoucím účinkům:

- *Všechna SSRi a SNRi – gastrointestinální potíže, nevolnost, anorexie, nespavost, ospalost, bolesti hlavy, třes, sexuální dysfunkce, mohou vyvolávat úzkostné stavy*
- *Všechny benzodiazepiny – sedativní, zmatenost, tolerance, abusus, nestabilita chůze, ztráta sebekontroly (disinhibice)*

DELIRIUM

Delirium je charakterizované náhle vzniklou poruchou vědomí, pozornosti, kognice a vnímání, které se mění během dne. Delirium dělíme na hyperaktivní, hypoaktivní a smíšené. Hypoaktivní je charakterizované psychomotorickým útlumem, letargií a sníženým vnímáním okolí. Hyperaktivní delirium se projevuje neklidem, agitací, halucinacemi, bludy a zvýšenou bdělostí. Klinické známky zahrnují neuropsychiatrické, neurologické a fyzické projevy a symptomy.
Prevalence deliria u pacientů s nádory je v rozmezí 10–30% hospitalizovaných pacientů a roste až k 85 % u terminálních stavů.

Terapie

Léčba deliria paralelně zahrnuje odstranění vyvolávající/zhoršující příčiny a kontrolu průvodní symptomatologie nefarmakologickými (viz. tabulka č. 6) a farmakologickými postupy (viz tabulka č.7). Cílem léčby je obnovení výchozího psychického stavu: pacient při vědomí, klidný, bdělý, bez bolestí, kognitivně bez omezení, bez psychotických projevů a koherentně komunikující s okolím. U pacientů s refrakterním neklidem a pacientů v terminálním stavu bývá nezbytnou součástí léčby výrazná celková sedace.
Možnosti farmakologické léčby shrnuje tabulka č. 7. Jako první linie léčby jsou doporučována antipsychotika. Mezi nimi zůstává stále zlatým standardem haloperidol. Nová antipsychotika (např. risperidon, olanzapin) byla při porovnání s haloperidolem stejně účinná, dávky haloperidolu nad 5mg/den však vedly k většímu výskytu extrapyramidových příznaků. Jako první volbu proto použijeme haloperidol (0,25–2 mg perorálně každé 4 hodiny). Atypická antipsychotika (risperidon, olanzapin) volíme při jeho neúčinnosti a/nebo vystupňovaných NÚ. Pokud je delirium provázené výraznou agitací, lze doplnit antipsychotika malou dávkou benzodiazepinů.

Tabulka č. 3: Nefarmakologické postupy prevence a léčby deliria

- Zhodnocení medikace k vyloučení polypragmázie
- Kontrola bolesti
- Zlepšení spánkových návyků a spánková hygiena
- Monitorace a odstranění dehydratace a minerálové dysbalance
- Kontrola výživy a prevence malnutrice
- Monitorace senzorických deficitů a jejich korekce (sluch, zrak)
- Vyhnout se imobilizaci, podpora časné a časté mobilizace a její udržení/zlepšení (minimalizace zbytných katetrizací a vstupů, vyloučit zábrany a omezující prostředky)
- Kontrola a podpora správné funkce gastrointestinálního a močového traktu
- Reorientace pacienta
- Podpora pomůcek k orientaci pacienta (hodiny, televize) a příjemné prostředí
- Podpora kognitivně stimulujících aktivit a pomůcek
- Podpora rodiny a blízkých, vysvětlení důvodů, příznaků a povahy deliria

Tabulka č. 4: Farmakoterapie deliria

Název léku	Dávkové rozmezí	Způsob podání	Poznámka	Nežádoucí účinky
Typická antipsychotika				
haloperidol	0,5–2 mg každých 2–12 hodin	p.o., i.v., s.c., i.m.,	Zlatý standard, možno přidat benzodiazepiny u agitace	Extrapyramidové příznaky, monitorace QT intervalu
levomepromazin	12,5–50 mg každých 4–6 hodin	p.o., i.v., i.m., s.c.		Sedace, anticholinergní projevy
chlorpromazin	12,5–25 mg každých 4–6 hodin	i.v., i.m.,	Vhodnější u agitace pro sedativní účinky	Sedace, anticholinergní projevy, hypotenze
Atypická antipsychotika				
olanzapin	2,5–10 mg každých 12–24 hodin	p.o., i.m.	Starší, hypoaktivní a dementní hůře reagují na terapii	Sedace
risperidon	0,25–2 mg každých 12–24 hodin	p.o.		Extrapyramidové příznaky, ortostatická hypotenze
quetiapin	12,5–100 mg každých 12–24 hodin	p.o.	Sedativní účinek pomáhá při spánkových problémech	Sedace, ortostatická hypotenze

Péče o pacienta v terminálním stavu

Skutečnost, že se nevyléčitelně nemocný nachází v terminálním stavu (nevratné selhávání jedné nebo více funkčních soustav, které očekávatelně povede k smrti v časovém horizontu hodin až dnů), vytváří specifický klinický a etický kontext.

- Cílem péče o umírajícího pacienta je mírnění nepříjemných tělesných projevů nemoci a dosažení maximálního možného pohodlí (komfortu).
- Všechny diagnostické a léčebné postupy by měly být přehodnoceny, zda bezprostředně přispívají ke komfortu pacienta. Postupy, které ke komfortu nepřispívají, by měly být ukončeny. Léčebné postupy bez přímého vlivu na komfort, které však vedou k oddálení smrti (např. antibiotika, parenterální hydratace a výživa, hemodialýza, umělá plicní ventilace) ve skutečnosti často pouze uměle prodlužují proces umírání a zvyšují utrpení pacienta i jeho rodiny. Jejich nasazení/ukončení je třeba individuálně rozhodnout.
- S ohledem na předpokládaný vývoj onemocnění je vhodné s pacientem včas hovořit o možných komplikacích a možnostech využití specifických život prodlužujících léčebných postupů. Přání a preference pacienta je třeba respektovat. Pokud vyjádřil svou vůli ohledně rozsahu léčebné péče formou dříve vysloveného přání, je toto třeba respektovat.
- Pokud si pacient přeje (nebo dříve vyslovil přání), aby péče probíhala v domácím prostředí, je třeba toto přání zohlednit. Pokud je pacient v terminálním stavu v lůžkovém zařízení, je třeba umožnit v maximální možné míře přítomnost pacientových blízkých u lůžka.
- U všech umírajících pacientů musí být pravidelně hodnocena a mírněna bolest, dušnost, úzkost a delirium.

Tabulka č. 5: Řešení nejčastějších symptomů u pacienta v terminálního stavu

Symptom	Terapie	Poznámka
Bolest	Metamizol 1–2,5 g, i.v., 2–3× denně Diclofenac 50–100 mg, i.v., i.m., p.r. 2–3× denně Morfin 5–10 mg, à 4–6 h, i.v, s.c., nebo formou kontinuální infuze 30 mg/24 h s.c. nebo i.v.	Neopioidní analgetika jsou někdy výhodná pro svůj antipyretický účinek. K mírnění samotné bolesti je v terminální fázi obvykle nahrazujeme opioidy. Uvedené dávky morfinu jsou počáteční. Při nedostatečném účinku je třeba dávku zvýšit o 30–50 % denně. Pacienti dosud neléčení silnými opioidy potřebují v terminální fázi pouze výjimečně dávky vyšší než 60 mg/24h s.c. Pacienti léčení opioidy pro chronickou bolest vyžadují někdy dávky mnohem vyšší (500–1000 mg/24h). U pacientů léčených perorálními opioidy (morfin, hydromorfon, oxycodon, dihydrocodein) podáváme vypočítanou ekvianalgetickou dávku morfinu parenterálně. U pacientů léčených transdermálními opioidy obvykle v zavedené léčbě pokračujeme a přidáváme podle potřeby parenterální morfin.
Dušnost	Morfin 2,5 –10 mg, à 4–8 h, s.c., i.v. 10–20 mg, à 4–6 h, p.o., p.r. Oxygenoterapie, obvykle 3–5 l 0_2/min kyslíkovými brýlemi V případě úzkosti je indikované podání benzodiazepinů – viz Úzkost	U pacientů, kteří již morfin nebo jiný silný opioid užívají pro bolest, zvyšujeme v případě dušnosti denní dávku o 30–50 %. Podání kyslíku má pro pacienta i jeho rodinu velký symbolický význam a pacienti udávají úlevu od dušnosti, přestože objektivní ventilační parametry ani saturace 02 se nemění. V domácím prostředí lze využít přenosných koncentrátorů kyslíku.
Úzkost	midazolam 2,5 mg, i.v., s.c., à 2 h nebo 20 mg/ 24 h kontin. i.v., s.c. diazepam 5–10 mg, à 12 h, i.m., i.v., p.r. alprazolam 0,5–1 mg, 2–3 denně p.o.	Intenzita úzkosti bývá velmi různá. Dávky benzodiazepinů potřebné k dosažení komfortu jsou velmi variabilní: anxiolytické až silně sedativní. Uvedené počáteční dávky je někdy třeba několikanásobně zvýšit. Někdy je na místě pouze nefarmakologická léčba: blízkost příbuzných, empatický přístup zdravotníků či náboženské rituály.
Delirium	haloperidol 1–5 mg p.o., i.v., s.c., lze opakovat po 30 min až je dosaženo efektu chlorpromazin 25–50 mg, à 6h, i.v., i.m.	Lze kombinovat s benzodiazepiny – viz Úzkost a Delirium Antipsychotika jsou indikována především u agitovaného deliria. Využíváme také jejich antiemetického účinku. Podrobněji viz kapitola Delirium

Paliativní sedace (PS) u pacientů v terminálním stavu

Jako PS označujeme farmakologické utlumení pacienta s cílem zmírnit refrakterní symptomů a dosáhnout komfort umírajícího pacienta. Hloubka sedace je vždy individuální a závisí na intenzitě symptomů a celkovém klinickém kontextu. U některých pacientů je třeba pacienta utlumit až do hloubky soporu-komatu.

- Nejčastější indikací PS jsou refrakterní dušnost, úzkost, agitované delirium. Bolest lze většinou účinně zmírnit bez výrazného ovlivnění stavu vědomí.
- K zajištění paliativní sedace používáme nejčastěji kontinuální podání midazolamu (10–200 mg/24h i.v.), někdy současně s morfinem (10–200 mg, dle intenzity bolesti). Lze užít také propofol.

Literatura:

1. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology, Palliative Care, Version 1.2014, www.nccn.org.

2. Česká společnost paliativní medicíny ČLS JEP: Standardy paliativní péče 2013. Dostupné na http://www.paliativnimedicina.cz/standardy-normy/standardy-paliativnich-postupu/standardy-paliativni-pece-2013.

34. DOPORUČENÍ PRO LÉČBU KOŽNÍCH ZMĚN V DŮSLEDKU TERAPIE INHIBITORY EGFR

Úvod

- Kožní změny v důsledku protinádorové léčby na podkladě blokády EGFR patří k nejčastějším nežádoucím účinkům. Objevují se většinou již během prvních týdnů léčby. Projevy tzv. kožní toxicity u inhibitorů EGFR zahrnují především akneiformní exantém papulopustulózního typu. Dále pak suchost kůže (xeróza), tvorbu fisur a ragád, paronychia, poruchy růstu vlasů, pruritus, pozánětlivé hyperpigmentace, teleangiektazie a slizniční změny. V terapii těchto komplikací se nemůžeme obejít bez úzké spolupráce onkologa s dermatologem, a proto doporučení k léčbě nežádoucích kožních změn při léčbě inhibitory EGFR mohou být pouze obecná. Vždy je nutné odeslat pacienta k dermatologovi, který se této problematice věnuje.
- Pro nežádoucí kožní změny vyvolané inhibitory EGFR se používá také název **PRIDE syndrom** (z angl. **P**apulopustules and/or paronychia, **R**egulatory abnormalities of hair growth, **I**tching, **D**ryness caused by **E**pidermal growth factor inhibitors).
- U většiny pacientů s těmito kožními nežádoucími účinky není nutné do anti-EGFR léčby zasahovat a ke zvládnutí kožních změn stačí vhodná lokální, popřípadě celková léčba.
- U závažnějších nálezů lze dočasně redukovat dávku EGFR inhibitoru, vysazení je nutné jen u nejzávažnějších reakcí.

Preventivní opatření

- nevhodné je používání běžných sprchových gelů, alkoholových roztoků a dalších přípravků, které vysušují kůži,
- k promazání kůže pravidelně používat krémy, mastné krémy, masti (tzv. emoliencia), např. Infadolan, Bepanthen, Vitella, obsah 2–5 % močoviny v přípravku je výhodou – široký sortiment je dostupný v lékárnách,
- na podrážděnou kůži aplikovat hojivé antibakteriální krémy (volně prodejné v lékárnách – např. Dermalibour, Cicabio krém, Cicaplast krém, Cicalfate krém a další),
- nutná je důsledná ochrana před UV zářením partií vystavených slunci (fotoprotekce), vyhovují přípravky s SPF 50+, vhodné jsou přípravky s minerálními filtry nebo s lipozómy (volně prodejné v lékárnách).

A. Akneiformní exantém (podle klasifikace NCI-CTC verze 4):

Stupeň 1 (papuly a/nebo pustuly) - rozsah postižení <10 % BSA

- dodržování preventivních opatření,
- léčbu zahájit okamžitě při výskytů prvních kožních projevů (viz stadium 2).

Stupeň 2 (papuly a/nebo pustuly) – rozsah postižení mezi 10–30 % BSA – aplikace zevních léčiv 1–2× denně na postižené lokality vždy ve spolupráci s dermatologem:

- lékem volby je lokální metronidazol 2× denně (např. Rozex®, Rosalox®), přípravek je vázán na odbornost dermatovenerologa,
- lokální antibiotika (clindamycin – Dalacin T eml, Aknemycin 2000 ung, kombinace erytromycinu a zinku – Zineryt lot.),
- topické kortikosteroidy lze zvážit krátkodobě na úvod léčby (Locoid crm., Elocom crm., Afloderm crm.

Stupeň 3 (papuly a/nebo pustuly) – rozsah postižení ≥ 30 % BSA – kombinace lokální léčby (viz stadium 2) a léčby celkové vždy ve spolupráci s dermatologem:

- celkově tetracyklinová antibiotika dlouhodobě (Doxybene, Deoxymykoin 100 - 200 mg denně),
- při superinfekci **Staphylococcus aureus** protistafylokoková antibiotika (peniciliny, cefalosporiny),
- při neúspěchu této terapie snížení dávky EGFR inhibitoru.

