2012

ZÁSADY CYTOSTATICKÉ LÉČBY MALIGNÍCH ONKOLOGICKÝCH ONEMOCNĚNÍ

14. vydání

Platnost od 1. 2. 2012

ZÁSADY CYTOSTATICKÉ LÉČBY MALIGNÍCH ONKOLOGICKÝCH ONEMOCNĚNÍ

14. vydání

Česká onkologická společnost ČLS JEP

2012

Zásady cytostatické léčby maligních onkologických onemocnění
Vydal: Masarykův onkologický ústav, Žlutý kopec 7, 656 53 Brno, www.mou.cz
Sazba a tisk: KAPCZ, s.r.o., Palackého náměstí 2, 621 00 Brno, www.kapcz.cz
© Masarykův onkologický ústav, 2012

ISBN 978-80-86793-22-1

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
prof. MUDr. Marek Babjuk, CSc.
MUDr. David Belada, Ph.D.
MUDr. Beatric Bencsíková
doc. RNDr. Ladislav Dušek, Ph.D.
doc. MUDr. Marián Hajdúch, CSc.
MUDr. Petr Karásek
MUDr. Igor Kiss, Ph.D.
MUDr. Jana Kleinová
RNDr. Daniel Klimeš
MUDr. Ilona Kocáková, Ph.D.
MUDr. Zdeněk Mechl
MUDr. Radka Obermannová
MUDr. Markéta Palácová
MUDr. Katarína Petráková, Ph.D.
MUDr. Eva Sedláčková, MBA
prof. MUDr. Jana Skřičková, CSc.
MUDr. Ondřej Sláma, Ph.D.
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.
prof. MUDr. Petr Zatloukal, CSc.
MUDr. Mária Zvaríková

PRACOVNÍ SKUPINA PRO RENÁLNÍ KARCINOM

prof. MUDr. Jitka Abrahámová, DrSc.
MUDr. Tomáš Büchler, Ph.D.
doc. MUDr. Jindřich Fínek, Ph.D.
MUDr. Ivo Kocák, Ph.D.
MUDr. Kateřina Kubáčková
MUDr. Radek Lakomý
prof. MUDr. Bohuslav Melichar, Ph.D.
prof. MUDr. Luboš Petruželka, CSc.
MUDr. Alexandr Poprach
doc. MUDr. Igor Puzanov, Ph.D.
MUDr. Hana Šiffnerová
MUDr. Jiří Tomášek
prof. MUDr. Rostislav Vyzula, CSc.
MUDr. Milada Zemanová

PRACOVNÍ SKUPINA NUTRIČNÍ PÉČE V ONKOLOGII

MUDr. Petr Beneš
MUDr. Petra Holečková
Lenka Krčmová
MUDr. Viktor Maňásek
MUDr. Denisa Musilová
MUDr. Gabriela Pazdrová
MUDr. Monika Sálová
MUDr. Milana Šachlová, CSc. et Ph.D.
doc. MUDr. Miroslav Tomíška, CSc.

V Brně dne 31. 1. 2012

Vážené kolegyně a kolegové,

navzdory tomu, že uplynulo teprve půl roku od posledního vydání tzv. Modré knihy, tak se sešlo tolik změn, že další 14. vydání je zcela na místě. Předně jsme reflektovali na četné připomínky k názvu knihy. Už dlouho se nejedná jen o zásady cytostatické léčby, proto bude nutné název změnit. Nicméně kniha zůstane stále „Modrá". Změn je tolik, že není možné je krátce popsat, ale snadno je zjistíte a to téměř v každé kapitole. Navíc přibyly i některé nové léčivé přípravky. Na tomto místě bych znovu rád upozornil na základní pravidla našich standardů, která spočívají v tom, že se uvádějí všechny léčebné postupy, které mají registraci léčivých přípravků v Evropě. Někdy mají dokonce i stanovenou úhradu SUKLem, ale některá z pojišťoven to stejně neakceptuje, proto mnohdy uvádíme i tyto poznámky o stanovisku pojišťovny. Nutné je si uvědomit, že řada tzv. „starších cytostatik" má dobrou EBM pro jisté diagnózy, ale uvedenou indikaci nemají v SPC a nejsou tedy plátci hrazeny. Nicméně jejich tzv. „off label" použití je možné, pokud souhlasí s politikou zdravotnického zařízení, že je bude hradit za hospitalizace. Nikdy totiž již nedojde k tomu, že by se změnila informace v SPC daného přípravku, přesto je průkaz o užitečnosti daný klinickými studiemi.

Závěrem, chci opět poděkovat všem, kteří se na doporučených postupech podílíte a věřím, že i do budoucna budete.

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

Obsah

1. ZHOUBNÝ NOVOTVAR PRSU (C50) ... 11
2. ZHOUBNÝ NOVOTVAR BRONCHU A PLÍCE (C34) ... 34
3. ZHOUBNÝ NOVOTVAR JÍCNU (C15) ... 42
4. ZHOUBNÝ NOVOTVAR ŽALUDKU (C16) ... 46
5. ZHOUBNÝ NOVOTVAR KOLOREKTA (C18-20) ... 52
6. ZHOUBNÝ NOVOTVAR ŘITI A ŘITNÍHO KANÁLU (C21) ... 66
7. PRIMÁRNÍ NÁDORY JATER ... 67
8. ZHOUBNÝ NOVOTVAR SLINIVKY BŘIŠNÍ (C25) ... 73
9. ZHOUBNÝ NOVOTVAR OVARIÍ A TUBY (C56-57) ... 76
10. ZHOUBNÝ NOVOTVAR HRDLA DĚLOŽNÍHO (C53) ... 83
11. ZHOUBNÝ NOVOTVAR VULVY (C51) ... 85
12. ZHOUBNÝ NOVOTVAR POCHVY (C52) ... 85
13. ZHOUBNÝ NOVOTVAR TĚLA DĚLOŽNÍHO (C54) ... 86
14. GESTAČNÍ TROFOBLASTICKÁ NEMOC (C58) ... 89
15. ZHOUBNÝ MELANOM KŮŽE (C43) ... 90
16. ZHOUBNÝ NOVOTVAR LEDVINY (C64) ... 93
17. ZHOUBNÝ NOVOTVAR MOČOVÉHO MĚCHÝŘE (C67) ... 102
18. ZHOUBNÝ NOVOTVAR VARLETE (C62) ... 106
19. ZHOUBNÝ NOVOTVAR PROSTATY (C61) ... 112
20. ZHOUBNÉ NOVOTVARY HLAVY A KRKU (C00-14, C30-32) ... 115
21. ZHOUBNÝ NOVOTVAR KOSTI (C40-41) ... 120
22. ZHOUBNÝ NOVOTVAR MĚKKÝCH TKÁNÍ (C48-49) ... 122
23. ZHOUBNÝ NOVOTVAR MOZKU (C71) ... 130
24. ZHOUBNÉ NOVOTVARY LYMFATICKÝCH TKÁNÍ (C81-85) ... 134
25. NEUROENDOKRINNÍ NÁDORY ... 146
26. ZÁSADY PREVENCE A LÉČBY NEVOLNOSTI A ZVRACENÍ PO PROTINÁDOROVÉ LÉČBĚ ... 149
27. FARMAKOTERAPIE KOSTNÍ NÁDOROVÉ NEMOCI ... 154
28. INDIKACE NUTRIČNÍ PODPORY ONKOLOGICKY NEMOCNÝCH ... 161
29. DOPORUČENÍ PRO LÉČBU HEMATOLOGICKÝCH TOXICIT ... 166
30. FARMAKOTERAPIE NÁDOROVÉ NEMOCI ... 175
31. DOPORUČENÍ PRO LÉČBU KOŽNÍCH ZMĚN V DŮSLEDKU TERAPIE INHIBITORY EGFR ... 182
32. PREVENCE A LÉČBA HLUBOKÉ ŽILNÍ TROMBÓZY PACIENTŮ S MALIGNÍM ONEMOCNĚNÍM ... 184
33. PREDIKTIVNÍ VYŠETŘENÍ SOLIDNÍCH NÁDORŮ ... 187
34. RADIOLOGICKÉ ONKO-INTERVENČNÍ METODY ... 189
35. SCREENINGOVÝ PROGRAM V ČR ... 193
36. DIGITÁLNÍ KNIHOVNA CHEMOTERAPEUTICKÝCH REŽIMŮ – VERZE II ... 196
37. ČÍSELNÉ PODKLADY PRO PLÁNOVÁNÍ NÁKLADŮ LÉČEBNÉ PÉČE V ONKOLOGII – ANALÝZY DOSTUPNÝCH POPULAČNÍCH DAT A PREDIKCE PRO ROK 2012 ... 199

1. ZHOUBNÝ NOVOTVAR PRSU (C50)

1.1 Karcinom prsu in situ

1.1.1 Duktální carcinoma in situ (DCIS)

Léčebné možnosti DCIS

Chemoterapie se nepoužívá, pouze v indikovaných případech hormonoterapie tamoxifenem.

1.1.2 Lobulární carcinoma in situ (LCIS)

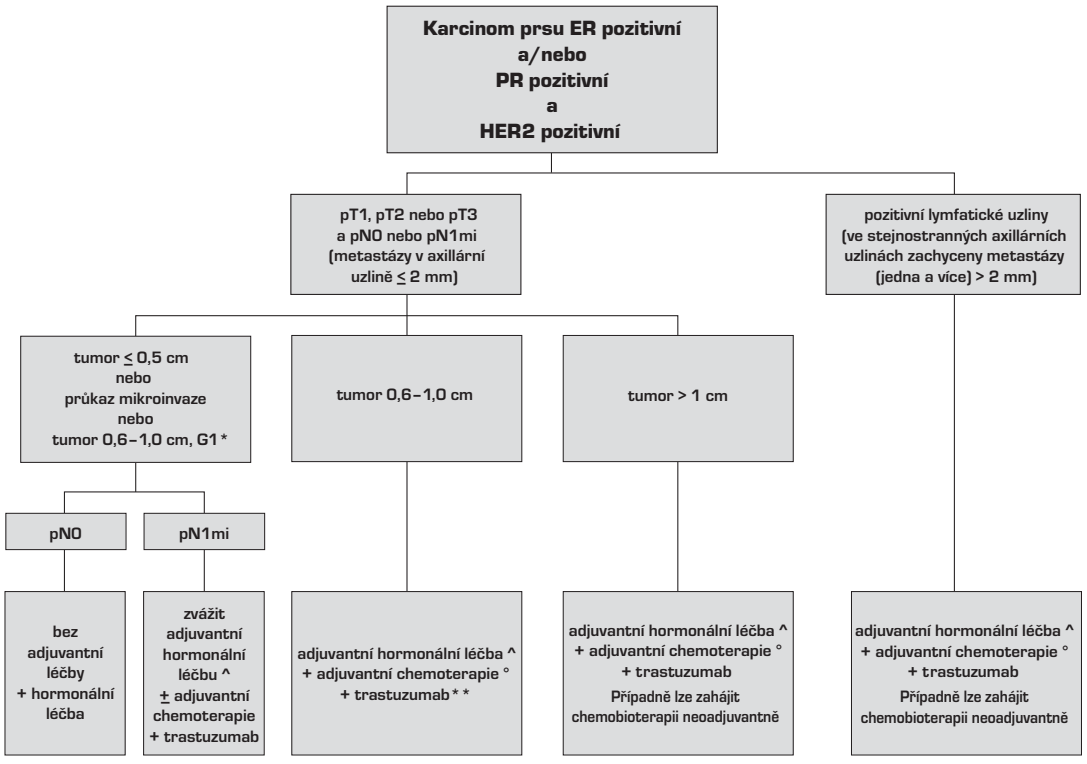
Léčebné možnosti LCIS

Chemoterapie se nepoužívá, pouze v indikovaných případech hormonoterapie tamoxifenem.

1.2 Invazivní karcinom

1.2.1 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



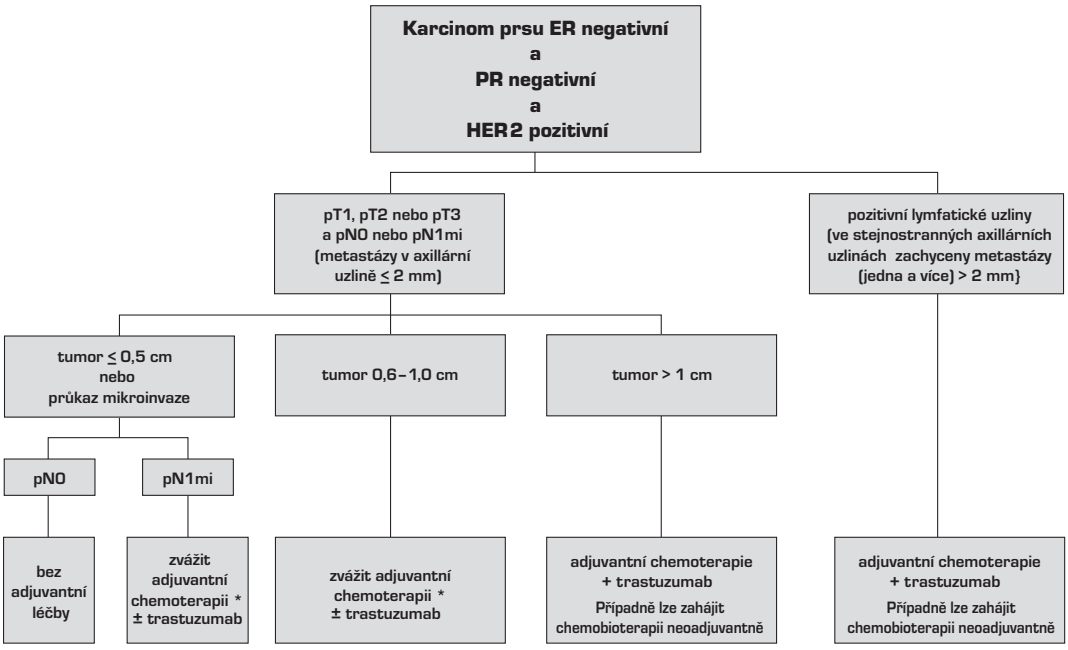
POZNÁMKY:

^ Kombinace ovariální ablace/suprese a hormonální terapie může mít aditivní účinek ve srovnání se samotnou ablací/supresí (s ohledem na stav hormonálního cyklu ženy). 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 1.2.1.3

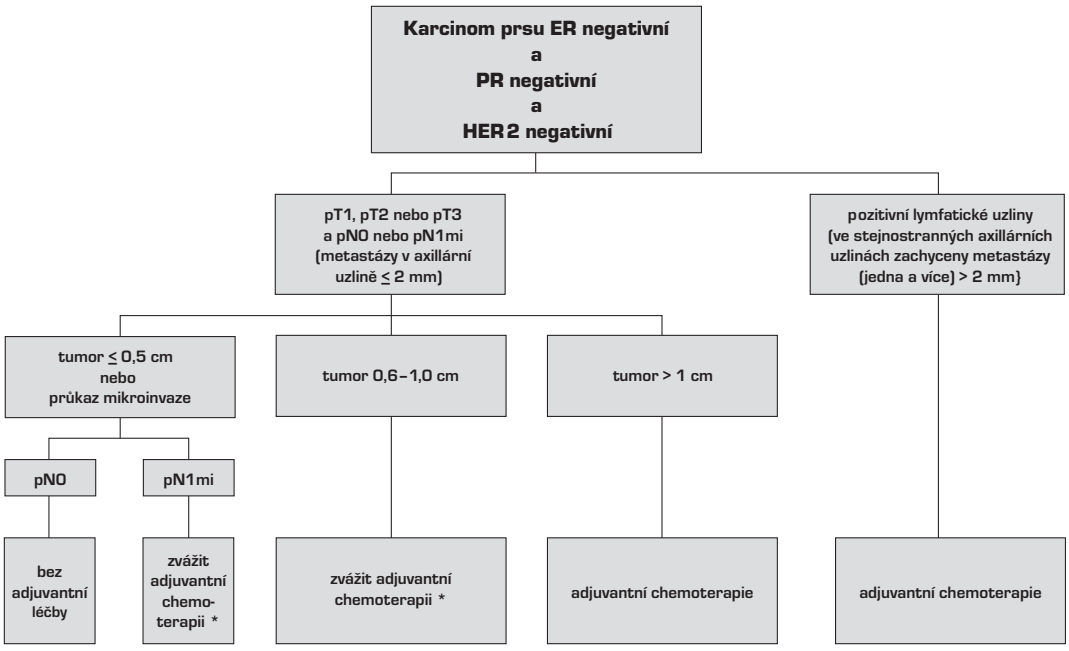
ADJUVANTNÍ LÉČBA KARCINOMU PRSU S PROKÁZANOU POZITIVNÍ EXPRESÍ HER2 RECEPTORU A NEGATIVNÍ EXPRESÍ ESTROGENOVÉHO A PROGESTERONOVÉHO RECEPTORU



POZNÁMKY:

* Zvažte adjuvantní chemoterapii s ohledem na přidružené choroby pacientkya na potenciálně vysokou agresivitu tohoto typu karcinomu. Kontraindikace podání trastuzumabu jsou: přecitlivělost na složky přípravku, klidová dušnost nebo léčba kyslíkem jako komplikacekarcinomu prsu. 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.

1.2.1.1 Adjuvantní hormonální léčba

Premenopauzální pacientky dle současných ASCO guidelines JCO říjen 2011:

– ovariální ablace by neměla být rutinně přidávána k adjuvantní systémové CHT nebo k tamoxifenu, nebo ke kombinaci adjuvatní CHT + tamoxifenu (ASCO guidelines na HYPERLINK „http://www.asco.org“ www.asco.org, popř. J Clin Oncol – 29; 3939-3942, 2011),

– ovariální ablace samostatná není doporučována standardně jako alternativa k jiné formě adjuvantní systémové terapie. Její samostatné podání je akceptováno pouze ve specifických situacích, kdy je pacientka kandidátkou systémové terapie, ale z určitých důvodů není tato terapie možná(intolerance jiné formy systémové terapie nebo je tato varianta jediná, kterou pacientka akceptuje) (ASCO guidelines 2011 na www.asco.org),

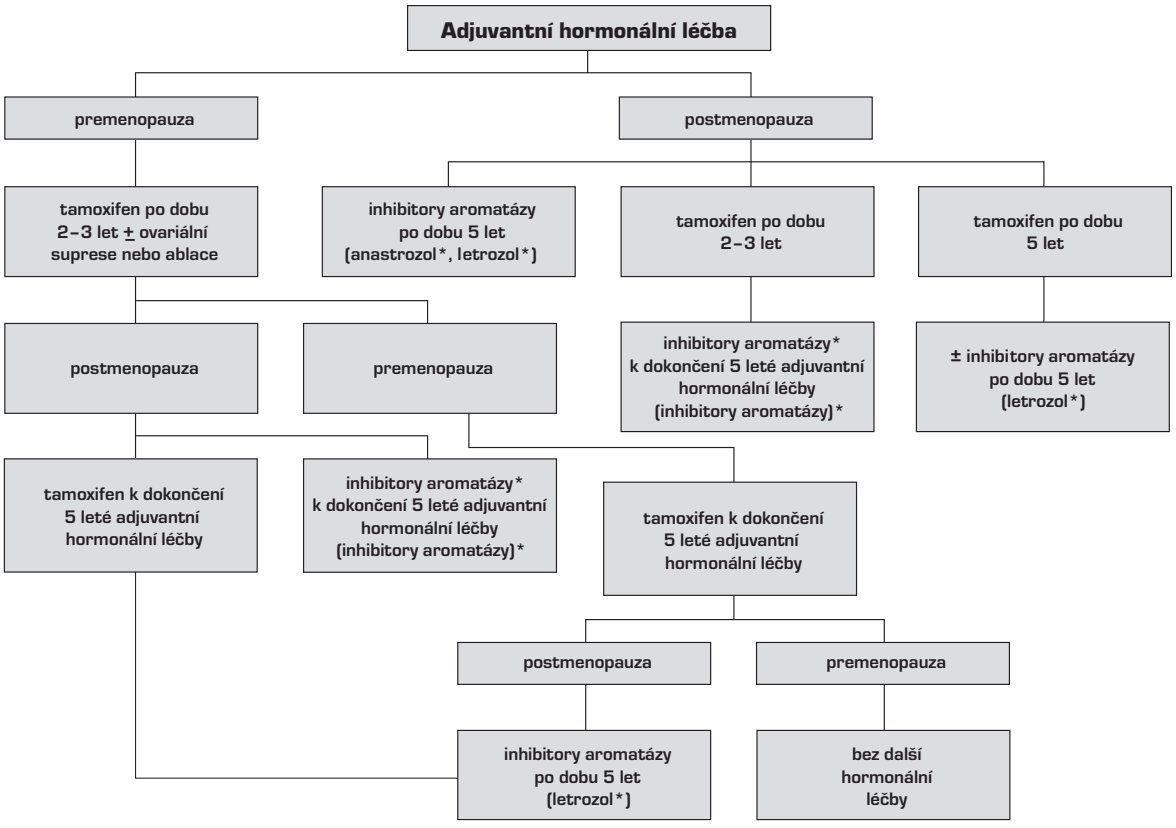
– LH-RH analoga by měla být podávána nejméně 2 roky, optimální doba podávání není známa (ESMO guidelines – www.esmo.org).

V případě, že je OA indikována – měl by být použit goserelin 3,6 mg sc 1× za 28 dní (ASCO guidelines 2011).

Postmenopauzální pacientky:

- u pacientek s nízkým rizikem tamoxifen,
- u pacientek se středním nebo vysokým rizikem by měl být součástí léčby inhibitor aromatázy – „switch“ nebo „up-front“.

ADJUVANTNÍ HORMONÁLNÍ LÉČBA KARCINOMU PRSU



POZNÁMKY:
*Inhibitor aromatázy testovaný v klinické studii pro danou klinickou situaci.

Pozitivita ER a PR při více nebo rovno 1% (ASCO guidelines).
Je-li kontraindikován tamoxifen, použije se k dokončení 5 leté adjuvantní hormonální léčby inhibitor aromatázy, a naopak, je-li kontraindikace k inhibitorům aromatázy, použije se k dokončení 5 leté adjuvantní hormonální léčby tamoxifen.

Definice postmenopauzy:
1. věk > 60 let; 2. věk ≤ 60 let a amenorhea po dobu alespoň 12 měsíců (bez podávání chemoterapie nebo tamoxifenu a/nebo ovariální suprese) a postmenopauzální sérové hodnoty FSH a estradiolu; 3. věk ≤ 60 let a při hormonální terapii tamoxifenem má pacientka postmenopauzální sérové hodnoty FSH a estradiolu.

Monitorace FSH především u žen mladších 50 let s arteficiální menopauzou po chemoterapii při léčbě inhibitory aromatáz.

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 všechna následující kritéria	N ≥ 4
pT	pT ≤ 2cm	pT > 2cm	_	_	_
Grade	G1	G2-3	_	_	_
ER1,PgR2	ER+ a/anebogR+	ER- a PR-	ER+ a/anebo PR+	ER- a PR-	_
HER23	HER2 -	HER2+	HER2 -	HER2+	_
Věk	≥ 35 let	< 35 let	_	_	_

1) ER – estrogenový receptor 2) PR – progesteronový receptor 3) HER-2 – onkogen

1.2.1.2 Adjuvantní chemoterapie

Nejčastější kombinace cytostatik jsou uvedeny v tab. č. 1. Taxany v adjuvantní léčbě je možné podat u pacientek se středním a vysokým rizikem relapsu, kde nelze předpokládat odpověď na hormonální léčbu, v kombinacích AC-T (doxorubicin, cyklofosfamid 4×, paklitaxel 4× à 21 dní, lépe paklitaxel weekly 12×) nebo v kombinaci AC-D (ADM, CFA 4×, následně docetaxel 4× vše à 21 dní) nebo) nebo TAC (docetaxel, doxorubicin, cyklofosfamid 6×) nebo 4× TC (docetaxel, cyklofosfamid) nebo v režimu – 3× FEC 100 a 3× docetaxel.

1.2.1.3 Adjuvantní biologická léčba

Trastuzumab je možné použít pouze u pacientek s prokázanou overexpresí HER2 (viz 1.3.1 a léčebná schémata). Nutné je sledovat kardiální funkce dle doporučení „Cardiac Guidelines Consensus Committee".

Adjuvantní léčba trastuzumabem u nádorů ≤ 1 cm je stále problematická. Retrospektivní analýzy ukazují, že i nemocné s HER2-pozitivními nádory ≤ 1 cm mají významně horší prognózu než nemocné se stejně velkými HER2-negativními nádory. Adjuvantní podání trastuzumabu je proto vhodné zvážit i u nemocných s nádory > 5 mm. Protože však nejsou k dispozici žádné klinické údaje, které by prokazovaly význam podání trastuzumabu u těchto nemocných, je indikaci nutno vždy zvažovat individuálně s přihlédnutím k dalším rizikovým faktorům onemocnění a s přihlédnutím k možným rizikům vyplývajících z léčby.

Tab. 2: Systémová léčba podle subtypů (podle závěrů St Gallen 2011)

Subtyp	Léčba	Poznámky
„Luminal A"	Hormonální	CHT lze zvážit u N > 3
„Luminal B (HER2 negat)"	Hormonální ± CHT	Zvážit podle pozitivity receptorů a rizika relapsu
„Luminal B (HER2 pozitiv)"	CHT + anti-HER2 + hormonální	Vynechání CHT se nedoporučuje
„HER2 pozit (non luminal)"	CHT	Pacientky pT1aN0 mohou být pouze sledované
„Triple negat (ductal)"	CHT	Medulární a adenoidně cystický karcinom N0 může být pouze sledován

CHT – chemoterapie

Tyto podtypy lze pro klinické účely aproximovat pomocí zastupujících parametrů

Luminální A: ER a/nebo PR pozitivní, Her-2 negativní, nízké Ki67*, grade musí být <3

Luminální B: Her-2 negativní > ER a/nebo PR pozitivní, Her-2 negativní, vysoké Ki67, grade musí být >1

Luminální B: Her-2 pozitivní > ER a/nebo PR pozitivní, Her-2 pozitivní

Her-2 (neluminální): ER i PR negativní, Her-2 pozitivní

Triple negativní: ER i PR negativní, Her-2 negativní

** práh Ki67 musí být určen vyšetřující laboratoří*

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

	dávka (mg/m²)	způsob podání	den	opakování cyklu
trastuzumab	8 mg/kg nasycovací dávka následovaná 6 mg/kg		à 21 dní	po dobu 52 týdnů
CMF (Bonadonna)				
cyklofosfamid	100	p.o.	1.–14.	
metotrexát	40	i.v.	1., 8.	
fluorouracil	600	i.v.	1., 8.	à 4 týdny
CMF				
cyklofosfamid	600	i.v.	1.	
metotrexát	40	i.v.	1.	
fluorouracil	600	i.v.	1.	à 3 týdny
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
FAC (Buzdar)				
fluorouracil	500	i.v.	1. (8.)	
doxorubicin	50	i.v.	1.	
cyklofosfamid	500	i.v.	1.	à 3 (4) týdny
FEC				
fluorouracil	500	i.v.	1. (8.)	
epirubicin	50–75	i.v.	1.	
cyklofosfamid	500	i.v.	1.	à 3 (4) týdny
FEC (100)				
fluorouracil	500	i.v.	1.	
epirubicin	100	i.v.	1.	
cyklofosfamid	500	i.v.	1.	à 3 týdny

	dávka (mg/m²)	způsob podání	den	opakování cyklu
CEF (kanadský)				
cyklofosfamid	75	p.o.	1.–14.	
epirubicin	60	i.v.	1., 8.	
fluorouracil	500	i.v.	1., 8.	à 4 týdny
CAF (americký)				
cyklofosfamid	100	p.o.	1.–14.	
doxorubicin	30	i.v.	1., 8.	
fluorouracil	500	i.v.	1., 8.	à 4 týdny
TC - TXT/CFA				
docetaxel	75	i.v.	1.	
CFA	600	i.v.	1.	à 3 týdny, celkem 4×
AC/Taxol (Henderson)				
doxorubicin	60	i.v.	1.	
cyklofosfamid	600	i.v.	1.	à 3 týdny, podat 4 série následně
paklitaxel	175	i.v.3 hodinová infuze	1.	à 3 týdny, podat celkem 4 série
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×
AC/Taxotere (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/Taxotere (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

	dávka (mg/m²)	způsob podání	den	opakování cyklu
AC/P + 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 po dobu podávání paklitaxelu, nasycovací dávka 4 mg/kg v 90 minutové infuzi dále udržovací dávka 2 mg/kg v 30 minutové infuzi při dobré toleranci, potom trastuzumab 6 mg/kg v 30 minutové infuzi v intervalu 3 týdny celkem po dobu 40 týdnů (trastuzumab celkem po dobu 52 týdnů)*				
AC/T+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 *týdně po dobu podávání paklitaxelu, nasycovací dávka 4 mg/kg v 90 minutové infuzi dále udržovací dávka 2 mg/kg v 30 minutové infuzi při dobré toleranci, potom trastuzumab 6 mg/kg v 30 minutové infuzi v intervalu 3 týdny celkem po dobu 40 týdnů (trastuzumab celkem po dobu 52 týdnů)*				
AC/TXT+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 *týdně po dobu podávání docetaxelu, nasycovací dávka 4 mg/kg v 90 minutové infuzi dále udržovací dávka 2 mg/kg v 30 minutové infuzi při dobré toleranci po dobu podávání docetaxelu, potom trastuzumab 6 mg/kg v 30 minutové infuzi v intervalu 3 týdny celkem po dobu 40 týdnů (trastuzumab celkem po dobu 52 týdnů)*				

1.2.1.4 Neoadjuvantní léčba, stadium IIA, IIB, IIIA, IIIB (T4, každé N, M0, každé T, N3, M0)

Nádor prsu klinického stadia IIA, IIB, IIIA, IIIB

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).

Neoadjuvantní hormonální 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 nízkými Ki67, lobulární invazivní karcinom). Doporučená doba podávání je 6 měsíců, preferovány jsou inhibitory aromatáz.

Chemoterapie by měla být založena na bázi antracyklinů a taxanů. Doporučuje se podat nejméně 6 cyklů chemoterapie v rozmezí 4 až 6 měsíců. Chemoterapie by měla být ukončena před operací. Optimální doba zhodnocení léčebné odpovědi je za 6–9 týdnů od zahájení léčby. Cytostatické režimy s trastuzumabem a antracykliny, současně nebo separovaně, je třeba pečlivě zvážit z hlediska rizika kardiotoxicity. Neoadjuvantní režimy jsou součástí tab. 1 a dále v tab. č. 2.

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×
AT				
doxorubicin	50	i.v.	1.	à 3 týdny
paklitaxel	175	inf. 3 hod.	1.	
TAC				
podává se 6×, dávka standardní jako v adjuvanci				
režimy s trastuzumabem:				
paklitaxel/FEC75/trastuzumab				
paklitaxel	225	inf. 3 hod.	1.	à 3 týdny, podat celkem 4×
5-fluorouracil	500	i.v.	1.	
epirubicin	75	i.v.	1.	
cyklofosfamid	500	i.v.	1.	à 3 týdny, podat celkem 4×
*Současně po celou dobu CHT **trastuzumab** weekly – nasycovací dávka 4 mg/kg v 90 minutové infuzi, dál udržovací dávka 2 mg/kg v 60 minutové infuzi, při dobré toleranci dále 30 minutová infuze*				
NOAH studie - AT/CMF				
doxorubicin	60	i.v.	1.	
paklitaxel	150	i.v.inf. 3 hod.	1.	à 3 týdny, podat 3 série
paklitaxel	225	inf. 3 hod.	1.	à 3 týdny, podat 4×
CMF				
cyklofosfamid	600	i.v.	1., 8.	
metotrexát	40	i.v.	1., 8.	
5-fluorouracil	600	i.v.	1., 8.	à 4 týdny, podat 3×
Současně s chemoterapií trastuzumab ve 3-týdenním 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				

	dávka (mg/m²)	způsob podání	den	opakování cyklu
AC/TH				
doxorubicin	60	i.v.	1.	
cyklofosfamid	600	i.v.	1.	à 3 týdny, podat 4 série
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.*

1.2.2 Stadium IV – metastatické onemocnění

Možnosti systémové paliativní léčby:

1.2.2.1 Bisfosfonáty (klodronát, ibandronát, zoledronát, pamidronát)

Indikovány při zjištění osteolytických, osteoblastických nebo smíšených metastáz do kostí.

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. Indikace, způsob podání, dávka, viz kapitola 27 – Bisfosfonáty.

Denosunab je již registrován pro léčbu kostních metastáz, v současné době nemá úhradu.

1.2.2.2 Hormonoterapie při expresi steroidních receptorů

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

Postmenopauzální pacientky: v 1. linii u žen léčených antiestrogenem s ukončením terapie do 1 roku je preferovanou možností terapie inhibitory aromatáz 3. generace.

U pacientek doposud neléčených antiestrogenem nebo u žen, u kterých byla terapie antiestrogenem ukončena před více jak 12 měsíci se také lepší variantou jeví podání inhibitoru aromatáz 3. generace.

U pacientek doposud neléčených inhibitory aromatáz nebo u nichž byla terapie inhibitory aromatáz ukončena před více jak 12 měsíci je preferovanou variantou podání inhibitoru aromatáz 3. generace.

Ve 2. a dalších liniích paliativní hormonoterapie je možno použít tamoxifen, steroidní inhibitor aromatáz 3. generace, fulvestrant (po vyčerpání terapie tamoxifenem), megestrol acetát.

* Faslodex se podává podle výsledku studií v dávkování 500 mg jednou měsíčně s úvodní nasycovací dávkou – 500 mg/den 1., 500 mg/den 14., 500 mg/den 28. a dále 500 mg po 28 dnech.

Podle klinické studie FIRST a CONFIRM měly pacientky léčené vyšší dávkou lepší léčebné výsledky (delší dobu do progrese onemocnění a větší klinický benefit)[38, 39]

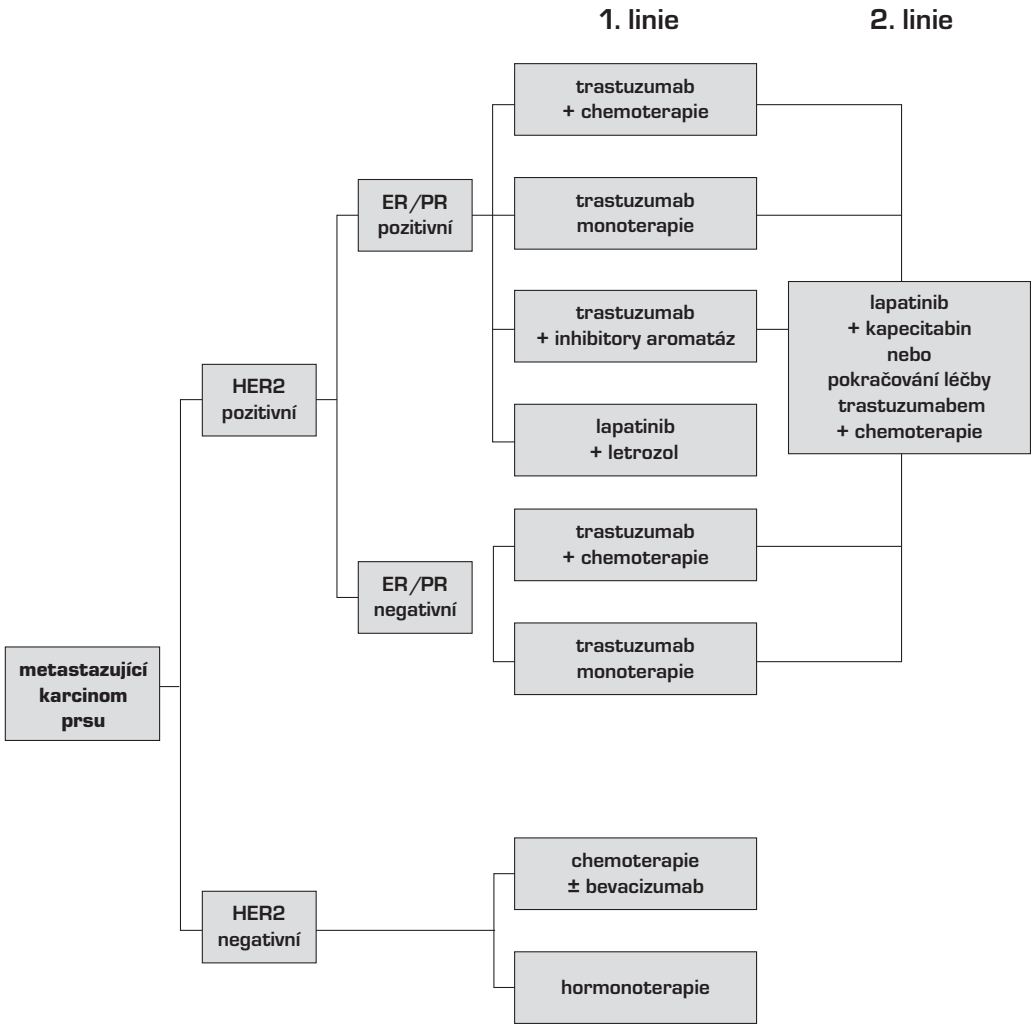
1.2.2.3 Biologická léčba – určena pouze k podávání v KOC

Pouze u pacientek s prokázanou overexpresí HER2. Všichni pacienti musí mít validní laboratorní metodou v referenční laboratoři vyšetřené HER2+ s výsledkem IHC3+ nebo ISH+. Vhodná je kombinace s taxany, inhibitory aromatázy nebo monoterapie. Prokázaný je efekt v klinických studiích fáze III. trastuzumabu s vinorelbinem nebo kapecitabinem, v ČR není stanovena úhrada. Pokud dojde během léčby trastuzumabem k progresi nádoru, je možné změnit chemoterapii a v léčbě s trastuzumabem pokračovat nebo léčit pacientku kombinací lapatinib plus kapecitabin, nebo u senzitivních nádorů pokračovat v chemoterapii. Výčet

kombinačních režimů udává tabulka č. 5. Trastuzumab je určen k podávání v KOC. Lapatinib je možno také použít v kombinaci s inhibitorem aromatázy v první linii léčby metastatického karcinomu prsu u postmenopauzálních pacientek s pozitivními hormonálními receptory, u kterých neuvažujeme o chemoterapii.
V první linii léčby lze zvážit léčbu i bevacizumabem v kombinaci s paklitaxelem. Vhodná je u pacientek s HER2 negativitou.