Stupeň 4 (generalizovaná exfoliativní bulózní nebo ulcerózní dermatitida, často se sekundární infekcí)

- přerušení léčby EGFR inhibitoru po nezbytně dlouhou dobu,
- celkově tetracykliny ve vyšších dávkách (např. Doxybene 200 mg denně),
- při superinfekci **Staphylococcus aureus** protistafylokoková antibiotika,
- v lokální léčbě kombinovat se vzdušnými obklady s antiseptickými roztoky např. Cyteal 3× denně po dobu 15 minut,
- systémové kortikosteroidy (metylprednisolon v krátkém pulzu), dávku a dobu trvání přizpůsobit aktuálnímu klinickému obrazu.

B. Ekzém, suchá kůže

- mastné krémy, masti, koupelové oleje (široký sortiment je volně prodejný v lékárně, přednost mají přípravky bez parfemace a konzervačních látek) opakovaně několikrát denně,
- mírně až středně účinné kortikosteroidy (např. Locoid mast, Elocom crm., Afloderm crm., Excipila U lipolotio, Linola Fett Olbat, relipidační mycí oleje a další) po dobu 1 týdne 1× denně na noc.

C. Fisury, ragády

- do ragád lokální antibiotika (např. Framykoin®, Fucidin ung., Bactroban ung.) 2× denně,
- masti s 5% ureou (např. Kerasal ung.),
- masti s 2% kyselinou salicylovou,
- přípravky pro vlhké hojení ran (např. hydrokoloidní krytí).

D. Paronychia – při neúspěchu konzultace dermatovenerologa

- preventivní opatření (např. volné boty),
- antiseptické roztoky k obkladům či koupeli (hypermangan, povidonum iodinatum, Cytèal), antiseptické masti (např. Betadine ung.),
- kortikosteroidní krémy, masti pod okluzívní obvaz, vhodné přípravky s obsahem antibiotika (Fucidin H crm., Belogent ung., Kerasal ung, Gelargin gel),
- celkově antibiotika v běžných dávkách a běžné době podání podle citlivosti.

E. Pruritus (svědění) kůže

- celkové podání antihistaminika v běžných dávkách,
- lokálně aplikované slabé kortikosteroidy (např. Hydrocortison ung.) 1× denně na noc max. 10 dnů,
- pravidelné promazávání kůže mastnými krémy, mastmi.

Přípravky uvedené v závorkách jsou pouze příklady léčby. Na trhu existují další stejně kvalitní přípravky, které je možné s efektem použít.

35. PREVENCE A LÉČBA HLUBOKÉ ŽILNÍ TROMBÓZY PACIENTŮ S MALIGNÍM ONEMOCNĚNÍM

Hluboká žilní trombóza (VTE) a její život ohrožující komplikace, plicní embolie, jsou u pacientů se zhoubnými nádory velmi časté (2–8× častější než v obecné populaci). Proto je třeba hlubokou žilní trombózu včas léčit a u rizikových nemocných zaměřit se na prevenci.

35.1 Operační zákrok u pacientů s malignitou

Ve shodě s evropskými a americkými doporučeními jsou všichni pacienti, kteří se podrobili chirurgickému zákroku při onkologickém onemocnění, indikováni k prevenci tromboembolických komplikací:
• nízkomolekulárním heparinem (LMHW),
• nefrakcionovaným heparinem (UFH),
• fondaparinuxem.
K této terapii je možné přidat mechanické metody, jako je bandáž dolních končetin, ty ale samotné k prevenci nepostačují (vyjma stavů, kdy je farmakologická prevence kontraindikována pro přítomnost „aktivního" krvácení) (level evidence 1A).

Doba trvání prevence
Malé chirurgické výkony (laparoskopie, laparotomie či thorakotomie do 30 minut) – profylaxe nejméně 10 dní.
Větší chirurgické zákroky – profylaxe až 1 měsíc (level 2A).

35.2 Hospitalizace pacientů s onkologickou diagnózou

Na základě výsledků tří významných studií srovnávajících antikoagulační léčbu s placebem u interních pacientů, je doporučováno rutinní užití UFH, LMWH nebo fondaparinuxu u hospitalizovaných pacientů s nádorem upoutaných na lůžko s akutní komplikací (kardiální selhávání, renální insuficience, septický stav atp.) (level 1A).

35.3 Prevence hluboké žilní trombózy ambulantních nemocných s malignitou

Plošná profylaxe pacientů, kteří jsou léčeni ambulantně pro zhoubný nádor není doporučována. K úvaze je indikace antikoagulační léčby u pacientů s myelomem léčeným thalidomidem s dexamethazonem nebo chemoterapií (level 2B).
Plošná prevence u pacientů léčených adjuvantní chemoterapií nebo hormonoterapií není doporučovaná (1A).
Také rutinní profylaxi u pacientů s centrálním žilním katétrem nelze paušálně doporučit (1A).

Nicméně vždy je nutno individuálně zvážit riziko vzniku tromboembolických komplikací na základě podrobných znalostí anamnézy a přítomných rizikových faktorů (předchozí anamnéza trombózy, trombofilie atd).
U nejčastějších nádorových diagnóz spojených s vysokým rizikem hluboké žilní trombózy (karcinom pankreatu, ovaria, mozkové nádory), nebo při léčbě výrazně zhoršující toto riziko (anti VEGF léčba, terapie erytropoetinem, hormonální léčba atd.), je třeba riziko hluboké žilní trombózy monitorovat klinicky, popřípadě laboratorně (D dimery) za účelem zahájení včasné léčby. Při vyhodnocení vysokého rizika vzniku trombózy (Khorana, Blood 2009), je třeba podávat pacientovi preventivně LMHW nebo fondaparinux v doporučených dávkách po dobu onkologické léčby (viz studie CLOT s dalteparinem vs. VKA- redukce RR 49%).

35.4 Některé rizikové faktory pro vznik tromboembolických komplikací u onkologických pacientů s chemoterapií

Typ nádoru

Vysoké riziko – karcinom pankreatu, žaludku, karcinom plic, ovaria, močového měchýře, lymfomy, testikulární a mozkové nádory.

Hodnota **trombocytů** před zahájením chemoterapie > 350×10^9/l.

Hodnota **leukocytů** před zahájením chemoterapie > 11×10^9/l.

Anémie (Hgb < 100×10^{12}/l) nebo použití erytropoézu stimulujících faktorů.

Obezita (BMI > 35 kg/m^2).

35.5 Antikoagulační léčba žilních tromboembolických příhod

Standardní zahájení léčby:

- LMWH s.c. v dávce dle tělesné hmotnosti (cca 200 j./kg těl. hm. a 24 hod.),
- UFH.

Dlouhodobá léčba

- Antagonisté vitaminu K (VKA) – (cílová INR 2–3). Nicméně p.o. antikoagulace VKA může být u onkologických pacientů problematická (kolísání INR pro lékové interakce, malnutrici, poruchy jaterních funkcí, obtížné p.o. podání při nauzee/zvracení atd.). U onkologických pacientů je při užívání VKA vyšší riziko recidivy tromboembolické příhody i krvácivých komplikací spojených s užíváním VKA v porovnání s neonkologickými pacienty (většinou z důvodu vyšší exprese tkáňového faktoru – TF u některých solidních tumorů, která může převýšit antikoagulační účinek warfarinu. Na rozdíl od warfarinu LMWH stimulují uvolnění inhibitoru tkáňového faktoru – TFPI, proto jsou považovány za výhodnější alternativu léčby – viz níže).
- Výsledky randomizovaných klinických studií ukázaly, že použití LMWH (v dávce která činí 3/4 iniciální dávky, aplikované 1× denně) je bezpečné a účinnější než podávání VKA (toto doporučení je u onkologických pacientů upřednostňováno (level 1A).

Krátkodobá léčba: 3–6 měsíců. Poté dle individuálního zvážení přínosu prevence rekurence tromboembolických příhod možno pokračovat v antikoagulaci u vybraných pacientů (po dobu přítomnosti aktivního maligního onemocnění, jeho léčby, výskytu závažnějších komplikací – jako sepse, šok, metabolický rozvrat apod., a destabilizace koagulace).
Rekurence trombotické události může být známkou recidivy/progrese nádorového onemocnění.

35.6 Léky pro prevenci a léčbu hluboké žilní trombózy a jejich dávkování

1. **Miniheparinizace UFH** – 5000 j. s.c. a 8–12 hod.
2. **Středně-dávkovaný UFH** – subkutánní aplikace dvou denních dávek dosahujících cílového nastavení antiXa aktivity 0,1–0,3IU/ml.
3. **Adjustovaná dávka UFH** – subkutánní aplikace dvou denních dávek dosahujících cílového nastavení terapeutických hodnot APTT.
4. **Profylaktické dávkování LMWH** – dalteparin 5000 j. s.c. a 24 hod.denně či enoxaparin 40 mg s.c. a 24 hod., nadroparin 0,3 ml s.c. a 24 hod. (event. modifikace dávky zmíněných LMWH přepočtem na kg tělesné hmotnosti – 100 j./kg těl. hm. a 24 hod.).
5. **Středně-dávkovaný LMWH** – dalteparin 5000 j.s.c. a 12 hod.denně či enoxaparine 40 mg s.c. a 12, nadroparine 0,3 ml s.c. a 12 hod. (event. modifikace dle tělesné hmotnosti – 100–150 j./kg těl. hm. a 24 hod.).
6. **Adjustovaná dávka, či plná léčebná dávka LMWH** – dalteparin 200 j./kg tělesné hmotnosti za 24 hod., enoxaparin 100 j. (1 mg)/kg tělesné hmotnosti za 12 hod.nebo 1,5 mg/kg tělesné hmotnosti 1× denně, nadroparin 100 j. /kg tělesné hmotnosti za 12 hod.
7. **Fondaparinux** – v profylaxi v dávce 2,5 mg 1× denně s.c, indikace alergie na heparin a alternativní řešení heparinem indukované trombocytopenie.

35.7 Přehled dávkování LMWH

přípravek	dávka antikoagulační	dávka preventivní (přibližně dle váhy pacienta)
dalteparin (fragmin)	100 IU anti Xa j/kg váhy 2 denně nebo 200 IU anti Xa j/kg váhy 1× denně	5000 IU 1× denně
enoxaparin (clexan)	1 mg /kg váhy 2x denně nebo 1,5 mg /kg váhy 1× denně	20–40mg 1× denně
nadroparin (fraxiparin)	100 IU anti Xa j/kg váhy 2× denně	0,3–0,4 ml 1× denně

Pozn.: při renálním selhávání úprava dávek dle doporučení výrobců jednotlivých léčivých přípravků, zvážit monitoraci anti-Xa aktivity (při kalibraci přístroje na měření anti-Xa aktivity nutno zohlednit typu použitého antikoagulancia (LMWH, fondaparinux).

35.8 Antikoagulační léčba při léčbě bevacizumabem

Užití profylaktické antikoagulační léčby (LMWH) nebo terapeutické antikoagulační léčby (warfarinizace nebo LMWH) je bezpečné. V dostupných klinických studiích nebylo riziko krvácení signifikantně zvýšeno, ani nebylo závažné (mimo výše uvedené). Použití antiagregační léčby (ASA) je bezpečné.
Poznámky k riziku krvácení viz SPC.

Literatura:

1. *Gary H. Lyman, Alok A. Khorana, Anna Falanga, Daniel Clarke-Pearson, Christopher Flowers, Mohammad Jahanzeb, Ajay Kakkar, Nicole M. Kuderer, Mark N. Levine, Howard Liebman, David Mendelson, Gary Raskob, Mark R. Somerfield, Paul Thodiyil, David Trent, and Charles W. Francis American Society of Clinical Oncology Guideline: Recommendations for Venous Thromboembolism Prophylaxis and Treatment in Patients With Cancer J Clin Oncol (2007)25:5490-5505.*
2. *M. Mandalà, A. Falanga,F. Roila On behalf of the ESMO Guidelines,Management of venous thromboembolism in cancer patients: ESMO Clinical Recommendations Ann Oncol (2009) 20 (suppl 4): iv182-iv184.*
3. *http://www.nccn.org/about/news/newsinfo.asp?NewsID=69.*
4. *Hirsh J., Guyatt G., Albers G.W., Harrington R., Schünemann H.J.: Antithrombotic and thrombolytic therapy. Executive Summary: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines (8th Edition), Chest 2008; 133:71-109.*
5. *Suenaga M, Mizunuma N, Kobayashi K, et al. Management of venous thromboembolism in colorectal cancer patients treated with bevacizumab. Med Oncol (2010) 27:807–814.*
6. *NB Leighl NB, Bennouna J, Yi J, et al. Bleeding events in bevacizumab-treated cancer patients who received full-dose anticoagulation and remained on study. British Journal of Cancer (2011) 104, 413–418.*
7. *Nalluri SR, Chu D, Keresztes R, Zhu X, Wu S. Risk of venous thromboembolism with the angiogenesis inhibitor bevacizumab in cancer patients: a meta-analysis. JAMA 2008; 300(19):2277–85.*
8. *Hambleton J, Skillings J, Kabbinavar F, et al: Safety of low-dose aspirin (ASA) in a pooled analysis of 3 randomized, controlled trials (RCTs) of bevacizumab (BV) with chemotherapy (CT) in patients (pts) with metastatic colorectal cancer (mCRC). J Clin Oncol 23:259s, 2005 (suppl 16S, abstr 3554).*
9. *Hambleton J, Novotny WF, Hurwitz H, et al: Bevacizumab does not increase bleeding in patients with metastatic colorectal cancer receiving concurrent anticoagulation. J Clin Oncol 22:252s, 2004 (suppl 14S, abstr 3528).*
10. *Byun JY, Mousa SA, Thromboprophylaxis in Cancer Patients Receiving Bevacizumab. J Appl Hem 2011, Vol 2, Issue 4, s. 273-279.*

36. PREDIKTIVNÍ VYŠETŘENÍ SOLIDNÍCH NÁDORŮ

Hormonální léčba karcinomu prsu

Nepodkročitelné minimum:

- IHC vyšetření ER a PR v nádorové tkáni u všech nově diagnostikovaných invazivních karcinomů, hranice nukleární positivity je 1 % nádorových buněk. Predikce hormonální léčby při 1–10 % pozitivitě ER je nejistá. Negativita PR indikuje horší odpověď na hormonální léčbu.
- stanovení proliferačního indexu Ki67. Nádory s nízkým proliferačním indexem (hranice stanovena vyšetřující laboratoří v rozmezí 10–20 %) mají nižší senzitivitu k chemoterapii a lepší dlouhodobou prognózu,

Doporučená vyšetření:

- vyšetření amplifikace genu pro cyklin D1 – pozitivní nádory mají preferenční účinnost inhibitorů aromatázy.
- IHC vyšetření ER a PR v nádorové tkáni duktálních karcinomů in situ – na vyžádání onkologa

Cílená léčba anti-Her-2 (trastuzumab, lapatinib, pertuzumab, trastuzumab-emtansin) u karcinomu prsu k indikaci léčby anti-HER2 léčby (trastuzumab, lapatinib, pertuzumab) je vyžadováno vyšetření v jedné z referenčních laboratoří*.

Nepodkročitelné minimum:

- vyšetření HER-2/neu automaticky u všech nově diagnostikovaných invazivních karcinomů:
- a) IHC, výsledek 2+ a 3+ musí být vždy konfirmován v referenční laboratoři certifikovaným IHC kitem, u případů 2+ pak dále certifikovanou in situ hybridizační metodou (ISH – tj. FISH, CISH nebo SISH); k vyšetření pomocí ISH se do referenční laboratoře zasílají rovněž nádory IHC negativní (0 nebo 1+), u kterých je zvýšená pravděpodobnost diskordantního fenotypu (IHC-/ISH+) – tedy nádory jiné než lobulární, mucinózní či tubulární, u kterých se vyskytuje ztráta exprese ER a/nebo PR.
- b) ISH (FISH, CISH nebo SISH), negativní je nádor s poměrem počtu signálů HER-2/neu k počtu signálů centromerické části chromosomu 17 < 2, pozitivní je nádor s poměrem ≥ 2 nebo nádor s poměrem < 2 ale současně s absolutním počtem signálů genu HER2 > 6; pokud je při poměru < 2 absolutní počet signálů HER2 v rozmezí 4–6, je výsledek považován za neurčitý. U těchto případů je třeba postupovat dle doporučení výrobce použité ISH metody (např. zhodnotit větší počet buněk), event. ISH vyšetření zopakovat z jiného bloku tkáně, případně je vhodné pozitivitu konfirmovat IHC.

Výsledek vyšetření HER2 má vždy v závěru obsahovat explicitní vyjádření, zda nádor splňuje či nesplňuje současná kritéria HER2 pozitivity.

Doporučená vyšetření:

- amplifikace genu TOP2A – pozitivní nádory mají preferenční odpověď na kombinace trastuzumabu s antracyklinovým režimem, je-li tato kombinace klinicky možná – na vyžádání onkologa.

Cílená léčba anti-EGFR (erlotinib, gefitinib, afatinib) u nemalobuněčného plicního karcinomu

Nepodkročitelné minimum:

- u všech adenokarcinomů, NSCLC spíše adenokarcinom a NSCLC NOS – vyšetření mutací v exonech 18-21 genu EGFR. Pacienti s nádory, které obsahují některou z aktivačních mutací EGFR v exonu 19 a 21, mají preferenční odpověď na TK inhibitory a lepší prognózu. Některé mutace v exonech 18 a 20 (např. mutace T790M v exonu 20) jsou spojeny naopak s rezistencí na léčbu TKI.

Cílená léčba inhibitory ALK kinázy (crizotinib, ceratinib, alectinib) u nemalobuněčného plicního karcinomu

Nepodkročitelné minimum:

• vyšetření stavu ALK u týchž karcinomů, které splňují indikační kritéria pro vyšetření EGFR,– imunohistochemicky a/nebo ISH (přestavba genu) – prediktor odpovědi na systémovou anti-ALK terapii.

Cílená léčba anti-EGFR (cetuximab, panitumumab) u kolorektálního karcinomu

Nepodkročitelné minimum:

• aktivační mutace genů rodiny RAS (KRAS a NRAS) v exonech 2, 3 a 4 – pacienti nemají odpověď na inhibitory EGFR. Testování se provádí na vyžádání onkologa, u pacientů, u kterých je v resekátu s nádorem prokázáno klinické stadium III, je vhodné vyšetření provádět automaticky.

Výsledek vyšetření RAS má vždy v závěru obsahovat explicitní vyjádření, zda v nádoru byla či nebyla prokázána mutace genu KRAS v kodonech 12, 13, 59, 61, 117, 146 a genu NRAS v kodonech 12, 13, 59, 61, 117, 146 a zda tak nádor je či není RAS wild type ve smyslu aktuálně platných indikačních kritérií anti-EGFR cílené léčby.

Doporučená vyšetření:

• aktivační mutace genu BRAF u nádorů s RAS wt –pacienti mají obecně horší prognózu.

• vyšetření mikrosatelitní instability (MSI) analýzou DNA a/nebo „mismatch repair (MMR)" proteinů imunohistochemicky: pacienti s CRC v klinickém stadiu III s nádory s vysokou MSI (defektní MMR) mají lepší prognózu.

Biologická léčba maligního melanomu

Nepodkročitelné minimum:

• vyšetření mutace BRAF V600 – predikce odpovědi pro terapii vemurafenibem nebo dabrafenibem – vyšetření indikuje onkolog.

Biologická léčba gastrointestinálního stromálního tumoru (GIST)

Doporučená vyšetření:

• vyšetření mutací c-kit v exonech 9, 11, 13, 17,
  – nádory s mutacemi v exonu 11 jsou nejvíce senzitivní k terapii imatinibem,
  – nádory s mutacemi v exonu 9 jsou méně senzitivní k terapii imatinibem, ale mohou odpovídat na léčbu vysokými dávkami imatinibu a na léčbu sunitinibem (v druhé linii).
• vyšetření mutací PDGFRa v exonech 12, 14, 18,
  – nádory s mutací D842V v exonu 18 jsou rezistentní k terapii imatinibem.
• nádory wild-type – jsou méně senzitivní k terapii imatinibem.

Cílená léčba anti-HER-2 (trastuzumab) u karcinomu žaludku

Nepodkročitelné minimum:

• vyšetření HER-2/neu na vyžádání onkologem v jedné z referenčních laboratoří*. IHC výsledek 2+ a 3+ musí být vždy konfirmován certifikovanou in situ hybridizační metodou (ISH - tj. FISH, CISH nebo SISH).

Vysvětlivky:

EGFR1 – receptor pro epidermální růstový faktor 1; ER – estrogenový receptor; ISH – in situ hybridizace; FISH – fluorescenční in situ hybridizace; CISH – chromogenní in situ hybridizace; SISH – in situ hybridizace s impregnací stříbrem; IHC – imunohistochemie; PCR – polymerázová řetězová reakce; PR – progesteronový receptor; TOP2A – gen pro topoizomerázu lialfa; GIST – gastrointestinální stromální tumor; NSCLC – nemalobuněčný karcinom plic; NOS – blíže nezařazený (not otherwise specified); ALK – kináza anaplastického lymfomu.

* Seznam referenčních laboratoří pro vyšetřování prediktivních markerů

- Bioptická laboratoř, s.r.o., Plzeň (HER2, RAS, EGFR, BRAF)
- Fingerlandův ústav patologie, LF UK a FN, Hradec Králové (HER2, RAS, EGFR, BRAF)
- Referenční laboratoř pro stanovení c-erb B2 LF UP, Olomouc (HER2, RAS, EGFR, BRAF)
- Oddělení onkologické patologie, MOÚ, Brno (HER2, RAS, EGFR, BRAF)
- Ústav patologie a molekulární medicíny 2. LF UK a FNM, Praha Motol (HER2, RAS, EGFR, BRAF)
- Ústav patologie 1. LF UK a VFN, Praha (HER2, RAS, EGFR, BRAF)
- Odd. Patologie, Thomayerova nemocnice, Praha (RAS, EGFR)
- Biolab, Praha (HER2)
- Fakultní nemocnice Brno (RAS, EGFR)
- Laboratoře Agel, Nový Jičín (RAS, EGFR, BRAF)
- CGB, Ostrava (HER2, RAS, EGFR, BRAF)

Redakční poznámka:
Upozorňujeme, že tento seznam se může v průběhu času měnit. Všechna pracoviště také nemají oprávnění provádět všechny výkony. Podívejte se na seznam laboratoří prediktivní patologie s výčtem výkonů, které jsou oprávněny provádět. Sledujte stránky Společnosti českých patologů (www.patologie.info) a České onkologické společnosti (www.linkos.cz), kde vždy najdete aktuální seznam laboratoří prediktivní patologie s výčtem markerů, které jsou jednotlivá pracoviště oprávněna vyšetřovat.

37. RADIOLOGICKÉ ONKO-INTERVENČNÍ METODY

Intervenční radiologické metody

Intervenční radiologické metody se dělí na vaskulární, nevaskulární a onkologické. Vaskulární intervence jsou takové léčebné miniinvasivní postupy, které se provádějí na cévním systému. Nevaskulární výkony se provádějí mimo cévní systém. Onkologické intervence jsou nejrychleji rozvíjející se oblastí intervenční radiologie a zahrnuje intervenční metody u onkologických pacientů a to metody paliativní i kurativní.

Onkologické intervenční postupy vaskulární

Tyto metody využívají možnosti aplikovat cytostatikum a další látky cíleně do nádorového ložiska cestou přívodné tepny. Do vlastní nádorové tkáně můžeme aplikovat cíleně čisté cytostatikum. Tím dosáhneme mnohonásobně vyšší lokální koncentraci cytostatika. Cytostatikum můžeme podat navázané na embolizačním materiál nebo smíchané s embolizačním materiálem. V takovémto případě vlastně ucpeme v nádoru cévy a dochází tak k ischemii nádoru. Cíleně ale můžeme podat i vlastní embolizační materiál bez cytostatika a to buď kvůli dosažení ischemie v nádoru nebo tehdy, když je nádor zdrojem krvácení (typickým příkladem jsou gynekologické tumory, tumory rekta a ledvin).

Onkologické intervenční metody nevaskulární perkutánní – ablační techniky

Perkutánní drenáž (PTD)

Maligní žloutenka může být podmíněna řadou příčin, které lze rozdělit na primární nádory žlučových cest a nádorové procesy, které sekundárně stenózu žlučovodů vyvolávají. Např. tumory slinivky břišní, žlučníku a jater.

- V případě dilatace žlučovodů provázené klinickým a laboratorním nálezem, lze těmto nemocným nabídnout perkutánní drenáž (PTD). Metoda je výhodná především u nemocných s vysokou stenózou žlučových cest. Na provedenou PTD drenáž můžeme navázat biopsii ze žlučových cest. Histologická verifikace stenózy je nezbytně nutná pro naplánování další léčby především v případech, kdy chirurgický resekční výkon není možný. Pomocí endoskopických klíštěk můžeme odebrat perkutánní cestou vzorek tkáně ze stěny stenotického úseku žlučovodu. Po histologické verifikaci etiologie stenózy navážeme na zavedení PTD se zavedením kovového samoexpandibilního stentu.
- Výkon můžeme nabídnout i pacientům s restenózou ve stentu. Krátkodobé výsledky obou indikací jsou velmi dobré.
- Po zavedení stentu plánujeme těmto nemocným ve všech případech provedení brachyterapie (BRT), v některých případech i zevní radioterapii. Brachyterapie je především indikovaná u nemocných s cholangiocelulárním karcinomem (CCC).
- Intraluminální radiofrekvenční termoablace (RFA) umožní řešit především restenózy. Její význam při primární termoablaci stenózy před zavedením stentu není zatím jasný.

U pacientů s primárními a sekundárními nádory jater zvažujeme další intervenční metody:

Nemocným s maligním ložiskovým procesem v játrech můžeme nabídnout řadu onkointervenčních postupů. Patří sem především různé formy radiofrekvenční termoablace (RFA), chemoembolizace (TACE) a regionální chemoterapie. Tyto metody se v poslední době u nemocných s velkým tumorem (nádorem větším než 5 cm) kombinují.

- K TACE, využíváme buď superselektivní aplikaci suspenze Lipiodolu a cytostatika nebo selektivní či superselektivní podání Drug Eluting Beads (DC Bead) s navázaným cytostatikem.
- Indikace k TACE zvažujeme u nemocných s metastázami neuroendokrinních nádorů, s cholangiocelulárním karcinomem (CCC), hepatocelulárním karcinomem (HCC) a maligními nádory žlučníku.

V případě onemocnění s metastázami v játrech musíme postupovat individuálně. I těmto pacientům můžeme nabídnout některou z onkointervenčních metod. Většina údajů v literatuře je publikovaná u pacientů s metastázami kolorektálního karcinomu a s hypervaskulárními metastázami neuroendokrinních tumorů.

- U pacientů s metastázami kolorektálního karcinomu je na prvém místě zvažovaná RFA. Hlavní indikací jsou hypervaskularizované metastázy. U větších metastáz lze nemocným nabídnout kombinovanou léčbu – TACE + RFA.

- Pokud provádíme chemoembolizaci, je u těchto nemocných spíše než Lipiodol indikované podání DCB. Na částice je možné navázat vhodné cytostatikum (doxorubicin, irinotekan). Výkon pak můžeme provádět i neselektivně do pravé či levé větve jaterní tepny.
- U nemocných s mnohočetnými, optimálně drobnými metastázami do jater, můžeme nabídnout regionální chemoterapii. Principem regionální chemoterapie je podání velkého množství cytostatika do jater přímo jaterní tepnou. Snažíme se tak dosáhnout v játrech co nejvyšší možnou koncentraci léku. Typ a množství cytostatika volíme podle různých protokolů. Léky můžeme podávat do jaterní tepny angiografickou cévkou či port-katétrem. Cévku, stejně jako port-katétr, zavádíme Seldingerovou technikou (angiograficky v lokální anestézii) do arteria hepatica propria nebo do arteria hepatica communis.

Závěrem lze shrnout, že RFA a regionální chemoterapie jsou dnes u nemocných s metastázami do jater (neplatí to ale obecně pro všechny druhy metastatických tumorů) standardní metody léčby. Pozice TACE je stále nejasná a stejně jako kombinace těchto postupů by měla být prováděná zatím pouze v rámci studií a nejedná se zatím o standardní léčbu.

Maligní stenóza jícnu

Nemocným s maligní stenózou jícnu může intervenční radiolog zavést expandibilní stent a vyřešit tak jejich polykací potíže.