O úhradě přípravku Avastin ze zdravotního pojištění v této indikaci bylo rozhodnuto k 31. 3. 2010.

MOŽNOSTI CÍLENÉ LÉČBY POKROČILÉHO A METASTATICKÉHO KARCINOMU PRSU



POZNÁMKY:
K cílené terapii patří i možnost medikamentózní ovariální suprese pomocí LHRH analogů.
Kombinace ovariální ablace/suprese a hormonální terapie může mít aditivní účinek u premenopauzálních žen.

1.2.2.4 Chemo(bio)terapie

Indikovaná paliativní chemoterapie:

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

Lze rovnocenně použít následující látky v intravenózní i perorální formě, v různých kombinacích, které jsou uvedeny v tab. č. 3 – doxorubicin, epirubicin, cyklofosfamid, 5-fluorouracil, paklitaxel, docetaxel, vinorelbine, kapecitabin, gemcitabin, liposomální doxorubicin, trastuzumab, bevacizumab. Přednostně se používají kombinace s taxany. U pacientek s kumulativní dávkou doxorubicinu ≥ 240mg/m^2 nebo epirubicinu

≥ 360mg/m², které podstoupily ozáření na oblast hrudníku, nebo mají prokázané kardiální onemocnění s ejekční frakcí levé komory ≤ 50%, lze použít liposomální doxorubicin.

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. 3 – doxorubicin, epirubicin, cyklofosfamid, 5-fluorouracil, paklitaxel, docetaxel, vinorelbine, kapecitabin, gemcitabin, trastuzumab, lapatinib. V dalších liniích léčby se používají zpravidla 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.

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

	dávka (mg/m²)	způsob podání	den	opakování cyklu
trastuzumab/NVLB				
vinorelbine	25	i.v. krátká infuze	1., 8	
trastuzumab	první dávka			
	4 mg/kg	i.v. infuze 90 minut		
	další dávky	i.v. infuze 30 minut	1.	à 1 týden
	2 mg/kg			
nebo				
trastuzumab	8 mg/kg	i.v. infuze 90 minut	1.	
	další dávky	i.v. infuze 30 minut		à 3 týdny
	6 mg/kg			
Pokud nedošlo k nežádoucím účinkům během podání trastuzumabu, lze v dalším podání zkrátit aplikaci na 30 minut				
trastuzumab/paklitaxel				
paklitaxel	80–90	i.v. infuze 60 minut	1.	
trastuzumab	první dávka			
	4 mg/kg	i.v. infuze 90 minut		
	další dávky	i.v. infuze 30 minut	1.	à 1 týden
	2 mg/kg			
Pokud nedošlo k nežádoucím účinkům během podání trastuzumabu, lze v dalším podání zkrátit aplikaci na 30 minut				
trastuzumab/docetaxel				
docetaxel	100	i.v. infuze	1.	
trastuzumab	8 mg/kg	i.v. infuze 90 minut		
	další dávky	i.v. infuze 30 minut	1.	à 3 týdny
	6 mg/kg			
Pokud nedošlo k nežádoucím účinkům během podání trastuzumabu, lze v dalším podání zkrátit aplikaci na 30 minut				
trastuzumab/inhibitor aromatázy				
trastuzumab	první dávka			
	4 mg/kg	i.v. infuze 90 minut		
	další dávky	i.v. infuze 30 minut	1.	à týden
	2 mg/kg			

	dávka (mg/m²)	způsob podání	den	opakování cyklu
nebo				
trastuzumab	8 mg/kg	i.v. infuze 90 minut		
	další dávky 6 mg/kg	i.v. infuze 30 minut	1.	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 8 mg/kg	i.v. infuze 90 minut	1.	
	další dávky 6 mg/kg	i.v. infuze 30 minut		
kapecitabin	2500	p.o. ve 2 denních dávkách	1.–14.	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				
***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
paklitaxel à 3 týdny				
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				
paklitaxel à1 týden				
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 à 3 týdny				
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				

	dávka (mg/m²)	způsob podání	den	opakování cyklu
docetaxel à 1 týden				
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				
vinorelbine	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				
vinorelbine	25	i.v. krátká infuze	1., 8.	
epirubicin	90	i.v.	1.	à 3 týdny
Event. vinorelbine 60 mg/m² p.o.				
NVLB – monoterapie				
vinorelbine	25	i.v. krátká infuze	1.	à 1 týden
nebo				
vinorelbine	30	i.v. krátká infuze	1., 8.	à 3 týdny
nebo				
vinorelbine	60	p.o.		à týdně
3 podání, pak v případě normálního krevního obrazu 80 mg/m² týdně				
NVLB/ADM				
vinorelbine	25	i.v. krátká infuze	1., 8.	
doxorubicin	50	i.v.	1.	à 3 týdny

	dávka (mg/m²)	způsob podání	den	opakování cyklu
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.	
vinorelbine	60	p.o.	1., 8.	à 3 týdny
XENA				
kapecitabin	2000	p.o. ve 2 denních dávkách	1.–14.	
vinorelbine	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 - Epi/CFA				
epirubicin	75	i.v.	1.	
cyclofosfamid	600	i.v.	1.	à 3 týdny
gemcitabin/vinorelbine				
gemcitabin	1000	i.v. infuze	1., 8.	
vinorelbine	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
Metronomicky CFA + MTX (pro indolentní onemocnění)				
Cyclofosfamid 50 mg tbl.				denně
Metotrexat 2,5 mg tbl.				2× denně 2 dny v týdnu (pondělí, úterý nebo pondělí, čtvrtek)

Úhrada přípravku Tyverb/lapatinib v této indikaci byla od 1. 8. 2011 prodloužena o jeden rok.

1.3 Vybrané informace k biologické léčbě

1.3.1 Trastuzumab v léčbě karcinomu prsu

Stanovení HER2 pozitivity

Vyšetření exprese HER2 metodou IHC musí být nedílnou součástí panelu vyšetření u každé nemocné s nově diagnostikovaným karcinomem prsu. Výsledek IHC 0 a IHC 1+ se hodnotí jako negativní, výsledek IHC 3+ jako pozitivní a je dostačující k zahájení léčby, pokud byl stanoven v referenční laboratoři. Výsledek IHC 2+ je nejistý výsledek, k potvrzení nebo vyloučení pozitivity je vždy nutno doplnit vyšetření amplifikace metodou FISH nebo SISH (fluorescenční in situ hybridizace nebo silver in situ hybridizace).

Všichni pacienti léčeni trastuzumabem musí mít validní laboratorní metodou v referenční laboratoři prokázanou HER2+ s výsledkem IHC3+ nebo ISH+.

Časný karcinom prsu

Trastuzumab je indikován s chemoterapií u nemocných s HER2 pozitivním nádorem. Léčba se zahajuje v průběhu nebo po ukončení adjuvantní chemoterapie (popř. při nebo po neoadjuvantní léčbě), výjimečně až po ukončení radioterapie (pokud byla indikována). Trastuzumab se podává po dobu jednoho roku. Dřívější ukončení jen v případě projevů nesnášenlivosti.

Ve studii HERA byly léčeny nemocné s pozitivitou uzlin nebo nemocné s negativními uzlinami, pokud byl nádor větší než 1 cm (dle stanovení patologa) – střední a vyšší riziko (dle St. Gallen).

Retrospektivní analýzy ukazují, že i nemocné s HER2-pozitivními nádory ≤ 1cm mají významně horší prognózu než nemocné se stejně velkými HER2-negativními nádory. Adjuvantní podání trastuzumabu je proto vhodné zvážit i u nemocných s nádory 0,5–1 cm. Protože však nejsou k dispozici žádné klinické údaje, které by prokazovaly význam podání trastuzumabu u těchto nemocných, je indikaci nutno vždy zvažovat individuálně s přihlédnutím k dalším rizikovým faktorům onemocnění a s přihlédnutím k možným rizikům vyplývajících z léčby.

Metastatický karcinom prsu

Trastuzumab je indikován u nemocných s HER2 pozitivním nádorem v kombinaci s taxany nebo v monoterapii. Monoterapie je indikována po podání antracyklinu a taxanu nebo v situaci, kdy jsou tyto látky kontraindikovány. U nemocných se současnou pozitivitou ER a/nebo PR je trastuzumab indikován v kombinaci s inhibitorem aromatázy. Trastuzumab by měl být do léčby zařazen vždy co nejdříve (1. linie léčby). Trastuzumab nepodléhá klasickým mechanismům lékové resistence a funguje i nadále u žen, které vyžadující následnou léčbu po progresi onemocnění, ačkoli již dříve dostávaly léčbu s trastuzumabem. Adekvátně léčené (ozáření mozku ± chemoterapie) a stabilizované metastázy v CNS nejsou kontraindikací léčby trastuzumabem. Retrospektivní analýzy prokazují, že nemocné s mozkovými metastázami léčené trastuzumabem přežívají déle než nemocné bez trastuzumabu.

Sledování srdečních funkcí

Před zahájením léčby je nutné vyšetření ejekční frakce levé srdeční komory (LVEF), trastuzumab je možno podat v případě hodnoty LVEF ≥ 50 %, při hodnotě 40–50 % je nutno zvážit poměr přínosu a rizik. Doporučuje se opakovat vyšetření LVEF každé 3–4 měsíce, a to ještě i půl roku po ukončení léčby.

Dávkování

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

Třítýdenní podávání: úvodní dávka 8 mg/kg tělesné hmotnosti, dále 6 mg/kg každé 3 týdny.

1.3.2 Lapatinib v léčbě karcinomu prsu

Indikace lapatinibu

– v kombinaci s kapecitabinem 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.
– v kombinaci s inhibitorem aromatázy k léčbě žen po menopauze s metastazujícím karcinomem prsu s pozitivními hormonálními receptory, u kterých se neuvažuje o chemoterapii. Pacientky zařazené do registrační studie nebyly dříve léčeny trastuzumabem nebo inhibitorem aromatázy

Upozornění

Při léčbě lapatinibem byly hlášeny případy snížené ejekční frakce levé srdeční komory, případy plicní toxicity zahrnující intersticiální plicní nemoc, objevila se hepatotoxicita, která může být ve vzácných případech fatální. Při léčbě lapatinibem byl hlášen průjem, včetně průjmu těžkého. Přípravek se nemá podávat současně s induktory CYP3A4, nebo současně se silnými inhibitory CYP3A4. Během léčby lapatinibem se nemá konzumovat grapefruitová šťáva.

Vedlejší účinky

Nejčastějšími nežádoucími účinky v průběhu léčby lapatinibem a kapecitabinem byly účinky gastrointestinální (průjem, nauzea a zvracení) a kožní (palmární-plantární erytrodysestézie [PPE] a vyrážka).

Dávkování

Dávkování kombinace lapatinib/kapecitabin: doporučená dávka přípravku Tyverb je 1250 mg (tj. 5 tablet) užívaných jedenkrát denně kontinuálně. Doporučená dávka kapecitabinu je 2000 mg/m^2/den užívaných ve 2 dávkách po 12 hodinách ve dnech 1–14 v průběhu 21denního cyklu. Dávkování kombinace Tyverb/inhibitor aromatázy: doporučená dávka přípravku Tyverb je 1500 mg denně (tj. 6 tablet) užívaných jedenkrát denně kontinuálně.

Pro indikaci v druhé linii v kombinaci s kapecitabinem:

– úhrada přípravku Tyverb/lapatinib v této indikaci byla od 1. 8. 2011 prodloužena na jeden rok.

Pro indikaci v první linii u HER2+ a současně hormondependentního karcinomu prsu v kombinaci s letrozolem:

– úhrada přípravku Tyverb/lapatinib v této indikaci byla od 1. 8. 2011 prodloužena na jeden rok.

1.3.3 Bevacizumab v léčbě karcinomu prsu

Bevacizumab je v kombinaci s paklitaxelem indikován jako léčba první linie u nemocných s metastazujícím karcinomem prsu. Dřívější ukončení v případě projevů nesnášenlivosti.

Upozornění

V současné době není k dispozici žádný klinický ani biochemický marker, podle kterého by bylo možno vybírat nemocné k léčbě.

Hypertenze: korigovaná hypertenze není kontraindikací léčby bevacizumabem. U všech nemocných je nutné v průběhu léčby monitorovat krevní tlak, při výskytu nové (nebo zhoršení stávající) hypertenze se doporučuje přerušit léčbu bevacizumabem do úpravy hodnot.

Arteriální tromboembolie: výskyt arteriální tromboembolie (mozkové cévní příhody, přechodné ischemické ataky, infarkt myokardu) v anamnéze nebo věk nad 65 let souvisí se zvýšeným rizikem vzniku arteriálních tromboembolických příhod během léčby bevacizumabem. Proto je nutné věnovat těmto pacientům během léčby přípravkem bevacizumab zvýšenou pozornost, věk nebo pozitivní anamnéza však samy o sobě nejsou kontraindikací.

Dávkování

10 mg/kg tělesné hmotnosti každé 2 týdny nebo 15 mg/kg každé 3 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. První dávka bevacizumabu má být podána po chemoterapii, všechny následující dávky mohou být podávány před nebo po chemoterapii.

O úhradě přípravku Avastin v této indikaci ze zdravotního pojištění bylo rozhodnuto k 31. 3. 2010.

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 rwcwptor-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, 26January 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 postiive 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 Brest 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 OncoI: 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.*

Vybrané klinické studie u metastatického karcinomu prsu

REŽIM	Název studie	interval (týdny)	fáze	n	ORR (%)	p	PFS, *TTP (měsíce)	p	OS (měsíce)	p	poznámka	citace
Doxorubicin 50 + docetaxel 75		3		107	39,6		8,7		21,4		QoL bez rozdílu,	
			III			0,774		0,977		0,081	febrilní neutropenie	1
Doxorubicin 50 + paklitaxel 175		3		103	41,8		8,0		27,3		48,6 % vs 21,4 %	
Doxorubicin 50 + docetaxel 75		3		109	58		8,0		22,6		febrilní neutropenie	
			III			0,003		0,004		0,019	33 vs 9 %, neutropenie	2
FAC 500/50/500		3		107	37		6,6		16,2		G3/4 89 % vs 84 %	
Docetaxel 100		3		225	32		5,7		15,4		QoL bez rozdílu,	
			III			0,1		<0,0001		0,03	u docetaxelu vyšší	3
Paklitaxel 175		3		224	25		3,6		12,7		hematologická toxicita	
Doxorubicin 50 + docetaxel 75		3		214	65		37,3 týdne		22,5			
			III			0,04		0,014		0,26	febrilní neutropenie	4
AC 60/600		3		215	50		31,9 týdne		21,7		33 vs 10 %	
Docetaxel 75 + gemcitabin 1000 D1, 8		3		153	32		8,05		19,29		65 % v první linii,	
			III			NS		0,121		NS	35 % druhá linie, cílem studie bylo prokázat superioritu režimu	5
Docetaxel 75 + 2500 D1-14		3		152	32		7,98		21,45		docetaxel + gemcitabin	
Docetaxel 75		3		59	35,6		5,7		18,3		Toxicita G3/4	
			III					0,46		0,34		6
Docetaxel 35 D1, 8 ,15		4		59	20,3		5,5		18,6		88,1 vs 55,9 %, p=0,0001	
Gemcitabin 1250 D1, 8 + paklitaxel 175		3		266	41,4		6,14*		18,6		Neutropenie G3/4	
			III			0,000		0,000		0,049	47,9 % vs 11,5 %, febrilní neutropenie	7
Paklitaxel 175		3		263	26,2		3,98*		15,8		5,0 % vs 1,2 %	
Paklitaxel 175	CALGB9840	3		753	29		5*		12		G3 neuropatie	
			III			0,000		<0,0001		0,009	12 % ve 24 % p=0,0003	8
Pakliatxel 80		1			42		9*		24			
Paklitaxel 90 D1, 8, 15 + bevacizumab 10 mg/kg D1, 15		4		368	36,9	<0,001		<0,001	26,7		hypertenze	
			III				11,8			0,16	14,8 % vs 0, proteinurie 1,9 % vs 0,	9
Paklitaxel 90 D1, 8, 15		4		354	21,2		5,9		25,2		bolest hlavy 2,2 % vs 0	
Epirubicin 75 + paklitaxel 200	AB01	3		353	65		7,0		13		G3/4 mukozitida	
			III			0,015		0,41		0,8	6 % vs 2 %,	10
Epirubicin 75 + cyklofosfamid 600		3		352	55		7,1		14		G3/4 neurotoxicita 5 % vs 1 %	
Gemcitabin 1000 D1, 4 + epirubicin 90 + paklitaxel 175		3		124	62,3		9,1*		29,5		V rameni	
			III			0,093		0,557		předběžná data	s gemcitabinem a paklitaxelem častěji G3/4 hematologická toxicita,	11
5-FU 500 + epirubicin 90 + cyklofosfamid 500		3		135	51,2		9,0*		24,9		stomatitida, neurotoxicita	
Docetaxel 75 + vinorelbin 25		3	II	43	37,2		7,7*		28,7		50 % první linie, 33 % 2. linie	12

Vybrané klinické studie u metastatického karcinomu prsu - *pokračování*

REŽIM	Název studie	interval (týdny)	fáze	n	ORR (%)	p	PFS, *TTP (měsíce)	p	OS (měsíce)	p	poznámka	citace
Docetaxel 60 + vinorelbin 20 i.v.D1 + 60 p.o D15		3	II	49	49		5,5		33,2			13
Docetaxel 75 + vinorelbin 25		3	II	41	51		6,2*		14		50 % ≥ 2. linie	14
Vinorelbin 60 p.o D1, 8 + kapecitabin 2000 D1-14		3	II	115	56,5		10,5		17,5		49,6 % 1. linie, 50,4 % 2. linie	15
Vinorelbin 25 týdně + trastuzumab (4) 2 mg/kg týdně			II	52	58		7*		26		max 18 týdnů, 42 % 1. linie, 58 % 2. linie	16
Vinorelbin 25 D1, 8 + kapecitabin 2000 D1-14		3	II	31	49		7,6*		27,2		max. 6 cyklů, 77 % ≥2. linie	17
Vinorelbin 30 D1, 8 + trastuzumab (8) 6 mg/kg		3	II	50	50		9,6		22,7		1 předchozí chemoterapie (vč. [neo]adjuvance) 52 %, 2 linie 30 %	18
Vinorelbin 30 D1, 8	GEICAM-NCT00128310	3	III	126	26	0,093	4,0	0,003	16,4	0,805	G3/4 neutropenie 44 % vs 61 %, febrilní neutropenie 6 % vs 11 %	19
Vinorelbin 30 D1, 8 + gemcitabin 1200 D1, 8		3		125	36		6,0		15,9			
Vinorelbin 30 týdně + trastuzumab (4) 2 mg/kg týdně			II	69	69,2		9,9		23,7			20
Epirubicin 90 D1 + vinorelbin 25 i.v.D1 + 60 p.o. D8		3	II	49	51		8		20		max. 6 cyklů	21
Epirubicin 100 + vinorelbin 25 D1, 5		3	II	97	70,6		10*		26		max. 8 cyklů	22
5-FU 500 + doxorubicin 50 + cyklofosfamid 500		3	III	85	74	NS	9*	0,21	17,3	0,16	V rameni s vinorelbinem častěji zácpa (27 %) a neuropatie (18 %), v rameni FAC 11 % kardiálních příhod (G1/2)	23
Vinorelbin 25 D1, 8 + doxorubicin 50		3		85	75		7,5		17,8			
Kapecitabin 2510 D1-14		3	II	62	30		4,1		19,6		nemocné ≥ 55 let	24
Cyklofosfamid 600 + metotrexat 40 + 5-FU 600		3		33	16		3		17,2			
Kapecitabin 2500 D1-14 + docetaxel 75		3	III	255	42	0,006	6,1*	0,000	14,5	0,013	1. linie 35 vs 31 %, 2. linie 48 vs 53 %, vyšší linie 17 vs 16 %. Při redukci dávky kapecitabinu a/nebo docetaxelu pro toxicitu byla zachována účinnost	25
Docetaxel 100		3		256	30		4,2*		11,5			
Kapecitabin 2000 D1-14 nebo 1300 D1-21		3	III	325	21	0,8	HR 0,86	0,2	22	0,02	Mezi oběma režimy kapecitabinu nenalezen rozdíl v žádném z parametrů (p>0,4), proto hodnoceny společně	26
Cyklofosfamid 100 p.o. D1-14 + 5-FU 600 D1, 8 + metotrexat 40 D1, 8		4			18				18			
Kapecitabin 2500 D1-14 + trastuzumab 6 mg/kg	GBG-26	3	III	78	48,1	0,01	8,2*	0,034	25,5	0,257	Nemocné s progresí při režimu s trastuzumabem. Studie ukončena předčasně po průběžné analýze při splnění primárního cíle (TTP), původní plán 482 nemocných	27
Kapecitabin 2500 D1-14		3		78	27		5,6*		20,4			

Kapecitabin 2000 D1-14 + lapatinib 1250 mg/den	EGF100151	3	III	198	13,9	0,017	6,2*	<0,001	15,6	0,177	Nemocné s progresí při režimu s trastuzumabem. Studie ukončena předčasně po průběžné analýze při splnění primárního cíle (TTP)	28
Kapecitabin 2500 D1-14		3		201	23,7		4,3*		15,3			
Trastuzumab (4) 2 mg/kg nýdně		1	II	114	26**		3,5		22,9		**ORR 35´% při IHC 3+ a 0 % při IHC 2+	29
Trastuzumab (8) 4mg kg týdně		1					3,8		25,8			
Paklitaxel 175 + trastuzumab (4) 2 mg/kg týdně		3	III	92	17	<0,001	6,9*	<0,001	22,1	0,17**	** V této studii byly paklitaxelem (± trastuzumabem) léčeny nemocné předléčené antracykliny v adjuvanci, dalších 281 nemocných bylo léčeno režimem AC ± trastuzumab. V celé populaci 469 nemocných ve studii dosaženo signifikantního rozdílu přežití 25,1 vs 20,3 měsíce, p=0,046	30
Paklitaxel 175		3		96	41		3,0*		18,4			
Docetaxel 100 + trastuzumab (4) 2 mg/kg týdně	M77001	3	II	92	61	0,000	11,7*	0,000	31,2	0,033	53/94 nemocných v rameni se samotným docetaxelem bylo léčeno trastuzumabem v další linii (OS 30,3 měs.) a 41/94 trastuzumab v další linii nedostalo (OS 16,6 měs.)	31
Docetaxel 100		3		94	34		6,1		22,7			
Anastrozol 1 mg/den + trastuzumab (4) 2 mg/kg týdně	TAnDEM		III	103	20,3	0,018	4,8	0,002	28,5	0,325		32
Anastrozol 1 mg/den				104	6,8		2,4		23,9			
Trastuzumab (8) 6 mg/kg		3	II	105	23		3,4*		nedosažen		Součástí studie byla farmakokinetická analýza se závěrem: 3-týdenní režim neovlivnil účinnost a bezpečnosti, průměrná expozice byla stejná jako při týdenním režimu	33
Docetaxel 100 + trastuzumab (8) 6 mg/kg	CHAT	3		112	72,7		12,8	0,045	OS-2 roky 66 %		V rameni s kapecitabinem méně často febrilní neutropenie (15 vs 27 %) a neutropenie stupně 3/4 (54 vs 77 %) a častěji „hand-foot syndrom“ stupně 3 (17 vs <1 %) a průjem stupně 3/4 (11 / 4 %)	34
Docetaxel 75 + kapecitabin 950 2x denně D1–14 + trastuzumab (8) 6 mg/kg		3		113	40,5		17,9		OS-2 roky 75 %			

Literatura

1. *Cassier PA et al. A phase-III trial of doxorubicin and docetaxel versus doxorubicin and paclitaxel in metastatic breast cancer: results of the ERASME 3 study. Breast Cancer Res Treat. 2008 May;109(2):343-50.*
2. *Bontenbal M et al. Phase II to III study comparing doxorubicin and docetaxel with fluorouracil, doxorubicin, and cyclophosphamide as first-line chemotherapy in patients with metastatic breast cancer: results of a Dutch Community Setting Trial for the Clinical Trial Group of the Comprehensive Cancer Centre. J Clin Oncol. 2005 Oct 1;23(28):7081-8.*
3. *Jones SE et al. Randomized phase III study of docetaxel compared with paclitaxel in metastatic breast cancer. J Clin Oncol. 2005 Aug 20;23(24):5542-51.*
4. *Nabholtz JM et al. Docetaxel and doxorubicin compared with doxorubicin and cyclophosphamide as first-line chemotherapy for metastatic breast cancer: results of a randomized, multicenter, phase III trial. J Clin Oncol. 2003 Mar 15;21(6):968-75.*
5. *Chan S et al. Phase III study of gemcitabine plus docetaxel compared with capecitabine plus docetaxel for anthracycline-pretreated patients with metastatic breast cancer. J Clin Oncol. 2009 Apr 10;27(11):1753-60.*

6. Rivera E et al. Phase 3 study comparing the use of docetaxel on an every-3-week versus weekly schedule in the treatment of metastatic breast cancer. Cancer. 2008 Apr 1;112(7):1455-61.
7. Albain KS et al. Gemcitabine plus Paclitaxel versus Paclitaxel monotherapy in patients with metastatic breast cancer and prior anthracycline treatment. J Clin Oncol. 2008 Aug 20;26(24):3950-7.
8. Seidman AD et al. Randomized phase III trial of weekly compared with every-3-weeks paclitaxel for metastatic breast cancer, with trastuzumab for all HER-2 overexpressors and random assignment to trastuzumab or not in HER-2 nonoverexpressors: final results of Cancer and Leukemia Group B protocol 9840. J Clin Oncol. 2008 Apr 1;26(10):1642-9.
9. Miller K et al. Paclitaxel plus bevacizumab versus paclitaxel alone for metastatic breast cancer. N Engl J Med. 2007 Dec 27;357(26):2666-76.
10. Langley RE et al. Phase III trial of epirubicin plus paclitaxel compared with epirubicin plus cyclophosphamide as first-line chemotherapy for metastatic breast cancer: United Kingdom National Cancer Research Institute trial AB01. J Clin Oncol. 2005 Nov 20;23(33):8322-30.
11. Zielinski C et al. Gemcitabine, epirubicin, and paclitaxel versus fluorouracil, epirubicin, and cyclophosphamide as first-line chemotherapy in metastatic breast cancer: a Central European Cooperative Oncology Group International, multicenter, prospective, randomized phase III trial. J Clin Oncol. 2005 Mar 1.
12. Vici P et al. A phase II trial of docetaxel and vinorelbine in patients with advanced breast cancer previously treated with anthracyclines. Oncology. 2008;75(3-4):175-81.
13. Campone M et al. Phase II study of vinorelbine (alternating intravenous and oral) in combination with docetaxel as first-line chemotherapy in metastatic breast cancer. Cancer Chemother Pharmacol. 2009 Apr;63(5):937-43.
14. Savio G et al. Treatment of metastatic breast cancer with vinorelbine and docetaxel. Am J Clin Oncol. 2006 Jun;29(3):276-80.
15. Finek J et al. A phase II trial of oral vinorelbine and capecitabine in anthracycline pretreated patients with metastatic breast cancer. Anticancer Res. 2009 Feb;29(2):667-70.
16. Bayo-Calero JL et al. A phase II study of weekly vinorelbine and trastuzumab in patients with HER2-positive metastatic breast cancer. Clin Breast Cancer. 2008 Jun;8(3):264-8.
17. Estévez LG et al. A Phase II study of capecitabine and vinorelbine in patients with metastatic breast cancer pretreated with anthracyclines and taxanes. Clin Breast Cancer. 2008 Apr;8(2):149-54.
18. De Maio E et al. Vinorelbine plus 3-weekly trastuzumab in metastatic breast cancer: a single-centre phase 2 trial. BMC Cancer. 2007 Mar 20;7:50.
19. Martín M et al. Gemcitabine plus vinorelbine versus vinorelbine monotherapy in patients with metastatic breast cancer previously treated with anthracyclines and taxanes: final results of the phase III Spanish Breast Cancer Research Group (GEICAM) trial. Lancet Oncol. 2007 Mar;8(3):219-25.
20. Chan A et al. Vinorelbine plus trastuzumab combination as first-line therapy for HER 2-positive metastatic breast cancer patients: an international phase II trial. Br J Cancer. 2006 Oct 9;95(7):788-93.
21. Serin D et al. Vinorelbine alternating oral and intravenous plus epirubicin in first-line therapy of metastatic breast cancer: results of a multicentre phase II study. Br J Cancer. 2005 Jun 6;92(11):1989-96.
22. Vici P et al. First-line treatment with epirubicin and vinorelbine in metastatic breast cancer. J Clin Oncol. 2002 Jun 1;20(11):2689-94.
23. Blajman C et al. A prospective, randomized Phase III trial comparing combination chemotherapy with cyclophosphamide, doxorubicin, and 5-fluorouracil with vinorelbine plus doxorubicin in the treatment of advanced breast carcinoma. Cancer. 1999 Mar 1;85(5):1091-7.
24. O´Shaughnessy JA et al. Randomized, open-label, phase II trial of oral capecitabine (Xeloda) vs. a reference arm of intravenous CMF (cyclophosphamide, methotrexate and 5-fluorouracil) as first--line therapy for advanced/metastatic breast cancer. Ann Oncol. 2001 Sep;12(9):1247-54.
25. O'Shaughnessy J et al. Superior survival with capecitabine plus docetaxel combination therapy in anthracycline-pretreated patients with advanced breast cancer: phase III trial results. J Clin Oncol. 2002 Jun 15;20(12):2812-23.
26. Stockler MR et al. A randomized trial of capecitabine given intermittently rather than continuously compared to classical CMF as first-line chemotherapy for advanced breast cancer. J Clin Oncol 25 (Suppl) (2007) [abstract 1031].
27. von Minckwitz G et al. Trastuzumab beyond progression in human epidermal growth factor receptor 2-positive advanced breast cancer: a german breast group 26/breast international group 03-05 study. J Clin Oncol. 2009 Apr 20;27(12):1999-2006.
28. Cameron D et al. A phase III randomized comparison of lapatinib plus capecitabine versus capecitabine alone in women with advanced breast cancer that has progressed on trastuzumab: updated efficacy and biomarker analyses. Breast Cancer Res Treat. 2008 Dec;112(3):533-43.
29. Vogel CL et al. Efficacy and safety of trastuzumab as a single agent in first-line treatment of HER2-overexpressing metastatic breast cancer. J Clin Oncol. 2002 Feb 1;20(3):719-26.
30. Slamon DJ et al. Use of chemotherapy plus a monoclonal antibody against HER2 for metastatic breast cancer that overexpresses HER2. N Engl J Med. 2001 Mar 15;344(11):783-92.
31. Marty M et al. Randomized phase II trial of the efficacy and safety of trastuzumab combined with docetaxel in patients with human epidermal growth factor receptor 2-positive metastatic breast cancer administered as first-line treatment: the M77001 study group. J Clin Oncol. 2005 Jul 1;23(19):4265-74.
32. Kaufman, B: On behalf of the TAnDEM investigators. Trastuzumab + anastrozole in postmenopausal women with HER2-positive, HR-positive MBC: results of the TAnDEM study. Ann Oncol 17: LBA2, 2006.
33. Baselga J et al. Phase II study of efficacy, safety, and pharmacokinetics of trastuzumab monotherapy administered on a 3-weekly schedule. J Clin Oncol. 2005 Apr 1;23(10):2162-71.

Vybrané studie hormonoterapie karcinomu prsu

Studie Autor	N	Design	Schéma	DFS	OS	Systémové DFS (přežití bez výskytu vzdálených metastáz)
Up front adjuvance (BIG 1-98) Primary core analysis 25,8 měsíců *Thurlimann B, NEJM 2005*	8010	Studie f. III, multicentr. random., dvojitě slepá	Letrozol 2,5 mg denně vs tamoxifen 20 mg denně po dobu 5 let	5letý DFS: 84% (letro) vs 81,4% (tam) Letro ↓ riziko vzniku recidivy o 19% HR = 0,81 p = 0,003	Letro má trend ↓ riziko úmrtí o 14% HR = 0,86; p = 0,16	Letro ↓ riziko vzniku vzdál. metastáz o 27% HR = 0,73; p = 0,001
Prodloužená adjuvance MA.17 5,3 roku *Goss PE, JCO 2008*	5187	Studie f.III, random, multicentr, dvojitě slepá, placebem kontrolovaná	5let tamoxifen → letrozol vs placebo ↓ analýza plac. - letro (n =1579) vs placebo-placebo (n = 804)	5letý DFS 97,4% (letro) oproti 93,4% (tam) Letro ↓ riziko vzniku recidivy o 63% HR 0,37; p<0,0001	5leté OS 98,3% (letro) vs 93,8% (tam) Letro ↓ riziko úmrtí o 70% HR 0,3; p <0,0001	5letý sDFS 98,2% (letro) vs 96,2% (tam) Letro ↓ riziko vzniku vzdál. metastáz o 61% HR 0,39; p <0,004

Studie Autor	N	Design	Schéma	Čas do progrese onemocnění (TTP)	Čas do selhání léčby (TTF)	Četnost odpovědí (ORR)	Klinický přínos (CB)	Sek. cíl: Celkové přežití (OS)
První linie lokálně pokročilého nebo metastatického HR+ karcinomu prsu (32 měsíců) *Mouridsen H, JCO 2003*	939	Mutlicentrická, randomizovaná, dvojitě slepá studie fáze III v první linii léčby lokálně pokročilého nebo metastatického karcinomu prsu	Letrozol 2,5mg denně vs tamoxifen 20mg denně	9,4 měsíce vs 6 měsíců; p < 0,0001	9 měsíců vs 5,7 měsíců p < 0,0001	32% vs 21% p = 0,0002	50% vs 38% p = 0,0004	34 měsíců vs 30 měsíců, p = NS

2. ZHOUBNÝ NOVOTVAR BRONCHU A PLÍCE (C34)

2.1 Nemalobuněčný karcinom

1. linie:

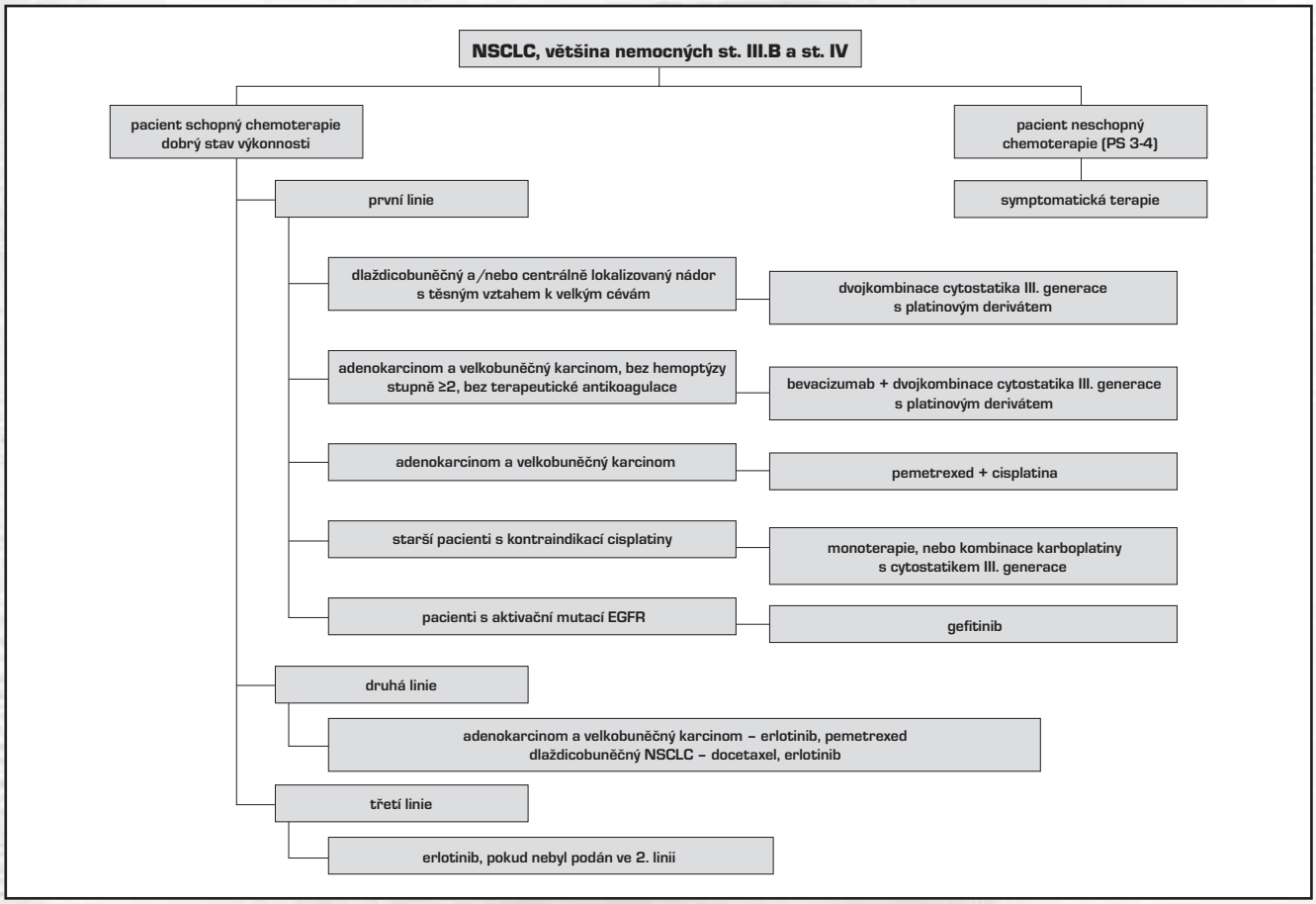
2.1.1 Nádory klinického stadia IIA a IIB – pokud jsou kontraindikace chirurgické léčby. U těchto nemocných se chemoterapie kombinuje s radioterapií konkomitantně nebo sekvenčně. Výjimečně možno zvažovat neoadjuvantní chemoterapii.