- Stent může být jak krytý, tak nekrytý, kovový, plastový a biodegradabilní. Při volbě stentu a rozhodování o indikaci výkonu musíme brát v úvahu:
  - etiologii stenózy (histologickou verifikaci),
  - prognózu nemocného (jedná se o krátkodobé trvalé řešení – řádově měsíce, dlouhodobé trvalé řešení – řádově rok i více, dočasné řešení – cílem je překlenout přechodné období a pak nabídnout nemocnému chirurgický výkon),
  - přítomnost píštěle resp. riziko vzniku píštěle,
  - délku postižení,
  - tuhost stenózy.
- Obecně panuje v literatuře shoda, že zavedení samoexpandibilního stentu má méně komplikací, než použití Herringovy protézy nebo by-passové chirurgické výkony (23, 24). Na druhé straně je třeba stále brát v úvahu, že nemocným lze nabídnout provedení gastrostomie nebo jejunostomie. I tyto výkony může provádět intervenční radiolog speciálními sety pod CT, skiaskopickou či UZ kontrolou. Po zavedení stentu je nemocného nutné sledovat, hlídat průchodnost stentu stejně jako eventuální hyperplazii sliznice, vznik píštělí či prorůstání tumoru.

Závěrem lze shrnout, že zavedení stentu nemocným s maligní stenózou jícnu stejně jako provedení gastrostomie je dnes standardní výkon, který je nutno nabízet na všech pracovištích, kde jsou tito pacienti léčeni. Je třeba počítat s tím, že ne každý z těchto nemocným může mít stejný typ stentu.

Tumory ledvin a plic

Radiologie hraje významnou roli v diagnostice a léčbě tumorů ledvin. Využít můžeme RFA, která má kurativní potenciál. U velkých nádorů ledvin můžeme nabídnout chemoembolizaci a to jako paliativní výkon. Embolizace je indikovaná v případě, kdy velký tumor ledviny krvácí. Samozřejmě lze nabídnout i kombinaci TACE a RFA.

- RFA dokáže zcela zlikvidovat tumor ledviny. Dochází přitom k minimálnímu poškození zdravé tkáně ledviny a pelvokalicheálního systému. Je ale nutné použít větší elektrodu, platí pravidlo 2 cm tumor = 3 cm elektroda. RFA je dnes především v USA spolu s perkutánní kryoterapií a mikrovlnami metodou prvé volby u nemocných s malým tumorem ledviny. RFA má jednoznačně kurativní potencionál u nádorů ledvin do 3,7 cm, hranice je ale 5 cm. Výkon se provádí jak perkutánně, tak peroperačně. Při použití multipolární elektrody dosáhneme větší rozsah nekrózy. K nejčastějším komplikacím výkonu patří hematurie, poškození pánvičky a bolest. V souboru 200 nemocných nebyly pozorované žádné závažné komplikace, kompletní ablace bylo dosaženo v jednom sezení u 87 % nemocných, při opakování RFA u 93 % pacientů. Pokud byla velikost tumoru do 3,7 cm, pak bylo dosaženo kompletní ablace u 100 % nemocných, u tumorů 3,7–8,8 cm u 67 % nemocných. Doba sledování byla v průměru 53 týdnů.
- Chemoembolizace či prostá embolizace ledviny je dnes již historická metoda. Úspěch výkonu nezáleží na velikosti tumoru a TACE lze nabídnout i nemocným s velkým nádorem. Zásadní komplikací metody je velká bolest, která výkon provází. V podstatě se používá v 95 % Lipiodol a cytostatika, výjimečně alkohol. Výkon je považovaný za paliativní a v literatuře byly opakovaně publikované údaje, že tento výkon prodlužuje život nemocných.

U nemocných s nádorem plic je vedle diagnosticky a stagingu těchto procesů možné nabídnout perkutánní RFA. RFA je jednak metoda, která slouží ke zmenšení objemu tumoru, jednak alternativa chirurgické léčby u selektovaných pacientů s ložiskem 3 cm velkým nebo menším. Indikovaní jsou především pacienti s dalšími komorbiditami, plicní nedostatečností, metastázami (velký počet ložisek limituje RFA) a bolestí. K hlavním komplikacím výkonu, které se vyskytují až u 76 % nemocných jsou v 10 % komplikace závažné (vyžadující další léčbu), např. pneumothorax, výpotek, ARDS, subkutánní emfyzém, obstrukční pneumonie, absces, krvácení, teplota, kašel, hemoptýza, bolest, myalgie. Mortalita dosahuje 0,2 %, morbidita 1,7 %.

Závěrem lze shrnout, že především u malých tumorů především jater, plic a ledvin je RFA metodu s kurativním potenciálem a tudíž silným nástrojem onkointervenční radiologie. Chemoembolizace je indikovaná jako metody volby u nemocných s hepatocelulárním karcinomem a s metastázami v játrech, především metastázami kolorektálního karcinomu a metastázami hypervaskularizovaných tumorů (NET, karcinoid). Chemoembolizace nalezne uplatnění jako paliativní výkon u velkých tumorů ledvin. Regionální chemoterapie cívkou či portkatétrem zavedeným do tepenného řečiště je především indikovaný o difuzního metastatického postižení jater. Kombinace postupů je nutné provádět pouze v rámci kontrolovaných studií s výjimkou hepatocelulárního karcinomu.

Literatura:

1. *Válek VA.: Percutaneous treatment of malignant stenoses of the biliary tract. Cas. Lek. Cesk., 2002; 141: s. 388–392.*
2. *Nelsen KM., Kastan DJ., Shetty PC., et al.: Utilization Pattern and Efficacy of Nonsurgical Techniques to Establish Drainage for High Biliary Obstruction. J. Vascul. Intervent. Radiol., 1996, 7, s. 751–756.*
3. *Soehendra N.: Common Areas of Interest Between Interventional Biliary Radiology and Endoscopy. AJR, 1995, 164, s. 547–551.*
4. *Golfieri R., Giampalma E., Muzzi C., et al:Unresectable hilar cholangiocarcinoma: combined percutaneous and radiotherapic treatment. Radiol Med., 2001;101: 495–502.*
5. *Eschelman DJ., Shapiro MJ., Bonn J., et al: Malignant biliary duct obstruction: long-term experience with Gianturco stents and combined-modality radiation therapy. Radiology. 1996; 200: 717–724.*
6. *Válek V, Kysela P, Kala Z, Kiss I, Tomášek J, Petera J.: Brachytherapy and percutaneous stenting in the treatment of cholangiocarcinoma: a prospective randomised study. Eur. J. Radiol., 2007; 62: s. 175–179.*
7. *Tanaka N, Yamakado K, Nakatsuka A. et al: Arterial chemoinfusion therapy through an implanted port system for patients with unresectable intrahepatic cholangiocarcinoma-initial experience. Eur. J. Radiol., 2002; 41: 42–48.*
8. *Burger I., Hong K., Schulick R., et al: Transcatheter arterial chemoembolization in unresectable cholangiocarcinoma: initial experience in a single institution. J. Vasc. Interv. Radiol., 2005; 16: 353–361.*
9. *Chan SY., Poon RT., Ng KK., et al: Long-term survival after intraluminal brachytherapy for inoperable hilar cholangiocarcinoma: a case report. World. J. Gastroenterol., 2005; 11: 3161–3164.*
10. *Becker G., Momm F., Schwacha H., et al: Klatskin tumor treated by inter-disciplinary therapies including stereotactic radiotherapy: a case report. World. J. Gastroenterol., 2005; 11: 4923–4926.*
11. *Kiss I., Marková J., Tomášek J., et al. Naše zkušenosti s intraarteriálním lokoregionální chemoterapií metastatického kolorektálního karcinomu do jater. Vnitř. Lék., 2001, 47, s. 829–833.*
12. *Černá M., Köcher M., Švébišová H., et al. Dvouleté zkušenosti s chemoembolizací inoperabilních maligních tumorů jater. Čes. Radiologie, 2002, 56, s. 151–157.*
13. *Gates J., Hartnell GG., Stuart KE., et al. Chemoembolization of hepatic neoplasms: safety, complications, and when to worry. RadioGraphics, 1999, 19, p. 399–414.*
14. *Válek VA., Boudný J. Intervenční metody v léčbě maligních procesů jater. Čas. Lék. Čes., 2002, 141, s. 471–478.*
15. *Gillams AR, Lees WR.: Five-year survival in 309 patients with colorectal liver metastases treated with radiofrequency ablation. Eur. Radiol., 2009;19: 1206–1213.*
16. *Llovet JM, Burroughs A, Bruix J.: Hepatocellular carcinoma. Lancet, 2003; 362: 1907–1917.*
17. *Matsui O: Interventional oncology: new options for interstitial treatments and intravascular approaches : Superselective TACE using iodized oil for HCC: rationale, technique and outcome. J. Hepatobiliary Pancreat. Surg., 2009; 3: [Epub ahead of print].*
18. *Lammer J., Malagari K., Vogl T., et al: Prospective Randomized Study of Doxorubicin-Eluting-Bead Embolization in the Treatment of Hepatocellular Carcinoma: Results of the PRECISION V Study. Cardiovasc. Intervent. Radiol., 2009; 12: [Epub ahead of print].*
19. *Laspas F., Sotiropoulou E: Computed tomography-guided radiofrequency ablation of hepatocellular carcinoma: treatment efficacy and complications. J. Gastrointestin. Liver Dis., 2009; 18: 323–328.*
20. *Huang X., Lü B., Meng LN: A meta-analysis of radiofrequency ablation for early hepatocellular carcinoma. Zhonghua Nei Ke Za Zhi., 2008;47: 217–220.*
21. *Yamakado K., Nakatsuka A., Takaki H., et al: Early-stage hepatocellular carcinoma: radiofrequency ablation combined with chemoembolization versus hepatectomy. Radiology, 2008; 247: 260–266.*
22. *Bruix J., Sherman M., Llovet JM., et al: Clinical management of hepatocellular carcinoma. Conclusions of the Barcelona-2000 EASL conference. European Association for the Study of the Liver. J. Hepatol., 2001; 35: 421–430.*
23. *Černá M., Köcher M., Dlouhý M., et al: FerX Ella esophageal covered stent. Acta Univ. Palacki Olomuc Fac. Med., 2000;143:79–80.*
24. *Válek V, Hrobař P, Mrázová J, et al: Metal stents in patients with malignant and benign esophageal stenoses. Rozhl. Chir., 1997; 76: 319–324.*
25. *Zagoria RJ., Traver MA., Werle DM., et al: Oncologic efficacy of CT-guided percutaneous radiofrequency ablation of renal cell carcinomas. Am. J. Roentgenol., 2007; 189: 429–436.*
26. *Clark TW., Malkowicz B., Stavropoulos SW., et al: Radiofrequency ablation of small renal cell carcinomas using multitined expandable electrodes: preliminary experience. J. Vasc. Interv. Radiol., 2006; 17: 513–519.*
27. *Neeman Z., Sarin S., Coleman J., et al.: Radiofrequency ablation for tumor-related massive hematuria. J. Vasc. Interv. Radiol., 2005;16: 417–421.*
28. *Ahrar K., Matin S., Wood CG., et al: Percutaneous radiofrequency ablation of renal tumors: technique, complications, and outcomes. J. Vasc. Interv. Radiol., 2005; 16: 679–688.*

29. *Zagoria RJ., Hawkins AD., Clark PE., et al: Percutaneous CT-guided radiofrequency ablation of renal neoplasms: factors influencing success. Am. J. Roentgenol., 2004; 183: 201–207.*
30. *Onishi T., Oishi Y., Suzuki Y., Asano K.: Prognostic evaluation of transcatheter arterial embolization for unresectable renal cell carcinoma with distant metastasis. BJU Int., 2001; 87: 312–315.*
31. *Lee JM., Jin GY., Goldberg SN.: et al: Percutaneous radiofrequency ablation for inoperable non-small cell lung cancer and metastases: preliminary report. Radiology, 2004; 230: 125–134.*

38. VAKCINACE U DOSPĚLÝCH PACIENTŮ SE SOLIDNÍMI NÁDORY A PROFYLAXE INFEKCÍ U NEMOCNÝCH PO SPLENEKTOMII

Vakcinace proti chřipce

Není známo, zda je u nemocných s nádory vyšší riziko infekce chřipkou. Pacienti s přítomným nádorovým onemocněním a pacienti s nádorem v anamnéze nicméně mají vyšší riziko závažných komplikací chřipky a vyšší mortalitu na komplikace chřipky. Pacienti s malignitou hospitalizovaní pro chřipku nebo její přímé komplikace mají přibližně 10krát vyšší mortalitu než pacienti hospitalizovaní pro chřipku bez konkomitantního nádorového onemocnění. Relativní riziko úmrtí ve srovnání s běžnou populací je nejvyšší u onkologických pacientů mladších 65 let.[1,2] V žádné z publikovaných studií nebyla zjištěna toxicita protichřipkových vakcín, jež by byla specifická pro onkologické pacienty, ani zhoršení jejich klinického stavu.[3] Nežádoucí účinky ani zhoršení klinického stavu pacientů s nádory nebylo v souvislosti s vakcinací pozorováno.[4,5] Neobvyklým následkem vakcinace proti chřipce může být falešná pozitivita nálezu při vyšetření pozitronovou tomografií.[6]
Proto se u pacientů s aktivním nádorovým onemocněním nebo s nádorem v osobní anamnéze (s výjimkou nemelanomových nádorů kůže) doporučuje **podání inaktivované trivalentní vakcíny proti chřipce jednou ročně**.

Registrované očkovací látky
V České republice jsou registrovány následující inaktivované trivalentní očkovací látky proti chřipce: Begrivac (Novartis), Fluad (Novartis), Fluarix (GlaxoSmithKline), IDflu (Sanofi Pasteur), Inflexal V (Berna Biotech), Influvac (Abbott), Vaxigrip (Sanofi Pasteur), Optaflu (Novartis), Preflucel (Baxter).
Antigenní složení chřipkových vakcín je každoročně upravováno podle doporučení Světové zdravotnické organizace. Podávají se v jedné dávce jednou ročně.