2.1.2 Nádory stadia IIIA a IIIB (v kombinaci s jinými léčebnými modalitami)

- nádory klinického stadia IIIA – neoadjuvantní chemoterapie (před operací),
- 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 sekvenční radiochemoterapie se doporučují před ozářením 2 cykly chemoterapie s bezprostřední časovou návazností radioterapie, konkomitantní chemoradioterapie by měla být podávána v režii radioterapeutického centra.

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

2.1.4 Stadium IV u nemocných s dobrým stavem výkonnosti bez váhového úbytku většího než 10% tělesné hmotnosti během posledních 6 měsíců.



2. linie:

2.1.5 U vhodně indikovaných nemocných je prokázáno po chemoterapii prodloužení celkového přežití. Doporučená je monoterapie, vhodné léky v této indikaci jsou docetaxel nebo pemetrexed nebo erlotinib. U nemocných s adenokarcinomem a velkobuněčným karcinomem je vhodný pemetrexed, u nemocných s epidermoidním karcinomem docetaxel. Erlotinib je vhodný u všech histologických podskupin nemocných.

3. linie:

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

Použitá cytostatika

2.1.7 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 4–6, v neoadjuvantní indikaci 2–4. Po 2. cyklu je nutné přešetření k posouzení efektu léčby.

	dávka (mg/m^2)	způsob podání	den	opakování cyklu
NSCLC – neoadjuvantní				
karboplatina	AUC 6	i.v.	1.	
paklitaxel	200	i.v.	1.	à 3 týdny
NSCLC – adjuvantní				
karboplatina	AUC 5	i.v.	1.	
paklitaxel	175	i.v.	1.	à 3 týdny 3 cykly
karboplatina	AUC 6	i.v.	1.	
paklitaxel	200	i.v.	1.	à 3 týdny
Většinou se používá režim: paklitaxel 175 mg/m^2 a CBDCA AUC 5 nebo paklitaxel 200 mg/m^2 a CBDCA AUC 6				
karboplatina	AUC 5	i.v.	1.	
vinorelbin	60	p.o.	1., 8.	à 3 týdny
**Eskalace dávky vinorelbinu na 80 mg/m^2 od 2. cyklu*				
NSCLC – paliativní				
docetaxel	75	i.v.	1.	
cisplatina	80 (75)	i.v.	1.	à 3 týdny
docetaxel	75	i.v.	1.	
cisplatina	75	i.v.	1.	à 3 týdny
cisplatina	80	i.v.	1.	
vinorelbin	25	i.v.	1., 8.	à 3 týdny

	dávka (mg/m²)	způsob podání	den	opakování cyklu
cisplatina	80	i.v.	1.	
gemcitabin	1200	i.v.	1., 8.	à 3 týdny
cisplatina	50	i.v.	1.	
ifosfamid	3000	i.v.	1.	
mitomycin	8	i.v.	1.	à 3 týdny
cisplatina	75–80	i.v.	1.	
pemetrexed	500	i.v.	1.	à 3 týdny
karboplatina	AUC 6	i.v.	1.	
paklitaxel	200	i.v.	1.	
bevacizumab	7,5 mg/kg	i.v.	1.	à 3 týdny
docetaxel	75	i.v.	1.	
karboplatina	AUC 6	i.v.	1.	à 3 týdny
gemcitabin	1200	i.v.	1., 8.	
karboplatina	AUC 5	i.v.	1.	à 3 týdny
vinorelbin	25	i.v.	1., 8.	
karboplatina	AUC 6	i.v.	1.	à 4 týdny
karboplatina	AUC 5	i.v.	1.	
vinorelbin	60	p.o.	1., 8.	à 3 týdny
**eskalace dávky vinorelbinu na 80 mg/m² od 2. cyklu*				
karboplatina	AUC 5–6	i.v.	1.	
paklitaxel	90	i.v.	1., 8., 15	à 4 týdny
docetaxel	75	i.v.	1.	à 3 týdny
pemetrexed	500	i.v.	1.	à 3 týdny
gefitinib	250 mg/den	p.o.		do progrese
erlotinib	150 mg/den	p.o.		do progrese
SCLC				
cisplatina	80	i.v.	1.	
etoposid	100	i.v.	1., 2., 3.	à 3 týdny 4 cykly

	dávka (mg/m²)	způsob podání	den	opakování cyklu
ifosfamid	5000	i.v.	1.	
karboplatina	300	i.v.	1.	
etoposid	120	i.v.	1., 2., 3.	à 4 týdny
Pro vybrané pacienty, není standardní v 1. linii, nutná uroprotekce, je nutná profylaktická aplikace G-CSF				
EC				
etoposid	100 (120)	i.v.	1., 2., 3.	
karboplatina	AUC 5	i.v.	1.	à 3–4 týdny
CAV				
cyklofosfamid	1000	i.v.	1.	
doxorubicin	40	i.v.	1.	
vinkristin	1	i.v.	1.	à 3 týdny
Režim možno použít ve 2.–3. linii, jiná varianta dávkování CFA 500 mg/m², doxorubicin 50 mg/m², VCR 1,4 m²=většinou 2 mg celk. dávka.				
topotekan	2,3	p.o.	1.-5.	à 3 týdny
doxorubicin	50	i.v.	1.	
docetaxel	75	i.v.	1.	à 3 týdny
Nestandardní režim spíše pro resistentní a refrakterní formu.				
Thymický karcinom				
PAC				
cyklofosfamid	500	i.v.	1.	
doxorubicin	50	i.v.	1.	
cisplatina	50	i.v.	1.	à 3 (4) týdny
Maligní mezoteliom				
cisplatina	75–80	i.v.	1.	
pemetrexed	500	i.v.	1.	à 3 týdny

2.1.8 Postavení biologické léčby

Pro biologickou léčbu lze použít erlotinib, bevacizumab a gefitinib.

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 se pokračuje v monoterapii bevacizumabem do progrese nemoci.

Inhibitor tyrozinkinázy EGFR – gefinitib je možno použít u nemocných s prokázanou aktivační mutací EGFR ve kterékoliv linii, včetně první linie.

Současné podávání chemoterapie a erlotinibu nebo gefitinibu není vhodné.

2.1.9 Udržovací léčba

Podávání udržovací léčby po ukončení plánovaného počtu cyklů kombinované chemoterapie je možno (kromě bevacizumabu) zvážit i u pemetrexedu, erlotinibu, popřípadě i u docetaxelu. V České republice však není pro tuto léčbu stanovena úhrada.

2.1.10 Vybrané informace k biologické léčbě

2.1.10.1 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.

Kontraindikace

Přecitlivělost na léčivou látku, na látky produkované ovariálními buňkami čínských křečků (CHO) nebo na jiné rekombinantní lidské nebo humanizované protilátky, těhotenství.

Upozornění

V současné době není k dispozici žádný klinický ani biochemický marker, podle kterého by bylo možno vybírat nemocné k léčbě.

Hypertenze: korigovaná hypertenze není kontraindikací léčby bevacizumabem. U všech nemocných je nutné v průběhu léčby monitorovat krevní tlak, při výskytu nové (nebo zhoršení stávající) hypertenze se doporučuje přerušit léčbu bevacizumabem do úpravy hodnot.

Arteriální tromboembolie: výskyt arteriální tromboembolie (mozkové cévní příhody, přechodné ischemické ataky, infarkt myokardu) v anamnéze nebo věk nad 65 let souvisí se zvýšeným rizikem vzniku arteriálních tromboembolických příhod během léčby bevacizumabem. Proto je nutné věnovat těmto pacientům během léčby přípravkem bevacizumab zvýšenou pozornost, věk nebo pozitivní anamnéza však samy o sobě nejsou kontraindikací.

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.

O úhradě přípravku ze zdravotního pojištění v této indikaci bylo rozhodnuto k 31. 1. 2011.

2.1.10.2 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 a k udržovací léčbě pacientů s lokálně pokročilým nebo metastazujícím nemalobuněčným karcinomem plic se stabilizací nemoci po 4 cyklech standardní chemoterapie první linie s platinou. Erlotinib se podává vždy až do progrese nebo do projevů nesnášenlivosti, pokud tyto nelze zvládnout redukcí dávky.

Kontraindikace

Vážná přecitlivělost na erlotinib nebo na kteroukoliv z pomocných látek.

Kuřákům je třeba doporučit přerušit kouření, protože u kuřáků jsou plazmatické koncentrace erlotinibu nižší než u nekuřáků.

Silné induktory CYP3A4 (např. rifampicin, fenytoin, karbamazepin, barbituráty, přípravky obsahující třezalku tečkovanou) mohou snižovat účinnost erlotinibu, zatímco silné inhibitory CYP3A4 (např. azolové antifungální látky [ketokonazol, itrakonazol, vorikonazol], inhibitory proteáz, erytromycin nebo klaritromycin) mohou navodit jeho zvýšenou toxicitu. Je třeba se vyvarovat současné léčby látkami tohoto typu.

V žádné prospektivní studii dosud nebyla definována podskupina nemocných, která by z léčby erlotinibem neměla prospěch. Při retrospektivní analýze studie BR.21 nebyl nalezen rozdíl mezi nemocnými s mutacemi EGFR a nemocnými bez mutací, výhoda léčby erlotinibem byla dokumentována i v podskupině nemocných mužů – kuřáků s dlaždicobuněčným karcinomem.

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).

2.1.10.3 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.

Kontraindikace

Hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku tohoto přípravku. Kojení.

Upozornění

Induktory CYP3A4 mohou urychlit metabolismus gefitinibu a snížit koncentrace gefitinibu v plazmě a tak snížit účinnost léčby gefitinibem. U pacientů s genotypem pomalých metabolizátorů pro substráty CYP2D6 může vést léčba účinnými inhibitory CYP3A4 ke zvýšení plazmatických koncentrací gefitinibu. Při zahájení léčby inhibitory CYP3A4 by měli být pacienti pečlivě sledováni s ohledem na nežádoucí účinky gefitinibu. Pokud dojde u pacientů ke zhoršení respiračních symptomů jako je dyspnoe, kašel a horečka, podávání přípravku IRESSA je třeba přerušit a pacient by měl být rychle vyšetřen. Doporučuje pravidelně kontrolovat jaterní funkce. Léčivé přípravky vyvolávající výrazné a trvalé zvýšení hodnoty žaludečního pH, jako jsou inhibitory protonové pumpy a H2 antagonisté, mohou snížit biologickou dostupnost a koncentraci gefitinibu v plazmě, a tak snížit účinnost. Gefitinib by neměl být podáván během těhotenství, pokud to není nezbytné.

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.

2.1.10.4 Vybrané informace k léčbě pemetrexedem

Pemetrexed v léčbě NSCLC

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.

Kontraindikace

Přecitlivělost na pemetrexed nebo na kteroukoli pomocnou látku. Současné podávání vakcíny proti žluté zimnici. Pemetrexed se nesmí používat v těhotenství, při léčbě musí být přerušeno kojení.

Zvláštní upozornění

Ke snížení výskytu a závažnosti kožních reakcí se podá kortikosteroid den před podáním pemetrexedu, v den jeho podání a v den po jeho podání. Kortikoid by měl být ekvivalentní 4 mg dexametasonu podávanému perorálně 2 denně. Pacienti musí při léčbě pemetrexedem užívat suplementaci kyselinou listovou a vitamínem B12. Během sedmi dnů před první dávkou pemetrexedu se musí podat nejméně pět dávek kyseliny listové (350–1000 μg) a její denní podávání musí pokračovat po celý průběh léčby a po dobu 21 dní po poslední dávce pemetrexedu. Pacienti musí dostat intramuskulární injekci vitaminu B12 (1000 μg) v týdnu před první dávkou pemetrexedu a jednou každé tři cykly poté. Další injekce vitaminu B12 se mohou podávat ve stejný den jako pemetrexed.

U pacientů s poruchou funkce ledvin je nutno zamezit současnému podávání vyšších dávek NSA 2 dny před (u NSA s delším poločasem jako je piroxicam a rofekoxib 5 dnů před) v den a 2 dny po podání pemetrexedu.

Dávkování a způsob podání

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 pacientů s clearancí kreatininu pod 45 ml/min se podáním pemetrexedu nedoporučuje.

2.2 Malobuněčný karcinom

2.2.1 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. II. linie je indikována v případě, že I. linií bylo dosaženo objektivní léčebné odpovědi.

Použitá cytostatika a délka léčby

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

2.2.3 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.

2.2.4 Příklady standardních chemoterapeutických kombinací

- cisplatina + etopozid,
- karboplatina + etopozid,
- cyklofosfamid + doxorubicin + etopozid,
- cyklofosfamid + doxorubicin + vinkristin,

– cisplatina + etopozid + ifosfamid,
– karboplatina + etopozid + ifosfamid,
– cisplatina + irinotekan.

2.2.5 Příklady chemoterapií použitelné až po selhání standardních kombinací
– topotekan v monoterapii

2.3 Maligní mezoteliom pleury

Standardní kombinace pro 1. linii je cisplatina + pemetrexed

Doporučení

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

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 Gemicitabine 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.*

3. ZHOUBNÝ NOVOTVAR JÍCNU (C15)

Lokoregionální onemocnění (stadia I-III)

Primární léčebné možnosti lokálně pokročilého resekabilního onemocnění (T2 nebo vyšší, jakékoliv N) jsou: předoperační chemoradioterapie, definitivní chemoradioterapie (zejména v případě krční lokalizace), předoperační chemoterapiie nebo ezofagektomie. Preferovanou léčebnou metodou lokálně pokročilých resekabilních adenokarcinomů distálního jícnu a gastroezofageální junkce je předoperační chemoradioterapie.

Kurativní chemoradioterapie je akceptovatelná léčba spinocelulárních karcinomů; jedinou kurativní léčbou adenokarcinomů je radikální resekce. Režimy založené na 5-FU nebo taxanech jsou vhodné do konkomitance s radioterapií neadjuvantní, definitivní, a také v případě neresekabilního lokálně pokročilého onemocnění nebo u pacientů nevhodných pro chirurgické řešení z důvodu komorbidit.

Výběr chemoterapeutického režimu závisí na celkovém stavu pacienta (performance status), komorbiditách, toxickém profilu léčby a HER2-neu expresi (pouze u pokročilých a metastatických adenokarcinomů EGJ).

Pooperační léčba závisí na histologickém typu nádoru, resekčním okraji, pozitivitě lymfatických uzlin.

3.1 T1N0M0

Radikální chirurgický výkon bez pooperační léčby. Chemoradioterapie je preferována v případě krční lokalizace karcinomu jícnu, který je technicky neoperabilní.

3.2 T2 a vyšší N jakékoli M0

a) Radikální chirurgický výkon. Bez pooperační léčby u dlaždicobuněčného karcinomu. Chemoradioterapie na bázi 5-FU po ezofagektomii v případě R1 nebo R2 resekce (alternativou při makroskopickém reziduálním onemocnění je paliativní chemoterapie). V případě adenokarcinomu distálního jícnu a gastroezofageální junkce se doporučuje adjuvantní chemoradioterapie u high risk T2N0, T3 N0 (G3, lymfovaskulární invaze, neurovaskulární invaze, mladý věk), jakékoli N pozitivní adenokarcinomy nebo perioperační chemoterapie ECF (3 cykly před operací, 3 cykly po operaci).

b) Definitivní chemoradioterapie je preferována v případě krční lokalizace karcinomu jícnu, který je technicky neoperabilní.

c) Ve vybraných případech operaci předchází neoadjuvantní chemoradioterapie založená na cisplatině a 5FU.

3.3 Stadium IV

Indikována je paliativní chemoterapie založená na cisplatině a fluoropyrimidinu .

Léčba další linií, individualizované paliativní chemoterapie je založená na cisplatině a 5-FU; cytostatika s prokázanou aktivitou, převážně studiemi f.II: docetaxel, paklitaxel, irinotekan, oxaliplatina.

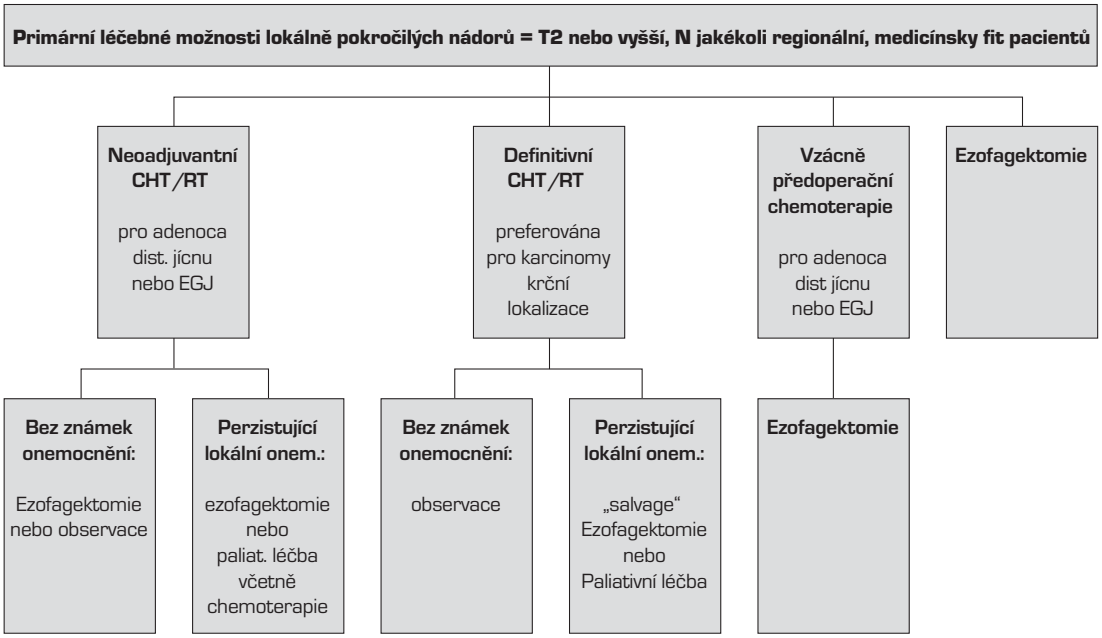
Možnosti radiologických onko-intervenčních metod jsou rozebrány v samostatné kapitole č. 34 na straně 189.

Příklady léčebných schémat

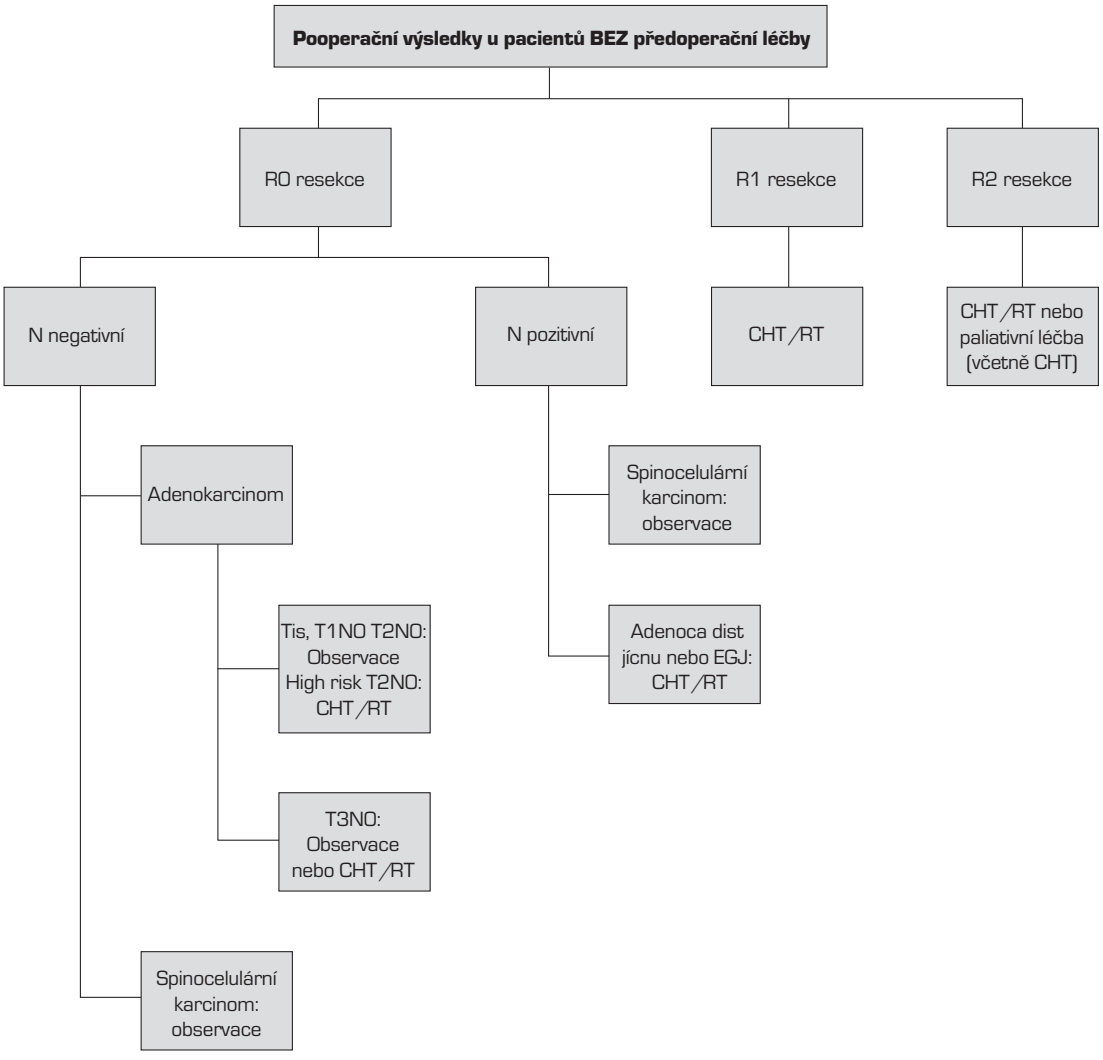
	dávka (mg/m²)	způsob podání	den	opakování cyklu
konkomitantní chemoradioterapie				
cisplatina	75	inf.	1.	à 4 týdny
5-FU*	1000	24 hod. kont. inf.	1.–4.	à 4 týdny
** týden 1.,5.,8.,11.*				
cisplatina	30	i.v.	1.	
capecitabine	800	p.o. 2× denně	1.–5.	à 5 týdnů
Viz (8) Lee et al				
paclitaxel	50	i.v.	1.	
carboplatina AUC	2	i.v.	1.	à 5 týdnů
Viz (7) Gaast et al				
oxaliplatina	85	i.v.	1., 15., 29.	
5-FU	180	i.v. 24 hod. kont. inf.	1.–33.	
Viz (9) Khushalani et al.				
paliativní léčba 1. linie				
cisplatina	75–100	inf.	1.	à 4 týdny
5-FU	750–1000	24 hod. kont. inf.	1.–4.	à 4 týdny

Literatura:

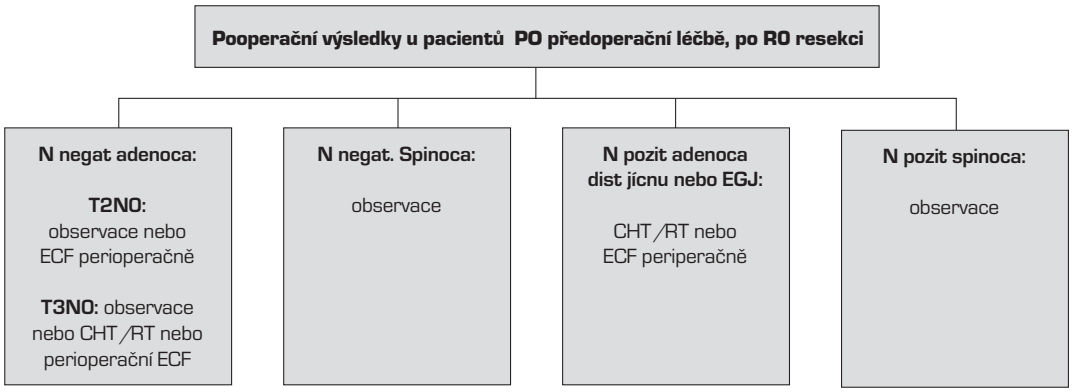
1. *NCCN Guidelines – v 2. 2011.*
2. *Cunningham D, et al. Perioperative Chemotherapy versus Surgery Alone for resectable gatroensophageal Cancer. N Engl J Med. 2006;355(1):11-20.*
3. *Shah et al. Treatment of Metastatic esophageal And Gastric Cancer. Seminars in Onc.2004;31(4):574-587.*
4. *ESMO Clinical Recommendations. Annals of Oncology 21 (Supplement 5): v 46-49, 2010.*
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. *AJCC Cancer Staging Manual, Seventh Edition(2010).*



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



POZNÁMKY:

CHT/RT = chemoradioterapie, EGJ = adenokarcinomy gastroezofageální junkce, adenoca = adenokarcinom, spinoca = spinocelulární karcinom
ECF viz C16

4. ZHOUBNÝ NOVOTVAR ŽALUDKU (C16)

Tis,T1a,T1b N0, M0

– primární léčba je chirurgická, následně sledování.

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

– perioperativní chemoterapie nebo primárně chirurgická léčba. Cílem je R0 resekce. Perioperativní chemoterapie zvyšuje počet radikálních operací. Efektivitu neoadjuvantní chemoterapie na bazi 5-FU/cisplatina prokazují výsledky tří randomizovaných studií fáze III (studie MAGIC, EORTC 40954, ACCORD). Standardem nyní je režim ECF perioperačně (3cykly před a 3 cykly po operaci) nebo ECX,
– nádory T2N0 high risk skupina: po radikální operaci adjuvantně chemoradioterapie s využitím 5-FU a leukovorinu nebo ECF v případě perioperační chemoterapie. Bez přítomnosti rizikových faktorů dále sledování,
– T3,T4 nebo N+: po radikální operaci chemoradioterapie s využitím 5-FU a leukovorinu (Studie Intergroup trial INT0116 update po 10 letech, ASCO 2009 prokázala zlepšení OS (HR=1,32) a DFS (HR=1,51)), nebo ECF v případě perioperační chemoterapie,
– po radikální resekci, včetně D2 lymfadenektomie, adjuvantní chemoterapie oxaliplatina + kapecitabin (XELOX) 8 cyklů.[16]

Preferovanou léčebnou metodou lokálně pokročilých adenokarcinomů distálního jícnu a gastroezofageální junkce je předoperační chemoradioterapie.[15]

Stadium IV (T1-4 N0-3 M1)

Paliativní chemoterapie zlepšuje kvalitu života a OS ve srovnání s BSC. Single agent chemoterapie nemá vliv na přežívání. Preferuje se kombinovaná léčba na bázi **fluorouracilu a cisplatiny**. Z dalších cytostatik je možno použít epirubicin, docetaxel, etoposid, irinotekan. Preferuje se účast v klinické studii. Neexistuje standardní chemoterapie 2.line.

Chemoterapie 1. linie

ECF je základním referenčním režimem. **DCF** je pro výraznou toxicitu vyhrazen pro pacienty ve výborném výkonostním stavu. **Kapecitabin** – efektivita a dobrá tolerance byla prokázána ve studiích fáze III (REAL-2 a ML17032). Recentní metaanalýza prokázala superioritu v přežívání ve srovnání s kontinuální 5-FU. 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.

Cílená biologická léčba 1. linie

Trastuzumab v kombinaci s kapecitabinem nebo 5-fluorouracilem a cisplatinou je indikován k léčbě pacientů s HER2-pozitivním metastazujícím adenokarcinomem žaludku nebo gastroesofageálního spojení, kteří dosud nebyli léčeni pro metastazující onemocnění.

Trastuzumab by měl být podáván pouze pacientům s metastazujícím zhoubným onemocněním žaludku, jejichž nádory mají zvýšenou expresi HER2. Všichni pacienti musí mít validní laboratorní metodou v referenční laboratoří prokázanou HER2+ s výsledkem IHC3+ a/nebo IHC2+ potvrzenou pozitivním výsledkem SISH nebo FISH. Trastuzumab byl u této podskupiny pacientů zaregistrován na základě výsledků klinické studie ToGA.

Chemoterapie 2. linie

Režimy na bázi irinotekanu možno použít u pacientů s prokázanou chemorezistencí či intolerancí platinového derivátu. Studie fáze II prokazují efektivitu taxanu a irinotekanu.

Paliativní biologická léčba ascitu

Katumaxomab **(REMOVAB)** je trojfunkční hybridní monoklonální protilátka, která je specificky zaměřena proti adhezní molekule epitelových buněk (EpCAM) a antigenu CD3.

***REMOVAB je indikován k intraperitoneální léčbě maligního ascitu u pacientů s EpCAM pozitivními karcinomy, kde není k dispozici standardní terapie nebo již není dále použitelná.

Adjuvantní chemoradioterapie – protokol SWOG – 9008

	dávka (mg/m²)	způsob podání /INT - 0116	den	opakování cyklu
chemoradioterapie I., IV., V. cyklus chemoterapie				
leukovorin	20	i.v. bolus	1.–5.	před ozařováním
5-FU	425	i.v. bolus	1.–5.	a po jeho skončení
chemoterapie ke konkomitanci II. cyklus				
leukovorin	20	i.v. bolus	1.–4.	
5-FU	400	i.v. bolus	1.–4.	à 4 týdny
chemoterapie ke konkomitanci s radioterapií III. cyklus				
leukovorin	20	i.v.	1.–3.	
5-FU	400	i.v.	1.–3.	
Poznámka: první cyklus před zahájením ozařování, cykly 2–3 v jejím průběhu, cykly 4–5 po jejím skončení.				

Definitivní chemoradioterapie – režimy citované v rámci léčby nádorů jícnu na straně 43

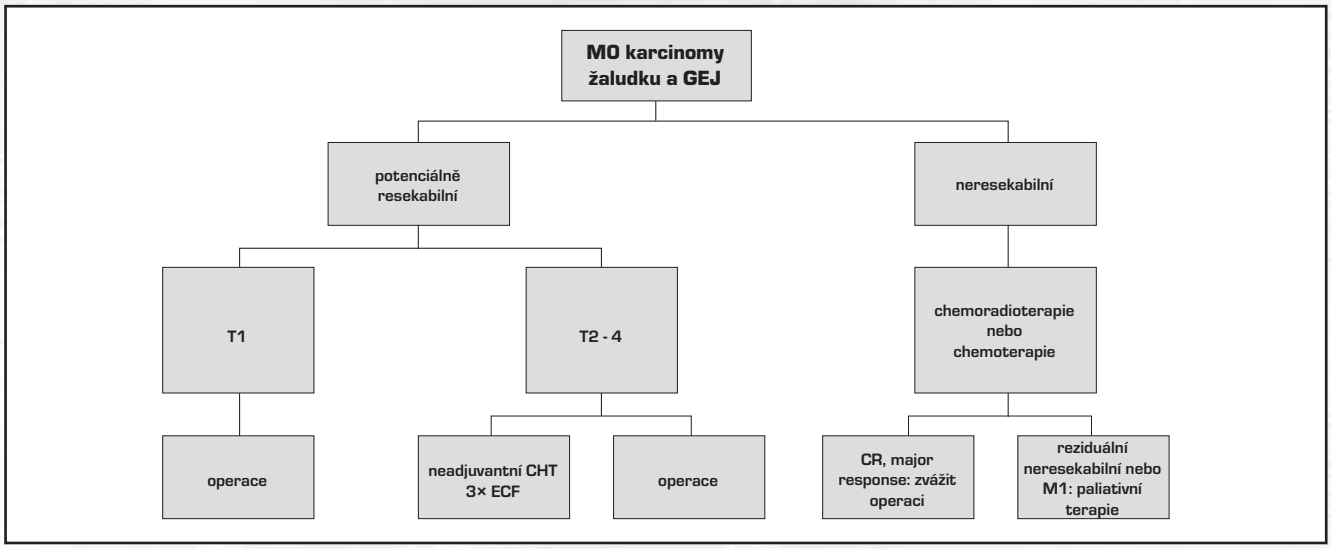
	dávka (mg/m²)	způsob podání /INT - 0116	den	opakování cyklu
perioperační chemoterapie				
ECF - režim – viz níže				
3 cykly před a 3 cykly po operaci				
paliativní chemo(bio)terapie				
**trastuzumab	8 mg/kg nasycovací dávka následovaná 6 mg/kg		1.	à 3 týdny
kapecitabin	1000mg/m²	p.o. ve 2 denních dávkách	1.–14.	à 3 týdny
cisplatina	80 mg/m²	i.v.	1.	à 3 týdny
nebo				
5-FU	800mg/m²	i.v. infuze kont.	1.–4.	à 4 týdny
cisplatina	80mg/m²	i. v.	1.–4.	à 4 týdny
ELF				
leukovorin	300	10 min i.v. infuze	1.–3.	
etoposid	120	50 min i.v. infuze	1.–3.	
5-FU	500	i.v. bolus	1.–3.	à 3 týdny

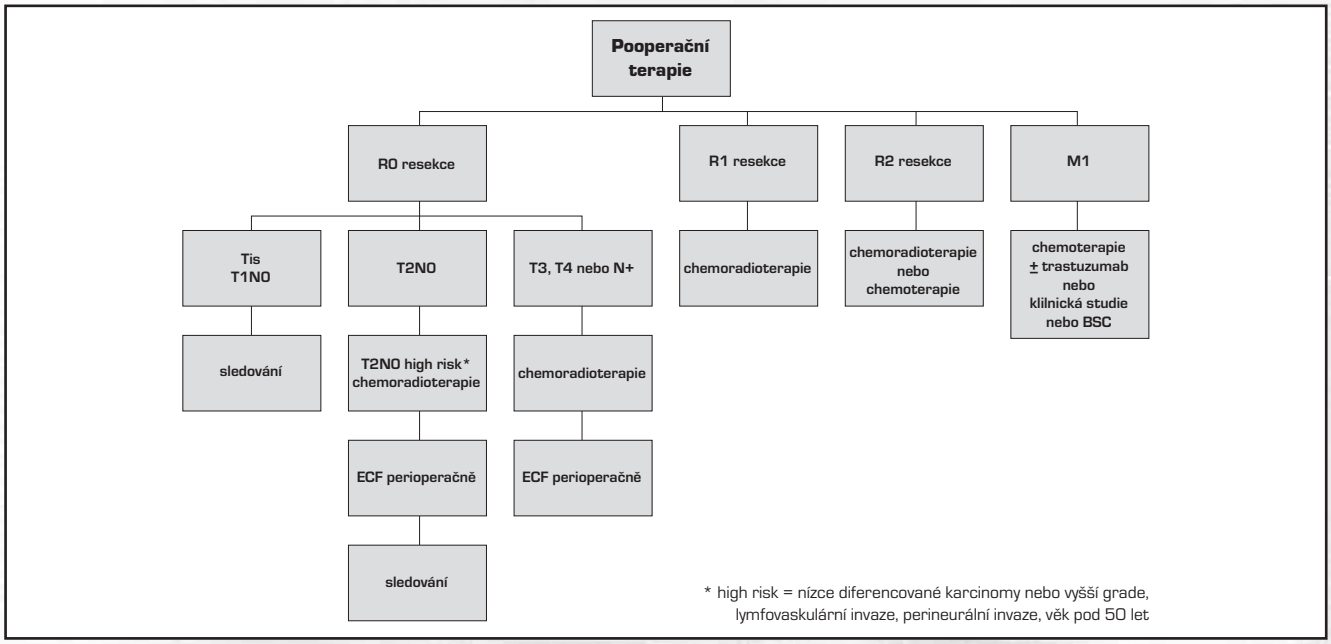
	dávka (mg/m²)	způsob podání /INT - 0116	den	opakování cyklu
ECF				
epirubicin	50	15 min i.v. infuze	1.	
cisplatina	60	i.v. infuze	1.	
5-FU	200	kont. i.v. infuze	do progrese onemocnění, nejvíce 24 týdnů	à 3 týdny
XP				
*kapecitabin	1000	p.o. 2× denně	1.–14.	
cisplatina	80	i.v. infuze	1.	à 3 týdny
ECX				
*kapecitabin	625	p.o. 2× denně	kontinuálně	
cisplatina	60	i.v. infuze	1.	
epirubicin	50	i.v. bolus	1.	à 3 týdny
DCF				
*docetaxel	75	i.v. infuze 1 h	1.	
cisplatina	75	i.v. infuze 1–3 h	1.	
5-FU	750	kont. i.v. infuze	1.–5.	à 3 týdny
cisplatina	80	i.v. infuze	1.	
*irinotekan	200	i.v. infuze	2.	à 3 týdny
FLO				
*oxaliplatina	85	i.v.	2 h	
leukovorin	200	i.v.	2 h	
5-FU	2600	24 h i.v.	1.	à 2 týdny
EOX				
epirubicin	50	i.v.	1.	
*oxaliplatina	130	i.v.	1.	
kapecitabin	625	p.o.	1.–14.	à 3 týdny

O úhradě přípravků kapecitabin, oxaliplatina ze zdravotního pojištění v této indikaci nebylo k 1. 2. 2012 rozhodnuto.

****Úhrada trastuzumabu spadá do celkového paušálu zdravotnického zařízení.***

*****O úhradě přípravku removab ze zdravotního pojištění v této indikaci nebylo k 1. 2. 2012 rozhodnuto.***





studie	Fáze/linie	kombinace	RR%	PFS měs.	OS měs.
ToGA HER 2 pozitivní[9]	III/I.	FP+T vs FP p=0,0017	47,3 vs 34,5		13,8 vs 11,1 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 EOF ECX EOX			9,9 9,3 9,9 11,2
		ECF vs FAMTX	45 vs 21		8,7 vs 5,7
AIO[12]	III/I.	FLO vs FLP > 65 let	35 vs 25 41 vs 17	5,8 vs 3,9 6 vs 3	10,7 vs 8,8 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

Terapie maligního ascitu

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

Indikace

– léčba maligního ascitu u pacientů s EpCAM pozitivními karcinomy, kde není k dispozici standardní terapie nebo již není dále použitelná (pacienti KI ≥ 60),
– pacientů se symptomatickým maligním ascitem při postižení epiteliálním karcinomem, s nutností opakované paracentézy,
– rezistentní k chemoterapii.

Kontraindikace

Hypersenzitivita na katumaxomab nebo na kteroukoliv pomocnou látku tohoto přípravku.

Nežádoucí účinky

SIRS (Syndrom systémové zánětlivé odpovědi): horečka, tachykardie, tachypnoe, leukocytóza během prvních 24 hodin po infuzi, v premedikaci před samotnou aplikací paracetamol 1000 mg i.v, další podpůrná medikace: analgetika, antipyretika, nesteroidní antiflogistika.

Další NÚL: bolesti břicha, subileus, ileus (6%), cytolytická hepatitída, hyperbilirubinémie, infekce, iontová dysbalance (hypokalémie, hyponatrémie, hypokalcémie), anorexie, stomatitis, nauzea, vomitus, průjem, lymfopenie, anémie, leukocytóza, trombocytóza, astenie, bolesti hlavy, nespavost, rush, artralgie, myalgie, zimnice a třesavka atd.

Dávkování

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

Intraperitoneální infuze cestou drenu zavedeného do břišní dutiny, před každou dávkou odpustit ascites + 30 min. přes samotnou aplikací podat infuzi 500 ml NaCl 0,9% intraperitoneálně.

O úhradě přípravku ze zdravotního pojištění nebylo k 1. 2. 2012 rozhodnuto.

Literatura:

1. *NCCN Guidelines-v.2.2011. Gastric Cancer.*
2. *ESMO Clinical Recommendations, Annals of Oncology 2010.*
3. *Macdonald JS, Smalley SR, Benedetti J: et al. Chemoradiotherapy after surgery compared with surgery alone for adenocarcinoma of the stomach or gastroesophageal 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. *Bang Y, Kim W, Yang H, Adjuvant capecitabine and oxaliplatin for Bystric cancer: Result of the phase III CLASSIC trial, ASCO 2011, Abstrakt No LBA4002.*

5. ZHOUBNÝ NOVOTVAR KOLOREKTA (C18-20)

5.1 Stadium 0 (Tis, N0, M0)

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

5.2 Stadium I (T1-2, N0, M0, Dukes´A)

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

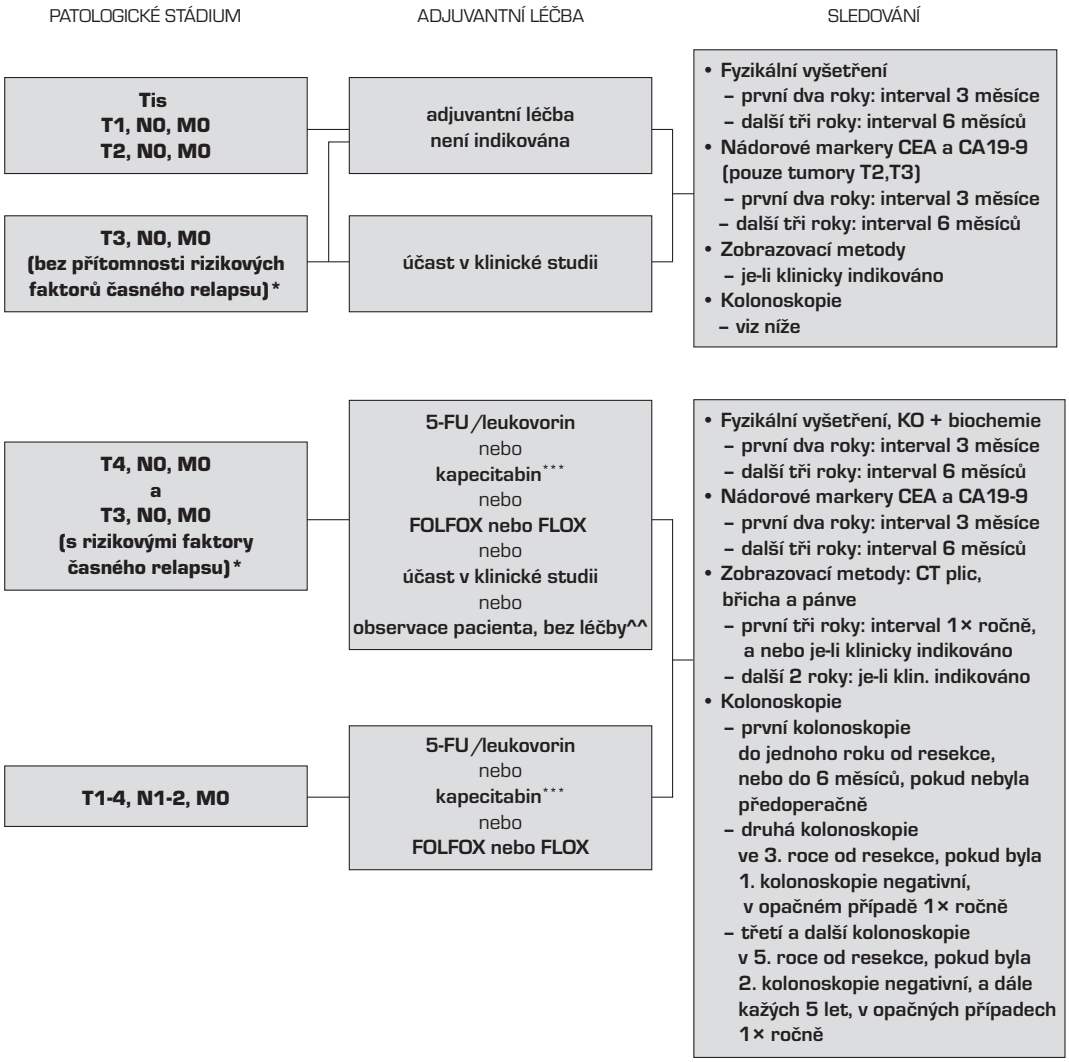
5.3 Stadium II (T3-4, N0, M0, Dukes´B)

- 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-FU+/-LV nebo kapecitabin nebo FOLFOX nebo FLOX
  – rektum: chemoterapie s bolusovým nebo kontinuálním podáním 5-FU/LV nebo kapecitabin + radioterapie
- neoadjuvantní** chemoterapie + radioterapie:
  – rektum: 5-FU nebo kapecitabin

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

- chirurgie: široká excize s anastomózou
- adjuvantní chemoterapie: (6 měsíců)
  – kolon: bolusový nebo kont. 5-FU+/-LV nebo kapecitabin nebo FOLFOX nebo FLOX
  – rektum: bolusový nebo kont. 5-FU+/-LV + RT nebo kapecitabin 8 cyklů + radioterapie
- neoadjuvantní** chemoterapie + radioterapie:
  – rektum: bolusový nebo kontinuální 5-FU nebo kapecitabin

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-FU 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 prokázala superioritu kapecitabinu ve srovnání s bolusovým 5-FU/LV při hodnocení přežití bez nemoci, stejně jako při hodnocení celkového přežití.*

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

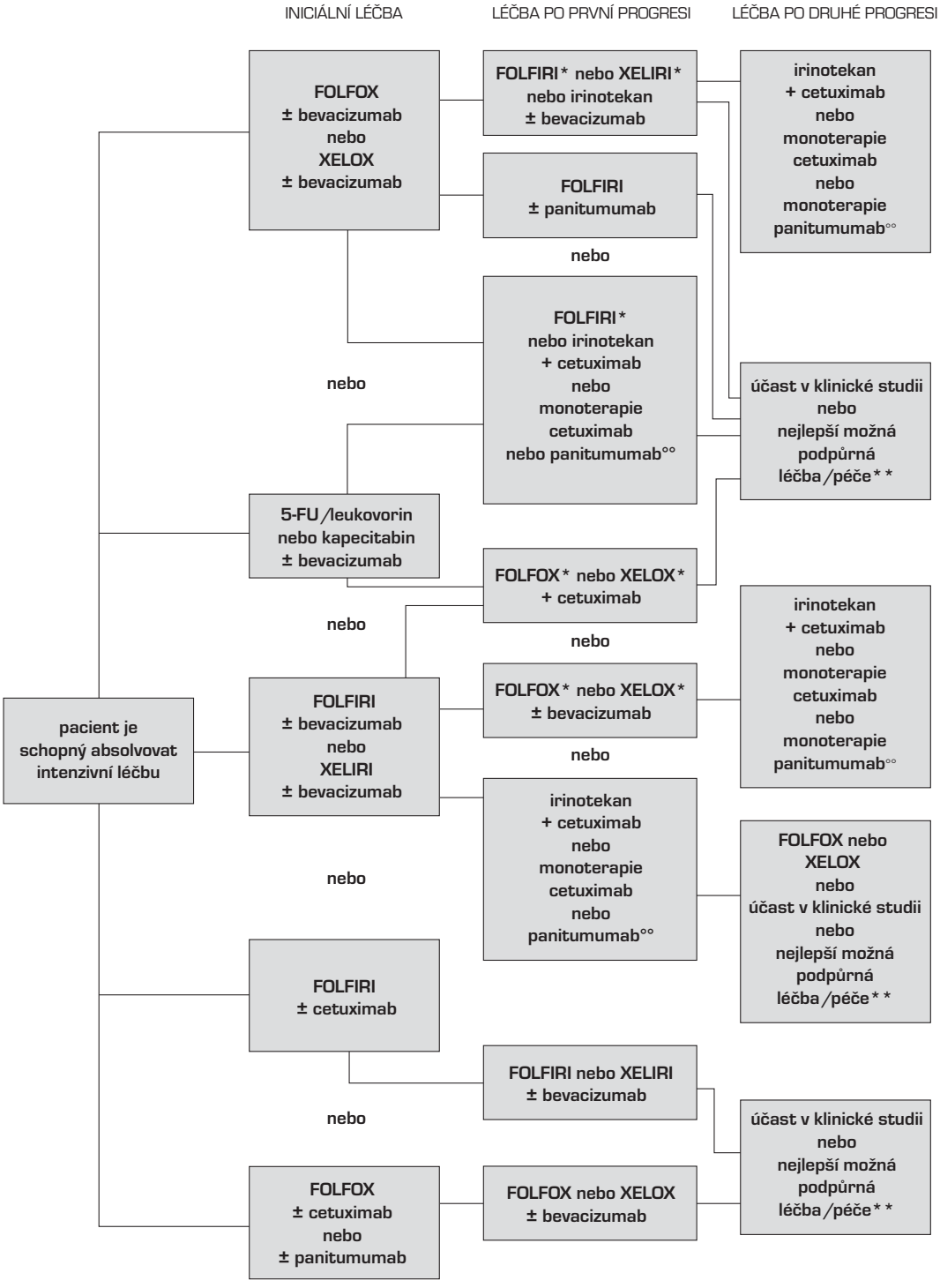
5.5 Stadium IV (jakékoliv T, jakékoli N, M1) + lokálně pokročilé inoperabilní onemocnění

5.5.1 Systémová paliativní chemoterapie:

- **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 cyklech léčby v kompletní remisi (CR), parciální remisi (PR) nebo stabilní (SD), pak je možné v ní dále pokračovat. Pokud je onemocnění v progresi (PD), pak další léčba tímto preparátem nebo touto kombinací není indikovaná.

PALIATIVNÍ SYSTÉMOVÁ LÉČBA KARCINOMU TLUSTÉHO STŘEVA A KONEČNÍKU

Pacient je schopný absolvovat intenzivní léčbu



POZNÁMKA:

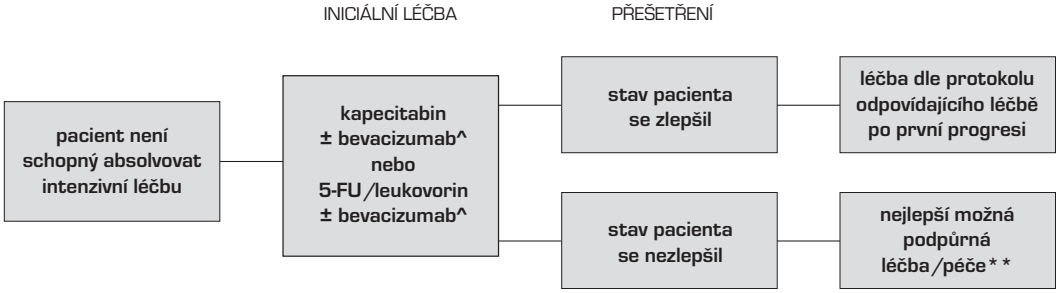
*+ bevacizumab (nebyl-li tento použit v předchozí linii léčby).

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

°° Monoterapie panitumumabem je možná až po selhání chemoterapie na bázi fluoropyrimidinů, oxaliplatiny, irinotekanu.

Použití cetuximabu a panitumumabu je podmíněno vyloučením mutací KRAS, potvrzení pozitivity EGFR je nutné vzhledem k úhradě. SPC Vectibixu stanovení EGFR nepožaduje. Laboratorní prediktor pro léčbu bevacizumabem není.

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

– pro 1. linii lze rovnocenně použít cytostatika v intravenózní i perorální formě: 5-FU, 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 vždy po 2–3 měsících.

Níže uvedená schémata jsou jen orientační, vycházející ze současných trendů léčby ve světě. Kombinované režimy FOLFIRI/XELIRI, FOLFOX/XELOX mají vyšší podíl odpovídavosti, delší čas do progrese a přežití než 5-FU/LV. Další prodloužení v přežití bez progrese a celkovém přežití přináší bevacizumab v kombinaci s chemoterapií.

Kapecitabin v monoterapii po selhání kombinovaných režimu s 5-FU není účinný. Neměl by být podáván v této indikaci.

5.5.2 Cílená biologická léčba

Je možné použít režimy s bevacizumabem, cetuximabem nebo panitumumabem. Optimálním režimem pro kombinaci s cetuximabem je FOLFIRI nebo irinotekan v monoterapii, kombinace FOLFOX je méně vhodná, nevhodná je kombinace s kapecitabinem. Panitumumab je možné kombinovat v 1. linii v 1. linii kombinovat s FOLFOX a v 2. linii s FOLFIRI.

Bevacizumab

Je určen k terapii nemocných s metastazujícím karcinomem tlustého střeva nebo rekta v kombinaci s chemoterapeutickým režimem obsahujícím fluoropyrimidin v léčbě s kurativním i paliativním záměrem. Je tedy možné bevacizumab kombinovat jak s „šetrnými" režimy (5FULV, kapecitabin), tak s režimy s oxaliplatinou či irinotekanem (FOLFOX, XELOX, FOLFIRI, XELIRI, aj.). Bevacizumab je registrován pro první i další linie léčby. Přínos léčby bevacizumabem byl prokázán v různých skupinách nemocných, včetně nemocných s mutací KRAS a starších nemocných nad 65 let. Léčba bevacizumabem je indikována do progrese onemocnění. Po třech měsících léčby je vhodné posoudit resekabilitu metastáz. Bezpečnostní okno před případnou operací je 4–8 týdnů, po operaci a v bezpečnostním odstupu 4–8 týdnů po zhojení ran je vhodné v léčbě bevacizumabem a chemoterapii pokračovat. U pacientů starších 70 let je třeba zvážit zvýšené riziko arteriálních embolií. Intaktní primární nádor není kontraindikací k léčbě bevacizumabem.

Cetuximab

Je indikován k léčbě pacientů s metastazujícím kolorektálním karcinomem exprimujícím receptor epidermálního růstového faktoru a vykazujícím gen KRAS divokého typu. Cetuximab je možné použít optimálně: v kombinaci s chemoterapií na základě irinotekanu, lze s FOLFOX4 a/nebo jako samostatná látka k léčbě pacientů, u kterých selhala léčba na základě oxaliplatiny a irinotekanu a u pacientů, kteří nesnáší irinotekan. Cetuximab je registrován pro první i další linie léčby metastazujícího kolorektálního karcinomu. Léčba cetuximabem je indikována do progrese onemocnění. V průběhu podávání infuze a minimálně 1 hodinu po jejím ukončení je vyžadováno pečlivé monitorování pacienta. Musí být zajištěna dostupnost resuscitačního vybavení. Před zahájením první infuze musí být pacienti premedikováni s použitím antihistaminik a kortikosteroidů. Tato premedikace je doporučena před zahájením všech následných infuzí.

Panitumumab

Patimumab je určen k léčbě pacientů s metastazujícím kolorektálním karcinomem (mCRC) s divokým typem (wild-type) onkogenu KRAS (Kirsten rat sarcoma viral oncogene homolog).

V první linii v kombinaci s FOLFOX.

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.

Pacienta je třeba pravidelně sledovat, zda u něj nedochází k vývoji hypomagnezémie a s ní související hypokalcémie. Sérové hladiny hořčíku a vápníku by měly být kontrolovány během léčby panitumumabem každé dva týdny a poté zkontrolovány 8 týdnů po ukončení léčby.

Nelze indikovat panitumumab při progresi po předchozí léčbě cetuximabem a naopak.

5.5.3 Léčba jaterních metastáz

5.5.3.1 Resekabilní jaterní metastázy

Každý pacient s potencionálně resekabilními metastázami by měl být projednán multidisciplinární komisí. Je nutné zvažovat celé spektrum metod jaterní chirurgie a intervenční radiologie (RFA, chemoembolizace, embolizace portální žíly před operací jaterních metastáz...)

- resekce metastáz nebo neoadjuvantní chemoterapie (2–3 měsíce). Režimy CHT na bázi oxaliplatiny nebo irinotekanu
- pooperační chemoterapie:
  – režimy na bázi oxaliplatiny nebo irinotekanu nebo jen 5-FU
- celkové trvání neoadjuvantní a následné adjuvantní chemoterapie je doporučováno maximálně do 6 měsíců

5.5.3.2 Primárně neresekabilní jaterní metastázy

- předoperační léčba:
  - neoadjuvantní chemobioterapie: lze použít u hraničně resekabilních metastáz s cílem downstagingu a následné resekce metastáz (individuální posouzení). Restaging do 8–10 týdnů od zahájení.
  - použitelná léčba:
    - chemoterapie na bazi oxaliplatiny nebo irinotekanu ± bevacizumab
    - chemoterapie na bazi irinotekanu ± cetuximab
    - regionální intraarteriální CHT s 5-FU
    - pooperační léčba:
      - systémová paliativní chemoterapie ± biologická léčba (pokračování biologické léčby po resekci metastát v případě, že před operací došlo k jejich regresi)
      - regionální CHT s 5-FU do a. hepatica

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

Možnosti radiologických onko-intervenčních metod jsou rozebrány v samostatné kapitole č. 34 na straně 189.

5.5.4 Léčba plicních metastáz

U resekabilních metastáz se používá pooperační léčba (viz 5.5.3.1.).

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 stejné jak u jaterních metastáz.

5.5.5 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 minut	1.	à 3 týdny
irinotekan	125	i.v. inf. 60 minut	1., 8., 15 a 22.	à 6 týdnů
irinotekan	250	i.v. inf. 90 min.	1.	à 2 týdny
5-FU (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 10mg/kg k režimu FOLFOX 4.*

	dávka (mg/m²)	způsob podání	den podání	opakování cyklu
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
**U přípravku v indikaci I. linie nebo kombinaci ve všech liních nebyla stanovena k 1. 2. 2012 úhrada.*				
FU/FA (Mayo)				
5-fluorouracil (5-FU)	425	i.v. bolus	1.–5.	à 4 týdny
leukovorin (FA)	20	i.v. bolus	1.–5.	
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.		
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	2,4 g/m²	i.v.inf. 46 hod.	1.	à 2 týdny
400 mg leukovorin (racemát) nebo 200 mg L-forma.				
Modified FOLFOX 6				
oxaliplatina	85	2 hod.	1.	
leukovorin	400	2 hod.	1.	
5 fluorouracil	400	i.v. bolus	1.	
5 fluorouracil	2400	i.v.inf. 46 hod.	1.	à 2 týdny
FOLFOX 7				
oxaliplatina	130	2 hod.	1.	
leukovorin	400	2 hod.	1.	
5 fluorouracil	2400	i.v.inf. 46 hod.	1.	à 2 týdny

	dávka (mg/m²)	způsob podání	den podání	opakování cyklu
FOLFIRI				
irinotekan	180	i.v. inf. 90 min.	1.	
leukovorin	200	i.v. inf. 120 min.	1.	
5-fluorouracil	400	i.v. bolus	1.	
5-fluorouracil	600	i.v. inf. 22 hod.	1.–2.	à 2 týdny
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.	1.	à 3 týdny
XELIRI				
kapecitabin	1000	2× denně p.o.	1.–14.	
irinotekan	250	i.v. inf. 60 min.	1.	à 3 týdny
mXELIRI				
kapecitabin	800	2× denně p.o.	1.–14.	
irinotekan	200	i.v. inf. 60 min.	1.	à 3 týdny
FLOX				
5-fluorouracil	500	i.v.	týdně 6×	
leukovorin	500	i.v.	týdně 6×	
oxaliplatina	85	i.v.	týden 1, 3, 5,	à 8 týdnů, 3 cykly
Ke zvážení u st. III a high risk skupiny st. II				

5.6 Vybrané informace k biologické léčbě

5.6.1 Bevacizumab v léčbě kolorektálního karcinomu

Terapie metastazujícího karcinomu tlustého střeva nebo rekta v kombinaci s chemoterapeutickým režimem obsahujícím fluoropyrimidin.

Kontraindikace

Přecitlivělost na účinnou látku, na látky produkované ovariálními buňkami čínských křečků (CHO) nebo na jiné rekombinantní lidské nebo humanizované protilátky, těhotenství.

Upozornění

V současné době není k dispozici žádný klinický ani biochemický marker, podle kterého by bylo možno vybírat nemocné k léčbě.

Hypertenze: korigovaná hypertenze není kontraindikací léčby bevacizumabem. U všech nemocných je nutné v průběhu léčby monitorovat krevní tlak, při výskytu nové (nebo zhoršení stávající) hypertenze se doporučuje přerušit léčbu bevacizumabem do úpravy hodnot.

Arteriální tromboembolie: Výskyt arteriální tromboembolie (mozkové cévní příhody, přechodné ischemické ataky, infarkt myokardu) v anamnéze nebo věk nad 70 let souvisí se zvýšeným rizikem vzniku arteriálních tromboembolických příhod během léčby bevacizumabem. Proto je nutné věnovat těmto pacientům během léčby přípravkem bevacizumab zvýšenou pozornost, věk nebo pozitivní anamnéza však samy o sobě nejsou kontraindikací.

Dávkování

5 mg na kilogram 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.

Přípravek je v dané indikaci hrazen ze zdravotního pojištění.

5.6.2 Cetuximab v léčbě kolorektálního karcinomu

Indikace

Cetuximab je indikován k léčbě metastazujícího kolorektálního karcinomu, exprimujícího receptor epidermálního růstového faktoru (EGFR) a vykazujícího gen KRAS divokého typu:

- v léčbě 1. linie v kombinaci s režimy FOLFIRI a FOLFOX4,
- v léčbě 2. linie
  - v kombinaci s irinotekanem po selhání cytotoxické léčby zahrnující irinotekan nebo oxaliplatinu,
  - v monoterapii, pokud jej nelze vzhledem ke stavu pacienta kombinovat s irinotekanem,
- v léčbě 3. a dalších linií v monoterapii, pokud nebyl cetuximab použit v předcházející léčbě.

Vyšetření experese EGFR a mutací genu KRAS musí být provedeno v referenční laboratoři.
Nádor je považován za nádor exprimující EGFR, pokud byla identifikována jedna obarvená buňka.
Léčba cetixumabem je indikována do progrrese onemocnění.

Kontraindikace

Cetuximab je kontraindikovaný u pacientů s přecitlivělostí na preparát.

Vedlejší účinky

Kožní reakce: kožní reakce se mohou vyvinout u více než 80 % pacientů a projevují se hlavně jako akneformní vyrážka, pruritus, suchá kůže, deskvamace, hypertrichóza . Byla pozorována korelace mezi intenzitou kožní reakce (akné) a dobrým efektem léčby.

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 irinotekanem 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.

KRAS onkogen

Onkogen KRAS kóduje protein, který hraje významnou roli v signální cestě spouštěné EGFR, významné pro vývoji a progresi nádorových onemocnění. Regulační onkogen KRAS se v nádorech objevuje ve dvou různých typech, jednou jako „normální“ nemutovaný KRAS protein, známý jako onkogen divokého typu – wild

type KRAS, nebo abnormální – mutovaný KRAS. V nádorech s mutovanou verzí KRAS je tento permanentně „zapnut" bez aktivace cestou EGFR, kdežto v nádorech s divokým typem KRAS je tento protein pouze přechodně aktivován přes EGFR. Stav receptoru KRAS (mutovaný x nemutovaný – divoký) je indikátorem prognózy a prediktorem odpovědi na některé léky. U nemocných s kolorektálním karcinomem jich 65% má nádor s KRAS genem divokého typu, 35% má mutovanou verzi. U nemocných s dlaždicobuněčným karcinomem hlavy a krku jich 95% má nádor s nemutovaným KRAS genem divokého typu. Průkaz nemutovaného genu – divokého wild typu KRAS je podmínkou pro indikaci léčby cetuximabem a panitumumabem kolorektálního karcinomu. Vyšetření mutace KRAS zajišťují akreditované laboratoře, jejichž seznam je k dispozici v každém Komplexním onkologickém centru a na www.linkos.cz.

5.6.3 Panitumumab v léčbě kolorektálního karcinomu

Indikace

Vectibix je určen k léčbě pacientů s metastazujícím kolorektálním karcinomem (mCRC) s divokým typem (wild-type) onkogenu KRAS (Kirsten rat sarcoma viral oncogene homolog).

V první linii v kombinaci s FOLFOX.

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.

Kontraindikace

Přecitlivělost na složky přípravku, intersticiální pneumonitida nebo plicní fibróza.

Upozornění

U pacientů, kterým byl současně podáván panitumumab a kombinace IFL (fluorouracil, leukovorin, irinotekan), byl zaznamenán vyšší výskyt závažných průjmů; tato kombinace se proto nedoporučuje. Při současném podávání panitumumabu, bevacizumabu a chemoterapeutických režimů (zahrnujících podávání oxaliplatiny nebo irinotekanu) byl pozorován zvýšený počet úmrtí; tato kombinace se proto nedoporučuje.

Vedlejší účinky

Nejčastěji kožní reakce (asi u 90% pacientů). Velmi často: průjem, únava. Často: reakce po infuzi (horečka, třesavka); hypomagnezémie, hypokalcémie, hypokalémie, dehydratace.

Dávkování

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

U přípravku v indikaci I. linie nebo kombinaci ve všech liních nebyla stanovena k 1. 2. 2012 úhrada.

Literatura:

1. *Hurwitz H, Fehrenbacher L, Novotny W et al. Bevacizumab plus irinotecan, fluorouracil, and leucovorin for metastatic colorectal cancer. N Engl J Med 2004;350(23):2335-2342.*
2. *Hurwitz HI, Fehrenbacher L, Hainsworth JD, et al. Bevacizumab in Combination With Fluorouracil and Leucovorin: An Active Regimen for First-Line Metastatic Colorectal Cancer. J Clin Oncol. 2005;23(15):3502-3508.*
3. *Kabbinavar FF, Hambleton J, Mass RD, Hurwitz HI, Bergsland E, Sarkar S. Combined Analysis of Efficacy: The Addition of Bevacizumab to Fluorouracil/Leucovorin Improves Survival for Patients With Metastatic Colorectal Cancer. J Clin Oncol.2005;23(16):3706-3712.*
4. *B. J. Giantonio BJ, Catalano PJ, Meropol NJ, Mitchell EP, Schwartz MA, Alberts SR, O'Dwyer PJ, Benson AB. High-dose bevacizumab in combination with FOLFOX4 improves survival in patients with previously treated advanced colorectal cancer: Results from the Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) study E3200. Gastrointestinal Cancers Symposium. 2005:Abstract 169a.*

5. *H. S. Hochster LW, L. Hart, R. K. Ramanathan, J. Hainsworth, G.Jirau-Lucca, A. Shpilsky, S. Griffing, R. Mass, D. Emanuel. Safety and efficacy of bevacizumab (Bev) when added to oxaliplatin/fluoropyrimidine (O/F) regimens as first-line treatment of metastatic colorectal cancer (mCRC): TREE 1 & 2 Studies. Annual ASCO Meeting. 2005;Abstract 3515.*
6. *Hedrick E, Hurwitz H, Sarkar S et al. Post-progression therapy (PPT) effect on survival in AVF2107, a phase III trial of bevacizumab in first-line treatment of metastatic colorectal cancer. J Clin Oncol, 2004 ASCO Annual Meeting Proceedings (Post-Meeting Edition). 2004;22(14S):3517.*
7. *NCCN Practise Guidelines in Oncology, v. 2:2006, www.nccn.org.*
8. *Twelves C. et al. N Eng J Med 2005;352:2696-704. Capecitabine as Adjuvant Treatment for Stage III Colon Cancer.*
9. *Hoff P M et al. J Clin Oncol 19, No 8 (Apríl 15), 2001: pp 2282-2292. Comparison of Oral Capecitabine Versus Intravenous Fluorouracil Plus Leucovorin as First-Line Treatment in 605 Patients With Metastatic Colorectal cancer: Results of a Randomized Phase III Study.*
10. *Twelves C. et al. European J of Cancer 37 (2001) 597-604. Capecitabine (Xeloda) improves medical resource use compared with 5-Fluorouracil plus leucovorin in a phase III trial conducted in patients with advanced colorectal carcinoma.*
11. *Cassidy J. et al. J Clin Oncol 22: No 11 (June 1) 2004, 2084 -2091. XEROX (Capecitabine Plus Oxaliplatin): Aktive First Line Therapy for Patients With Metastatic Colorectal Cancer.*
12. *Twelves C, Wong A, Nowacki MP, et al. Capecitabine as adjuvant treatment for stage III colon cancer. N Engl J Med 2005;352(26):2696-704.*
13. *Andre T, Boni C, Mounedji-Boudiaf L, et al. Oxaliplatin, fluorouracil, and leucovorin as adjuvant treatment for colon cancer. N Engl J Med 2004;350:2343-51.*
14. *Saltz LB, Niedzwiecki D, Hollis D, et al. Irinotecan plus fluorouracil/leucovorin (IFL) versus fluorouracil/leucovorin alone (FL in stage III colon cancer (intergroup trial CALGB C89803). J Clin Oncol 2004;23:Abstract 3500.*
15. *Tyagi P, Grothey A. Commentary on a phase III trial of bevacizumab plus XELOX or FOLFOX4 for first-line treatment of metastatic colorectal cancer: the NO16966 trial. Clin Colorectal Cancer. 2006 Nov;6(4):261-4.*
16. *I. Kocakova, S. Spelda, I. Kocak, R. Demlova, M. Simickova, R. Vyzula, Phase I/II study of capecitabine plus irinotecan (XELIRI) in combination with bevacizumab as first-line therapy in metastatic colorectal cancer, ASCO, 2006, Proceeding book, poster 13540, page, full text www.asco.org.*
17. *Kocakova I, Lakomy R, Spelda S, Kocak I, Vyzula R : Capecitabine plus irinotecan in combination with bevacizumab in chemonaive metastatic colorectal cancer, pilot study: Proceeding book, poster-041, World Congress on Gastrointestinal Cancer Barcelona, Spain, 2006.*
18. *Gruenberger B et al; Bevacizumab, capecitabine, and oxaliplatin as neoadjuvant therapy for patients with potentially curable metastatic colorectal cancer; Journal of clinical oncology [0732-183X] yr:2008 vol:26 iss:11 pg:1830-5.*
19. *Giantonio BJ et al; Bevacizumab in Combination With Oxaliplatin, Fluorouracil, and Leucovorin (FOLFOX4) for Previously Treated Metastatic Colorectal Cancer: Results From the Eastern Cooperative Oncology Group Study E3200. J Clin Oncol, Vol 25, No 12 (April 20), 2007: pp. 1539-1544.*
20. *VanCutsem E., Humblet H., Gelderblom J., et al. Cetuximab dose-escalation in patients with metastatic colorectal cancer with no or slight skin reactions on cetuximab standard dose treatment (EVEREST): Pharmacokinetic and efficacy data of a randomized study. 2007 Gastrointestinal Cancer Symposium, Abstract 237.*
21. *Kuebler JP., Wieaud S. et al.: Oxaliplatin combined with weekly bolus fluorouracil and leukocorin as surgical adjuvant chemotherapy for stage II and III colon cancer: results from NSABP C-07. J Clin Oncol. 2007; 25: 2198-2204.*
22. *Nordlinger B, Combination of surgery and chemotherapy and the role of targeted agents in the treatment of patients with colorectal liver metastases: recommendations from anexpert panel;Ann Oncol 2009.*

Vybrané klinické studie u metastatického kolorektálního karcinomu

Léčba metastatického kolorektálního karcinomu – 1. linie

			RR (%)			PFS/TTP (měsíce)			OS (měsíce)			četnost kurativních resekcí		citace
režim	název studie	fáze	všichni	KRAS wild	KRAS mut	všichni	KRAS wild	KRAS mut	všichni	KRAS wild	KRAS mut	pouze jaterní meta	všichni	
kapecitabin		III	26			4,6			12,9					1
XELOX	NO16966	III	37			7,3			19,8					2
XELIRI	CAIRO	III				7,8			17,4					3
XELOX/FOLFOX + bevacizumab	NO16966	III	38			10,4			21,3			17,1	6,3	4
XELOX + bevacizumab	AIO 0604	II, rand	53			10,4			26,7					5
	BEAT	IV				11			23					6
	český registr	registr				13,8			Nre					7
XELIRI + bevacizumab	český registr	registr				11,5			27,8					8
mXELIRI + bevacizumab	AIO 0604	II rand	55			12,1			Nre					9
XELIRI + bevacizumab	ACCORD 13	II rand	54			9			23					10
FOLFOX + bevacizumab	PACCE	III	48	56	44	11,4	11,5	11	24,5	24,5	19,8			11
	BEAT	IV				11,2			25,9					12
	český registr	registr				12,5			29,5					13
FOLFIRI + bevacizumab	PACCE	III	40	48	38	11,7	12,5	11,9	20,5	19,8	20,5			14
	BICC-C		57,9			11,2			Nre					15
	AVIRI	II	53,1			11,1			22,2					16
	BEAT	IV				11,6			23,7					17
	český registr	registr				14,6			29,1					18
FOLFIRI + bevacizumab	ACCORD 13	II rand	59			9			23					19
IFL+ bevacizumab	AVF 2107	III	44,8	60	43	10,6	13,5	9,3	20,3	27,7	19,9			20
5-FU/LV + bevacizumab		II a III	34			8,7			17,9					21
5-FU/LV/kapecitabin + beva	BEAT	IV				8,6			18					22

Léčba metastatického kolorektálního karcinomu – 2. linie

			RR (%)			PFS (měsíce)			OS (měsíce)			četnost R0 resekcí		
režim	název studie	fáze	všichni	KRAS wild	KRAS mut	všichni	KRAS wild	KRAS mut	všichni	KRAS wild	KRAS mut	pouze jaterní meta	všichni	
XELOX	NO16967	III	20			4,7			11,9					23
FOLFOX4 + bevacizumab	E3200	III	22,7			7,3			12,9					24

Adjuvantní léčba kolorektálního karcinomu

				DFS (%)	OS (%									
režim	název studie	fáze		v 5 letech	v 5 letech									
Xeloda	X-ACT	III		60,8	71,4									25

Poznámka: NA – not aplicable, zde nevhodné; NS – statisticky nevýznamné, p ≥ 0,05 nezjišťovalo se; NR – not reported, výsledky nezveřejněny; bold – statistická významnost nelze hodnotit; rand – randomizovaná studie; Nre – not reached, dosud nedosaženo

Literatura: 1. Twelves C et al. Eur J Cancer 2002;38(Suppl. 2):S15–S20. 2. Cassidy J et al, J Clin Oncol 2008, vol 26; No 12. 3. Punt J et al, ASCO 2007, abstr 4012. 4. Saltz LB et al, J Clin Oncol 26:2013 - 2019. 5. Reinacher - Schick et al, J Clin Oncol, (Meeting Abstract)26:4030. 6. Berry, et al, ASCO GI 2008; ASCO 2008 Berry et, al, Abstract 4025. 7. Prausova et. Al, WCGC 2009, abstr. P - 0171. 8. Prausova et. Al, WCGC 2009, abstr. P - 0171. 9. Reinacher - Schick et al, J Clin Oncol, (Meeting Abstract)26:4030. 10. Ducreux et al, ASCO 2009; abstract 4086

Hecht et al; J Clin Oncol 27:672 - 680. 11. Berry, et al, ASCO GI 2008; ASCO 2008 Berry et, al, Abstract 4025. 12. Prausova et. Al, WCGC 2009, abstr. P - 0171. 13. Hecht et al; J Clin Oncol 27:672 - 680. 14. Fuchs Ch et al, J Clin Oncol 2007; vol 25 4779-4786. 15. Ackland, et al. ASCO GI 2008. 16. Berry, et al, ASCO GI 2008; ASCO 2008 Berry et, al, Abstract 4025. 17. Prausova et. Al, WCGC 2009, abstr. P - 0171. 18. Ducreux et al, ASCO 2009; abstract 4086. 19. Hurwitz H et al , N Engl J Med 2004; 350:2335-42; Hurwitz et al, WCGIC 2008. 20. Kabbinavar et al, J Clin Oncol 23:3706 - 3712. 22. Berry, et al, ASCO GI 2008; ASCO 2008 Berry et, al, Abstract 4025. 23. Rothenberg et al. Ann Oncol 19:1720 - 1726. 24. Giantonio et al; J Clin Oncol 25: 1539 - 1544. 25. Twelves, ASCO GI 2008.