Časování vakcinace u pacientů léčených chemoterapií a radioterapií
Optimálně by měla být vakcína proti chřipce podána minimálně 2 týdny před zahájením chemoterapie nebo radioterapie, aby se maximalizovala pravděpodobnost vytvoření aktivní protektivní imunity.[7] V případě potřeby, zejména během chřipkové epidemie, lze vakcínu bezpečně a s relativně dobrou účinností podat i mezi cykly chemoterapie.[3]

Vakcinace proti pneumokokovým infekcím

Pneumokokové infekce jsou spojeny s vysokou morbiditou a mortalitou v rizikové populaci. Očkování polysacharidovou a polysacharidovou konjugovanou vakcínou je doporučeno k ochraně před invazivními pneumokokovými infekcemi, zahrnujícími sepse, meningitidy, pneumonie s bakteriemií, bakteriemie. Cílovými skupinami jsou především osoby ve věku 60 let a starší, zvláště imunitně oslabené nebo s doprovázejícími chronickými onemocněními a kuřáci.
Účinnost vakcinace byla prokázána zejména v prevenci invazivních onemocnění. V případě pneumonií bez bakteriemie a otitis media, což jsou neinvazivní pneumokokové infekce, studie prokázaly nižší účinnost než u invazivních pneumokokových infekcí.[8]

Registrované očkovací látky
Pneumo 23 (Sanofi Pasteur) **(PPV 23)**: jedna dávka vakcíny 0,5 ml s jednorázovým přeočkováním jednou dávkou 0,5ml po 5 letech. Vakcína se podává přednostně intramuskulární cestou, případně subkutánně (u nemocných s poruchami srážlivosti nebo s trombocytopenií).
Prevenar 13 (Pfizer) **(PCV13)**: jedna samostatná dávka vakcíny 0,5 ml intramuskulárně. Potřeba revakcinace následnou dávkou přípravku Prevenar 13 nebyla stanovena.

Doporučený postup pro vakcinaci
U imunosuprimovaných jedinců včetně osob s nádory a s nádorem v anamnéze (s výjimkou nemelanomových nádorů kůže) a osob s anatomickou nebo funkční asplenií je doporučováno vakcinaci zahájit aplikací PCV13 a s odstupem 2-6 měsíců podat PPV23 z důvodu rozšířeného pokrytí patogenních sérotypů S. pneumoniae.[9,10]
Pokud byla předchozí dávka PPV23 aplikována po **60. roce věku**, je preferováno přeočkování 1 dávkou PCV13 po pěti letech.[10]

Nad 70 let věku může mít očkování/přeočkování vakcínou PPV23 výrazně nižší účinnost a tudíž je doporučována vakcína PCV13 (jedna dávka). Tam, kde bylo schéma zahájeno PPV23, je možno přeočkovat po pěti letech jednou dávku PCV13.[10]

Časování vakcinace u pacientů léčených chemoterapií a radioterapií

Pneumokoková vakcinace by měla být podána 4–6 týdnů (minimálně ale 2 týdny) před zahájením chemoterapie či radioterapie. Pokud to není možné, vakcinaci je doporučeno podat až 3 měsíce od ukončení imunosupresivní terapie (chemoterapie, kortikoterapie, radioterapie s možností myelosuprese, některé typy cílené léčby). Vakcinace během imunosupresivní léčby není doporučována. PPV23 i PCV13 je možno kombinovat s vakcínou proti chřipce [8].

Profylaxe infekcí u nemocných po splenektomii

Péče o nemocné po splenektomii zahrnuje edukaci zaměřenou na vysvětlení celoživotně zvýšeného rizika závažných infekcí, antibiotickou profylaxi/pohotovostní antibiotickou léčbu a vakcinace.[11] Pacienti po splenektomii mají být dispenzarizováni u infektologa nebo u onkologa (pokud jde o onkologickou indikaci splenektomie).

Antibiotická profylaxe je indikovaná v případě současné protinádorové a/nebo imunosupresivní léčby. V těchto případech se zahajuje v den splenektomie a podává se do vytvoření specifických protilátek po vakcinaci a/nebo po dobu imunosuprese. Dále je indikovaná v případě nedostatečné hladiny protektivních protilátek po vakcinaci (do dosažení této hladiny nebo celoživotně). Obvyklými léky jsou V-penicilin, cefuroxim axetil nebo klaritromycin.

Jako **pohotovostní zásoba antibiotik** se doporučuje amoxycilin klavulanát (dávka 1 g tbl p.o. à 6–8 h) nebo cefuroxim axetil (500 mg tbl p.o. à 6–8 h).

Vakcinace se má provádět 2 týdny před plánovanou splenektomií nebo, pokud to nelze provést, před propuštěním po výkonu. Je indikována vakcinace proti pneumokoku (postup viz. výše), vakcinace proti meningokoku, vakcinace proti hemofilu typu B a každoročně vakcinace proti chřipce.[11]

Literatura:

1. *Cooksley CD, Avritscher EB, Bekele BN, et al. Epidemiology and outcomes of serious influenza-related infections in the cancer population. Cancer 2005;104(3):618-28.*
2. *Büchler T, Abrahámová J. Vakcinace proti chřipce u dospělých pacientů se solidními nádory. Klinická onkologie 2009; 22: 264-267.*
3. *Kunisaki KM, Janoff EN. Influenza in immunosuppressed populations: a review of infection frequency, morbidity, mortality, and vaccine responses. Lancet Infect Dis 2009; 9:493-504.*
4. *Stiver HG, Weinerman BH. Impaired serum antibody response to inactivated influenza A and B vaccine in cancer patients. Can Med Assoc J 1978;119(7):733-8.*
5. *Ganz PA, Shanley JD, Cherry JD. Responses of patients with neoplastic diseases to influenza virus vaccine. Cancer 1978;42(5):2244-7.*
6. *Kline RM. PET scan hypermetabolism induced by influenza vaccination in a patient with non-Hodgkin lymphoma. Pediatr Blood Cancer 2006;46(3):389.*
7. *Sommer AL, Wachel BK, Smith JA. Evaluation of vaccine dosing in patients with solid tumors receiving myelosuppressive chemotherapy. J Oncol Pharm Pract 2006;12(3):143-54.*
8. *Melcher L. Recommendations for influenza and pneumococcal vaccinations in people receiving chemotherapy. Clin Oncol (R Coll Radiol). 2005 Feb;17(1):12-5.*
9. *CDC.Use of 13-Valent Pneumococcal Conjugate Vaccine and 23-Valent Pneumococcal Polysaccharide Vaccine for Adults with Immunocompromising Conditions: Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP) Morbidity and Mortality Weekly Report, 2012; October 12, Vol. 61,No. 40: 816-19.*
10. *Doporučení pro pneumokokovou vakcinaci v dospělosti, Česká vakcinologická společnost ČLS JEP, 2012.*
11. *Ševčíková E, Ráčil Z. Polák P. Vakcinační karta hematologicky nemocného po splenektomii. Czech Leukemia Study Group for Life (CELL), 2012.*

39. SCREENINGOVÝ PROGRAM V ČR

Cílem screeningových programů je zvýšení časnosti záchytu zhoubných nádorů a přednádorových stavů, zvýšení podílu časných stadií malignit na úkor pokročilých stadií nádorových onemocnění, což povede k poklesu úmrtnosti na tato onemocnění.

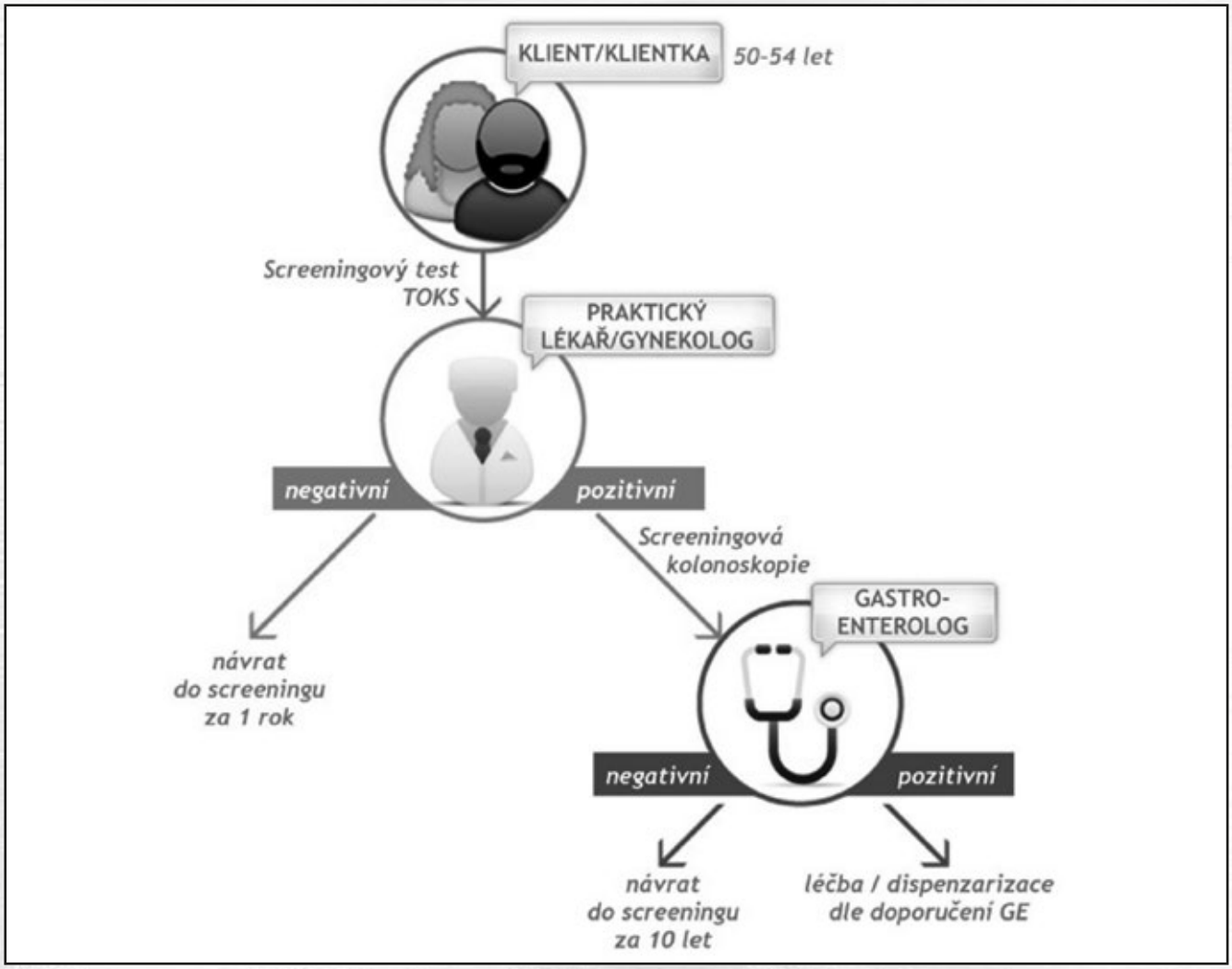
Mamární screening: jedná se o organizované, kontinuální a vyhodnocované úsilí o časný záchyt zhoubných nádorů prsu u populace žen, které nepociťují žádné přímé známky přítomnosti karcinomu prsu.
– screening je prováděn z důvodů radiační ochrany a zabezpečení optimální kvality pouze ve screningových centrech,
– screening je hrazen z prostředků veřejného zdravotního pojištění včetně případných doplňujících vyšetření z indikace praktického lékaře registrujícího gynekologa, onkologa,
– **pro nerizikovou ženskou populaci od věku 45 let ve dvouletých intervalech**,

Pro ženy s velmi vysokým rizikem vzniku zhoubného nádoru prsu existují speciální dispenzární programy. Pro ně je interval mezi jednotlivými vyšetřeními stanoven individuálně na základě míry rizika a dle věkové skupiny.

Ženy s vysokým rizikem vzniku zhoubného nádoru prsu:
– ženy se zárodečnou mutací genů spojených s vysokým rizikem vzniku karcinomu prsu (s mutací v genu BRCA1, BRCA 2, p53, dědičné syndromy způsobené mutací jiného genu: Peutz-Jeghersův sy, Cowdenův sy, Lynchův syndrom),
– ženy bez prokázané zárodečné mutace, u nichž je vzhledem k rodinné a osobní anamnéze empirické riziko vzniku karcinomu prsu vyšší jak 20% (riziko stanovuje zpravidla genetik),
– ženy s histologickým nálezem atypické duktální a lobulární hyperplazie,
– ženy po radioterapii na oblast hrudníku, kterou prodělaly před 18. rokem věku.

Screening kolorektálního karcinomu
Jedinci zahrnuti do screeningového programu nesmí splňovat kriteria osoby s vysokým rizikem vzniku kolorektálního karcinomu – s pozitivní rodinnou či osobní anamnézou pro vznik kolorektálního karcinomu.
Screeningový test okultního krvácení do stolice (TOKS) lze získat u praktického lékaře či gynekologa.
Program je rozdělen do dvou kategorií.