Vybrané klinické studie u metastatického kolorektálního karcinomu s cetuximabem, léčba metastatického kolorektálního karcinomu – 1. linie

CHT + Cetuximab			RR (%)	PFS (měsíce)	OS (měsíce)	četnost kurativních resekcí (%)		citace
režim	název studie	fáze	wt KRAS*	wt KRAS*	wt KRAS*	pouze jaterní meta	všichni	
FOLFIRI	CRYSTAL	III	59,3	9,9	24,9	9,8		1
FOLFIRI	CRYSTAL	III	57,3	9,9	23,5			2
FOLFOX	OPUS	II	61,0	7,7		4,7		3
FOLFOX	OPUS	II	57,0	8,3	22,8			4
FOLFIRI/FOLFOX	Sdružená analýza CRYSTAL/OPUS	III/II	57,3	9,9	23,5			5
FOLFIRI/FOLFOX	CELIM	III	70,0			34,0		6
FOLFOXIRI	POCHER	II	79,1	13,0	37,0	58,0		7

** wt KRAS = nemutovaná forma KRAS*

Literatura:

1. Van Cutsem E, Köhne CH, Hitre E, et al: Cetuximab and chemotherapy as initial treatment for metastatic colorectal cancer. N Engl J Med 360:1408-1417, 2009. 2. Van Cutsem E, et al. J Clin Oncol 2011 Apr. 10.1200/JCO.2010.33.5091. 3. Bokemeyer C, et al. J Clin Oncol 2009;27:663-71. 4. Bokemeyer C, et al. Ann Oncol. 2011 Jan 12. doi:10.1093/annonc/mdq632. 5. Bokemeyer C, et al. J Clin Oncol 2010;28(Suppl. 15): Abstract No. 3506. 6. Folprecht G 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; 11(1): 38-47. 7. Garufi C, et al. Cetuximab plus chronomodulated irinotecan, 5-fluorouracil, leucovorin and oxaliplatin as neoadjuvant chemotherapy in colorectal liver metastases: POCHER trial. Br J Cancer 2010 Oct 19".

Vybrané klinické studie u metastatického kolorektálního karcinomu s cetuximabem, léčba metastatického kolorektálního karcinomu – 2. a další linie

CHT + Cetuximab			RR (%)	TTP (měsíce)	OS (měsíce)	citace
režim	název studie	fáze	EGFR+ pacienti	EGFR+ pacienti	EGFR+ pacienti	
IRINOTECAN + ERBITUX	BOND	II	22,9	4,1	8,6	1

Literatura:

1. Cunningham D, et al.: Cetuximab Monotherapy and Cetuximab plus Irinotecan in Irinotecan-Refractory Metastatic Colorectal Cancer. NEJM, 2004; 351, No.4, 337-345.

Klinická studie s panitumumabem v 1. linii metastatického kolorektálního karcinomu

režim	název studie	fáze	RR (%) wt-KRAS	PFS (měsíce)	OS (měsíce)	citace
Panitumumab + FOLFOX4	PRIME	III	55	9,6	23,9	1

Literatura:

1. Douillard J-Y, et al. J Clin Oncol 2010;28:4697-4705.

Klinická studie s panitumumabem v 2. linii metastatického kolorektálního karcinomu

režim	název studie	fáze	RR (%) wt-KRAS	PFS (měsíce)	OS (měsíce)	citace
Panitumumab +FOLFIR	20050181	III	35	5,0	11,8	1

Literatura:

1. Peeters M, et al. J Clin Oncol 2010;28:4706-4713.

Vybrané klinické studie s vectibixem u předléčeného metastatického kolorektálního karcinomu

					RR (%)		PFS/TTP (týdny)			OS		Poznámka	citace
režim	název	fáze	všichni	KRAS wt	KRAS mt	všichni	KRASwt	KRAS mt	všichni	KRAS wt	KRAS mt		
Panitumumab mono		III	10	17	0	8	12,3	7,4	6,2 měs	8,1 měs	4,9 měs		1, 2
Panitumumab mono		II	12	22	0	9,4	16,4	7,9	6,3 měs	6,8 měs	4,1 měs		2, 3
Panitumumab mono		II	4	12	0	8,1	15	7,1	10,4 měs	54 týd	29,1 týd	nízké hladiny EGFR (≤ 9 %)	4, 5, 6
Panitumumab mono		II	3	6	0	7,3	9,6	7,1	9,4 měs	32,7 týd	27,0 týd	vysoké hladiny EGFR (> 10 %)	5, 6

Literatura:

1. Van Cutsem E, Peeters M, Siena S et al. Open-label phase III trial of panitumumab plus best supportive care compared with best supportive care alone in patients with chemotherapy-refractory metastatic colorectal cancer.J Clin Oncol 2007;25:1658 –1664. 2. Amado R, Wolf M,van Cutsem E et al. Wild-Type KRAS Is Required for Panitumumab Efficacy in Patients With Metastatic Colorectal Cancer; JCO 2008; 26:1626-1634. 3. Van Cutsem E, Siena S, Humblet Y et al. An open-label, single-arm study assessing safety and efficacy of panitumumab in patients with metastatic colorectal cancer refractory to standard chemotherapy. Ann Oncol 2008;19:92–98. 4. Hecht JR, Mitchell EP, Baranda J et al. Panitumumab (pmab) efficacy in patients (pts) with metastatic colorectal cancer (mCRC) with low or undetectable levels of epidermal growth factor receptor (EGFr): Final efficacy and KRAS analyses. Presented at the 2008 ASCO Gastrointestinal Cancers Symposium, Orlando, FL, January 25–28, 2008. 5. Hecht JR, Mitchell EP, Neubauer MA et al Lack of Correlation between Epidermal Growth Factor Receptor Status and Response to Panitumumab Monotherapy in Metastatic Colorectal Cancer Clin Cancer Res; 16(7); 2205–13. 6.Peeters M et al Anti-Epidermal Growth Factor Receptor Monotherapy in the Treatment of Metastatic Colorectal Cancer: Where Are We Today?, The Oncologist 2009;14:29-39.

6. ZHOUBNÝ NOVOTVAR ŘITI A ŘITNÍHO KANÁLU (C21)

6.1 Kurativní chemoradioterapie

Stadia I, II, IIIA, IIIB

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

6.2 Paliativní chemoterapie

U pacientů klinického stadia IV se používá kombinace 5-FU/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*

7. PRIMÁRNÍ NÁDORY JATER

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

7.1 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 i screening pooperační. Je i možnost kombinovat s podáním kontrastní látky intravenozně (sonovue).

CT: S podáním kontrastu intravenozně. Pro došetření charakteru ložisek, jejich počtu, vztahu k cévním strukturám, vyloučení extrahepatálního postižení. Torakoabdominální 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.

Positronová 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 cirhozy.

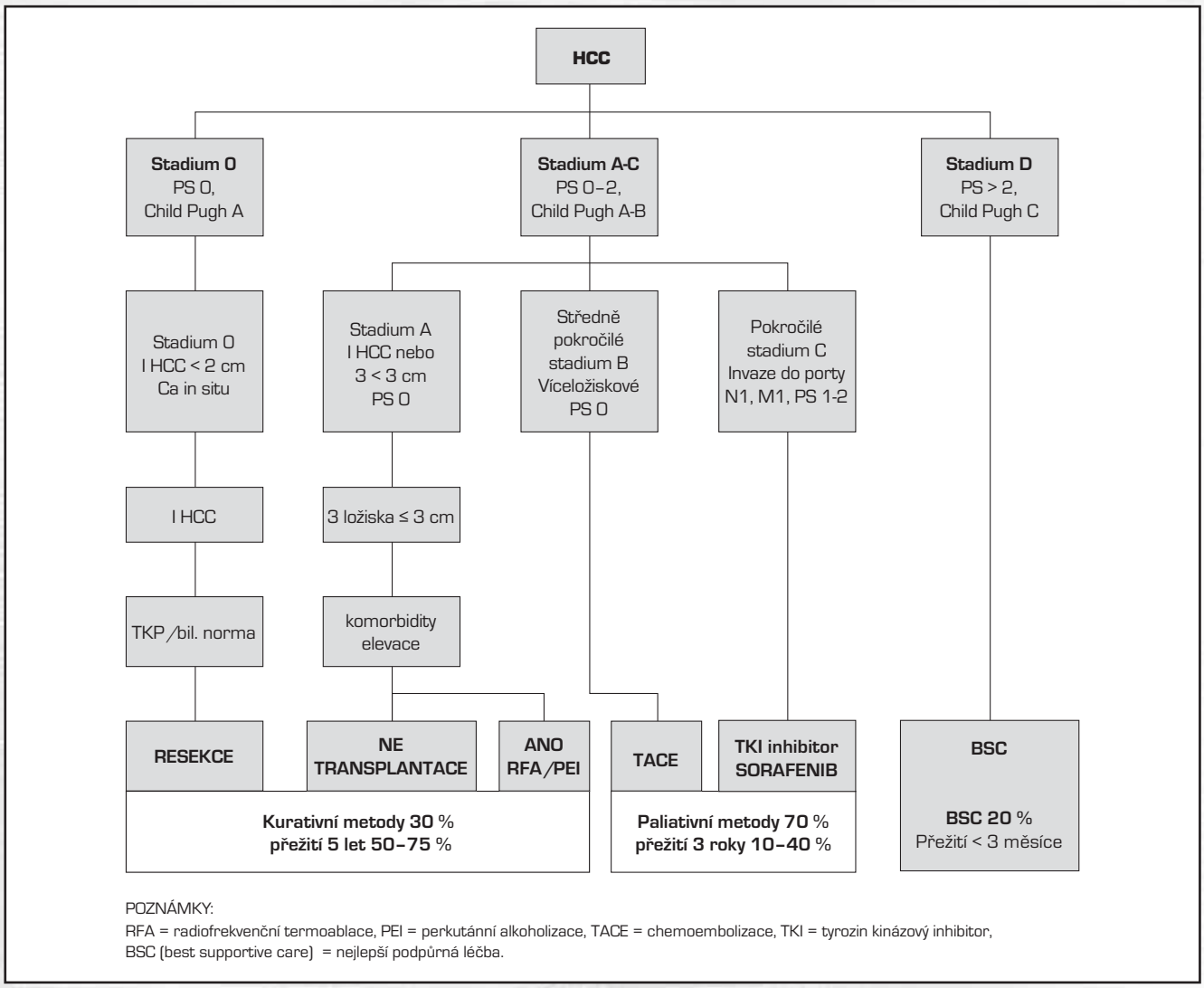
Při rozhodování o léčbě HCC nutno zvažovat hledisko onkologické – rozsah a lokalizace postižení nádorem a zároveň rozsah postižení jaterního parenchymu – Child Pugh skóre.

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.

7.1.1 Léčebné schéma dle rozsahu onemocnění



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. 34 na straně 189.

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 dekompenzace jaterní. 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,
– 5-ti leté přežití po transplantacích je až 75 %.

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 porte

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.

Embolisace a chemoembolisace 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 A, u pacientů s CHILD 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 A.

Doporučení pro systémovou léčbu HCC pro pacienty v dobrém stavu PS 0-2, Child Pugh A-B

Podle mezinárodních doporučení (NCCN 2011, ESMO 2010, AASLD 2010) je jako systémová standardní možnost indikovaná léčba sorafenibem, jako alternativu uvádí léčbu symptomatickou.

7.1.2 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

7.1.3 Sorafenib v léčbě hepatocelulárního karcinomu

Indikace

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

Kontraindikace

Hypersensitivita na léčivou látku nebo kteroukoli pomocnou látku obsaženou v přípravku.

Lékové interakce

Nepodávat s preparáty snižujícími aciditu, induktory metabolických enzymů.

Nežádoucí účinky

Dermatologická toxicita – kožní reakce na dlaních a chodidlech, hypertenze, krvácení, srdeční ischemie nebo infarkt, zhoršené hojení ran – přechodné přerušení léčby sorafenibem je doporučováno z preventivních důvodů u pacientů podstupujících vážný chirurgický zákrok, zhoršená funkce jater – nejsou k dispozici žádné údaje o podání přípravku u pacientů s těžkým (Child Pugh C) poškozením jater.

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

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

Ikdyž v rámci žádné klinické studie fáze III nebyl prokázán benefit chemoterapie (intravenosní či systémové) na prodloužení mediánu přežití, připouští ESMO quidlines z roku 2010 pro případ nedostupnosti léčby sorafenibem paliativní chemoterapii (cisplatina nebo doxorubicin v monoterapii či kombinovanou chemoterapie GEMOX).

	dávka (mg/m²)	způsob podání	den podání	opakování cyklu
monoterapie				
doxorubicin	40–50		1.	à 3 týdny
cisplatina	80		1.	à 4 týdny
GEMOX				
gemcitabin	1000	i.v.	1.	
oxaliplatina	100	infuze na 2 hodiny	2.	à 2 týdny

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.

7.1.4 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

7.2 Zhoubný novotvar žlučových cest

7.2.1 Stadium I

Po radikálním odstranění karcinomu žlučníku nebo žlučových cest u stadia IA (T1N0M0) bez další léčby, u stadia IB (T2N0M0) adjuvantní chemoradioterapie s podáním 5-FU.

7.2.2 Stadium II

Po radikálním odstranění karcinomu žlučníku nebo žlučových cest adjuvantní chemoradioterapie s podáním 5-FU, v ostatních případech po zajištění derivace žluči indikovaná paliativní chemoterapie založená na 5-FU nebo paliativní chemoradioterapie s podáním 5-FU.

7.2.3 Stadium III

Po zajištění derivace žluči indikovaná paliativní chemoterapie založená na 5-FU nebo paliativní chemoradioterapie s podáním 5-FU.

7.2.4 Stadium IV

Indikovaná paliativní chemoterapie založená na 5-FU. Léčba další linie individualizované paliativní chemoterapie je založena na 5-FU a leukovorinu. 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 1. linie léčby.

O úhradě přípravku ze zdravotního pojištění v této indikaci nebylo rozhoduto k 1. 2. 2012.

Příklady léčebných schémat

dávka (mg/m²)	způsob podání	den podání	opakování cyklu	
adjuvantní chemoradioterapie				
5-FU	400 mg (celková dávka)	i.v. bolus	1–4. a 17.–20. ozařování	
nebo				
5-FU	225	i.v. inf.	každý ozařovací den	
adjuvantní chemoterapie po ukončení aktinoterapie				
leukovorin	20	i.v. bolus	1.–5.	
5-FU	425	i.v. bolus	1.–5.	à 4 týdny 6 cyklů

	dávka (mg/m²)	způsob podání	den podání	opakování cyklu
paliativní chemoterapie				
leukovorin	20	i.v. bolus	1.–5.	
5-FU	425	i.v. bolus	1.–5.	à 4 týdny
nebo				
leukovorin	200	2 hod. infuze	1.	
5-FU	400	i.v. bolus	1.	
5-FU	2400	46 hod. kont. inf.	1., 2.	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 ICC monografie 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 systém. 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, Apríl 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.*

8. ZHOUBNÝ NOVOTVAR SLINIVKY BŘIŠNÍ (C25)

8.1 Stadium I

Po radikální operaci bez další léčby nebo adjuvantní chemoterapie 5-FU, leukovorin.

8.2 Stadium II

- po radikální operaci adjuvantní chemoterapie 5-FU, leukovorin nebo gemcitabin
- u inoperabilních nádorů indikovaná paliativní chemoterapie gemcitabinem
- nebo indikovaná paliativní chemoradioterapie s 5-FU

8.3 Stadium III

- po zajištění drenáže žlučových cest indikovaná paliativní chemoterapie gemcitabinem
- nebo indikovaná paliativní chemoradioterapie s 5-FU

8.4 Stadium IV

- po zajištění drenáže žlučových cest indikovaná paliativní chemoterapie gemcitabinem nebo indikovaná paliativní chemoradioterapie s 5-FU nebo indikovaná chemoterapie kombinací gemcitabin + erlotinib*

Léčba další linie je individualizovaná paliativní chemoterapie založená na 5-FU nebo gemcitabinu.

U nemocných v dobrém celkovém stavu významně prodloužilo přežití užití kombinace FOLFOXIRI ve srovnání s gemcitabinem v monoterapii.

Příklady léčebných schémat

	dávka (mg/m²)	způsob podání	den podání	opakování cyklu
adjuvantní chemoterapie				
leukovorin	25	i.v. bolus	1.–5.	à 4 týdny , 6×
5-FU	425	i.v. bolus	1.–5.	à 4 týdny , 6×
gemcitabin	1000	i.v. 30 min.	1., 8.,15.	1× za 4 týdny, 6×
chemoradioterapie				
5-FU	400 mg celková dávka	i.v. bolus	1.–4. a 17.–20. den ozařování	
nebo				
5-FU	225	kont. inf.	každý ozařovací den	
paliativní chemoterapie 1. linie				
gemcitabin	1000	30 min. infuze	1., 8., 15.	à 4 týdny do progrese
gemcitabin	1000	30 min. infuze	1., 8., 15.	à 4 týdny do progrese
+ erlotinib*	100	per os	denně 1×	

	dávka (mg/m²)	způsob podání	den podání	opakování cyklu
Folfoxiri				
oxaliplatina	85 mg/m²	i.v. infuze	1	
irinotekan	180 mg/m²	i.v. infuze	1	
leukovorin	400 mg/m²	i.v. infuze	1	
5FU	400 mg/m	i.v. bolus	1	
5FU	2400 mg/m²	46 h kont. inf.		à 2 týdny

8.5 Vybrané informace k biologické léčbě

8.5.1 Erlotinib* v léčbě karcinomu slinivky břišní

Erlotinib je indikován k léčbě nemocných s metastazujícím nádorem pankreatu v kombinaci s gemcitabinem. Erlotinib se podává vždy až do progrese nebo do projevů nesnášenlivosti, pokud tyto nelze zvládnout redukcí dávky.

Kontraindikace

Vážná přecitlivělost na erlotinib nebo na kteroukoliv z pomocných látek. Kuřákům je třeba doporučit přerušit kouření, protože u kuřáků jsou plazmatické koncentrace erlotinibu nižší než u nekuřáků. Silné induktory CYP3A4 (např. rifampicin, fenytoin, karbamazepin, barbituráty, přípravky obsahujícími třezalku tečkovanou) mohou snižovat účinnost erlotinibu, zatímco silné inhibitory CYP3A4 (např. azolové antifungální látky [ketokonazol, itrakonazol, vorikonazol], inhibitory proteáz, erytromycin nebo klaritromycin) mohou navodit jeho zvýšenou toxicitu. Je třeba se vyvarovat současné léčby látkami tohoto typu. Retrospektivní analýza registrační studie PA.3 ukazuje, že pro nemocné s příznivým klinickým stavem při vstupu do studie (nízká intenzita bolesti, dobrá kvalita života a dobrá tělesná kondice) může být léčba erlotinibem více prospěšná. Pro prospěšnost léčby je většinou určujícím faktorem nízké skóre intenzity bolesti. Retrospektivní analýza také 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 nutno znovu zvážit léčbu přípravkem erlotinib.

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. 2. 2012 rozhodnuto.

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 297 (3): 267-77, 2007.*
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 350 (12): 1200-10, 2004.*
3. *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 15 (6): 2403-13, 1997.*
4. *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]. [Abstract] J Clin Oncol 23 (Suppl 16): A-1, 1s, 2005.*
5. *Conroy T., Desseigne F., Ychou M., et al. Randomized phase III trial comparing FOLFIRINOX versus gemcitabine as first-line treatment for metastatic pancreatic adenocarcinoma: final analysis results of the PRODIGE 4/ACCORD 11 trial. J Clin Oncol 28:15s, 2010 (suppl; abstr 4010).*

Vybrané klinické studie metastazujícího karcinomu slinivky břišní

			OS (měsíce)				HR	
režim	**název studie**	**fáze**	**všichni**	**rash st.0**	**rash st.1**	**rash st.2**		**citace**
gemcitabin + erlotinib	PA.3	III	5,9	5,29	5,75	10,51	0,8	1

Literatura:

1. Moore M, et al. J Clin Oncol 2005;23;(Suppl. 16 Pt I):1s (Abs. 1).

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

9.1 Epiteliální

9.1.1 Chemoterapie jako součást primární léčby

Po chirurgické léčbě epiteliálních ovariálních ZN nutno považovat primární chemoterapii za kurativní. Doporučené chemoterapeutické postupy lze považovat za nepodkročitelné.

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.

9.1.1.1 Stadium Ia, b (N0!) – G 1

dispenzarizace bez adjuvantní chemoterapie

9.1.1.2 Stadium Ia, Ib, G 2 observace nebo chemotertapie (3–6 cyklů)

paklitaxel + CBDCA (ev. alternativní režimy)

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

paklitaxel + CBDCA (ev. alternativní režimy)

9.1.1.4 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.

9.1.1.5 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.	à 1 týden
CBDCA	AUC 5–6	1.	à 3 týdny
paklitaxel	175	1.	
cisplatina	75	1.	à 3 týdny

	dávka (mg/m²)	den aplikace	opakování cyklu
docetaxel	60–75	1.	à 3 týdny
karboplatina	AUC 5–6	1.	à 3 týdny
paklitaxel	175	1.	
CBDCA	AUC 5–6	1.	
*bevacizumab	15 mg/kg	1.	à 3 týdny
Chemoterapie 6–8 cyklů + bevacizumab celkem 15 měsíců			
paklitaxel	135	1.	ve 24 hod. i.v. infuze
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
P			
cisplatina	75–100	1.	à 3 týdny
CBDCA			
karboplatina	AUC 6,0–7,5	1.	à 3 týdny

O úhradě přípravku v této indikaci ze zdravotního pojištění nebylo k 1. 2. 2012 rozhodnuto.

9.1.2 Chemoterapie jako součást sekundární léčby

9.1.2.1 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.

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

Pouze u žen s dobrým performance status anebo chirurgicky odstraněnou recidivou je chemoterapie potencionálně kurativní. Režimy léčby jako pro druhou linii relapsů po 12 měsících od ukončení primární léčby. Jinak je chemoterapie paliativní.

9.1.2.3 Relaps – recidiva po 12 měsících od primární léčby

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.

- podmínkou efektivní chemoterapie je performance status ECOG 0, 1
- předpokládaná délka života více než 6 měsíců
- interkurentní onemocnění umožňující dodržet kurativní dávku chemoterapie

Možné kombiance 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 (karboplatina)	AUC 5–6	1.	à 3 týdny
alternativní režimy			
paklitaxel	175	1.	
cisplatina	75	1.	à 3 týdny
GEM+DDP			
gemcitabin	500–1000	1., 8., 15.	
cisplatina	75	1.	à 4 týdny
DOCE+DDP			
docetaxel	50–100	1.	
cisplatina	75	1.	à 3 týdny
DDP+C			
cisplatina	75–100	1.	
CFA	500–800	1.	à 3 týdny
CBDCA+C			
CBDCA	5–6 AUC	1.	
CFA	500–800 mg/m²	1.	à 3 týdny

	dávka (mg/m²)	den aplikace	opakování cyklu
Pegylovaný lipozomální doxorubicin (PLD)			
Caelyx	30	1.	
*Yondelis (po PLD)	1,1	1.	à 3 týdny
Caelyx	30	1.	à 4 týdny
CBDCA (karboplatina) AUC	5-6	1.	à 4 týdny
režimy pro monoterapii			
topotecan	1,5	1.–5.	à 3 týdny
etoposid p.o.	25–50 mg/m²/den	1.–14.	à 3 týdny
gemcitabin	750–1000	1., 8., 15.	à 3 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).

O úhradě přípravku ze zdravotního pojištění v této indikaci nebylo k 1. 2. 2012 rozhodnuto.

9.2 Neepiteliální ovariální ZN

9.2.1 Chemoterapie jako součást primární léčby

Po chirurgické léčbě neepiteliálních ovariálních ZN nutno považovat primární chemoterapii za kurativní. Doporučené chemoterapeutické postupy lze považovat za nepodkročitelné.

9.2.1.1 Germinální ZN

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

Neexistuje standardní doporučení pro rekurentní onemocnění, zejména „salvage" terapii. Lze zvážit léčbu jako u testikulárních a/nebo extragonadálních germinativních nádorů (režimy na bazi 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.

9.2.1.2 Nádory ze zárodečných pruhů a stromatu gonád

Není konsenzus ve standardní chemoterapii, chemoterapie musí být založena na cisplatině, léčbou volby je dnes kombinace BEP.

• BEP (cisplatina, etoposid, bleomycin), 3–6 cyklů

Alternativní režimy

• BIP (cisplatina, ifosfamid, bleomycin), 3–6 cyklů

• PAC (cisplatina, doxorubicin, cyklofosfamid), 3–6 cyklů

• paklitaxel/platinový derivát, paklitaxel/IFO, paklitaxel/gemcitabin

Poznámka: cisplatinu lze v kombinacích nahradit CBDCA v odpovídající dávce

9.3 Vybrané informace k biologické léčbě

9.3.1 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.

Kontraindikace

Hypersenzitivita na trabektedin nebo na kteroukoli pomocnou látku tohoto přípravku, souběžná infekce, kojení, kombinace s vakcínou proti žluté zimnici

Nežádoucí účinky

Neutropenie: počet neutrofilů dosahoval minimálních hodnot za 15 dní (medián) a poté se upravily do jednoho týdne.

Trombocytopenie: příhody krvácení spojené s trombocytopenií se objevily u < 1 % pacientů léčených monoterapeutickým režimem.

Anémie se vyskytla u 93 % pacientů léčených monoterapií a u 94 % pacientů léčených režimem s kombinací.

Poruchy jater a žlučových cest: střední doba do dosažení vrcholových hodnot byla 5 dnů jak pro AST, tak pro ALT. Většina hodnot poklesla na 1. stupeň nebo se upravila do dne 14 či 15.

Bilirubin dosahuje maximální hodnoty přibližně týden po nástupu a jeho hladina se upravuje přibližně za dva týdny po nástupu.

Zvýšení CPK a rabdomyolýza: Zvýšení CPK jakéhokoliv stupně bylo pozorováno u 23 - 26 % pacientů v obou režimech. Zvýšení CPK společně s rabdomyolýzou bylo hlášeno u méně než 1 % pacientů.

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 katétrem

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. 2. 2012 rozhodnuto.

9.3.2 Avastin (bevacizumab)

Indikace

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.

Kontraindikace

Přecitlivělost na léčivou látku, na látky produkované ovariálními buňkami čínských křečků (CHO) nebo na jiné rekombinantní lidské nebo humanizované protilátky, těhotenství.

Upozornění

V současné době není k dispozici žádný klinický ani biochemický marker, podle kterého by bylo možno vybírat nemocné k léčbě. Hypertenze: korigovaná hypertenze není kontraindikací léčby bevacizumabem. U všech nemocných je nutné v průběhu léčby monitorovat krevní tlak, při výskytu nové (nebo zhoršení stávající) hypertenze se doporučuje přerušit léčbu bevacizumabem do úpravy hodnot. Arteriální tromboembolie: výskyt arteriální tromboembolie (mozkové cévní příhody, přechodné ischemické ataky, infarkt myokardu) v anamnéze nebo věk nad 70 let souvisí se zvýšeným rizikem vzniku arteriálních tromboembolických příhod během léčby bevacizumabem. Proto je nutné věnovat těmto pacientům během léčby přípravkem bevacizumab zvýšenou pozornost, věk nebo pozitivní anamnéza však samy o sobě nejsou kontraindikací.

Dávkování

15 mg/kg tělesné hmotnosti každé 3 týdny. Léčba Avastinem by měla být zahájena v odstupu nejméně 4 týdnů od operace nebo až po úplném zhojení operační rány. Pokud je podávání chemoterapie zahájeno dříve, zahajuje se podávání Avastinu od druhého cyklu léčby.

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.

O úhradě přípravku Avastin v této indikaci ze zdravotního pojištění dosud nebylo 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.

9.4. 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).

Kontraindikace

Hypersenzitivita na myší nebo potkaní proteiny nebo na kteroukoliv pomocnou látku tohoto přípravku.

Nežádoucí účinky

Cytokine release related symptoms: horečka, nauzea, zvracení, dyspnoe, hypo/hypertenze jsou často přítomná v průběhu nebo po aplikaci Removabu. V premedikaci před samotnou aplikací bylo v rámci klinických studií ke kontrole horečky a bolesti aplikováno i.v. 1000 mg paracetamolu. Vznik těchto symptomů souvisí s mechanizmen účinku Catumaxomabu a jsou plně reverzibilní.

SIRS (syndrom systémové zánětlivé odpovědi): horečka, tachykardie, tachypnoe, leukocytóza – objevuje se během prvních 24 hodin po infuzi, vyskytuje se méně často než výše uvedené. V rámci premedikace se tedy ke tlumení symptomů dále doporučují analgetika/antipyretika nebo nesteroidní antiflogistika.

Gastrointestinální reakce jako abdominální bolest, nauzea, vomitus, diarhea jsou časté a dobře reagují na adekvátní symptomatickou terapii

Další nežádoucí účinky: cytolytická hepatitída, hyperbilirubinémie, infekce, iontová dysbalance (hypokalémie, hyponatrémie, hypokalcémie), anorexie, stomatitis, lymfopenie, anémie, leukocytóza, trombocytóza, astenie, bolesti hlavy, nespavost, rush, artralgie, myalgie, zimnice, třesavka atd.

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 následním 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 ug v den 0
2. dávka 20 ug v den 3
3. dávka 50 ug v den 7
4. dávka 150 ug v den 10

Interval mezi infuzemi může být prodloužen v závislosti od rozvoje nežádoucích účinku, neměl by přesáhnout 20 dnů.

O úhradě přípravku ze zdravotního pojištění nebylo k 1. 2. 2012 rozhodnuto.

10. ZHOUBNÝ NOVOTVAR HRDLA DĚLOŽNÍHO (C53)

10.1. Chemoterapie jako součást primární léčby karcinomů

- 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

10.1.1 Konkomitantní k potenciaci kurativní radioterapie

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

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

10.1.3 U léčby recidiv lze chemoterapií prodloužit DFI a u části žen dosáhnout SD či PR

	dávka (mg/m²)	den aplikace	opakování cyklu
DDP (cisplatina)	50	1.	à 3 týdny
paklitaxel	135	1.	à 3 týdny
DDP (cisplatina)	50	1.	
topotecan	0,75	1.–3.	à 3–4 týdny
DDP (cisplatina)	30	1.–8.	
gemcitabin*	800	1.–8.	à 3 týdny
CBDCA (karboplatina)	AUC5	1.	à 3 týdny
paklitaxel	135	1.	à 3 týdny
DDP (cisplatina)	50–75	1.	à 3 týdny

V monoterapii lze použít dále CBDCA, paklitaxel, topotecan, ifosfamid.

Ve 2. linii léčby lze použít docetaxel, ifosfamid, epirubicin, topotekan, gemcitabin, 5-FU. MITO C, irinotekan.

Paklitaxel, docetaxel a gemcitabin nejsou dle SPC určeny léčbě nádorů děložního čípku (nutno se souhlasem RL)!

10.2 Chemoterapie jako součást primární léčby sarkomů

Chemoterapie jako součást komplexní primární léčby sarkomů. Doporučené chemoterapeutické postupy lze považovat za nepodkročitelné.

- 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

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

Režimy ve 2. linii léčby docetaxel + gemzar*, epirubicin, docetaxel*.*

Ifosfamid se používá v různých dávkových a časových schématech.

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

Literatura:

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.

11. ZHOUBNÝ NOVOTVAR VULVY (C51)

11.1 Chemoterapie jako součást recidivy onemocnění

Chemoterapie není standardní součástí primární léčby s výjimkou rabdomyosarkomu. Vzhledem k raritnosti nádoru lze uhradit z paušální platby. V ostatních indikacích a u léčby recidiv je nutno považovat chemoterapii za metodu paliativní.

U spinocelulárních karcinomů je základním cytostatikem cisplatina, která se využívá k potenciaci účinku RT. U diseminovaného onemocnění ji lze použít v monoterapii nebo v kombinaci s jinými cytostatiky zejména 5-FU.

U adenokarcinomu se používá jako základní cytostatikum cisplatina v kombinaci s taxany nebo antracykliny.

12. ZHOUBNÝ NOVOTVAR POCHVY (C52)

12.1 Chemoterapie jako součást primární léčby

Chemoterapie není standardní součástí primární léčby s výjimkou rabdomyosarkomu. Vzhledem k raritnosti nádoru lze uhradit z paušální platby. V ostatních indikacích a u léčby recidiv je nutno považovat chemoterapii za metodu paliativní.

U spinocelulárních karcinomů je základním cytostatikem cisplatina, která se využívá k potenciaci účinku RT. U diseminovaného onemocnění ji lze použít v monoterapii nebo v kombinaci s jinými cytostatiky zejména 5-FU.

13. ZHOUBNÝ NOVOTVAR TĚLA DĚLOŽNÍHO (C54)

13.1. Chemoterapie jako součást primární léčby karcinomů

Chemoterapie jako součást primární léčby u karcinomů stadia T3 a N1.

- 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

13.1.1 Karcinomy endometria stadia T3, N1

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 serií
cisplatina	50	1.	à 3 týdny
doxorubicin	45	1.	à 3 týdny
*paklitaxel	160	1.	à 3 týdny
karboplatina	5–6 AUC	1.	
*paklitaxel	175	1.	à 21–24 dnů, 3–6 serií

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.

O úhradu kombinace s paklitaxelem je nutné individuálně žádat.

13.2 Chemoterapie jako součást sekundární léčby

Chemoterapie u recidiv prodlužuje přežití.

- 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

Kombinovaná chemoterapie cytostatikum	dávka (mg/m²)	den aplikace	opakování cyklu
PAC			
cisplatina	50	1.	
doxorubicin	50	1.	
CFA	500	1.	à 24–28 dnů 6–10 serií*
cisplatina	50	1.	à 4 týdny
doxorubicin	60	1.	à 4 týdny
karboplatina	5–6 AUC	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 (paklitacxel, docertaxel) 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.*

13.2.1 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, medroxyprogesteron acetát) nebo tamoxifen a vyjímečně inhibitory aromatáz (letrozol, anastrozol, exemestan).

13.3 Chemoterapie sarkomů

Chemoterapie jako součást komplexní léčby sarkomů.

- 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

13.3.1 Karcinosarkom (maligní smíšený Mulleriánský tumor, vycházející z tkáně ovarií, těla děložního nebo hrdla děložního)

cytostatikum	dávka (mg/m²)	den aplikace	opakování cyklu
IFO v monoterapii	3	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

cytostatikum	dávka (mg/m²)	den aplikace	opakování cyklu
ifosfamid	3–5	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.

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

13.3.2 Další sarkomy vycházející z ženských pohlavních orgánů

Leiomyosarkom těla děložního

- nejúčinnější monoterapie: doxorubicin,
- doporučení pro 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),
- high grade, potom definovány jako nediferencované high grade sarkomy: doporučení pro léčbu je stejné jako doporučení pro sarkomy měkkých tkání – viz příslušná kapitola.

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

Režimy ve 2. linii léčby: docetaxel* + gemzar*, epirubicin, docetaxel*

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

14. GESTAČNÍ TROFOBLASTICKÁ NEMOC (C58)

14.1 Chemoterapie jako součást léčby

Chemoterapie jako součást primární léčby i sekundární léčby je vždy kurativní. Vzhledem k malé incidenci (10 nových onemocnění/rok) a vysoké kurabilitě i metastatických forem je nutno léčbu považovat vždy za kurativní.

14.1.1 Režimy nízkého rizika:

monoterapie – actinomycin, metotrexát

14.1.2 Režimy vysokého rizika:

EMA – CO (etoposid, metotrexát, actinomycin D, vinkristin, cyklofosfamid)
EMA – MO (etoposid, metotrexát, actinomycin D, metotrexát, vinkristin)
EMA – PE (etoposid, metotrexát, actinomycin D, DDP, etoposid)

15. ZHOUBNÝ MELANOM KŮŽE (C43)

15.1 Adjuvantní léčba

V terapii melanomu se v adjuvantním podávání uplatňuje imunoterapie.

Ve stádiu IIB-IIIC lze podávat interferon alfa ve středních dávkách. 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.

	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

U pacientů klinického stadia IIB-IIIC je možno také zvážit kombinaci dakarbazin + multiferon (start multiferonu za 3 týdny po DTIC)

	dávka	opakování cyklu	
DTIC	850mg/m^2	à 3 týdny	2 cykly
*Multiferon	3 MIU s.c.	3× týdně	po dobu 6 měsíců

15.2 Neoadjuvantní léčba

Neoadjuvantní chemo či imunoterapie u melanomu není indikována.

15.3 Paliativní léčba

Režimy s chemoterapií, chemo/imunoterapií lze zařadit do oblasti paliace.

Příklady léčebných paliativních schémat

Standardně není definována 1. linie paliativní systémové léčby. Všechny režimy jsou si svou účinností rovny. Pokud je použit režim s interferonem nebo interleukinem, pak se doporučuje přešetření po 3 cyklech. V případě odpovědi PD se léčba ukončuje. V ostatních případech odpovědi (CR, PR, SD) se pokračuje dalšími 3 cykly a opět přešetření.

V rámci 2. a další linie paliativní léčby lze zvážit i ipilimumab v monoterapii.

	dávka mg/m^2	den aplikace	opakování cyklu
Vysokodávkovaný dakarbazin (HD DTIC)			
DTIC	1200–1500	1.	à 4 týdny
nebo			
DTIC	1000	1.	à 3 týdny

	dávka mg/m²	den aplikace	opakování cyklu
kombinace DBD			
DDP	25	1.–3.	
DTIC	200	1.–3.	
BCNU	150	1.	à 3 týdny
kombinace BOLD			
BLM	15 mg/den	1., 4.	
VCR	1,5 mg/den	1., 5.	
CCNU	80	1.	
DTIC	200	1.–5.	à 4 týdny
INF/IL - 2/DDP/VBL/DTIC dle Leghy			
DDP	20	1.–4.	
VBL	1,5	1.–4.	
DTIC	800	1.	
INFalfa	5 MIU/m² s.c.	1.–5. a dále obden	
IL-2	9 MIU/m² s.c.	1.–4.	à 3 týdny
chemoimunoterapie bez IL-2			
DDP	20	2.–5.	
VBL	1,6	1.–5.	
DTIC	800	1.	
INF alfa	5 MIU/m² s.c.	3× týdně, po dobu léčby	à 4 týdny
CVD			
DDP	20	1.–4.	
VBL	1,5	1.–4.	
DTIC	800	1.	à 3 týdny
fotemustin			
fotemustin	100	1., 8., 15.	4–5 týdnů interval bez terapie s následnou udržovací fází den 1., 22.
***ipilimumab**			
*ipilimumab	3 mg/kg i.v. inf.	1.	à 3 týdny, 4×

O úhradě přípravku ze zdravotního pojištění nebylo k 1. 2. 2012 rozhodnuto.

15.3.1 Vybrané informace k ipilimumabu

Indikace

Ipilimumab je indikován k léčbě pokročilého (neresekovatelného nebo metastazujícího) melanomu u dospělých, kteří dostávali předcházející terapii.

Kontraindikace

Přecitlivělost na složky přípravku.

Lékové interakce

Nebyly provedeny žádné studie.

Vedlejší účinky

Podávání přípravku je spojeno se zánětlivými nežádoucími účinky, které jsou důsledkem zvýšené nebo nadměrné imunitní aktivity. Imunitně podmíněné nežádoucí účinky, které mohou být závažné nebo život ohrožující, se mohou týkat gastrointestinálního traktu, jater, kůže, nervové, endokrinní nebo jiné orgánové soustavy. Většina z nich, včetně těžkých reakcí, ustoupila po zahájení odpovídající imunosupresivní léčby nebo vysazení přípravku.

Nejčastějšími nežádoucími účinky u pacientů, kterým byl podáván přípravek v monoterapii v dávce 3 mg/kg t.hm., byly průjem, vyrážka, pruritus, únava, nevolnost, zvracení, snížená chuť k jídlu nebo bolesti břicha.

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.

O úhradě přípravku ze zdravotního pojištění nebylo k 1. 2. 2012 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. *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.*
7. *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.*

16. ZHOUBNÝ NOVOTVAR LEDVINY (C64)

16.1 Léčba lokalizovaného onemocnění

Základem léčby je léčba chirurgická.

Do současnosti nebyl prokázán klinický přínos neoadjuvantní ani adjuvantní léčby nádorů ledvin, proto není indikována mimo klinické studie.

16.2 Léčba generalizovaného onemocnění

16.2.1 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

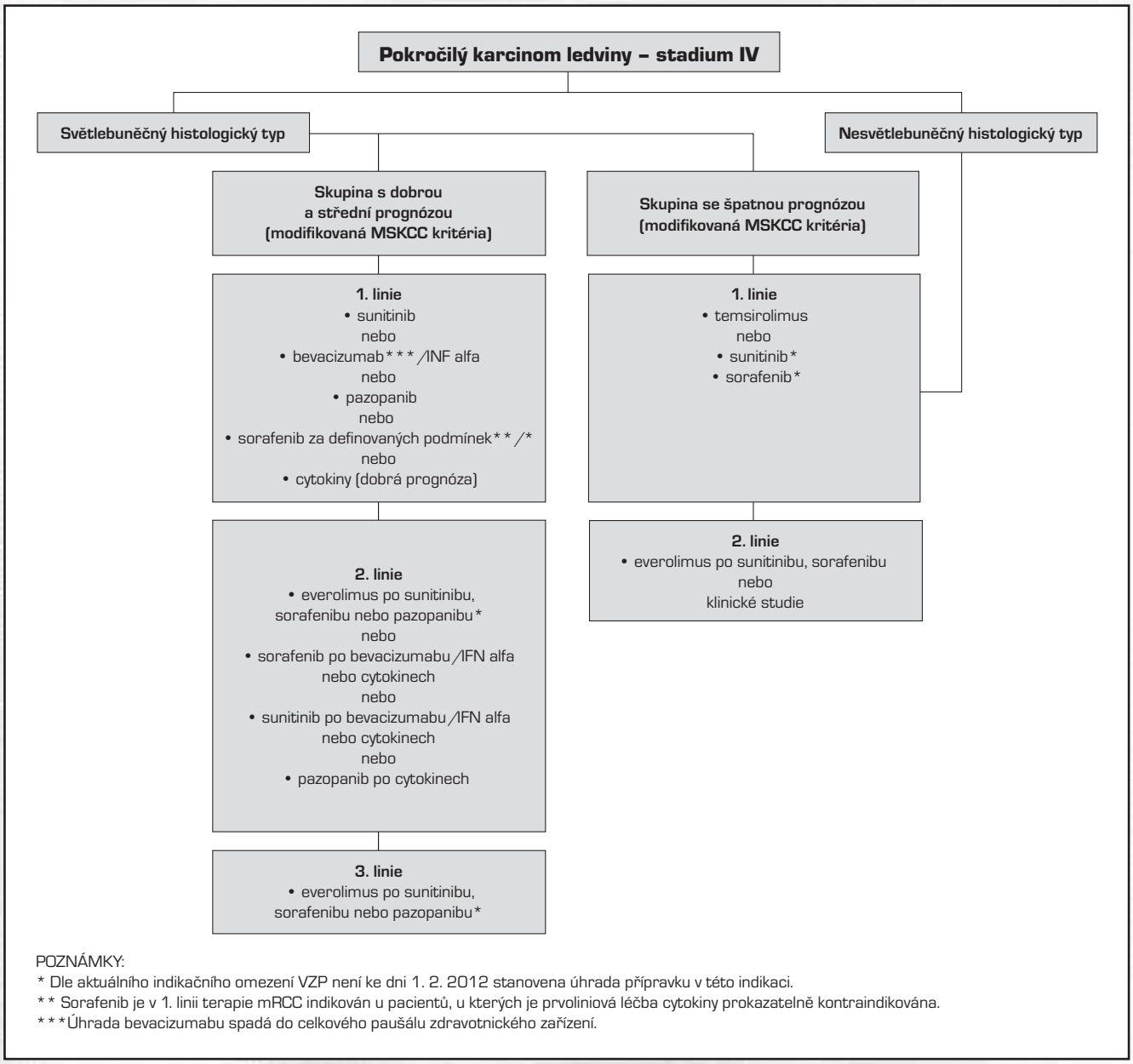
16.2.2 Systémová léčba metastazujícího karcinomu ledviny

Modifikovaná MSKCC kritéria

- LDH>1,5 násobek horní hranice normy
- hemoglobin < dolní hranice normy
- sérové kalcium > 2,5 mmol/1
- Karnofsky index < 80
- 2 a více postižené orgány
- interval < 1 rok od diagnózy do započetí systémové léčby

Špatná prognóza: přítomnost 3 a více kritérií

Léčebný algoritmus u pokročilého karcinomu ledviny



POZNÁMKY:
* Dle aktuálního indikačního omezení VZP není ke dni 1. 2. 2012 stanovena úhrada přípravku v této indikaci.
** Sorafenib je v 1. linii terapie mRCC indikován u pacientů, u kterých je prvoliniová léčba cytokiny prokazatelně kontraindikována.
*** Úhrada bevacizumabu spadá do celkového paušálu zdravotnického zařízení.

16.2.3 Cílená léčba

16.2.3.1 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. 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.

16.2.3.2 Aplikace inhibitorů tyrozinkináz: sunitinib, sorafenib či pazopanib

Léčba pokročilého či metastatického renálního karcinomu po selhání či intoleranci imunoterapie interferonem alfa či interleukinem 2 u pacientů s PS 0-1. Sunitinib, sorafenib a pazopanib jsou multikinázové inhibitory, mají podobný mechanismus účinku a měly by být aplikovány v určených centrech. Sunitinib, pazopanib a sorafenib (za podmínek viz výše) jsou též indikovány v 1. linii léčby u pacientů s pokročilým karcinomem ledviny a s PS 0-1.

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. Léčba do progrese nebo toxicity.

16.2.3.3 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 či nesvětlebuněčným histologickým typem nádoru. Podává se 25 mg v krátké infuzi jednou týdně.

16.2.3.4 Everolismus v monoterapii

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

Indikační omezení VZP platné k 1. 12. 2011

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.

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	10 mg/kg	i.v. infuze	1., 15. do progrese
interferon-alfa	9 MIU	s.c.	3× týdně
everolimus	10 mg	p.o.	kontinuálně do progrese
pazopanib	800 mg	p.o.	kontinuálně do progrese

Vhodné zařazení do klinických studií ve všech liniích léčby.

16.2.4 Možnosti imunoterapie

Možnosti imunoterapie:

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

16.3 Vybrané informace k cílené léčbě.

16.3.1 Bevacizumab* v léčbě karcinomu ledviny

Indikace

Bevacizumab*/IFN alfa je indikován v 1. linii léčby pokročilého či metastatického renálního karcinomu u pacientů s dobrou či střední prognózou.

Kontraindikace

Přecitlivělost na léčivou látku, na látky produkované ovariálními buňkami čínských křečků (CHO) nebo na jiné rekombinantní lidské nebo humanizované protilátky, těhotenství.

Upozornění

V současné době není k dispozici žádný klinický ani biochemický marker, podle kterého by bylo možno vybírat nemocné k léčbě.

Hypertenze: korigovaná hypertenze není kontraindikací léčby bevacizumabem. U všech nemocných je nutné v průběhu léčby monitorovat krevní tlak, při výskytu nové (nebo zhoršení stávající) hypertenze se doporučuje přerušit léčbu bevacizumabem do úpravy hodnot.

Arteriální tromboembolie: Výskyt arteriální tromboembolie (mozkové cévní příhody, přechodné ischemické ataky, infarkt myokardu) v anamnéze nebo věk nad 65 let souvisí se zvýšeným rizikem vzniku arteriálních tromboembolických příhod během léčby bevacizumabem. Proto je nutné věnovat těmto pacientům během léčby přípravkem bevacizumab zvýšenou pozornost, věk nebo pozitivní anamnéza však samy o sobě nejsou kontraindikací.

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.

Indikační omezení VZP platné k 1. 12. 2011

Bevacizumab je indikován 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.

**Úhrada bevacizumabu spadá do celkového paušálu zdravotnického zařízení.*

16.3.2 Sunitinib v léčbě karcinomu ledviny

Indikace

Sunitinib je indikován v 1. linii léčby pokročilého či metastatického renálního karcinomu u pacientů s dobrou či střední prognózou a ve 2. linii léčby po selhání prvoliniové léčby.

Kontraindikace

Přecitlivělost na sunitinib-malát.

Interakce

Nedoporučuje se současné podávání se silnými CYP3A4 induktory a inhibitory.

Vedlejší účinky

Nejzávažnějšími jsou: plicní embolie, trombocytopenie, krvácení do tumoru, febrilní neutropenie, hypertenze a hypothyreóza.

Dávkování

Doporučená dávka přípravku sunitinib je 50 mg denně perorálně po dobu 4 po sobě následujících týdnů, dále následuje 2týdenní pauza (režim 4/2), která zakončuje celý 6 týdenní cyklus.

Na základě individuální bezpečnosti a tolerability se mohou provádět úpravy dávky v přírůstcích po 12,5 mg. Denní dávka by neměla překročit 87,5 mg ani by neměla klesnout pod 37,5 mg. Sunitinib může, ale nemusí být užíván s jídlem.

Indikační omezení VZP platné k 1. 12. 2011

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.

16.3.3 Sorafenib v léčbě karcinomu ledviny

Indikace

Sorafenib je indikován v 1.linii terapie mRCC u pacientů, u kterých je prvoliniová léčba cytokiny prokazatelně kontraindikována a ve 2. linii léčby po selhání cytokinů.

Kontraindikace

Přecitlivělost nemocných na preparát.

Lékové interakce

Nepodávat s preparáty snižujícími aciditu, induktory metabolických enzymů.

Nežádoucí účinky

Nejčastějšími nežádoucími účinky spojenými s podáváním přípravku byly průjem, vyrážka, alopecie a syndrom dlaní a chodidel (odpovídající syndromu palmoplantární erytrodysestézie).

Dávkování

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

Indikační omezení VZP platné k 1. 12. 2011

Sorafenib je indikován onkologem na specializovaném pracovišti ve druhé linii terapie u pacientů s metastatickým karcinomem ledvin po selhání cytokinové léčby (interferonem alfa nebo interleukinem 2 nebo kombinací), kteří vykazují ECOG performance status 0-1 a jsou bez CNS metastáz.

16.3.4 Temsirolimus v léčbě karcinomu ledviny

Indikace

Temsirolimus je určen jako lék první volby k léčení pacientů s pokročilým karcinomem ledviny, kteří mají alespoň 3 ze 6 prognosticky nepříznivých 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.

Kontraindikace
Temsirolimus je kontraindikován u pacientů přecitlivělých na temsirolimus, na jeho metabolity (včetně sirolimu), polysorbát 80 nebo na některou z jeho pomocných látek.

Lékové interakce
Je třeba se vyhnout současnému podávání léků majících indukční potenciál na CYP3A4/5 . Snižují celkovou expozici temsirolimu. Látky inhibující CYP3A4 zvyšují koncentraci účinné látky, proto je třeba vyloučit současné podávání.

Nežádoucí účinky
Nejzávažnější: hypersenzitivní reakce, hyperglykemie/glukózová intolerance, infekce, intersticiální plicní choroba, hyperlipidemie, intracerebrální krvácení, renální selhání, perforace střev a komplikované hojení ran.

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.

Indikační omezení VZP platné k 1. 12. 2011
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.

16.3.5 Everolimus v léčbě karcinomu ledviny

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

Kontraindikace
Hypersenzitivita na léčivou látku, na jiné deriváty rapamycinu nebo na kteroukoli pomocnou látku tohoto přípravku.

Lékové interakce
Nepodávat souběžně s inhibitory a induktory CYP3A4 a/nebo nespecifické efluxní pumpy P-glykoproteinu (PgP).

Nežádoucí účinky
Nejčastější nežádoucí účinky jsou: snížený počet lymfocytů, zvýšená hladina glukózy, snížená hladina hemoglobinu, snížená hladina fosfátů, zvýšená hladina cholesterolu, hypertriglyceridemie, infekce, stomatitida, únava a pneumonitida.

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.

Indikační omezení VZP platné k 1. 12. 2011

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.

16.3.6 Pazopanib v léčbě karcinomu ledviny

Indikace

Metastatický adenokarcinom ledviny.

Přípravek pazopanib je určen k podávání v první linii léčby pokročilého a/nebo metastazujícího karcinomu ledviny a k léčbě pacientů, kterým byly dříve podávány cytokiny pro pokročilé onemocnění.

Kontraindikace

Přecitlivělost na pazopanib nebo na kteroukoli pomocnou látku tohoto přípravku. Těžká porucha jaterních funkcí.

Interakce

Nedoporučuje se současné podávání se silnými inhibitory nebo induktory CYP3A4, nespecifické efluxní pumpy P-glykoproteinu (PgP) nebo BCRP.

Vedlejší účinky

Nejzávažnějšími jsou: porucha jaterní funkce, hypertenze, průjem, krvácivé příhody. Časté s nižším stupněm závažnosti: změna barvy vlasů, dysgeuzie, únava, snížení chuti k jídlu, nevolnost, bolest břicha, hypothyreóza.

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.

Indikační omezení VZP platné k 1. 12. 2011

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 1,

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.

Literatura: Sternberg CN, Davis ID, Mardiak J et al. Pazopanib in Locally Advanced or Metastatic Renal Cell Carcinoma: Results of a Randomized Phase III Trial. J Clin Oncol 28:1061-1068, 2010.

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	9,2 vs 4,2 měs	22,9 vs 20,5	nízké, střední

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

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

Literatura:

1. *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.* ***2.*** *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.* ***3.*** *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.* ***4.*** *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.* ***5.*** *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.* ***6.*** *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.* ***7.*** *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.* ***8.*** *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.* ***9.*** *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.* ***10.*** *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.* ***11.*** *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.* ***12.*** *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).* ***13.*** *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.*

17. ZHOUBNÝ NOVOTVAR MOČOVÉHO MĚCHÝŘE (C67)

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

17.1.1

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

17.1.2

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/.

17.1.3

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 aplikace s týdenním intervalem, další aplikace s 4-týdenním intervalem do celkové doby 6 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 a 6 měsíců
do celkové doby 3 let

17.2 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 a 6 měsíců do celkové doby 3 let

17.3 Stadium II a III

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

Možnosti neoadjuvantní a adjuvantní systémové léčby:

Neoadjuvantní systémová chemoterapie před cystektomií s cílem eradikace potenciálních mikrometastáz, respektive dosažení down-stagingu (u stadia III)

Adjuvantní systémová chemoterapie po cystektomii u lokálně pokročilých nádorů (pT3, pT4), vaskulární invaze, postižení uzlin.

Používaná cytostatika:

metotrexát, vinblastin, doxorubicin, cisplatina, karboplatina, gemcitabin.

Použité režimy:

MVAC, gemcitabin/DDP.

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. Podmínkou je provedení maximální TUR resekce nádoru.

Kontraindikace: hydronefróza

Příklad režimu chemoradioterapie: DDP 100mg/m^2 á 3T + konkomitantní radioterapie

17.4 Stadium IV lokálně pokročilý karcinom či metastatické onemocnění

17.4.1 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

Adjuvantní systémová chemoterapie po cystektomii.

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

17.4.2 Generalizované nádory TxNxM1

Systémová chemoterapie dle celkového stavu pacienta.

Individuální posouzení léčby, chemoterapie gemcitabin/DDP a MVAC prodlužují celkové přežití podle výsledků randomizovaných studií.

Používaná chemoterapie:
metotrexát, vinblastin, doxorubicin, cisplatina, karboplatina, gemcitabin, paklitaxel*, vinflunin[1]*.

Použité režimy:
MVAC a režimy založené na gemcitabinu a platině by měly být zvažovány pro první linii. 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.

Režimy 1. linie – indikovaná paliativní 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
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
gemcitabin/karboplatina			
gemcitabin	1000	1., 8.	
CBDCA	AUC 5–6		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**	280–320	20 min. infuze	á 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

	dávka (mg/m²)	den aplikace	opakování cyklu
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

O úhradě přípravku ze zdravotního pojištění v této indikaci nebylo k 1. 2. 2012 rozhodnuto.

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.2.2011, 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.*

18. ZHOUBNÝ NOVOTVAR VARLETE (C62)

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

18.1 Seminomy

18.1.1 Stadium IA, IB

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

a) Orchiektomie a adjuvantní radioterapie (RT) paraaortálních ± ipsilaterálních iliackých uzlin – 20–25 Gy – pro pT3 nebo nádory větší 4 cm.

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

c) Orchiektomie a následné přísné sledování – možno pro nádory pT1 a pT2.

18.1.2 Stadium IS

U seminomů stadia IS je možná pouze radioterapie paraaortálních ± ipsilaterálních ilických uzlin v dávce 25 Gy, ne CBDCA nebo sledování!

18.1.3 Stadium IIA

a) orchiektomie a kurativní radioterapie paraaortálních + ipsilaterálních iliackých uzlin – 30–35 Gy.

b) orchiektomie a kurativní chemoterapie při KI radioterapie – 3×BEP nebo 4×EP.

18.1.4 Stadium IIB

a) orchiektomie a kurativní radioterapie paraaortálních + ipsilaterálních iliackých uzlin – 30–35 Gy.

b) orchiektomie a kurativní chemoterapie – 3×BEP nebo 4×EP.

18.1.5 Stadium IIC a III – primární léčba

a) good risk (dle IGCCCG indexu) – orchiektomie a kurativní chemoterapie – 3×BEP nebo 4×EP.

b) intermediate risk – orchiektomie a kurativní chemoterapie – 4×BEP.

Stadium IIC a III – řešení residua po primární léčbě

a) není residuum a normální nádorové markery (TM) – sledování

b) přítomno residuum a normální TM

– PET vyš. (4–6 týdnů týdnů po CHT – pro snížení četnosti falešně pozitivních výsledků po chemoterapii)

• PET scan negativní – sledování.

• PET scan pozitivní – RPLND nebo metastazektomie nebo vícečetné biopsie a salvage chemoterapie (viz. níže neseminomy) nebo kurativní RT (radioterapie).

– PET není k dispozici

• residuum > 3 cm na CT – RPLND nebo metastazektomie nebo salvage chemoterapie nebo kurativní RT (cave až 25 % pacientů má v residuu viabilní nádorové bb. seminomu nebo složku nerozpoznaného neseminomu)

• residuum ≤ 3 cm – možno sledování

c) progrese onemocnění na CT nebo elevace TM – salvage terapie jako u neseminomů

18.1.6 Seminomy – relaps

a) bez předchozí CHT – viz léčba stadia IIC– III

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

– při nedosažení CR – high-dose chemoterapie (HD CHT) a/nebo resekce při solitárním postižení nebo best supportive care (BSC)

• nepříznivá prognóza (vysoké TM, velká nádorová masa, nedosažení CR po 1. linii CHT, extratestikulární primum, pozdní relaps) – HD CHT nebo konvenční CHT (4×VeIP nebo 4×TIP) a/nebo resekce solitárního postižení nebo BSC

– při další progresi – paliativní CHT jako u neseminomů nebo paliativní RT nebo BSC

18.2 Neseminomy

18.2.1 Stadium IA, IB

a) adjuvantní CHT- 2×BEP, CHT má v Evropě přednost před primární nerve-sparing RPLND (kromě teratomů varlete),

b) primární nerve-sparing RPLND (retroperitoneální lymfadenectomie)

pNO – sledování, pN1 – CHT (2×EP nebo 2×BEP), sledování jen v případě teratomu,

c) sledování – při KI adjuvantní CHT, operace nebo při odmítnutí pacientem, spíše jen pro pacietny IA stadia.

Watchful waiting (surveillance), metoda přísného dohledu. Metoda není doporučována u nemocných s pozitivními prediktory relapsu (vaskulární invaze - cév nebo lymfatik, přítomnost komponent embryonálního karcinomu a T3-T4 rozsah nádoru) a u nekompliantních pacientů.

Cca 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.

18.2.2 Stadium IS

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

18.2.3 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)
- po CHT při negativních TM a bez residua na CT – sledovat, při residuu na CT – RPLND (nad 1cm).

b) primární nerve-sparing RPLND
- pNO – 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).

2) pozitivní TM (po OE)

a) primární CHT – 3×BEP nebo 4×EP (při KI bleomycinu)
- po CHT – viz. výše

18.2.4 Stadium IIC, IIIA,B,C

1) IIC, IIIA (good risk) – 3×BEP nebo 4× EP (při KI bleomycinu).
2) IIIB (intermediate risk) – 4×BEP nebo 4× VIP (při KI bleomycinu).
3) IIIC (poor risk) – 4x BEP nebo 4x VIP (při KI bleomycinu) nebo klin. studie (probíhají klinické studie fáze III s HD CHT již v rámci indukční léčby).

Dále dle efektu indukční chemoterapie:

a) celková remise s negativními TM – sledování (preferováno),

b) parciální remise s residuálními masami a negativními TM RPLND nebo metastazektomie. Při zralém teratomu (50 %) nebo nekrose (40 %) dále sledování, při ostatních viabilních složkách včetně nezralého teratomu (10 %) jsou indikovány 2 serie zajišťovací chemoterapie (2×EP nebo 2×VeIP nebo 2×TIP),

c) inkompletní odpověd (PD – progrese nemoci, SD – stabilizace nemoci, chirurgicky neřešitelné PR – parciální remise nebo pozitivní TM) – indikace k salvage Th.

Indikace retroperitoneální lymfadenektomie a/nebo metastazektomie

- operabilní zbytkový nádor nebo lymfadenopatie při normálních nebo stabilních markerech

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.

U seminomů je možno sledovat reziduum <3cm (PET je zde doporučováno ale není obligatorní) a reziduum > 3 cm, které je PET-negativní.

18.2.5 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.
- CAVE: u těchto pacientů s vysokým rizikem byl prokázán benefit léčby v specializovaném centru (Masarykův onkologický ústav v Brně a Fakultní Thomayerova nemocnice v Praze)

18.2.5.1 Konvenční chemoterapie 2. linie

- VeIP × 4 nebo TIP × 4
- u pacientů v dobrém celkovém stavu při nekompletní odpovědi nebo relapsu po 2. linii chemoterapie lze zvážit sběr kmenových buněk a vysokodávkovanou chemoterapii
- zvážit možnost resekce reziduálních mas

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.

18.2.5.2 Indikace high-dose chemoterapie (HD CHT)

a) léčba v rámci 1. linie salvage CHT nebo léčba v rámci 2. linie salvage CHT po selhání standardní salvage CHT (VeIP, TIP). Tandemovou transplantací v rámci 2. linie salvage CHT (CBDCA/VP ± CFA nebo IFO) možno ještě dosáhnout trvalé CR u 15–20 % pacientů. Stále jde spíše o experimentální přístup vymezený pro vysoce specializované pracoviště,
b) v rámci 1. linie léčby u pac. s poor- risk (st. IIIC) dle IGCCCG – není standard, pouze klinické studie, t.č. probíhající studie fáze III (příznivé výsledky).

Dle studií fáze II s HD CHT se jako efektivnější jeví minimálně tandemová transplantace, zvláště u poor-risk skupiny (Beyerovo score), nutno ověřit studiemi fáze III.

Negativní prognostické faktory k indikaci HD CHT

– Progredující onem. před podáním HD CHT.
– HCG > 1000.
– Primární mediastinální tumor – nejvýznamnější (zde HD CHT neefektivní).
– DDP refrakterní onemocnění – relativně refrakterní (progrese do 1 měsíce po ukončení CHT), absolutně refrakterní (progrese v průběhu CHT).

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
– PAGE × 6 s restagingem po 3. a 6. cyklu

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

režim	dávka (mg/m²)	způsob podání	den	opakování cyklu
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 intezitu 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.

Paklitaxel, gemcitabin ani oxaliplatina nejsou dle SPC určeny k léčbě nádorů varlat (nutno se souhlasem revizního lékaře)!

režimy	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 paklitaxel 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. 2. 2011.*
21. *European Association of Urollogy (EAU), Guidelines on Testicular Cancer 2011.*

19. ZHOUBNÝ NOVOTVAR PROSTATY (C61)

19.1 Léčba lokalizovaného karcinomu prostaty (cT1-2 N0 M0)

Léčba dle preference informovaného pacienta

- 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),
    - PSA < 20 ng/ml, vyšší hladina PSA však není absolutní kontraindikací RP,
    - stagingová pánevní lymfadenektomie (obligatorně při PSA > 10 ng/ml, GS ≥7 nebo cT2b,c),
    - v indikovaných případech nervy šetřící operační postupy.

- Radioterapie s kurativním záměrem viz standard SROBF (www.srobf.cz)
    - teleradioterapie – 3D konformní radioterapie nebo IMRT (intensity modulated RT),
    - radioterapie s neoadjuvantní, konkomitantní či adjuvantní hormonální supresí (u pacientů s vysoce rizikovým karcinomem),
    - brachyterapie (intersticiální – trvalá nebo dočasná),
    - kombinovaná zevní radioterapie a brachyterapie.

- Watchful waiting (= pečlivé sledování, aktivní sledování)
    - vhodný pacient s nízkou hodnotou PSA, nízkým grade a GS,
    - významným faktorem je celkový zdravotní stav pacienta,
    - 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).

19.2. Léčba lokálně pokročilého karcinomu prostaty (T3-4 N0-1 M0)

- watchfull waiting u vybraných případů,
- radioterapie s neoadjuvantní, konkomitantní či adjuvantní hormonální supresí,
- RP s pánevní lymfadenektomií (u mladého, informovaného pacienta s malým objemem nádoru, cT3a, Gleason skóre ≤ 8),
- androgenní deprivace pacientů s vyšší hodnotou PSA (primárně monoterapie – LHRH analoga nebo orchiektomie)
    - časná
    - odložená

  Androgenní deprivace může být podávána kontinuálně nebo ve vybraných případech intermitentně.

19.2.1 Adjuvantní léčba po RP

- je zvažována u pacientů s rizikovými faktory (Gleason skore > 7, pozitivní chirurgické okraje, pT3, pN1),
- androgenní deprivace (LHRH analoga nebo LHRH antagonisté* nebo bicalutamid 150 nebo orchiektomie, v přípradě pN1 LHRH analoga/antagonista nebo orchiektomie)
- radioterapie – indikace při pozitivních resekčních okrajích.

19.2.2 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

T3–4 Nx M0

Tx N+ M0

Neoadjuvantní a konkomitantní ADT je lepší než čistá adjuvantní ADT.

Optimální doba podávání ADT do 3 let, u vysokorizikových tumorů možno léčbu prodloužit.

19.2.3 Selhání lokální léčby

Za selhání lokální léčby je považována hodnota PSA > 0,2 ng/ml po RP, případně i hodnoty nižší při jejich kontinuálním vzestupu a vzestup hladiny PSA o 2 ng/ml 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.

19.3 Léčba metastatického karcinomu prostaty (Tx Nx M1)

19.3.1 Hormonální léčba metastatického karcinomu prostaty

- primární androgenní deprivace (monoterapie – LHRH analoga/antagonisté* nebo orchiektomie)
    - časná,
    - odložená,
    - intermitentní.
- sekundární hormonální manipulace po selhání primární léčby
    - nasazení antiandrogenu (k LHRH analogu nebo po orchiektomii),
    - vysazení antiandrogenu (navození syndromu vysazení antiandrogenu),
    - estrogeny,
    - ketokonazol.

19.3.2 Léčba metastatického kastračně rezistentního karcinomu prostaty

Podle doporučených postupů schválených Českou urologickou společností i Českou onkologickou společností je hormonálně refrakterní karcinom prostaty definován přítomností kostních nebo jiných vzdálených metastáz, kontinuálním nárůstem PSA (tři následné vzestupy hodnot v intervalu minimálně 2 týdnů) při kastračních hladinách testosteronu a minimálně 4 týdny po vysazení antiandrogenů.

Léčbou I. linie je chemoterapie docetaxel + prednison, u které bylo prokázáno prodloužení celkového přežití a paliativní efekt ve srovnání s chemoterapií mitoxantron + prednison u pacientů nepředléčených.

Léčbou II. linie je chemoterapie kabazitaxel + prednison, u které bylo prokázáno prodloužení celkového přežití a paliativní efekt ve srovnání s chemoterapií mitoxantron + prednison po selhání chemoterapie docetaxel + prednison v I. linii.

Pro další linie není standardní léčba definována.

Ve II. linii může být aplikován abirateron acetát + prednison. Tento inhibitor androgenní biosyntézy prokázal ve srovnání s placebem prodloužené přežití u pacientů předléčených chemoterapií docetaxel + prednison.

Při další progresi a bolestivých kostních metastázách zvážit podání radionuklidů samaria-153 nebo strontia-89.

Součástí všech režimů u pacientů s M1b je podání látek modifikujících metabolizmus kosti (bisfosfonáty nebo denosumab*).

Terapeutická schémata u lokálně pokročilého nebo generalizovaného hormonorezistentního karcinomu prostaty

	dávka	den aplikace	opakování cyklu
docetaxel[1]	75 mg/m^2	1.	à 3 týdny
prednison	5 mg	p.o.	2× denně
nebo			
*kabazitaxel[2]	25 mg/m^2	1.	à 3 týdny
prednison	10 mg	p.o.	denně
nebo			
*abirateron acetát[3]	1 000 mg T.D.	p.o.	denně
prednison	5 mg	p.o.	2× denně
nebo			
docetaxel	30 mg/m^2	týdně, celkem 5×	à 6 týdnů
prednison	5 mg	p.o.	2× denně
nebo			
**mitoxantron	12 mg/m^2	1.	à 3 týdny
prednison	5 mg	p.o.	2× denně
nebo			
vinorelbin[4]	30 mg/m^2	1., 8. den	à 3 týdny
hydrocortison	40 mg	p.o.	denně
nebo			
estramustin	560–840 mg	p.o.	denně

O úhradě přípravku ze zdravotního pojištění nebylo k 1. 2. 2012 rozhodnuto.

Není t.č. k dispozici na českém trhu, resp. pouze mimořádným dovozem.

Literatura:

1. *Tannock IF, de Wit R, Berry WR, Horti J, Pluzanska A, Chi KN, Oudard S, Théodore C, James ND, Turesson I, Rosenthal MA, Eisenberger MA; TAX 327 Investigators. Docetaxel plus prednisone or mitoxantrone plus prednisone for advanced prostate cancer. N Engl J Med. 2004 Oct 7;351(15):1502-12.*
2. *De Bono JS, Oudard S, Ozguroglu M, Hansen S, Machiels JP, Kocak I, Gravis G, Bodrogi I, Mackenzie MJ, Shen L, Roessner M, Gupta S, Sartor AO; TROPIC Investigators. Prednisone plus cabazitaxel or mitoxantrone for metastatic castration-resistant prostate cancer progressing after docetaxel treatment: a randomised open-label trial. Lancet. 2010 Oct 2;376(9747):1147-54.*
3. *De Bono JS, Logothetis CJ, Molina A , Abiraterone and increased survival in metastatic prostate cancer.N Engl J Med. 2011 May 26;364(21):1995-2005.*
4. *Abratt RP, Brune D, Dimopoulos MA, Kliment J, Breza J, Selvaggi FP, Beuzeboc P, Demkow T, Oudard S. Randomised phase III study of intravenous vinorelbine plus hormone therapy versus hormone therapy alone in hormone-refractory prostate cancer. Ann Oncol. 2004 Nov;15(11):1613-21.*

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

Léčba nádorů hlavy a krku je komplexní. Volba léčebné strategie závisí na lokalizaci primárního nádoru, jeho histologickém typu, přítomnosti regionálních nebo vzdálených metastáz, celkovém stavu pacienta, včetně nutrice, přítomnosti komorbidit, věku a preferencích pacienta. O způsobu léčby rozhoduje multidisciplinární tým složený z otorinolaryngologa – chirurga, radiačního a klinického onkologa, radiologa a dalších odborníků. Před zahájením radioterapie nebo chemoradioterapie s adjuvantním i radikálním záměrem nutno zvážit zavedení perkutánní gastrostomie, případně tracheostomie. V průběhu léčby se doporučují pravidelné kontroly nutričního specialisty.

V uvedeném přehledu není diskutována problematika chirurgického výkonu a radioterapie, jakožto nosných metod léčby.

Indikace konkomitantní chemoradioterapie

- kurativní – místně pokročilé nádory, inoperabilní,
- kurativní – místně pokročilé nádory, operabilní, jako orgán zachovávající postup nebo v případě, že je operace kontraindikována (komorbidity, nesouhlas pacienta…),
- adjuvantní – přítomnost jednoho hlavního nebo 2 a více vedlejších rizikových faktorů dle zvážení multidisciplinární komise (hlavní rizikové faktory: R1,R2 resekce, extrakapsulární šíření, vedlejší rizikové faktory: pN2b,c, pN3 (t.j. 2 a více postižených ipsilaterálních nebo kontralaterálních uzlin, postižení více než jedné uzlinové skupiny, paket uzlin větší naž 6cm), postižení skupin IV nebo V u nádorů dutiny ústní a orofaryngu, perineurální invaze, vaskulární embolie, pT3,4 primární tumor, zejména v oblasti spodiny dutiny ústní nebo hypofaryngu).

Indikace indukční chemoterapie

- operabilní, místně pokročilé nádory hypofaryngu, v rámci orgán zachovávajícího postupu, pouze pro vybrané případy (mladší pacienti, v celkově dobrém stavu, bez komorbidit, s klinicky rychle progredujícím primárním tumorem i uzlinovými metastázami, ev. s N3 postižením), v případě menší než parciální odpovědi po indukční CHT by měl odpovídat rozsah chirurgického výkonu iniciální velikosti tumoru.

Indikace paliativní chemoterapie

- recidivující/ metastatické nádory.

Indikace cílené – biologické terapie

- kurativní s radioterapií pro operabilní i inoperabilní místně pokročilé nádory jako alternativa chemoradioterapie (v případě kontraindikace podání cisplatiny – komorbidity, přání pacienta, HPV pozitivní karcinomy oropharyngu), u pacientů s KI ≤ 80 % a starších 65 let nebyl prokázán přínos,
- paliativní pro recidivující a/nebo metastatické nádory*,
- HPV virus – HPV infekce (zejména p16) je nyní považována za rizikový faktor ve vzniku orofaryngeálního karcinomu. Na základě dostupných dat je prokázáno, že mají pacienti s HPV pozitivitou lepší odpověď na léčbu, delší dobu do progrese a delší přežití. Stanovení nového terapeutického standardu v závislosti na HPV je nyní předmětem klinických studií. Taktéž přínos vakcinace nebyl dosud zhodnocen.

20.1 Léčebná strategie nádorů hlavy a krku (vyjma nádorů nosohltanu)

20.1.1 Lokalizované karcinomy (časné stadium)

V časných stadiích, lokalizovaných formách onemocnění, je hlavním léčebným přístupem jedna léčebná modalita, tj. chirurgická resekce nebo radioterapie. Volba léčebné modality závisí na řadě faktorů, jako je anatomická lokalizace nádoru, předpokládaný funkční a kosmetický výsledek, komorbidity a v neposlední řadě přání pacienta

20.1.2 Lokálně pokročilé karcinomy.

20.1.2.1 Operabilní

- **standard:** chirurgická resekce + adjuvantní radioterapie,
- případy vysokého rizika: chirurgická resekce + adjuvantní chemoradioterapie,
- orgán zachovávající postup: chemoradioterapie,
- orgán zachovávající postup: bioradioterapie ve vybraných případech,
- indukční chemoterapie + chemo (bio)radioterapie nebo radioterapie samostatná, jako součást orgán zachovávajícího postupu u karcinomu hypofaryngu, není standard.