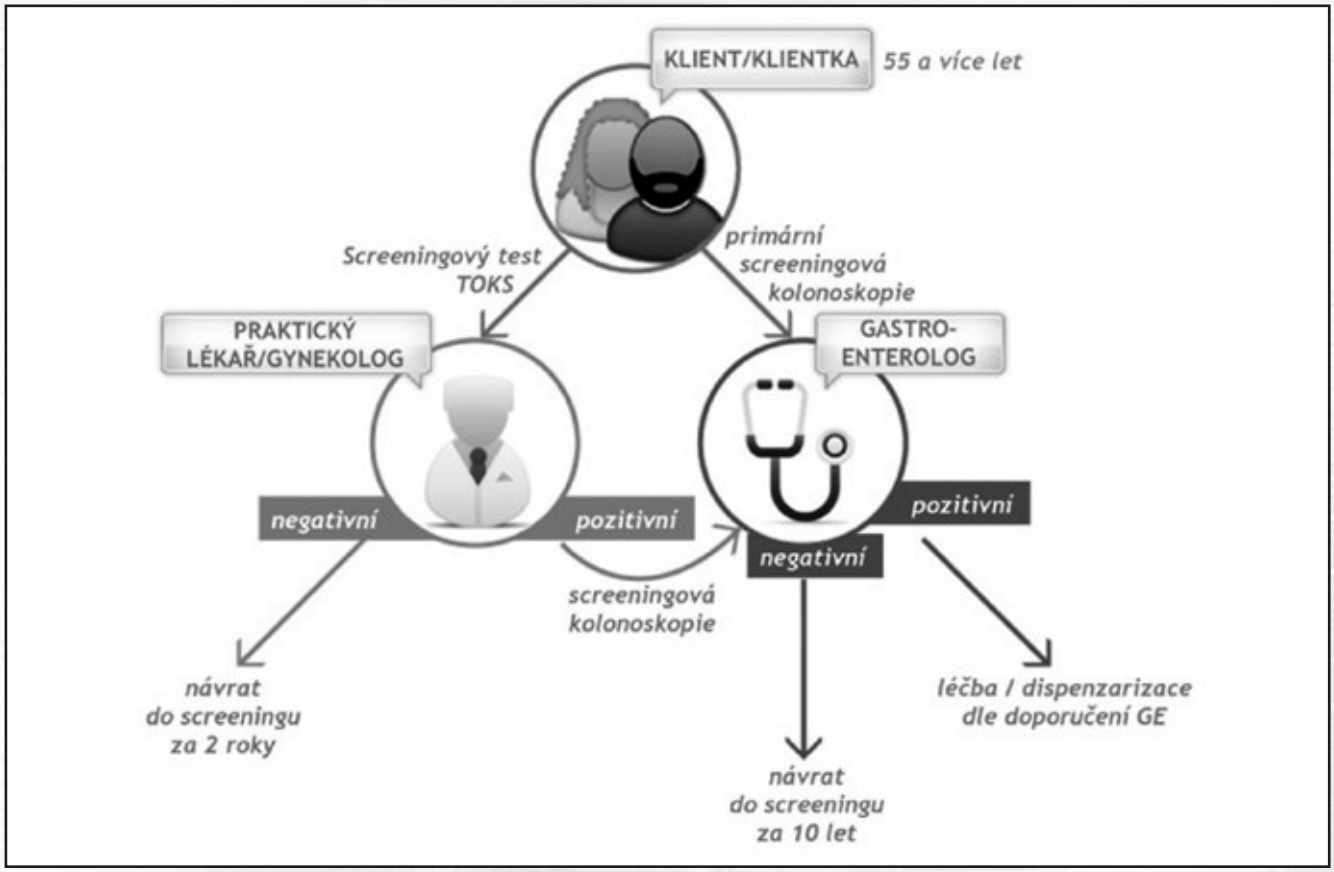
A. Asymptomatičtí jedinci ve věku 50–54 let:



B. Asymptomatičtí jedinci ve věku 55 let a starší:

V tomto případě jsou 2 možnosti postupu screeningu:

1. Opakovaný TOKS
2. Primární screeningová kolonoskopie jako alternativní metoda



Screening karcinomu hrdla děložního

Screeningem je míněno organizované, kontinuální a vyhodnocované úsilí o časný záchyt zhoubného nádoru děložního hrdla a jeho předstupňů prováděním preventivních cytologických vyšetření v celé populaci dospělých žen, které nepociťují žádné přímé známky přítomnosti nádorového onemocnění, se zvláštním zřetelem k těm, jež nenavštěvují pravidelně nebo vůbec ambulanci gynekologa.

Záměrem screeningu je nabídnout ženám v České republice kvalifikovaná preventivní (screeningové) vyšetření děložního hrdla v laboratořích splňujících kritéria moderní diagnostiky.

Cílem screeningu je zvýšit časnost záchytu zhoubných nádorů děložního hrdla a přednádorových stavů a tím snížit úmrtnost na rakovinu děložního hrdla v České republice.

Na preventivní vyšetření karcinomu děložního hrdla v referenční laboratoři má právo každá dospělá žena. Screeningovým vyšetřením se rozumí cytologické vyšetření navazující na preventivní prohlídku u registrujícího gynekologa, které je hrazeno z prostředků veřejného zdravotního pojištění ženám 1x za rok.

Ženy ve věku 25-60 let, které 2 roky nebyly v rámci gynekologické prevence vyšetřeny, obdrží od zdravotní pojišťovny, u které jsou ze zákona pojištěny, oznámení s doporučením gynekologického vyšetření. Nedostaví-li se, bude jim uvedená výzva zasílána každý následující rok.

Úhrada screeningu je prováděna cytologické laboratoři, která byla schválena Komisí Ministerstva zdravotnictví pro screening karcinomu děložního hrdla (dále komise).

Literatura: stránky ministerstva zdravotnictví
Pro mamární screening: věstník č.4/2010
Pro screening kolorektálního karcinomu: www.kolorektum.cz
Pro screening karcinomu hrdla děložního: věstník č. 9/2005

40. ČÍSELNÉ PODKLADY PRO PLÁNOVÁNÍ NÁKLADŮ LÉČEBNÉ PÉČE V ONKOLOGII – ANALÝZY DOSTUPNÝCH POPULAČNÍCH DAT A PREDIKCE PRO ROK 2016

Souhrn

Článek shrnuje analýzy dostupných populačních dat ČR provedené s cílem predikovat incidenci a prevalenci pacientů s vybranými onkologickými diagnózami pro rok 2016. Základem pro predikce jsou populační epidemiologická data (Národní onkologický registr ČR, viz též www.svod.cz), dále demografická data ČR a registr zemřelých ČR. Populační predikce incidence a prevalence byly korigovány pravděpodobnostními modely přežití a následně panelem expertů České onkologické společnosti ČLS JEP, což umožňuje spolehlivý odhad počtu pacientů, kteří v roce 2016 pravděpodobně absolvují určitou fázi protinádorové terapie. Predikce jsou dostupné pro celou populaci ČR a dále i pro jednotlivé regiony, resp. spádové oblasti komplexních onkologických center. Kromě epidemiologických charakteristik modely predikují i měsíční prevalenci léčených pacientů. Odhady respektují věk pacienta a klinické stadium onemocnění a jsou korigovány s ohledem na měnící se demografické parametry české populace. Zvláštní pozornost je věnována odlišení nově diagnostikovaných pokročilých stadií zhoubných nádorů, a dále diseminovaným relapsům a progresím dříve diagnostikovaných onemocnění. Prezentované odhady jsou primárně zaměřeny na nejpočetnější diagnostické skupiny zhoubných novotvarů. Výstupy predikčních modelů jsou dostupné v kompletní formě na webových stránkách www.linkos.cz/informace-pro-praxi/modra-kniha/.

Článek zpracoval autorský kolektiv pod vedením:

doc. RNDr. L. Dušek, Ph.D.; prof. MUDr. R. Vyzula, CSc.; prof. MUDr. B. Melichar, Ph.D.; prof. MUDr. J. Abrahámová, DrSc.; prof. MUDr. J. Fínek, CSc.; prof. MUDr. L. Petruželka, CSc.; prof. MUDr. J. Vorlíček, CSc.

Autorský kolektiv – analýza dat a informační zázemí:

RNDr. O. Májek, Ph.D.; RNDr. T. Pavlík, Ph.D.; RNDr. J. Mužík, Ph.D.; Mgr. J. Koptíková, Ph.D.; RNDr. D. Malúšková; RNDr. D. Klimeš, Ph.D.; Ing. Petr Brabec, Ph.D.; doc. RNDr. L. Dušek, Ph.D

Rada odborných garantů (abecedně):

prof. MUDr. J. Abrahámová, DrSc.; prof. MUDr. M. Babjuk, CSc.; doc. RNDr. L. Dušek, Ph.D.; doc. MUDr. D. Feltl, Ph.D.; prof. MUDr. J. Fínek, CSc.; doc. MUDr. M. Hajdúch, CSc.; prof. MUDr. V. Kolek, DrSc.; prof. MUDr. M. Marel, CSc.; prof. MUDr. B. Melichar, Ph.D.; prof. MUDr. J. Petera, CSc.; prim. MUDr. K. Petráková, CSc.; prof. MUDr. M. Pešek, CSc.; prof. MUDr. L. Petruželka, CSc.; prof. MUDr. M. Ryska, CSc.; prof. MUDr. A. Ryška, Ph.D.; doc. MUDr. Jana Prausová, Ph.D.; prof. MUDr. J. Skřičková, CSc.; MUDr. M. Šafanda; doc. MUDr. V. Študent, CSc.; prof. MUDr. J. Vorlíček, CSc.; prof. MUDr. R. Vyzula, CSc.

Zdrojová data

Predikce využívají pouze validní populační data, oficiálně získaná od zákonem určených správců. Data jsou analyzována v anonymizované podobě. Konkrétně jde o následující zdroje:

– Národní onkologický registr ČR (správce a poskytovatel dat: Ústav zdravotnických informací a statistiky ČR). Standardně sbíraná epidemiologická databáze o zhoubných nádorech od roku 1977.
– Demografická data populace ČR a registr zemřelých (správce a poskytovatel dat: Český statistický úřad) tvoří nepostradatelnou informační základnu pro prediktivní hodnocení epidemiologických dat.
– Expertní odhady zaměřené na hodnoty, které není možné z populačních dat věrohodně získat: pravděpodobnost diseminovaných relapsů u různých stadií onemocnění v různou dobu od ukončení primární terapie a pravděpodobnost absolvování různých linií léčby u metastatických onemocnění.

Výsledky – datové podklady: predikce léčebné zátěže pro rok 2016

A. Predikce celkové epidemiologické a léčebné zátěže

Populační predikce epidemiologických charakteristik jsou uvedeny v tabulce 1 (celková incidence) a v tabulce 2 (celková prevalence). Z výsledků je patrné, že modely pracují i se záznamy populačního registru, které nemají uvedeno klinické stadium onemocnění. Chybějící údaj o klinickém stadiu v době onemocnění může mít objektivní příčinu (velmi pokročilý stav onemocnění a časné úmrtí pacienta, odmítnutí léčby pacientem, apod.) nebo jde o chybu v populačních záznamech. Chybovost dat NOR ČR je z tohoto hlediska únosná, problematické záznamy představují méně než 4–5 % celkového obsahu databáze. Predikce počtu pacientů protinádorově léčených v roce 2016 jsou uvedeny v celkovém shrnutí v tabulce 3. Regionální lokalizace prediktivních odhadů jsou dostupné na webových stránkách www.linkos.cz/informace-pro-praxi/modra-kniha/.

B. Predikce léčebné zátěže s ohledem na cílenou terapii zhoubných nádorů

Predikce incidence i prevalence léčených pacientů zahrnují všechny zhoubné nádory včetně dalších primárních nádorů u téhož pacienta. Tabulky 4A-B shrnují incidenci léčených pacientů dle jednotlivých indikací cílené terapie. Data vycházejí z klinicky korigovaných epidemiologických odhadů počtu pacientů zahajujících nově v roce 2016 daný typ léčby.

Tabulka 5 shrnuje predikce měsíční prevalence pacientů léčených v jednotlivých regionech, resp. v jednotlivých Komplexních onkologických centrech ČR. Tyto odhady vycházejí z populačních dat po korekci panelem expertů ČOS ČLS JEP. Dalším zdrojem dat jsou klinické registry ČOS (střední doba léčby jednotivými preparáty, údaje o přežití pacientů). Celkové predikce měsíční prevalence pacientů léčených cílenou léčbou jsou rovněž lokalizovány pro jednotlivé kraje a komplexní onkologická centra. Tyto podklady jsou dostupné na webových stránkách www.linkos.cz/informace-pro-praxi/modra-kniha/.

C. Korekce predikcí provedené u vybraných diagnóz z důvodu významné změny trendů v epidemiologických parametrech

Recentní data Národního onkologického registru ukazují u vybraných diagnóz zřetelné změny časových trendů epidemiologických parametrů. Z těchto důvodů je nutné predikce populační zátěže v čase korigovat, zejména s ohledem na změny v trendech, které nejde jednoznačně převídat (např. změny v důsledku rozvoje screeningu apod.). V následující tabulce uvádíme seznam diagnóz, kde v důsledku nově dostupných dat a změn došlo ke významným korekcím v publikovaných hodnotách ve srovnání s předchozí edicí epidemiologických predikcí (predikce pro předchozí roky).

Diagnóza	Revize predikčního algoritmu	Popis korekce predikcí	Zdůvodnění
Karcinom prsu (C50) – ženy	konzervativní extrapolace časového trendu: užití měr incidence v posledních 3 letech	snížení predikovaných hodnot incidence	silný časový trend v posledních letech u časných stadií, posílení screeningu
Karcinom tlustého střeva a konečníku (C18-C20)	konzervativní extrapolace časového trendu u vybraných stadií: užití měr incidence v posledních 5 letech	snížení predikovaných hodnot incidence stadia IV	stabilizace incidence časných stadií, pokles incidence pokročilého kolorektálního karcinomu v recentních datech NOR, posílení screeningu
Nemalobuněčný karcinom plic	konzervativní extrapolace časového trendu: užití měr incidence v posledních 5 letech	snížení predikovaných hodnot incidence stadia IV	stabilizace incidence pokročilých stadií po znatelném růstu v předchozích letech
Karcinom prostaty (C61)	konzervativní extrapolace časového trendu: užití měr incidence v posledních 3 letech	snížení predikovaných hodnot incidence	silný časový trend v posledních letech u časných stadií s ohybem v recentních datech, pravděpodobně nerealistický pro střednědobou predikci
ZN močového měchýře (C67)	konzervativní extrapolace časového trendu: užití měr incidence v posledních 5 letech	snížení predikovaných hodnot incidence	stabilizace incidence časných stadií, mírný pokles incidence v recentních datech NOR
ZN varlat (C62)	konzervativní extrapolace časového trendu: užití měr incidence v posledních 5 letech	snížení predikovaných hodnot incidence	stabilizace incidence časných stadií v recentních datech NOR
ZN slinivky břišní (C25)	konzervativní extrapolace časového trendu: užití měr incidence v posledních 5 letech	snížení predikovaných hodnot incidence	stabilizace incidence po znatelném růstu v předchozích letech
Zhoubný melanom kůže (C43)	konzervativní extrapolace časového trendu: užití měr incidence v posledních 5 letech	snížení predikovaných hodnot incidence	silný časový trend v posledních letech u časných stadií, pravděpodobně nerealistický pro střednědobou predikci, určitá stabilizace v posledních dostupných datech

Tab. 1: Predikce celkové incidence vybraných diagnóz zhoubných nádorů pro rok 2016