20.1.2.2 Inoperabilní

- **standard:** chemoradioterapie
- pro vybrané případy: bioradioterapie
- pro vybrané případy: indukční chemoterapie + chemo (bio)radioterapie nebo radioterapie samostatná

Možné režimy chemoterapie

Konkomitantní chemoradioterapie (PS 0-1)	cisplatina 100 mg/m^2 inf, den 1, 22 a 43 nebo cisplatina 30–50 mg/m^2 inf den 1, týdně
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	*docetaxel 75 mg/m^2 i.v. den 1 + cisplatina 75 mg/m^2 + 5-fluorouracil 750 mg/m^2 kont. infuze, den 1–5, à 3 týdny, 3 cykly

O úhradě přípravku ze zdravotního pojištění v této indikaci nebylo k 1. 2. 2012 rozhodnuto.

Doporučení:

1 Indikace konkomitantní chemoradioterapie: přítomnost hlavních negativních prognostických faktorů (R1, R2 resekce; ECE) nebo kombinace více vedlejších negativních prognostických faktorů dle zvážení multidisciplinární komise (pN2, pN3 , perineurální, lymfatická, vaskulární invaze, pT3, pT4 , N+ v regio IV a V,..)

2. Alterované frakcionační režimy: hyperfrakcionace 1,2 Gy na frakci dvakrát denně, celková dávka 81,6 Gy v sedmi týdnech; concomitant boost 72,0 Gy za 6 týdnů (30x 1,8 Gy velký objem, 1,5 Gy boost na tumor v posledních 12 frakcích ve druhé denní frakci).

3. Indikace indukční chemoterapie je kategorie 1 doporučení pouze u nádorů hypopharyngu. Rozsah eventuálního chirurgického výkonu indukční CHT odpovídá iniciální velikosti tumoru!

4. Bioradioterapie je indikována nejen u pacientů, u kterých je kontraindikováno podání chemoterapie (cisplatina) z důvodu komorbidit. Aplikace je podložena jednou studií fáze III. U pacientů s KI ≤ 80 % a starších 65 let nebyl prokázán přínos.

5. Indukční chemoterapie v kombinaci TPF pouze u přísně vybraných případů nebo v rámci klinických studií.

20.1.3 Recidivující a metastatické karcinomy

Před zahájením terapie nutno zvážit celkový stav a věk pacienta, možný přínos a účelnost léčby, její toxicitu a celkovou morbiditu.

- **standard:** paliativní chemoterapie,
- radioterapie nebo chemoradioterapie v indikovaných případech,
- biochemoterapie*,
- podpůrná terapie,
- záchranná chirurgie.

Paliativní chemoterapie

Je jednoznačně preferována monochemoterapie, není důkaz, že by kombinovaná chemoterapie přinášela lepší výsledky v délce OS. V naprosté většině léčebných postupů jsou doporučovány: cisplatina (karboplatina), 5-fluorouracil, cetuximab*, ev. taxany.

Jiné přípravky jsou používány jen výjimečně, event v klinických studiích. Chemoterapie je doporučována především u symptomatických a mladších nemocných. Kombinace cytostatické léčby (cisplatina nebo karboplatina + 5-FU) a cílené léčby (cetuximab) prokázala účinnost ve studii fáze III EXTREME (medián OS 10,1 vs 7,4 měsíce pro rameno s cetuximabem*).

Možné režimy chemoterapie (bioterapie)

monoterapie (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	4–6x
*docetaxel	40	i. v. inf.	týdně	4–6×
5-fluorouracil	1000	kont. inf. 24 hod	à 3–4 týdny	4–6
metotrexát	40–60	i.v.	týdně	6×
*cetuximab	400 a pak 250	i.v. inf.	týdně	6×

kombinovaná léčba (PS 0 nebo 1)

kombinace	dávka (mg/m²)	způsob podání	Režim podání	Trvání léčby
5-fluorouracil	1000	i.v. kont. inf.	den 1.–4.	à 4 týdny, 6×
cisplatina	100	i.v. inf.	den 1.	
5-fluorouracil	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×
cisplatina	100	i.v. inf.	den 1.	à 3 týdny,6×
5-fluorouracil	1000	i.v. kont. inf.	den 1.–4.	à 3 týdny,6×
*cetuximab	400 a pak 250	i.v. inf.	den 1.	týdně, 6×

O úhradě přípravku ze zdravotního pojištění v této indikaci nebylo k 1. 2. 2012 rozhodnuto.

20.2 Léčebná strategie nádorů nosohltanu

Nádory nosohltanu jsou samostatnou nosologickou jednotkou pro odlišné biologické chování, což se odráží například v samostatné N klasifikaci AJCC stagingu. Jsou charakteristické vysokou chemo- a radiosenzitivitou.

20.2.1 Časné stádium

– kurativní radioterapie

20.2.2 Lokálně pokročilé nádory

– konkomitantní kurativní chemoradioterapie + adjuvantní chemoterapie

20.2.3 Lokálně recidivující a metastatické nádory

– paliativní chemoterapie,
– chemoradioterapie, 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/m^2 den 1, 22, 43 po dobu radioterapie – jednoznačně preferovaný režim nebo cisplatina 40 mg/m^2 i.v. týdně po dobu radioterapie nebo *paklitaxel 80 mg/m^2 i.v. týdně po dobu radioterapie
+ adjuvantní chemoterapie – 3 cykly	cisplatina 80–100 mg/m^2 i.v. den 1+ 5-fluorouracil 1000 mg/m^2 kont. inf. den 1–4, à 4 týdny + disekce krčních LU v případě inkompletní odpovědi

O úhradě přípravku ze zdravotního pojištění v této indikaci nebylo k 1. 2. 2012 rozhodnuto.

Literatura:

1. *Forastiere AA, Goepfert H, Maor M,et al. Concurrent chemotherapy and radiotharypa for organ preservation in advanced laryngeal cancer. N Engl J Med 2003;349:2091-8.*
2. *Bernier J, Domenge C, Ozsahin M, et al. Postoperative radiation with or without concomitant chemotherapy for locally advanced head and neck cancer. N Engl J Med 2004;350:1945-52.*
3. *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.*
4. *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(17):1705-1715.*
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. *Bonner JA, Harari PM, Giralt J, et al. Radiotherapy plus cetuximab for squamous cell carcinoma of the head and neck. N Eng J Med 2006;354:567-78.*
7. *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.*
8. *Posner MR, Norris CM, Wirth LJ, et al. Sequential therapy for the locally advanced larynx and hypopharynx cancer subgroup in TAX 324: survival, surgery and organ preservation. Ann Oncol 2009; 20; 923-928.*
9. *Lefebre JL. Larynx, hypopharynx, state of the art lecture. 2nd European Perspectives in Head and Neck Cancer. Prague, April 2009.*
10. *Pivot X, Felip E. Squamous cell carcinoma of the head and neck: ESMO Clinical Recommendations for diagnosis, treatment and follow up. Ann Oncol 2008; 19 (Suppl 2),79-80.*
11. *Hitt R, Grau JJ, Polez-Pousa SA, et al. Final results of a randomized phase III trial comparing induction chemotherapy with cisplatin/5-FU or docetaxel/cisplatin followed by chemoradiotherapy versus CRT alone as first-line treatment of unresectable locally advanced head and neck cancer. ASCO 2009; Abst 6009.*

12. Rivera F, Garcia-Castano A, Vega Noelia et al. Cetuximab in metastatic or recurrent head and neck cancer: the EXTREME trial. Expert Rev Anticancer Ther 2009; 9 (10): 1421-1428.
13. Saba NF, Khuri FR. Optimizing systemic therapy in squamous cell carcinoma of the head and neck with a focus on targeted agents. Curr Opin Oncol 2009; 21 : 232-237.
14. Kies MS, Holsinger FC, Lee JJ, et al. Induction Chemotherapy and Cetuximab for Locally Advanced Squamous Cell Carcinoma of the Head and neck. J Clin Oncol 2010; 28 (1): 8-14.
15. Bonner JA, Harari PM, Goraly J, et al. Radiotherapy plus cetuximab for locoregionally advanced head and neck cancer: 5-year survival data from a phase 3 randomised trial, and relation between cetuximab-induced rash and survival. The Lancet-Oncology 2009: online Nov 7, 1470.
16. Le Tourneau Ch, Michiels S, Gan HK, et al. Reporting of Time-to-Event End Points and Tracking of Failures in Randomized Trials of Radiotherapy With or Without Any Concomitant Anticancer Agent for Locally Advanced Head and Neck Cancer. J of Clin Oncol 2009; 27: (35): 5965-5971.
17. Awada A, de Castro J. Head and neck cancer emerging strategies: advanced and new challenges. Curr Opin Oncol 2009; 21: 191-193
18. Rischin D. Oropharyngeal Cancer, Human Papilloma Virus, and Clinical Trials. J Clin Oncol. 2010; 28 (1): 1-3.
19. Mell LK, Digram JJ, Salama JK, et al. Predictors of Competing Mortality in Advanced Head and Neck Cancer. J Clin Oncol 2010 ; 28 (1): 15-20.
20. Burri RJ,Lee NY. Concurrent Chemotherapy and Radiotherapy for Head and Neck Cancer. Expert Rev Anticancer Ther. 2009; 9 (3): 293–302.
21. Psyrri A, Gouveris P, Vermorken JB. Human papillomavirus-related head and neck tumors: clinical and research implication. Curr Opin Oncol 2009; 21: 201–205.
22. Haddad RI, Posner MR. Induction Chemotherapy in Head and Neck Cancer. J Clin Oncol 2009; 27 (23): 52-53.
23. Savaraj N, Dinh V, Chua L, et al. Role of concurrent chemoradiotherapy in organ preservation for locally advanced head and neck cancer. J Clin Oncol 2009; 27 (May 20 Supplement), e 17044.
24. NCCN Practice Guidelines in Oncology, Head and Neck Cancers. Jan. 2010.
25. Choong N, Vokes E. Expanding Role of the Medical Oncologist in the Management of Head and Neck Cancer. Ca 2008; 58 : 1, 32–54.
26. Bourhis J. A fresh perspective on locally advanced SCCHN – risk adapted personalized therapy. European Conference on Head and Neck Oncology. Athens, March 2010.
27. Rotnáglová E, Tachezy R, Klozar J et al. Human papillomavirus and its relationship with tonsillar cancer. European Conference on Head and Neck Oncology, Athens March 2010, 0P07.

20.3 Vybrané informace k biologické léčbě

20.3.1 Cetuximab v léčbě karcinomu hlavy a krku

Cetuximab je indikován v kombinaci s radiační terapií k léčbě pacientů s lokálně pokročilým spinocelulárním karcinomem hlavy a krku. Zde se vyšetření EGFR nepožaduje.

Kontraindikace

Cetuximab je kontraindikovaný u pacientů s přecitlivělostí na preparát.

Vedlejší účinky

Kožní reakce: kožní reakce se mohou vyvinout u více než 80 % pacientů a projevují se hlavně jako akneformní vyrážka, pruritus, suchá kůže, deskvamace, hypertrichóza. Byla pozorována korelace mezi intenzitou kožní reakce (akné) a dobrým efektem léčby.

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.

Cetuximab se 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.

21. 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) s dostatečnými zkušenostmi v léčbě těchto nádorů.

21.1. Konvenční osteosarkom

– neadjuvantní chemoterapie – HD methotrexát, cisplatina, adriamycin (MAP, „EURAMOS"), při riziku podání MTX (věk, interkurence) pouze dvojkombinace (AP),
– adjuvantní chemoterapie – složení se volí dle histopatologické odezvy na neoadjuvantní chemoterapii – HD methotrexát, cisplatina, adriamycin, ± etoposid, ± ifosfamid s mesnou,
– pacienti vyššího věku mohou profitovat z primárně chirurgického výkonu s následnou adjuvantní chemoterapií (AP).

2. linie – individuální přístup dle předléčení, PS (ifosfamid/etoposid, cyclofosfamid/etoposid, cyclophosfamid/topotacan**, gemcitabin**, sorafenib*,**, bisfosfonáty, aplikace samaria)

21.2 Maligní fibrózní histiocytom (kostního původu)

– neoadjuvantní chemoterapie – pouze v indikovaných případech na základě rozhodnutí multioborového týmu se záměrem provedení končetinu šetřícího výkonu – adriamycin, cisplatina,
– adjuvantní chemoterapie možná – adriamycin, cisplatina.

21.3 Chondrosarkom

– adjuvantní chemoterapii možno zvážit u dediferencovaného typu chondrosarkomu (adriamycin, cisplatina) nebo v případě mesenchymálního typu chondrosarkomu, v ostatních případech není indikována,
– paliativní chemoterapie při klinickém stadiu IV. možná (adriamycin, cisplatina).

21.4. Nádory skupiny Ewingova sarkomu

– indukční chemoterapie – vinkristin, ifosfamid s mesnou, (cyklofosfamid), adriamycin, etoposid („EWING 2008"),
– konzolidační chemoterapie - složení dle histopatologické odezvy na předchozí chemoterapii a dalších faktorů dle protokolu (vinkristin, aktinomycin-D, ifosfamid s mesnou, cyklofosfamid, busulfan + melfalan s autoPBSC).

2. linie – individuální přístup (topotecan/cyclofosfamid ** , irinotekan/temozolomid ** , bisfosfonáty)

**** off label***

***** O úhradě přípravku v této indikaci ze zdravotního pojištění nebylo k 31. 12. 2011 rozhodnuto, nutno žádat RL.***

Literatura:

1. *NCCN Clinical Practise Guidlines in Oncology, Bone Cancer, V. 2/2011.*
2. *Bone sarcoma: ESMO Clinical Recommendations for diagnosis, treatment and follow up, Annals of Oncology Vo 21 /Suplement 5/, 204-213, 2010.*
3. *Cancer management: A multidisciplinary Approach, 12 th edition, edited by Pazdur R, Wagman LD, Camphausen KA, Hoskins WJ, 2009, Chapter 21, 569-583.*
4. *Marina N, Bielack S, Sydes M, et al. International collaboration is feasible in trials for rare conditions : the EURAMOS experience. J Clin Oncol 2007:25(185):726.*

5. *G Bacci et al.: Primary high grade osteosarcoma: comparsion between preadolescent and older patients. Journal of Pediatr Hematol Oncology, 27,2005, 129-134.*
6. *Lewis IJ at al.: Improvement in histologic response but not survival in osteosarcoma patiens treated with intensified chemotherapy: a randomized phase III trial of the European Osteosarcoma Intergroup. J Natl Cancer Indy 2007,99:112-128.*
7. *Merimsky O , Meller I, Flusser G et al. Gemcitabine in soft tissue or bone sarcoma resistant to standard chemotherapy: a phase II stud. Cancer Chemother Pharmacol. 2000. 45:177-181.*
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. *Grignari G, Palmerini E, Dileo P et al. A phase II trial of sorafenob in relapsed and unresectable high-grade osteosarcoma after failure of standard multimodal therapy: an Italian Sarcoma Group study. Ann Oncol. 2011,(of print,www.pubmed.org).*
10. *Loeb DM, Garrrett- Mayer E, Hobbs RF, et al. Dose finding study of Sm-EDTMP in patients with poor-prognosis osteosarcoma. Cancer. 2009. 115:2514-2522.*
11. *Grimer RJ, Gosheger G, Taminiau A at al. Dedifferentiated chondrosarcoma: prognostic factors and outcome from a European group. Eur J Cancer 2007, 43(14):2060-2065.*
12. *Cesari M, Bertoni F, Bacchini P, Mercuri M, Palmerini E, Ferrari S. Mesenchymal chondrosarcoma. An analysis of patiens treated at a single institution. Tumori. 2007,93(5), 423-427.*
13. *Gelderblom H, Hogendoorn PC, Dijkstra SD et al. The clinical approach towards chondrosarcoma. Oncologist. 2008, 13(3), 320-329.*
14. *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.*
15. *Berlin O, Rey A, Desfachelles AS et al. Impact of High-Dose Busulfan Plus Melphalan As Consolidation in Metastatic Ewing Tumours: A study by the Societe Francoise des Cancers de I´Enfant. J Clin Oncol 2006,24(24):3997-4002.*
16. *Juergens C, Weston C, Lewis I, et al. Safety assessment of intensive induction with vincristine, ifosfamide, doxorubicin, and etoposide(VIDE) in the treatment of Ewing tumours in the EURO-E.W.I.N.G 99 clinical trial. Pediatr Blood Cancer. 2006. 47:22-29.*
17. *Engelhardt M, Zeiser R, Ihorst G, Finke J, Miller Cl. 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.*
18. *Pieper S at al.: Ewing´s tumor ower the age of 40: a retrospective analysis of 47 patients treated according to the International Clinical Trials EICESS 92 and EURO-E.W.I.N.G.99. Onkologie, 2008 Dec, 657-63.*
19. *Hunold A, Weddeling N, Paulussen M, Ranft A, Liebscher C, Jurgens H. Topotecan and cyclofosfamid in patients with refractory or relapsed Ewing tumors. Pediatr Blood Cancer. 2006. 47:795-800.*
20. *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.*
21. *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.*
22. *EWING 2008 treatment manual, version 1-010607, ewing@uni-muenster.de,*
23. *Naomi J Balamuth, Richard B Wormer. Ewing´s sarcoma. The Lancet Oncology 2010:11:184-192.*

22. ZHOUBNÝ NOVOTVAR MĚKKÝCH TKÁNÍ (C48-49)

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) s dostatečnými zkušenostmi v léčbě těchto nádorů.

22.1 Stadium I-IIA

– bez adjuvantní chemoterapie

22.2 Stadium IIB-C, III

– neoadjuvantní chemoterapie není standardním léčebným postupem, pouze v indikovaných případech na základě rozhodnutí multioborového týmu se záměrem provedení končetinu šetřícího výkonu (ADM/IFO),
– adjuvantní chemoterapie pro high grade končetinové sarkomy větší než 5 cm možná (preference monoterapie ADM).

22.3 Stadium IV

– paliativní chemoterapie u inoperabilního a/nebo metastatického onemocnění možná.

Zvl. podjednotky:

– relabující/metastatický dermatofibrosarkom protuberans s translokací t(17,22), imatinib 400 mg/den kontinuálně do progrese onemocnění,**
– rekurentní po chirurgii/RT agresivní fibromatóza (desmoid) – vinblastin/methotrexát, protokol EpSSG NRSTS 2005, v. 2009,
– rhabdomyosarkom – protokoly EpSSG RMS 2005/v. 2008, ARST 0431.

Nejčastěji používané kombinace cytostatik – 1. linie

	dávka	den aplikace	opakování cyklu
ADM			
adriamycin	60–75 mg/m² bolus	1.	à 3 týdny
IFO (při KI ADM)			
ifosfamid	3 g/m²/den	1. až 3. + mesna	à 3 týdny
ADM/IFO (neoadjuvance)			
adriamycin	50–60 mg/m² bolus	1.	
ifosfamid	5 g/m² v infúzi	1. + mesna	à 3–4 týdny
trabektedin	1,5 mg/m²	v kont. 24 hod. infuzi cestou CVK	à 3 týdny
pouze při kontraindikaci podání ADM+-IFO (liposarkom, leiomyosarkom případně synovialosarkom)			

další linie: individuální přístup

liposarkom, leiomyosarkom, případně synovialosarkom

IFO: ifosfamid	3 gr/m²	1.–3 + mesna	à 3 týdny
trabektedin	1,5 mg/m²	v kont. 24 hod. infuzi cestou CVK	à 3 týdny

	dávka	den aplikace	opakování cyklu
gemcitabin/docetaxel*			
gemcitabin	900 mg/m^2	1. a 8.	
docetaxel	75 mg/m^2	8.	à 3 týdny (leiomyosarkom)**
gemcitabin	1000mg/m^2	1.–8.	à 3 týdny (leiomyosarkom)**
paklitaxel	80 mg/m^2 v 60 min. infuzi	1.,8.,15.	à 4 týdny (angiosarkom)*, **

**** off label***

***** O úhradě přípravku v této indikaci ze zdravotního pojištění nebylo k 1. 2. 2012 rozhodnuto, nutno žádat RL.***

Literatura:

1. *NCCN Clinical Practise Guidlines in Oncology, STS, V. 1/2011.*
2. *Soft tissue sarcomas: ESMO Clinical Recomendations for diagnosis, treatment and follow-up. Annals of Oncology 21 /Supplement 5/, 198-203, 2010.*
3. *Bramwell VH, Anderson D, Charette ML.Doxorubicin-based chemotherapy for the palliative treatment of adult patients with loccaly advanced or metastatic soft tissue sarcoma,Cochrane Database Syst Rev. 2003.*
4. *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.*
5. *Verma S, Younus J, Stys-Norman D, Haynes AE, Blackstein M. Meta-analysis of ifosfamid-based combination chemotherapy in advanced soft tissue sarcoma,Cancer Treat Rev 2008. 34(4):339-47.*
6. *Pervaiz N, Colterjohn N, Farrokhyar F et al. A systematic meta-analysis of randomized controlled trials of adjuvant chemotherapy for localized resectable soft-tissue sarcoma. Cancer. 2008. 113:573-581.*
7. *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.*
8. *Hensley ML, Maki R, Venkatraman E, et al. Gemcitabine and Docetaxel in patients With Unresectable Leiomyosarcoma. Results of a Phase II Trial : J Clin Oncol 2002. 20:2824-2831.*
9. *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.*
10. *Bay JO, Ray-Coquaard I, Fayette J, et al. Docetaxel and gemcitabin combination in 133 advanced soft-tissue sarcomas. A retrospective analysis. Internatinal Journal of Cancer. 2006. 119:706-711.*
11. *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.*
12. *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.*
13. *Azzarelli A, Grnchi A, Bertulli R, Tesoro JD, Baratti D. et al.: Low dose chemotherapy with methotrexate and vinblastine for patients with advanced aggressive fibromatosis. Cancer, 92:1259-1264.*
14. *WT Van Der Graf, J Blay et al. PALETTE: A randomized, double-blind phase III trial of pazopanib versus placebo in patiens with soft-tissue sarcoma (STS) whose disease has progressed during or following prior chemotherapy – An EORTC STBSG Global Network Study (EORTC 62072), 2011 ASCO Annual Meeting.*
15. *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.*

22.4 Gastrointestinální stromální tumor (GIST)

Gastrointestinální stromální tumory (GIST) představují vzácné mezenchymální nádory GIT, jedním z diagnostických kritérií je stanovení tyrosinkinázového receptoru c-KIT (CD117). Představují chemo a radiorezistentní nádory, proto významný zlom v terapii GIST představoval objev tyrozinkinázových inhibitorů. V České republice jsou pro léčbu inoperabilního nebo metastatického onemocnění schváleny dvě látky:imatinib mesylate (Glivec) a sunitinib malate (Sutent).

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

TNM KLASIFIKACE GIST

International Union Against Cancer (UICC): TNM klasifikace zhoubných nádorů, 7. vydání 2009. Česká verze 2011. Praha: ÚZIS ČR, 2011

PRAVIDLA KLASIFIKACE

Klasifikace se používá pro gastrointestinální stromální nádory. Onemocnění by mělo být histologicky ověřeno.

Postup ke stanovení kategorií T,N a M:

Kategorie T, N, M: Klinické vyšetření, zobrazovací vyšetřovací metody, endoskopie a/nebo chirurg. explorace

ANATOMICKÉ LOKALIZACE A SUBLOKALIZACE

1. Jícen (C15)
2. Žaludek (C16)
3. Tenké střevo (C17)
    - Duodenum (C17,0)
    - Jejunum (C17.1)
    - Ileum (C17.2)
4. Tlusté střevo (C18)
5. Rektosigmoideální spojení (C19)
6. Konečník (C20)
7. Omentum (C48.1)
8. Mezenterium (C48.1)

REGIONÁLNÍ MÍZNÍ UZLINY

Regionální mízní uzliny jsou ty, které odpovídají lokalizaci primárního nádoru.

TNM KLINICKÁ KLASIFIKACE

T – Primární nádor

TX	primární nádor nelze hodnotit
T0	bez známek primárního nádoru
T1	nádor do 2 cm
T2	nádor větší než 2 cm, ne však více než 5 cm v největším rozměru
T3	nádor větší než 5 cm, ne však více než 10 cm v největším rozměru
T4	nádor větší než 10 cm v největším rozměru

N – Regionální mízní uzliny

NX regionální mízní uzliny nelze hodnotit[1)]

N0 regionální mízní uzliny bez metastáz

N1 metastázy v regionálních mízních uzlinách

Poznámka:

1) NX: Postižení regionálních mízních uzlin je u GIST vzácné, takže by případy, u nichž není klinicky nebo patologicky stav uzlin zhodnocen, mohly být považovány za N0, místo NX či pNX

M – Vzdálené metastázy

MX vzdálené metastázy nelze hodnotit

M0 bez vzdálených metastáz

M1 vzdálené metastázy

pTNM PATOLOGICKÁ KLASIFIKACE

Kategorie pT a pN odpovídají kategoriím T a N. Kategorie pMX viz 7. vydání TNM Klasifikace, str. 23.

G – HISTOPATOLOGICKÝ GRADING

Grading je u GIST závislý na mitotickém indexu.[2)]

Nízký mitotický index: do 5 mitóz na 50 zorných polí ve velkém zvětšení (HPF –high power fields)

Vysoký mitotický index: nad 50 mitóz na 50 zorných polí ve velkém zvětšení (HPF –high power fields)

Poznámka

2) Mitotický index je u GIST nejlépe vyjádřen jako počet mitóz na 50 zorných polí ve velkém zvětšení (HPF –high power fields) při použití zvětšení objektivu 40× (celková plocha 5 mm² v 50 polích).

ROZDĚLENÍ DO STADIÍ

GIST žaludku[3)]

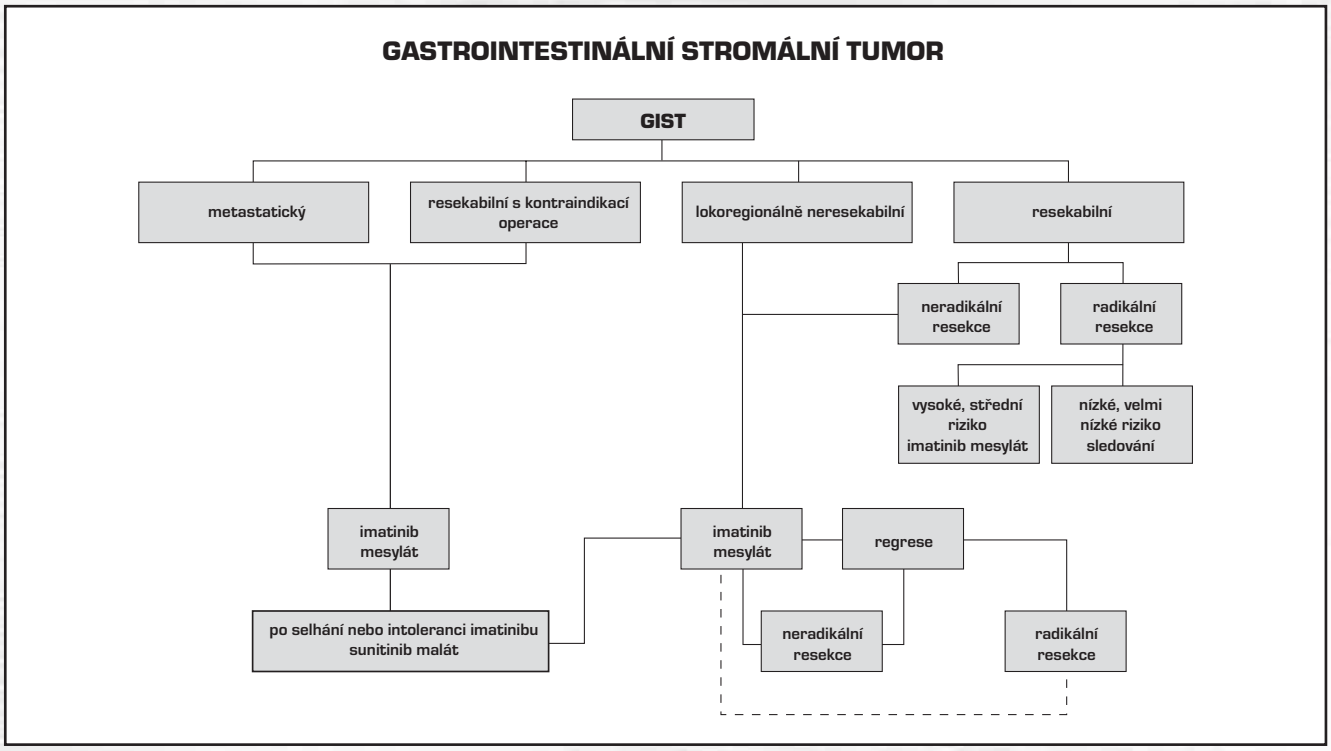
				Mitotický index
Stadium IA	T1, T2	N0	M0	nízký
Stadium IB	T3	N0	M0	nízký
Stadium II	T1, T2	N0	M0	vysoký
	T4	N0	M0	nízký
Stadium IIIA	T3	N0	M0	vysoký
Stadium IIIB	T4	N0	M0	vysoký
Stadium IV	jakékoliv T	N1	M0	jakýkoliv
	jakékoliv T	jakékoliv N	M1	jakýkoliv

GIST tenkého střeva[3)]

				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:

3) 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 mesylát (IM) 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 IM
– po nekompletní resekci GIST(R2) po předchozí neoadjuvantní léčbě IM
– 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 IM
– * 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. 124)

II. Sunitinib malate je indikován:

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

22.5 Vybrané informace k biologické léčbě

22.5.1

Kontraindikace imatinibu

Hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku tohoto přípravku.

Vedlejší účinky

Obecně je imatinib velmi dobře snášen, výskyt udávaných závažných nežádoucích účinků 3. nebo 4. stupně (s výjimkou hematologických) je velmi nízký a pohybuje se řádově od desetin procenta po několik procent. Klinicky nejdůležitější jsou nežádoucí účinky hematologické, zejména neutropenie a trombocytopenie, proto je nezbytné zejména během prvních týdnů léčby provádět časté kontroly krevního obrazu, případně upravit dávkování. Dále to jsou gastrointestinální potíže (nevolnost, žaludeční dyspepsie, průjem), poruchy vnitřního prostředí (otoky víček, obličeje, dolních končetin, retence tekutin), poruchy pohybového aparátu (svalové křeče, bolesti svalů, kloubů a kostí) a imunitního systému, alergické kožní reakce, pruritus, zhoršení existujících alergických onemocnění. Retence tekutin vede nejčastěji k tvorbě povrchových otoků, vzácně se mohou vyskytnout i pleurální a perikardiální výpotky nebo ascites; doporučuje se pravidelně kontrolovat hmotnost. Nebezpečná může být hepatotoxicita, vzácně vedoucí až k selhání jater; doporučuje se sledovat jaterní testy a zejména na počátku léčby omezit nebo nepodávat paracetamol. V klinických studiích u pacientů s GIST bylo hlášeno jak gastrointestinální, tak i intratumorózní krvácení.

Dávkování

Léčbu by měl zahájit lékař s odpovídajícími zkušenostmi v léčbě pacientů s hematologickými malignitami a maligními sarkomy.

Předepsaná dávka by měla být podávána perorálně s jídlem a zapíjena velkou sklenicí vody, aby se minimalizovalo riziko gastrointestinálního podráždění. Dávka 400 mg by měla být podávána jednou denně, zatímco dávka 800 mg by měla být podávána rozděleně na 400 mg dvakrát denně – ráno a večer.

Trvání léčby

Léčba pacientů s imatinibem probíhá do progrese onemocnění.

***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).

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 vyšetřit přítomnost mutací v genech pro tyrozin kinázové receptory KIT a PDGFRA, které jsou přítomny až u 90 % GIST. Nejčastěji jsou detekovány v exonech 11 (67 % mutací u GIST), 9 (10 % mutací u GIST), 13 nebo 17 v případě genu pro receptor KIT (cca 80 % všech mutací u GIST) a 18 (5 % mutací u GIST), 12, nebo 14 v případě genu pro receptor PDGFRA (cca 10 % všech mutací u GIST)[1)]. Zatímco 98 % mutací v exonu 9 KIT receptoru se vyskytuje v nádorech vycházejících z tenkého a tlustého střeva, většina mutací v genu receptoru PDGRA je u nádorů vycházejících ze žaludku. Nejčastěji detekované mutace v exonu 11 KIT receptoru nemají žádnou asociaci s místem vzniku GIST. Kromě diagnostického účelu může molekulárně genetické vyšetření mutačního stavu receptorů KIT a PDGFR pomoci i v rozvaze stran vedení cílené léčby. Pacienti s GIST nesoucím mutaci v exonu 9 KIT receptoru převažují mezi pacienty, kteří zprogredovali během prvních 6 měsíců léčby imatinibem (primární rezistence k imatinibu). V klinických studiích bylo dále prokázáno, že pacienti s GIST nesoucím mutaci v exonu 9 KIT receptoru dosahovali lepší léčebné odpovědi v případě, že byli léčení vyšší denní dávkou imatinibu (800 vs 400 mg). Jedná se tedy o skupinu pacientů vhodných k iniciální eskalaci dávky na 800 mg /denně (podáváno 400 mg 2× denně), v případě dobré tolerance léčby[2–4)]. Naopak pacienti, u kterých dochází k progresi po více než 12 měsících léčby imatinibem mají často prokázanou novou (sekundární) mutaci v genu pro receptor KIT nebo PDGFRA. Primární a sekundární mutace přitom ovlivňují i následnou cílenou léčbu. Nejlepší léčebné odpovědi (PFS i OS) na sunitinib dosahovali pacienti s primární mutací genu pro KIT receptor v exo-

nech 9, 13 a pacienti bez přítomnosti mutace v genech pro receptory KIT a PDGFRA[5, 6]. Mutační stav genů pro KIT a PDGFR receptor lze v ČR vyšetřit například ve FN Motol (Ústav patologie a molekulární medicíny) nebo v MOÚ (Oddělení genetiky a epidemiologie nádorů).

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

O úhradě přípravku ze zdravotního pojištění v této indikaci nebylo k 1. 2. 2012 rozhodnuto.

22.5.2 Sunitinib v léčbě GIST

Indikace

Gastrointestinální stromální tumor (GIST)

Sunitinib je indikován k léčbě neresekovatelného a/nebo metastatického maligního gastrointestinálního stromálního tumoru po selhání léčby imatinib-mesylátem v důsledku rezistence nebo intolerance.

Kontraindikace

Přecitlivělost na sunitinib-malát.

Interakce

Nedoporučuje se současné podávání se silnými CYP3A4 induktory a inhibitory.

Vedlejší účinky

Mezi nejčastější s léčbou související nežádoucí účinky, které prodělalo alespoň 20 % pacientů, všech stupňů závažnosti patří: únava, gastrointestinální poruchy, jako jsou průjem, nauzea, stomatitida, dyspepsie a zvracení; změna barvy kůže, dysgeuzie a anorexie. Nejdůležitějšími závažnými nežádoucími účinky byly plicní embolie (1 %), trombocytopenie (1 %), krvácení do tumoru (0,9 %), febrilní neutropenie (0,4 %) a hypertenze (0,4 %).

Dávkování

Doporučená dávka přípravku sunitinib je 50 mg denně perorálně po dobu 4 po sobě následujících týdnů, dále následuje 2týdenní pauza (režim 4/2), která zakončuje celý 6-týdenní cyklus.

Na základě individuální bezpečnosti a tolerability se mohou provádět úpravy dávky v přírůstcích po 12,5 mg.

Denní dávka by neměla překročit 87,5 mg ani by neměla klesnout pod 37,5 mg. Sunitinib může, ale nemusí být užíván s jídlem.