Diagnóza	Predikční odhady celkové incidence v roce 2016[1]					
	Stadium I	Stadium II	Stadium III	Stadium IV	Klinické stadium neznámo	CELKEM
Karcinom prsu (C50) – ženy	3024 (2865; 3184)	2351 (2239; 2463)	918 (838; 999)	535 (504; 568)	160 (129; 191)	**6988** (6575; 7405)
Karcinom tlustého střeva a konečníku (C18–C20)	2050 (1903; 2197)	1951 (1844; 2057)	2117 (2010; 2226)	1631 (1359; 1903)	288 (182; 394)	**8037** (7298; 8777)
Nemalobuněčný karcinom plic (C34; 65 % všech ZN plic)	571 (507; 636)	339 (281; 397)	1221 (1134; 1308)	2170 (2031; 2309)	389 (292; 486)	**4690** (4245; 5136)
Renální karcinom (C64) (77 % všech ZN ledvin)	1916 (1768; 2063)		356 (315; 397)	423 (371; 475)	27 (9; 45)	**2722** (2463; 2980)
Karcinom prostaty (C61)	5497 (5325; 5669)		975 (880; 1071)	981 (902; 1061)	331 (285; 376)	**7784** (7392; 8177)
ZN močového měchýře (C67)	1247 (1068; 1426)	400 (340; 460)	143 (100; 186)	262 (182; 342)	132 (58; 206)	**2184** (1748; 2620)
ZN varlat (C62)	289 (252; 326)	67 (37; 97)	50 (24; 76)	–	**47 (0; 108)**	**453** (298; 607)
ZN jícnu (C15)	210 (167; 252)		206 (172; 241)	280 (240; 320)	52 (28; 75)	**748** (607; 888)
ZN žaludku (C16)	314 (263; 365)	283 (218; 348)	272 (218; 325)	645 (547; 743)	93 (57; 129)	**1607** (1303; 1910)
ZN slinivky břišní (C25)	371 (309; 433)		153 (109; 197)	992 (715; 1270)	525 (148; 903)	**2041** (1281; 2803)
Zhoubný melanom kůže (C43)	1440 (1366; 1515)	399 (364; 434)	172 (148; 195)	98 (80; 118)	81 (60; 104)	**2190** (2018; 2366)
ZN děložního hrdla (C53)	466 (423; 509)	138 (109; 166)	203 (174; 233)	141 (120; 162)	55 (41; 69)	**1003** (867; 1139)
ZN těla děložního (C54)	1289 (1186; 1392)	260 (203; 318)	183 (154; 213)	129 (101; 158)	146 (103; 188)	**2007** (1747; 2269)
ZN vaječníku (C56)	170 (136; 203)	84 (65; 105)	395 (352; 439)	305 (259; 353)	72 (42; 102)	**1026** (854; 1202)

[1] *Hodnoty v tabulce jsou predikcí celkové incidence včetně dalších primárních nádorů diagnostikovaných u dříve léčených onkologických pacientů. Predikce jsou doplněny 90% intervalem spolehlivosti. Objektivními důvody pro neuvedení stadia onemocnění jsou nálezy DCO nebo při pitvě, velmi časná úmrtí pacienta, nemocní neléčeni pro kontraindikace onkologické léčby, odmítnutí léčby pacientem. Není-li neuvedení stadia vysvětleno, je záznam považován za chybně neúplný. Záznamy bez uvedeného stadia nejsou dále započítávány do očekávaného počtu pacientů s protinádorovou léčbou.*

Tab. 2: Predikce celkové prevalence vybraných diagnóz zhoubných nádorů pro rok 2016

Diagnóza	Prediktivní odhady celkové prevalence v roce 2016[1]					
	Stadium I	Stadium II	Stadium III	Stadium IV	Klinické stadium neznámo	CELKEM
Karcinom prsu (C50) – ženy	38 844 (38 520; 39 168)	33 469 (33 168; 33 770)	8690 (8537; 8843)	3403 (3307; 3499)	1963 (1890; 2036)	**86 369** (85 886; 86 852)
Karcinom tlustého střeva a konečníku (C18–C20)	21 376 (21 136; 21 616)	19 104 (18 877; 19 331)	15 114 (14 912; 15 316)	7083 (6945; 7221)	2654 (2569; 2739)	**65 331** (64 911; 65 751)
Nemalobuněčný karcinom plic (C34; 65 % všech ZN plic)	3894 (3791; 3997)	1517 (1453; 1581)	3206 (3113; 3299)	5351 (5231; 5471)	1220 (1163; 1277)	**15 188** (14 985; 15 391)
Renální karcinom (C64) (77 % všech ZN ledvin)	19 021 (18 794; 19 248)		3105 (3013; 3197)	1897 (1825; 1969)	831 (784; 878)	**24 854** (24 595; 25 113)
Karcinom prostaty (C61)	46 188 (45 834; 46 542)		8199 (8050; 8348)	5525 (5403; 5647)	3512 (3415; 3609)	**63 424** (63 010; 63 838)
ZN močového měchýře (C67)	13 856 (13 662; 14 050)	3017 (2927; 3107)	650 (608; 692)	1180 (1123; 1237)	2256 (2178; 2334)	**20 959** (20 721; 21 197)
ZN varlat (C62)	6306 (6175; 6437)	1817 (1747; 1887)	871 (822; 920)	–	**1072 (1018; 1126)**	**10 066** (9901; 10 231)
ZN jícnu (C15)	680 (637; 723)		513 (476; 550)	675 (632; 718)	157 (136; 178)	**2025** (1951; 2099)
ZN žaludku (C16)	2412 (2331; 2493)	1345 (1285; 1405)	946 (895; 997)	1700 (1632; 1768)	697 (654; 740)	**7100** (6961; 7239)
ZN slinivky břišní (C25)	935 (885; 985)		272 (245; 299)	1902 (1830; 1974)	1024 (971; 1077)	**4133** (4027; 4239)
Zhoubný melanom kůže (C43)	20 456 (20 221; 20 691)	3804 (3703; 3905)	1375 (1314; 1436)	681 (638; 724)	817 (770; 864)	**27 133** (26 862; 27 404)
ZN děložního hrdla (C53)	12 896 (12 709; 13 083)	2529 (2446; 2612)	2156 (2080; 2232)	623 (582; 664)	1298 (1239; 1357)	**19 502** (19 272; 19 732)
ZN těla děložního (C54)	21 286 (21 046; 21 526)	2601 (2517; 2685)	1466 (1403; 1529)	750 (705; 795)	2487 (2405; 2569)	**28 590** (28 312; 28 868)
ZN vaječníku (C56)	4543 (4432; 4654)	1085 (1031; 1139)	2596 (2512; 2680)	1519 (1455; 1583)	754 (709; 799)	**10 497** (10 328; 10 666)

[1] *Hodnoty v tabulce jsou predikcí celkové prevalence včetně dalších primárních nádorů diagnostikovaných u dříve léčených onkologických pacientů. Predikce jsou doplněny 90% intervalem spolehlivosti.*

Tab. 3: Predikce počtu pacientů pravděpodobně nově léčených v roce 2016 protinádorovou terapií[1]

Diagnóza	Prediktivní odhady počtu pacientů dle klinického stadia nově léčených protinádorovou terapií v roce 2016[2]					
	Stadium I	Stadium II	Stadium III	Stadium IV		CELKEM
				Nově diagnost. Stadium IV	Relapsy a progrese u pacientů z předchozích let	
Karcinom prsu (C50) – ženy	2976 (2819; 3133)	2288 (2179; 2397)	864 (789; 940)	408 (385; 434)	1202 (1145; 1259)	**7738** (7317; 8163)
Karcinom tlustého střeva a konečníku (C18–C20)	1790 (1662; 1918)	1814 (1715; 1913)	1971 (1871; 2072)	1089 (907; 1271)	1625 (1559; 1691)	**8289** (7714; 8865)
Nemalobuněčný karcinom plic (C34; 65 % všech ZN plic)	471 (418; 524)	271 (224; 317)	974 (905; 1044)	1427 (1335; 1518)	1200 (1143; 1257)	**4343** (4025; 4660)
Renální karcinom (C64) (77 % všech ZN ledvin)	1785 (1648; 1922)		344 (305; 384)	349 (306; 392)	453 (418; 488)	**2931** (2677; 3186)
Karcinom prostaty (C61)	4600 (4456; 4744)		923 (833; 1014)	786 (723; 851)	1080 (1026; 1134)	**7389** (7038; 7743)
ZN močového měchýře (C67)	1197 (1025; 1369)	369 (314; 424)	119 (83; 155)	181 (126; 236)	409 (376; 442)	**2275** (1924; 2626)
ZN varlat (C62)	288 (251; 325)	67 (37; 97)	48 (23; 73)	–	18 (11; 25)	**421** (322; 520)
ZN jícnu (C15)	152 (121; 183)		160 (134; 187)	159 (137; 182)	153 (133; 173)	**624** (525; 725)
ZN žaludku (C16)	225 (188; 261)	224 (172; 275)	205 (164; 245)	321 (272; 370)	274 (247; 301)	**1249** (1043; 1452)
ZN slinivky břišní (C25)	232 (193; 271)		88 (63; 113)	381 (275; 488)	212 (188; 236)	**913** (719; 1108)
Zhoubný melanom kůže (C43)	1438 (1364; 1512)	398 (363; 433)	171 (147; 193)	82 (67; 98)	312 (283; 341)	**2401** (2224; 2577)
ZN děložního hrdla (C53)	450 (409; 492)	128 (101; 154)	182 (156; 209)	102 (87; 117)	152 (132; 172)	**1014** (885; 1144)
ZN těla děložního (C54)	1253 (1153; 1353)	243 (190; 297)	166 (140; 194)	87 (68; 107)	221 (197; 245)	**1970** (1748; 2196)
ZN vaječníku (C56)	165 (132; 197)	76 (59; 95)	360 (321; 400)	205 (174; 238)	277 (250; 304)	**1083** (936; 1234)

[1] *Tabulka shrnuje predikované počty léčených pacientů odvozené z trendů incidence, prevalence a z populačních modelů přežití pro rok 2016. Odhady jsou prováděny výhradně z validních populačních dat, u kterých je jasná histologická verifikace nádoru a je dokončené určení klinického stadia onemocnění v době primární diagnózy. Tabulky obsahují počty všech osob pravděpodobně léčených protinádorovou terapií (informace o podstoupené léčbě dle záznamů NOR, 2008–2012), dle klinického stadia. Všechny odhady jsou doplněny 90% intervalem spolehlivosti (v závorkách).*

[2] *Predikce nezahrnují neterminální relapsy onemocnění a průběžnou dispenzární péči.*

Tab. 4: Predikce počtu pacientů indikovaných k cílené léčbě zhoubného nádoru v roce 2016

4A. Léky s platnou kategorizací – nově indikovaní pacienti v roce 2016.

Léky označené * mají platnou registraci, úhrada je aktuálně v jednání.

Lék – diagnóza	Klinicky korigovaná predikce incidence léčených pro celou populaci ČR	Incidence léčených predikovaná pro VZP (kalkulováno jako 65 % populačních odhadů)
HERCEPTIN (Trastuzumab) – (neo)adjuvance – karcinom prsu	**624** (583; 667)	**374** (350; 400)
HERCEPTIN (Trastuzumab) – 1. linie léčby – metastatický karcinom prsu	**165** (144; 188)	**99** (86; 113)
HERCEPTIN (Trastuzumab) – 2. a vyšší linie léčby – metastatický karcinom prsu	**15** (9; 23)	**9** (5; 14)
TYVERB (Lapatinib) – 1. linie léčby – metastatický karcinom prsu	**20** (13; 29)	**12** (8; 17)
TYVERB (Lapatinib) – 2. linie léčby – metastatický karcinom prsu	**30** (22; 41)	**18** (13; 25)
AVASTIN (Bevacizumab) – 1. linie léčby – metastatický karcinom prsu	**150** (130; 172)	**90** (78; 103)
PERJETA (Pertuzumab) – 1. linie léčby – metastatický karcinom prsu	**134** (116; 155)	**80** (70; 93)
KADCYLA (trastuzumab emtansin) – 1. linie léčby – metastatický karcinom prsu	**14** (8; 22)	**8** (5; 13)
KADCYLA (trastuzumab emtansin) – 2. linie léčby – metastatický karcinom prsu	**111** (94; 130)	**67** (56; 78)
HALAVEN (eribulin mesilat) – 2. a vyšší linie léčby – metastatický karcinom prsu	**204** (181; 229)	**122** (109; 137)
AFINITOR (Everolimus) – 2. a vyšší linie léčby – metastatický karcinom prsu	**393** (361; 427)	**236** (217; 256)
AVASTIN (Bevacizumab) – 1. linie léčby – karcinom kolorekta	**1545** (1481; 1611)	**927** (889; 967)
AVASTIN (Bevacizumab) – 2. a vyšší linie léčby – karcinom kolorekta	**362** (324; 404)	**217** (194; 242)
ERBITUX (Cetuximab) – 1. linie léčby – karcinom kolorekta	**421** (388; 456)	**253** (233; 274)

Lék – diagnóza	**Klinicky korigovaná predikce incidence léčených pro celou populaci ČR**	**Incidence léčených predikovaná pro VZP** (kalkulováno jako 65 % populačních odhadů)
ERBITUX (Cetuximab) – 2. a vyšší linie léčby – karcinom kolorekta	**236** (204; 272)	**142** (122; 163)
VECTIBIX (Panitumumab) – 1. linie léčby – karcinom kolorekta	**421** (388; 456)	**253** (233; 274)
VECTIBIX (Panitumumab) – 2. a vyšší linie léčby – karcinom kolorekta	**219** (190; 252)	**131** (114; 151)
ZALTRAP (aflibercept) – 2. a vyšší linie léčby – karcinom kolorekta	**202** (172; 236)	**121** (103; 142)
STIVARGA (regorafenib) – vyšší linie léčby – karcinom kolorekta	**202** (179; 227)	**121** (107; 136)
TARCEVA (Erlotinib) – 1. linie léčby – nemalobuněčný karcinom plic	**36** (27; 48)	**22** (16; 29)
TARCEVA (Erlotinib) – 2. a vyšší linie léčby – nemalobuněčný karcinom plic	**232** (199; 269)	**139** (119; 161)
ALIMTA (Pemetrexed) – 1. linie léčby – nemalobuněčný karcinom plic	**454** (420; 491)	**272** (252; 295)
ALIMTA (Pemetrexed) – maintenance po 1. linii – nemalobuněčný karcinom plic	**264** (238; 292)	**158** (143; 175)
ALIMTA (Pemetrexed) – 2. linie léčby – nemalobuněčný karcinom plic	**341** (311; 373)	**205** (187; 224)
AVASTIN (Bevacizumab) – 1. linie léčby – nemalobuněčný karcinom plic	**205** (182; 230)	**123** (109; 138)
IRESSA (Gefitinib) – 1. linie léčby – nemalobuněčný karcinom plic	**142** (123; 163)	**85** (74; 98)
GIOTRIF (Afatinib) – 1. linie léčby – nemalobuněčný karcinom plic	**71** (58; 87)	**43** (35; 52)
XALKORI (Crizotinib) – 2. a vyšší linie léčby – nemalobuněčný karcinom plic	**31** (20; 47)	**19** (12; 28)
ALIMTA (Pemetrexed) – maligní mezoteliom pleury	**38** (30; 47)	**23** (18; 28)

Lék – diagnóza	**Klinicky korigovaná predikce incidence léčených pro celou populaci ČR**	**Incidence léčených predikovaná pro VZP** (kalkulováno jako 65 % populačních odhadů)
AVASTIN (Bevacizumab) – 1. linie léčby – renální karcinom	**70** (57; 85)	**42** (34; 51)
SUTENT (Sunitinib) – 1. linie léčby – renální karcinom	**388** (356; 422)	**23**3 (214; 253)
SUTENT (Sunitinib) – 2. linie léčby – renální karcinom	**101** (85; 119)	**61** (51; 71)
INLYTA (Axitinib) – 2. linie léčby – renální karcinom	**91** (76; 108)	**55** (46; 65)
NEXAVAR (Sorafenib) – 2. a vyšší linie léčby – renální karcinom	**24** (17; 34)	**14** (10; 20)
TORISEL (Temsirolimus) – 1. linie léčby – renální karcinom	**121** (103; 141)	**73** (62; 85)
AFINITOR (Everolimus) – 2. linie léčby – renální karcinom	**116** (99; 135)	**7**0 (59; 81)
VOTRIENT (Pazopanib) – 1. linie – renální karcinom	**210** (187; 235)	**126** (112; 141)
VOTRIENT (Pazopanib) – 2. linie – renální karcinom	**24** (17; 34)	**14** (10; 20)
ERBITUX (Cetuximab) – nádory hlavy a krku	**297** (250; 361)	**178** (150; 217)
GLIVEC (Imatinib) – 1. linie léčby – GIST	**311** (278; 349)	**187** (167; 209)
SUTENT (Sunitinib) – 2. linie léčby – GIST	**38** (27; 52)	**23** (16; 31)
NEXAVAR (Sorafenib) – hepatocelulární karcinom	**136** (115; 158)	**82** (69; 95)
JAVLOR (Vinflunine) – 2. linie léčby – karcinom močového měchýře	**248** (223; 276)	**149** (134; 166)
ZELBORAF (Vemurafenib) – 1. linie léčby – zhoubný melanom kůže	**56** (44; 70)	**34** (26; 42)

Lék – diagnóza	**Klinicky korigovaná predikce incidence léčených pro celou populaci ČR**	**Incidence léčených predikovaná pro VZP** (kalkulováno jako 65 % populačních odhadů)
TAFINLAR (Dabrafenib) – 1. linie léčby – zhoubný melanom kůže	**16** (10; 24)	**10** (6; 14)
***TAFINLAR (Dabrafenib)** **+ MEKINIST (Trametinib)** – 1. linie léčby – zhoubný melanom kůže	***71** (58; 87)	***43** (35; 52)
YERVOY (Ipilimumab) – 1. linie léčby – zhoubný melanom kůže	**71** (58; 87)	**43** (35; 52)
YERVOY (Ipilimumab) – 2. linie léčby – zhoubný melanom kůže	**51** (40; 64)	**31** (24; 38)
***OPDIVO (Nivolumab)** – 1. linie léčby – zhoubný melanom kůže	***60** (48; 74)	***36** (29; 44)
***KEYTRUDA (Pembrolizumab)** – 1. linie léčby – zhoubný melanom kůže	***60** (48; 74)	***36** (29; 44)
ERIVEDGE (Vismodegib) – bazocelulární karcinom	**49** (38; 62)	**29** (23; 37)
AVASTIN (Bevacizumab) – 1. linie léčby – karcinom ovária	**192** (170; 216)	**115** (102; 130)
AVASTIN (Bevacizumab) – 2. linie léčby – karcinom ovária	**69** (56; 84)	**41** (34; 50)
LYNPARZA (Olaparib) – 2. linie léčby – karcinom ovária	**47** (36; 60)	**28** (22; 36)
XTANDI (Enzalutamid) – iniciální léčba – karcinom prostaty	**123** (105; 143)	**74** (63; 86)
XTANDI (Enzalutamid) – následná léčba – karcinom prostaty	**79** (65; 95)	**47** (39; 57)
JEVTANA (Cabazitaxel) – následná léčba – karcinom prostaty	**79** (65; 95)	**47** (39; 57)
ZYTIGA (Abiraterone) – iniciální léčba – karcinom prostaty	**106** (90; 125)	**64** (54; 75)
ZYTIGA (Abiraterone) – následná léčba – karcinom prostaty	**63** (51; 78)	**38** (31; 47)

Lék – diagnóza	**Klinicky korigovaná predikce incidence léčených pro celou populaci ČR**	**Incidence léčených predikovaná pro VZP** (kalkulováno jako 65 % populačních odhadů)
XOFIGO (radium-223) – iniciální léčba – karcinom prostaty	**17** (11; 25)	**10** (7; 15)
XOFIGO (radium-223) – následná léčba – karcinom prostaty	**63** (51; 78)	**38** (31; 47)
HERCEPTIN (Trastuzumab) – 1. linie léčby – karcinom žaludku	**39** (29; 51)	**23** (17; 31)
***CYRAMZA (Ramucirumab)** – 2. linie léčby – karcinom žaludku	**180** (159; 204)	**108** (95; 122)

4B. Onkologické diagnózy souhrnně – nově indikovaní pacienti v roce 2016

Diagnóza a linie léčby	Klinicky korigovaný epidemiologický odhad pro celou populaci ČR	Počet pacientů predikovaných pro VZP pro rok 2016 (65 % populačních odhadů)
karcinom prsu – (neo)adjuvance	**624** (583; 667)	**374** (350; 400)
karcinom prsu – 1. linie léčby	**483** (413; 565)	**289** (249; 339)
karcinom prsu – 2. a vyšší linie léčby	**753** (667; 850)	**452** (400; 510)
karcinom kolorekta – 1. linie léčby	**2387** (2257; 2523)	**1433** (1355; 1515)
karcinom kolorekta – 2. a vyšší linie léčby	**1221** (1069; 1391)	**732** (640; 834)
nemalobuněčný karcinom plic – 1. linie léčby	**1172** (1048; 1311)	**703** (629; 787)
nemalobuněčný karcinom plic – 2. a vyšší linie léčby	**604** (530; 689)	**363** (318; 413)
maligní mezoteliom pleury	**38** (30; 47)	**23** (18; 28)
renální karcinom – 1. linie léčby	**789** (703; 883)	**474** (422; 530)
renální karcinom – 2. linie léčby	**356** (294; 430)	**214** (176; 257)
nádory hlavy a krku	**297** (250; 361)	**178** (150; 217)
hepatocelulární karcinom	**136** (115; 158)	**82** (69; 95)
GIST	**349** (305; 401)	**210** (183; 240)
karcinom močového měchýře	**248** (223; 276)	**149** (134; 166)
zhoubný melanom kůže	**385** (306; 480)	**233** (184; 286)
bazocelulární karcinom	**49** (38; 62)	**29** (23; 37)
karcinom ovaria	**308** (262; 360)	**184** (158; 216)
karcinom prostaty – iniciální léčba	**246** (206; 293)	**148** (124; 176)
karcinom prostaty – následná léčba	**284** (232; 346)	**170** (140; 208)
karcinom žaludku	**219** (188; 255)	**131** (112; 153)

4C. Léky bez stanovené úhrady – potenciálně léčení pacienti v roce 2016

Lék – diagnóza	**Klinicky korigovaná predikce incidence léčených pro celou populaci ČR**	**Incidence léčených predikovaná pro VZP** (kalkulováno jako 65 % populačních odhadů)
TARCEVA (Erlotinib) – 1. linie – zhoubný nádor pankreatu	**330** (301; 361)	**198** (181; 217)
AVASTIN (Bevacizumab) **– glioblastom**	**140** (121; 161)	**84** (73; 97)

Tab. 5: Predikce měsíční prevalence onkologických pacientů na cílené léčbě pro rok 2016 – celopopulační data

Diagnóza/indikace	**Predikce měsíční prevalence léčených pacientů** (90% IS)[1]
Hodnoty vyplývající z analýzy dat NOR a dat klinických registrů ČOS ČLS JEP	
ZN prsu	**1896** (1824; 1968)[a]
(neo) adjuvance	**718** (674; 762)
metast. – 1. linie	**824** (777; 871)
metast. – vyšší linie	**354** (323; 385)
ZN kolorekta	**1781** (1712; 1850)[b]
metast. – 1. linie	**1267** (1208; 1326)
metast. – vyšší linie	**514** (477; 551)
ZN ledvin	**628** (587; 669)[c]
metast. – 1. linie	**444** (409; 479)
metast. – vyšší linie	**184** (162; 206)
ZN plic	**544** (506; 582)[d]
ZN slinivky břišní	**143** (123; 163)
Hodnoty získané jednorázovým sběrem podkladů z center	
GIST	**141** (121; 161)
ORL – Erbitux	**52** (40; 64)
Hepatom – Nexavar	**12** (6; 18)

[1] Predikce vycházející z populačních dat (vývoj incidence, prevalence a mortality daných onemocnění) a jsou následně korigovány na podíl skutečně protinádorově léčených pacientů. Odhady dále pracují i s údaji z funkčních klinických registrů ČOS ČLS JEP (střední doba léčby, doba dosaženého přežití). U méně četných indikací byly podklady získány přímo z onkologických center.

[a] predikce na rok 2016 zahrnuje přípravky Herceptin, Tyverb, Avastin, Perjeta, Kadcyla, Halaven, Afinitor.

[b] predikce na rok 2016 zahrnuje přípravky Avastin, Erbitux, Vectibix, Zaltrap, Stivarga.

[c] predikce na rok 2016 zahrnuje přípravky Sutent, Nexavar, Torisel, Avastin, Afinitor, Votrient, Inlyta.

[d] predikce na rok 2016 zahrnuje přípravky Tarceva, Alimta, Avastin, Iressa, Giotrif, Xalkori.

41. FARMAKOEKONOMIKA ONKOLOGICKÉ PÉČE

I. Pilotní část: Cena biologické léčby vybraných diagnóz

V aktuálním vydání Modré knihy jsme připravili pilotní část nové kapitoly věnované farmakoekonomice onkologické léčby. Cílem ČOS je, aby veškerá indikovaná léčba byla pro onkologické pacienty v České republice dostupná, a to i v tomto případě biologické léčby hrazené v režimu léčby centrové nebo i v režimu VILP.
Cílem této kapitoly je, aby si všichni uvědomili o jak nákladnou léčbu se jedná a indikace byly opravdu racionální, medicínské, se zohledněním klinického stavu pacienta.
Cílem není ovlivňovat výběr jednotlivých léčebných režimů z ekonomického hlediska, k tomu by bylo potřeba podrobné kalkulace nákladové efektivity, tedy se zohledněním léčebných výsledků (např. sekundární operabilita), způsobů aplikace (ambulantní, hospitalizační, četnost návštěv, požadavek na infuzní pumpy, zavedení centrálního katetru či i.v. portu) až po cestovní náklady (např. převozy sanitním vozem apod.).
V následujícím vydání Modré knihy doplníme tento přehled biologické léčby o další diagnostické skupiny.

Cena je počítána dle úhrady stanovené SÚKLem, včetně 15 % DPH, částka nezahrnuje cenu chemoterapie. Dávka je počítána na průměrnou hmotnost 80kg a BSA 2m².

Kalkulace nejčastěji používaných režimů léčby.

Diagnóza	Režim	Cena za 1 cyklus	Cena za 3 měsíce léčby (84 dnů)
Kolorektální karcinom	Bevacizumab 5 mg/kg/CHT à 2 týdny (např. FOLFOX4)	31102,43	**186614,58**
	Cetuximab 500 mg/m²/CHT à 2 týdny (např. FOLFIRI)	58793,7	**352762,20**
	Panitumumab 6 mg/kg/CHT à 2 týdny (např. FOLFOX4)	56029,87	**336179,23**
	Bevacizumab 7,5 mg/kg/CHT à 3 týdny (např. XELOX)	466453,64	**186614,58**
	Aflibercept 4 mg/kg/CHT à 2 týdny (např. FOLFIRI)	31219,072	**187314,43**
Renální karcinom	Bevacizumab 10 mg/kg à 2 týdny do progrese/Roferon 9 MU 3× týdně	62204,86 3923,88/týden	373229,16 47086,56 **420315,72**
	Sutent 50 mg/den 4 týdny Interval opakování 6 týdnů	117465,06	**234930,12**
	Votrient 800 mg/den	2392,412den	**200962,608**
	Afinitor 5 mg/den	2992,825den	**251397,3**
	Axitinib 10 mg/den	5349,86den	**449388,24**
	Nexavar 800 mg/den	3261,62/den	**273976,17**
	Temsirolimus 25 mg 1× týdně do PD	21892,28	**262707,36**

42. STUPNĚ DOPORUČENÍ LÉČEBNÝCH POSTUPŮ

Stupně doporučení léčebných postupů

Doporučení uvedená v Modré knize vychází z medicíny založené na důkazech. Postupně se budeme snažit k jednotlivým doporučením přičlenit také určitý stupeň, který vyjadřuje míru důkazů a míru doporučení ČOS. Vycházíme z modifikovaného systému, který používá NCCN.

ČOS: Stupně evidence a doporučení

Stupeň 1	Založeno na vysokém stupni důkazů, jednotné doporučení ČOS, že léčba je vhodná.
Stupeň 2A	Založeno na nižším stupni důkazů, jednotné doporučení ČOS, že léčba je vhodná.
Stupeň 2B	Založeno na nižším stupni důkazů, doporučení ČOS, že léčba je vhodná.
Stupeň 3	Založeno na jakémkoliv stupni důkazů, v rámci ČOS není shoda o vhodnosti léčby.

Poznámka:

Závažná změna zdravotního stavu u onkologicky nemocného (z onkologické příčiny) je definována jako relaps či progrese nádorového onemocnění, neakceptovatelná toxicita léčby, úmrtí nemocného. Následkem této závažné změny zdravotního stavu je nutnost změny léčebného postupu, či jeho ukončení.