Literatura:

1. *Demetri GD, von Mehren M, Blanke CD, et al. (2002): Efficacy and safety of imatinib mesylate (ST1571) in metastatic gastrointestinal stromal tumors. N Engl J Med, 347: 472-480.*
2. *Rankin C, Von Mehren M, Blanke C, et al. (2004): Dose effect of imatinib (IM) in patients (pts) with metastatic GIST - Phase III Sarcoma Group Study S0033. J Clin Oncol (Meeting Abstracts). 22(14 Suppl): 9005.*
3. *Verweij J, van Oosterom A, Blay JY, et al. (2003): Imatinib mesylate (STI-571 Glivec, Gleevec) is an active agent for gastrointestinal stroma tumours, but does not yield responses in other soft-tissue sarcomas that are unselected for a molecular target. Results from an EORTC Soft Tissue and Bone Sarcoma Group phase II study. Eur J Cancor; 39:2006-2011.*
4. *Verweij J, Casali PG, Zalcberg J, et al. (2004): Progression-free survival in gastrointestinal stromal tumors with high-dose imatinib: randomized trial. Lancet, 364: 1127-1134.*
5. *Demetri GD, Benjamin R, Blanke CD, et al. (2004): NCCN Task Force Report : Optimal management of patients with gastrointestinal stromal tumor (GIST)---Expansion and Update of NCCN Clinical Practice Guidelines. JNCCN, 2: S1-S26.*
6. *Demetri GD, Desai J, Fletcher JA, et al. (2004): SU11248, a multi-targeted tyrosine kinase inhibitor, can overcome imatinib (IM) resistance cause by diverse genomic mechanisms in patients (pts) with metastatic gastrointestinal stromal tumor (GIST). J Clin Oncol (Meeting Abstracts), 22 (14 Suppl): 3001.*
7. *Maki RG, Fletcher JA, Heinrich MC, et al. (2005): Results from a continuation trial of SU11248 in patients (pts) with imatinib (IM)--resistant gastrointestinal stromal tumor (GIST). J Clin Oncol (Meeting Abstracts), 23 (16 Suppl): 9011.*
8. *Demetri G, van Oosterom A, Garrett C, et al. (2006): Improved survival and sustained clinical benefit with SU11248 (SU) in pts with GIST after failure of imatinib mesylate (IM) therapy in a phase III trial. 2006 Gastrointestinal Cancers Symposium. Abstract No: 8.*
9. *Casali PG, Garrett CR, Blackstein ME, et al. (2006): Updated results from a phase III trial of sunitinib in GIST patients (pts) for whom imatinib (IM) therapy has failed due to resistance or intolerance. J Clin Oncol (Meeting Abstracts), 24(18_suppl):9513.*
10. *Ronald P. DeMatteo, Karla V. Ballman, Cristina R. Antonescu, et. al. Adjuvant imatinib mesylate after resection of localised, primary gastrointestinal stroma tumor: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial, Lancet 2009, 373: 1058-1060.*
11. *Heinrich MC, Corless CL, Duensing A, et al. PDGFRA Activating Mutations in Gastrointestinal Stromal Tumors. Science 299:708-710, 2003.*
12. *Heinrich MC, Corless CL, Blanke CD, et al. Molecular correlates of imatinib resistance in gastrointestinal stromal tumors. J.Clin Oncol 24:4764-4774, 2006.*
13. *Debiec-Rychter M, Dumez H, Judson I, et al. Use of c-KIT/PDGFRA mutational analysis to predict the clinical response to imatinib in patients with advanced gastrointestinal stromal tumours entered on phase I and II studies of the EORTC Soft Tissue and Bone Sarcoma Group. Eur.J Cancer 40:689-695, 2004.*
14. *Debiec-Rychter M, Sciot R, Le CA, et al. KIT mutations and dose selection for imatinib in patients with advanced gastrointestinal stromal tumours. Eur.J.Cancer 42:1093-1103, 2006.*
15. *Antonescu CR, Besmer P, Guo T, et al. Acquired resistance to imatinib in gastrointestinal stromal tumor occurs through secondary gene mutation. Clin.Cancer Res. 11:4182-4190, 2005.*
16. *Heinrich MC, Maki RG, Corless CL, et al. Primary and secondary kinase genotypes correlate with the biological and clinical activity of sunitinib in imatinib-resistant gastrointestinal stromal tumor. J Clin Oncol. 26(33):5352-9. 2008.*

23. ZHOUBNÝ NOVOTVAR MOZKU (C71)

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

23.1.2 Adjuvantní chemoterapie

- možno zvážit v případě neradikální resekce (stále má přednost adjuvantní radioterapie před chemoterapií),
- u oligodendrogliomu vyšetřovat deleci 1p/19q (marker příznivé prognózy),
- *temozolomid v monoterapii.

23.1.3 Paliativní chemoterapie

- u recidivy onemocnění – indikace po vyčerpání možností chirurgie a radioterapie, zvažovat u symptomatických onemocnění nebo při známkách anaplastického zvratu,
- PCV (prokarbazin, CCNU, vinkristin) - nebo nitrosurea v monoterapii,
- *temozolomid v monoterapii, 150–200 mg/m^2 D1–5, cyklus 28 dní, 6 cyklů nebo do progrese onemocnění,
- ostatní režimy paliativní chemoterapie (viz níže).

23.2 High-grade gliomy (glioblastoma multiforme, anaplastický astrocytom G3, anaplastický oligodendrogliom G3)

U anaplastického oligodendrogliomu nebo oligoastrocytomu vyšetřovat deleci 1p/19q (marker příznivé prognózy)

23.2.1 Adjuvantní konkomitantní chemoradioterapie

- indikováno u glioblastoma multiforme,
- indikace u AA a AO není podložena klinickými studiemi fáze III, dle NCCN kategorie 3,
- temozolomid 75 mg/m^2 denně p.o. po celou dobu ozařování D1–42 (včetně víkendů), pro indikaci je rozhodující:
  – KI $\geq$ 70

23.2.2 Adjuvantní chemoterapie

- po provedené konkomitantní chemoradioterapii s temozolomidem nebo po radioterapii nebo jen po operaci,
- temozolomid 150–200 mg/m^2 p.o. D 1.–5. (po pauze 28 dní od radioterapie), cyklus 28 dní, celkem 6 cyklů nebo do progrese onemocnění,
- režim PCV (prokarbazin, CCNU, vinkristin) – alternativa u anaplastických oligodendrogliomů a astrocytomů.

23.2.3 Individualizovaná paliativní chemoterapie

23.2.3.1 U pacientů s progresí po předchozí chirurgické a radiační terapii

- preference režimů temozolomid monoterapie, karmustin monoterapie, lomustin monoterapie, PCV.

23.2.3.2 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.

Poznámka: Indikace temozolomidu dle SPC: léčba dospělých pacientů s nově diagnostikovaným multiformním glioblastomem souběžně s radioterapií a následně jako monoterapie.
Léčba dětí od 3 let, dospívajících a dospělých pacientů s maligním gliomem, jako je multiformní glioblastom nebo anaplastický astrocytom, u nichž se po standardní léčbě projevují recidivy nebo progrese.

Adjuvantní chemoterapeutické režimy

režim	dávka (mg/m²)	způsob podání	den	opakování cyklu
PCV (oligodendrogliomy)				à 6 týdnů, 6 cyklů
prokarbazin	75	p.o.	8.–21.	
CCNU – lomustin	130	p.o.	1.	
vinkristin	1,4 (max. 2 mg)	i.v.	8., 29.	
PCV (anaplastický astrocytom)				à 6 týdnů, 6 cyklů
prokarbazin	60	p.o.	8.–21.	
CCNU – lomustin	110	p.o.	1.	
vinkristin	1,4 (max. 2 mg)	i.v.	8., 29.	
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
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				à 6–8 týdnů
prokarbazin	60	p.o.	8.–21.	4–6 cyklů dle efektu a tolerance
CCNU – lomustin	110	p.o.	1.	
vinkristin	1,4 (max. 2 mg)	i.v.	8., 29.	
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

režim	dávka (mg/m²)	způsob podání	den	opakování cyklu
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, platiny a etopozidu u pacientů s vyčerpanými možnostmi chirurgie a radioterapie. Adjuvantní chemoterapie není standardně indikována.

23.4 PNET tumory (meduloblastomy)

Adjuvantní chemoterapie je indikována u pacientů ve skupině s vysokým rizikem – viz. PDQ protokoly pro meduloblastomy dětského věku. Vhodná konzultace dětského onkologa.

U skupiny **s běžným rizikem rekurence** (residuální nádor <1,5 cm², 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 residuální nádor >1,5 cm² nebo metastázy v páteřním kanálu na MR nebo cytologicky pozitivní mozkomíšní mok nebo vzdálená diseminace nebo velkobuněčný/anaplastický meduloblastom nebo supratentoriální PNET) je indikována konkomitantní chemoradioterapie 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/m²)	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.	

23.5 Primární lymfomy CNS

a) u pacientů s KI 40 a více indikována high-dose chemoterapie s metothrexátem ± radioterapie. Při postižení mening zvážit intrathekální chemoterapii,

b) u pacientů s KI < 40 indikována primárně radioterapie nebo chemoterapie. Při postižení mening zvážit intrathekální chemoterapii.

Literatura:

1. *De Vita, V.T.Jr., Hellman S., et al., Cancer: Principles and Practice of Oncology, 7th. Ed., 2005, s. 1834.*
2. *Chang, Ganz, Ravi D.Rao, et al., Oncology-An Evidence-Based Approach - CNS Tumor, str. 487-506.*
3. *NCCN Guidelines for Treatment of CNS Cancers, v.2 2011.*
4. *Šlampa P., konkomitantní radiochemoterapie solidních nádorů, 1.vydání, Brno 2004.*
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 lin Oncol 2006,24:4202-4208.*

24. ZHOUBNÉ NOVOTVARY LYMFATICKÝCH TKÁNÍ (C81-85)

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. Je doporučeno orientovat se zejména podle nich. Dostupná jsou v elektronické podobě na www stránkách: **www.lymphoma.cz**, kde je i nová 6. verze z června 2011.

Péče o nemocné s lymfomy probíhá na řadě pracovišť, ale ve své komplexnosti je soustředěna do center intenzivní hematologické péče (CIHP) (viz tabulka). Vzhledem k tomu, že některé postupy a léčebné prostředky jsou dostupné jen v těchto centrech a že probíhá řada klinických studií, z nichž mohou mít nemocní prospěch, je doporučeno každého nemocného konzultovat v některém centru 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 (včetně CD20 pozitivity). Histologie by měla být pak vždy ověřena druhým čtením na některém z referenčních hematopatologických pracovišť. U každého pacienta je zapotřebí určit klinické stádium a stanovit prognostické riziko (základními metodami je CT, trepanobiopsie, u vybraných jednotek PET).

24.1 Hodgkinův lymfom – C81

Všichni pacienti mají být léčeni podle léčebných protokolů nebo v klinických studiích (nutná konzultace s CIHP).

RF – rizikové faktory pro iniciální a intermediární stádia (dle DHSG – Německá studijní skupina pro Hodgkinův lymfom):

a) masivní mediastinální tumor ≥ 1/3 maximálního rozměru hrudníku (MMT)
b) extranodální postižení (E)
c) sedimentace erytrocytů ≥ 50/hod. (bez přítomnosti B symptomů), ≥ 30/hod. (pokud přítomny B – symptomy)
d) ≥ 3 skupiny postižených uzlinových oblastí

24.1.1 Principy léčby 1. linie

Počáteční stádia (stádium IA, IB, IIA, IIB bez rizikových faktorů)

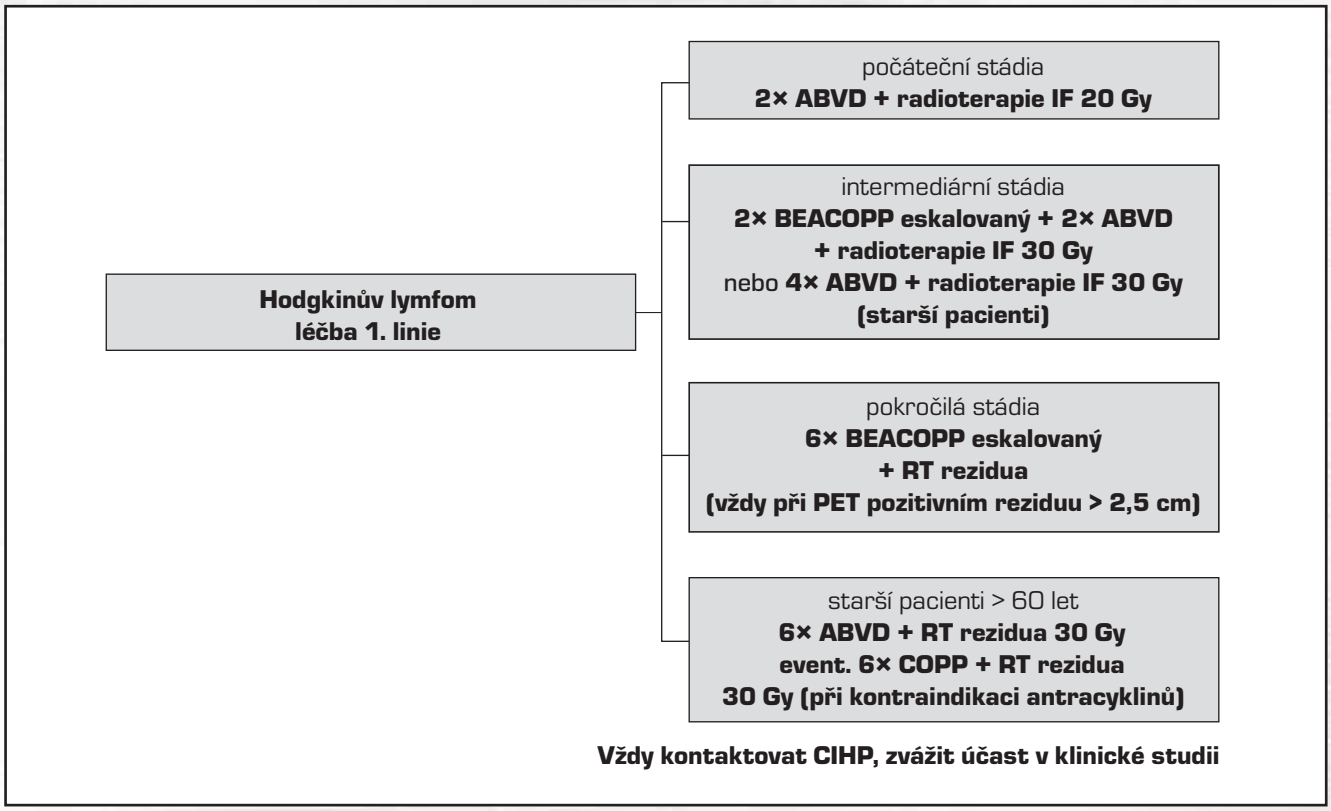
2× ABVD + radioterapie IF 20 Gy

Intermediární stádia (stádium IA, IB, IIA s rizikovými faktory, IIB jen s rizikovými faktory c nebo d)

Mladší pacienti (do 60 let):	2× BEACOPP eskalovaný + 2× ABVD + radioterapie IF 30 Gy
Starší pacienti (nad 60 let):	4× ABVD + radioterapie IF 30 Gy

Pokročilá stádia (stádium III, IV a stádium IIB s rizikovými faktory a nebo b)

Mladší pacienti (do 60 let):	6× BEACOPP eskalovaný (možnou alternativou je i kombinace 4× BEACOPP eskalovaný + 4× BEACOPP bazální) Radioterapie reziduálního tumoru – nutné vždy na PET pozitivní reziduum; v případě sporné reziduální viability je RT velmi doporučená
Starší pacienti (nad 60 let)	6× ABVD + RT rezidua 30 Gy event. 6-8x COPP + RT rezidua 30 Gy (při kontraindikaci antracyklinů)



24.1.2 Principy léčby relapsů:

Léčba se řídí rozsahem relapsu, předchozí léčbou a dalšími faktory (nutná konzultace s CIHP).

U nemocných s předchozí chemoterapií:

Mladší pacienti (do 65 let): Salvage chemoterapie (DHAP) s vysokodávkovaná léčbou (autologní transplantací) – vždy kontaktovat CIHP.

Starší pacienti (nad 65 let): Záchranná léčba chemoterapií (např. COPP, platinový režim – DHAP, gemcitabine), event. radioterapie

24.2 Folikulární lymfomy – C82

Vzhledem k možnosti léčit některé nemocné novými metodami je doporučeno každého nemocného v období diagnózy nebo relapsu konzultovat v CIHP.

24.2.1 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 systému.

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,
- Hb < 120 g/l.

Počet rizikových faktorů

0–1 dobrá prognóza
2 intermediární prognóza
3–5 špatná prognóza

GELF kritéria pro zahájení léčby

- B–příznaky,
- cytopenie z útlaku kostní dřeně,
- bulky choroba > 7 cm,
- symptomatická splenomegalie,
- postižení 3 a více oblastí uzlin > 3 cm,
- lymfomem indukované výpotky,
- poškození orgánu nebo systému při útlaku lymfomem.

24.2.2 Léčebný přístup k nově diagnostikovanému onemocnění

Pokročilé onemocnění s bezpříznakovým průběhem – bez indikace k léčbě dle GELF kritérií	**možný přístup „watch and wait"**
Lokalizované onemocnění s max. velikostí tumoru < 2,5 cm	**radioterapie IF 30 Gy + 4 cykly rituximabu po týdnu**
Lokalizovaní či pokročilé onemocnění s přítomností GELF kritérií pro zahájení léčby	**8 cyklů rituximabu + chemoterapie (CHOP, event. COP) + udržovací léčba rituximabem po 2M po 2 roky***

** Udržovací léčba je indikována jen u nemocných, kde indukční terapii dosaženo PR nebo CR*

U mladších pacientů s dosažením pouze parciální remise po imunochemoterapii je kromě udržovací léčby rituximabem na zvážení pokračování léčby (radioimunoterapie, vysokodávkovaná léčba a autologní transplantace kmenových buněk).

24.2.3 Léčba relapsu nebo léčba při nedosažení kompletní remise v 1. linii

V případě relapsu je velmi doporučená histologická verifikace z důvodu možnosti transformace do agresivnějšího typu lymfomu nebo jiný původ uzlinového syndromu. Zvážit zařazení pacienta do klinické studie – kontaktovat CIHP.

Možné přístupy:

- zopakování úvodní léčby rituximab + chemoterapie,
- léčba 2. linie – rituximab + CHOP, FC, FCM, ICE a další,
- ibritumomab tiuxetan ^{90}Y,
- monoterapie rituximabem,
- autologní či alogenní transplantace,
- radioterapie.

Udržovací léčba: u pacientů s částečnou (PR) nebo kompletní (CR) léčebnou odpovědí na léčbu relapsu je indikována následná udržovací léčba rituximabem (1× po 3 měsících) po dobu 2 let nebo do progrese onemocnění.

24.3 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.

24.3.1 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 posit. DLBCL

DLBCL spojený s chronickým zánětem

Primární mediastinální velkobuněčný B lymfom

Intravaskulární velkobuněčný B lymfom

ALK positivní velkobuněčný B lymfom

Plasmoblastový B lymfom

Primární lymfom s výpotky

Velkobuněčný B lymfom rostoucí v HHV-8 multicentrické Castlemanově nemoci

B-buněčný lymfom neklasif. s intermed. znaky mezi DLBCL a Burkittovým lymfomemB buněčný lymfom neklasif. s intermed. 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).

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

24.3.1.1 Principy léčby 1. linie

Zvážit zařazení pacienta do klinických studií – kontaktovat CIHP.

Základem léčby je 8 cyklů rituximabu + 6–8 cyklů chemoterapie s antracykliny CHOP 21 nebo CHOP 14 (CHOP aplikovaný v intervalu 21 nebo 14 dní) nebo jiný podobný režim obsahující antracyklin.

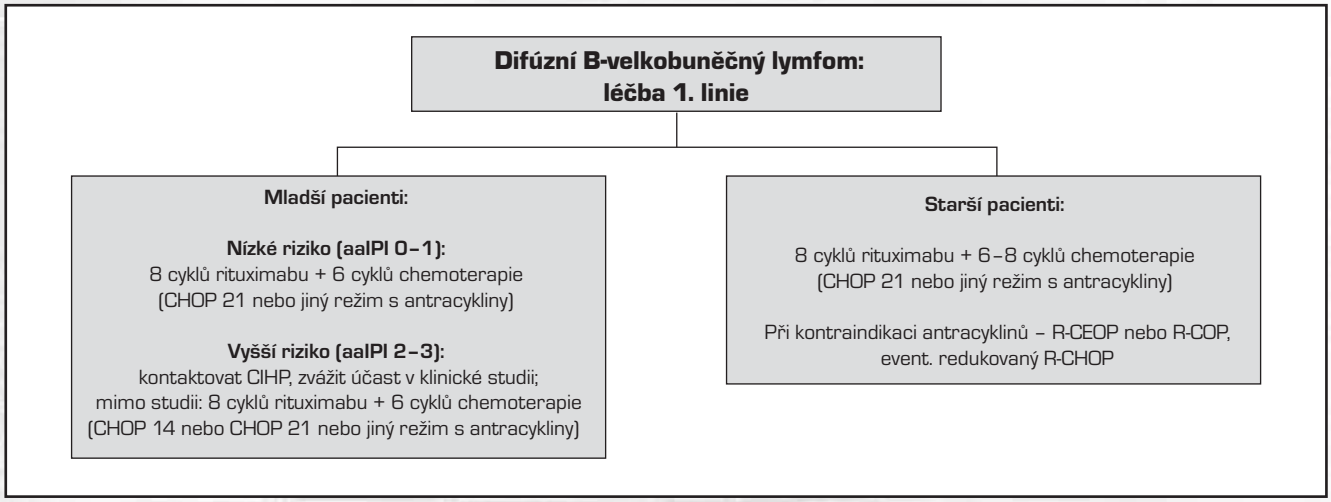
U mladších nemocných s vyšším rizikem (aaIPI 2-3) je doporučeno zvážit intenzifikaci léčby a konsolidací vysokodávkovanou terapií.

Mladší pacienti (do 65 let – vždy nutno zvážit biologický věk)

- u pacientů s nízkým rizikem (aaIPI 0-1) - 8 cyklů rituximabu + 6 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 a zařazení do klinické studie. Mimo studii je standardem 8 cyklů rituximabu + 6 cyklů chemoterapie CHOP 14 nebo CHOP 21 nebo jiný podobný režim obsahující antracyklin.
- v případě nedosažení CR s přítomností PET pozitivního rezidua zvážit léčbu II. linie s následnou ASCT ± radioterapií. Ve vybraných případech jen s lokální reziduální PET pozitivitou je možná i jen samotná RT.

Starší pacienti (nad 65 let)

- 8 cyklů rituximabu + 6–8 cyklů chemoterapie s antracykliny (podle rizika dle prognostického indexu a biologického stavu nemocného)
- při kontraindikaci antracyklinů zvážit podání etoposidu (R-CEOP) nebo režim bez antracyklinů (R-COP), event.redukovaný režim R-CHOP
- doplňující radioterapii zvážit v případě bulky onemocnění nebo PET pozitivního rezidua



Primární mediastinální B lymfom- léčba 1. linie: zvážit 6–8 cyklů dose adjusted EPOCH + Rituximab.

24.3.1.2 Principy léčby relapsů

Nutno kontaktovat CIHP a zvážit zařazení pacienta do klinických studií.

Základem léčby 2. linie je rituximab + režim s platinovým derivátem 3x (ICE, ESHAP, DHAP a další) a autologní transplantace u chemosenzitivních mladších pacientů.

24.3.2 Lymfom z plášťových buněk (MCL)

Pacienti mladší 65 let: pacienta nutno předat do péče CIHP

rituximab + chemoterapie na bázi vysokodávkovaného cytosin-arabinosidu a antracyklinů (například Nordický protokol) s následnou vysokodávkovanou terapií a autologní transplantací krvetvorných buněk; zvážit udržovací léčbu rituximabem po 2M po dobu 1–2 let

Pacienti starší 65 let: péče o pacienta musí probíhat ve spolupráci s CIHP
rituximab + chemoterapie (6–8× R-CHOP), event.zvážit kombinaci s cytosin-arabinosidem + udržovací léčba rituximabem po 2M do progrese lymfomu

24.3.3 Lymfoblastový lymfom

Léčba jako u akutní lymfoblastové leukémie (ALL), pacienta nutno předat do péče CIHP.

24.3.4 Burkittův lymfom

Pacienta nutno předat do péče CIHP.
Základem léčby je rituximab + intenzivní chemoterapie (např.R-CODOX-M+R-IVAC).

24.3.5 Lymfom z malých lymfocytů (SLL)

U části pacientů lze v úvodu aplikovat přístup „watch and wait" Léčba je zahajována v případě klinické indikace (tzv.GELF kritéria).

Léčba se jinak shoduje s principy léčby pacientů s chronickou lymfocytární leukémií:
základem léčby je rituximab v kombinaci s fludarabinem (režim R-FC)
(Pozn.: dávkování rituximabu od 2. cyklu je 500 mg/m^2)

Při nemožnosti podat fludarabin je možné použít rituximab s jinou chemoterapií (např. R-CHOP, R.-COP), event. alkylační cytostatika (chlorambucil).

24.3.6 B-lymfomy z buněk marginální zóny typu MALT

- chirurgický zákrok má pouze diagnostický význam (nikoliv kurativní),
- základem je chemoterapie, rituximab, event.radioterapie,
- u Helicobacter pylori pozitivního MALT lymfomu žaludku nutná ATB eradikace Helicobactera, v časných případech je možné použít jen tuto ATB terapii.

24.4 Periferní a kožní T-buněčné lymfomy – C 84

Systémové lymfomy:
- Anaplastický velkobuněčný lymfom systémový (ALCL): ALK pos, ALK neg.,
- Periferní T-lymfomy jinak nespecifikované (PTCL- NOS),
- Angioimunoblastický lymfom (AIBL).

Terapeutické rozhodování by vzhledem k vzácnosti výskytu těchto lymfomů mělo být konzultováno s CIHP disponujícím všemi terapeutickými možnostmi.

24.4.1 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 let zvážit přidání etoposidu a zkrácení intervalu na 14 dní (CHOEP 14),
- u mladších pacientů jako konsolidace léčby 1. linie vysokodávkovaná léčba s autologní transplantací krvetvorných buněk,
- při selhání léčby (nedosažení kompletní remise) zvážit u mladších nemocných alogenní transplantaci,
- alemtuzumab.

24.4.2 Kožní T lymfomy

- Mycosis fungoides,
- Sézaryho syndrom,
- Kožní anaplastický velkobuněčný lymfom.

24.4.2.1 Principy léčby mycosis fungoides

Stadium IA, IB, IIA – 1. linie léčby

- PUVA,
- UVB,
- lokální kortikoidy.

Stadium IA, IB, IIA – 2. linie léčby

- PUVA,
- bexaroten,
- interferon alfa,
- nízce dávkovaný methotrexát.

Stadium IIB – 1. linie léčby

- PUVA (UVB),
- Re-PUVA (UVB),
- interferon alfa,
- PUVA (UVB) + interferon alfa,
- Re-PUVA (UVB) + interferon alfa.

Stadium IIB – 2. linie léčby

- bexaroten,
- TSEB,
- limitovaná radioterapie,
- chemoterapie (např. nízce dávkovaný methotrexát, liposomální doxorubicin).

Stadium III – 1. linie léčby

- Re-PUVA (UVB),
- interferon alfa + acitretin,
- PUVA (UVB) + interferon alfa,
- Re-PUVA (UVB) + interferon alfa,
- ECP.

Stadium III – 2. linie léčby

- bexaroten,
- TSEB,
- limitovaná radioterapie,
- chemoterapie (např. nízce dávkovaný methotrexát, liposomální doxorubicin),
- alemtuzumab.

Stadium IVA–IVB

- bexaroten,
- bexaroten + PUVA,
- bexaroten + interferon alfa,
- TSEB a/nebo radioterapie,
- systémová chemoterapie,
- alemtuzumab,
- v případě mladších nemocných zvážit vyhledání dárce a provedení alogenní transplantace krvetvorných buněk.

Terapeutické rozhodování by vzhledem k vzácnosti výskytu těchto lymfomů mělo být konzultováno se specializovanými dermatologickými centry a klinickými pracovišti. Biologická léčba je poskytována CIHP. Léčba bexarotenem je poskytována ve specializovaných dermatologických centrech.

24.5 Další a nespecifikované lymfomy – C 85

Terapeutické rozhodování by vzhledem k vzácnosti výskytu těchto lymfomů mělo být konzultováno s CIHP disponujícím všemi terapeutickými možnostmi.

24.6 Vybrané informace k cílené léčbě

24.6.1 Rituximab v léčbě maligního lymfomu

Rituximab je indikován pro léčbu folikulárního lymfomu v 1. linii v kombinaci s chemoterapií (CVP, CHOP), dále pro léčbu CD20 pozitivního difúzního B-velkobuněčného lymfomu v kombinaci s chemoterapií (6–8× R-CHOP) nebo v kombinaci s chemoterapií (ICE, ESHAP) 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 měsících po dobu 2 let), dále pak k monoterapii folikulárního lymfomu v relapsu onemocnění. Dále je indikován v 1. linii léčby nemocných s lymfomem z buněk plášťové zóny, kde po režimu R-CHOP bylo dosaženo CR či PR, a to po 2 měsících až do progrese. Podání rituximabu v registrovaných indikacích (FL, 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: lymfom z plášťových buněk (MCL), lymfom z malých lymfocytů (SLL), Burkittův lymfom, MALT lymfomy, další CD20 pozitivní lymfomy a chronická B-lymfatická leukémie.

Podání rituximabu v těchto indikacích je možné pouze v Centrech intenzivní hematologické péče (CIHP).

24.6.2 Alemtuzumab v léčbě maligního lymfomu

Alemtuzumab je určen k léčbě relapsů CLL (registrovaná indikace) a periferních T-lymfomů.
Podání u periferních T lymfomů je možné pouze v Centrech intenzivní hematologické péče (CIHP).

24.6.3 Ibritumomab tiuxetan s radioaktivním 90Yttriem v léčbě maligního lymfomu

Ibritumomab tiuxetan s radioaktivním 90Yttriem 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 pouze ve FN Olomouc (Hematoonkologická klinika) a VFN Praha (1. interní klinika).

Seznam Center intenzivní hematologické péče (CIHP):

1. I. interní klinika VFN, U nemocnice 2, Praha 2
2. Oddělení klinické hematologie FNKV, Šrobárova 50, Praha 10
3. ÚHKT Praha, U nemocnice 1, Praha 2
4. Hematoonkologické oddělení, FN Plzeň, Alej Svobody 80, Plzeň
5. II. interní klinika – oddělení klinické hematologie, FNHK, Sokolská 581, Hradec Králové
6. Interní hematoonkologická klinika, FN Brno-Bohunice, Jihlavská 20, Brno
7. Hemato-onkologická klinika FN Olomouc, I. P. Pavlova 6, Olomouc

Vybraná léčebná schémata používaná v léčbě maligních lymfomů

Terapeutická schémata dostupná pouze v CIHP nejsou uvedena

režim	dávka (mg/m²)	způsob podání	den
R-CVP (R-COP) při podání bez rituximabu zůstávají ostatní léky beze změny, interval à 3 týdny			
cyklofosfamid	750	i.v.	1.
vinkristin	1,4 (max. 2 mg)	i.v.	1.
prednison	40	p.o.	1.–5.
rituximab	375	i.v.	1.
R-CHOP 21 při podání bez rituximabu zůstávají ostatní léky beze změny, interval à 3 týdny			
cyklofosfamid	750	i.v.	1.
doxorubicin	50	i.v.	1.
vinkristin	1,4 (max. 2 mg)	i.v.	1.
prednison	100 mg fixní dávka	p.o.	1.–5.
rituximab	375	i.v.	1.
R-CHOP 14 při podání bez rituximabu zůstávají ostatní léky beze změny, interval à 2 týdny			
cyklofosfamid	750	i.v.	1.
doxorubicin	50	i.v.	1.
vinkristin	1,4 (max. 2 mg)	i.v.	1.
prednison	100 mg fixní dávka	p.o.	1.–5.
rituximab	375	i.v.	1.
G-CSF obligatorně			
filgrastim 5 μg/kg od 6. dne chemoterapie do vzestupu leukocytů nad 4×10^9/l			
nebo			
pegfilgrastim 6 mg 1 ampule 2. den cyklu jednorázově s. c.			
R-CHOEP 14 při podání bez rituximabu zůstávají ostatní léky beze změny, interval à 2 týdny			
Stejně jako R-CHOP 14 (včetně G-CSF) +			
etoposid	100	i.v.	1.–3.
FCR i.v., interval à 4 týdny			
fludarabin	25 (30 při podání bez rituximabu)	i.v.	1.–3.
cyklofosfamid	250	i.v.	1.–3.
rituximab	375	i.v.	1.

režim	dávka (mg/m²)	způsob podání	den
FCR p.o. při podání bez rituximabu zůstávají ostatní léky beze změny, interval à 4 týdny			
fludarabin	40	p.o.	1.–3.
cyklofosfamid	250	p.o.	1.–3.
rituximab	375	i.v.	1.
R-FCM při podání bez rituximabu zůstávají ostatní léky beze změny, interval à 4 týdny			
fludarabin	25	i.v.	1.–3.
cyklofosfamid	200	i.v.	1.–3.
mitoxantron	8	i.v.	1.
rituximab	375	i.v.	1.
R-FND při podání bez rituximabu zůstávají ostatní léky beze změny, interval à 4 týdny			
fludarabin	25 (40)	i.v. (p.o.)	1.–3.
mitoxantron	10	i.v.	1.
dexamethason	20 mg fixní dávka	i.v.	1.–5.
rituximab	375	i.v.	1.
R-ICE při podání bez rituximabu zůstávají ostatní léky beze změny, interval à 3 týdny			
etoposid	100	i.v.	1.–3.
ifosfamid	5000	i.v. 24 hod	2.
carboplatina	AUC=5 (max 800)	i.v.	2.
rituximab	375	i.v.	1.
uroprotekce uromitexanem (100 % dávky ifosfamidu) – zahájit 30 minut před podáním ifosfamidu, podávat po celou dobu infúze ifosfamidu			
G-CSF obligatorně			
filgrastim	5 µg/kg	od 6. dne chemoterapie do vzestupu leukocytů nad 4×10^9/l	
nebo			
pegfilgrastim	6 mg	1 amp. s. c.	4. den jednorázově
R-DHAP při podání bez rituximabu zůstávají ostatní léky beze změny, interval à 3 týdny			
cisplatina	100	i.v. 24 hod	1.
cytarabine	2000	i.v.	2.
dexametazon	40	i.v.	1.–4.
rituximab	375	i.v.	1.
G-CSF obligatorně			
filgrastim 5 µg/kg od 9. dne chemoterapie do vzestupu leukocytů nad 4×10^9/l			
nebo			
pegfilgrastim 6 mg 1 amp. 5. den jednorázově s.c.			

režim	dávka (mg/m²)	způsob podání	den
R-ESHAP při podání bez rituximabu zůstávají ostatní léky beze změny, interval à 3 týdny			
etoposid	60	i.v.	1.–4.
cisplatina	25	i.v.	1.–4.
cytosin-arabinosid	2000	i.v.	5.
methylprednisolon	500 mg fixní dávka	i.v.	1.–4.
rituximab	375	i.v.	1.
G-CSF obligatorně			
filgrastim 5 μg/kg od 9. dne chemoterapie do vzestupu leukocytů nad 4×10^9/l			
nebo			
pegfilgrastim 6 mg 1 amp. 6. den jednorázově s. c.			
ABVD, interval à 4 týdny			
doxorubicin	25	i.v.	1. a 15.
bleomycin	10	i.v.	1. a 15.
vinblastin	6	i.v.	1. a 15.
dacarbazin	375	i.v.	1. a 15.
BEACOPP bazální, interval à 3 týdny			
cyklofosfamid	650	i.v.	1.
doxorubicin	25	i.v.	1.
etoposid	100	i.v.	1.–3.
prokarbazin	100	p.o.	1.–7.
vinristin	1,4 (max. 2 mg)	i.v.	8.
bleomycin	10	i.v.	8.
prednison	40	p.o.	1.–14.
BEACOPP eskalovaný, interval à 3 týdny			
cyklofosfamid	1250	i.v.	1.
doxorubicin	35	i.v.	1.
etoposid	200	i.v.	1.–3.
prokarbazin	100	p.o.	1.–7.
vinristin	1,4 (max. 2 mg)	i.v.	8.
bleomycin	10	i.v.	8.
prednison	40	p.o.	1.–14.
G-CSF obligatorně			
filgrastim			
pacient do 75 kg: filgrastim 30 MU s.c. od 9. dne chemoterapie do vzestupu leukocytů nad 2×10^9/l			
pacienti nad 75 kg: filgrastim 48 MU s.c. od 9. dne chemoterapie do vzestupu leukocytů nad 2×10^9/l			
nebo			
pegfilgrastim 6 mg s. c. jednorázově 4. den cyklu. (další cyklus podat, až klesne počet leukocytů pod 15×10^9/l)			

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.*

25. NEUROENDOKRINNÍ NÁDORY

Neuroendokrinní nádory mohou vznikat v neuroendokrinních žlázách, jako je epifýza, příštitná tělíska, paraganglia a dřeň nadledvin. Tyto nádory jsou extrémně vzácné a tudíž prakticky neexistují randomizované klinické studie stran jejich terapie. Častěji se vyskytují neuroendokrinní nádory vycházející z difúzních neuroendokrinních buněk disseminovaných 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.

25.1 Gastroenteropankreatické neuroendokrinní nádory

25.1.1 Neuroendokrinní nádor appendixu: často náhodný nález při appednektomii (APPE).

Menší než 2 cm: dobře diferencovaný neuroendokrinní nádor („benigní" karcinoid): APPE je dostačující výkon.

Větší než 2 cm nebo hluboká mesoappendikální invaze: pravostranná hemikolektomie.

25.1.2 Neuroendokrinní nádory žaludku, tenkého, tlustého střeva, rekta a pankreatu

25.1.2.1 Dobře diferencované neuroendokrinní karcinomy:

Radikální chirurgický výkon je metodou volby, adjuvantní léčba se nepodává. U generalizovaných metastazujících nádorů je snaha o maximální chirurgickou cytoredukci, RFA 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 je vhodné zahájit nedepotním oktreotidem s.c., který je vhodný i při karcinoidové krizi v kont. infúzi. Dávky dle efektu.

Při nedostatečném tlumení symptomů je třeba zvýšit dávky (Sandostatin LAR z 20 na 30 mg, Somatuline Autogel z 60 na 90 a 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.

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 dobře diferencovanými pokročilými neuroendokrinními nádory středního střeva (midgut) nebo neznámou lokalizací primárního nádoru, pokud je předpoklad, že origo je v oblasti midgut*.

Interferon alfa 2a, 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.

Systémová chemoterapie

Streptozotocin, 5-fluorouracil, dacarbazin, doxorubicin, capecitabin, temozolomid a jejich kombinace. T.č. streptozotocin a dacarbazin v ČR bez registrace, capecitabin a temozolomid nemají registraci pro tuto indikaci.

U nádorů pankreatu 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 dobře diferencovaným NET pankreatu 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 předléčených analogy somatostatinu a chemoterapií při akceptabilní toxicitě léčby.

Everolimus* je indikován k léčbě neresekovatelných nebo metastazujících, dobře nebo středně diferencovaných pankreatických NET 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 NET předléčených i nepředléčených analogy somatostatinu a chemoterapií při dobré snášenlivosti léčby.

Terapie radioizotopy

T.č. není v ČR dostupná, pouze na zahraničních pracovištích (Holandsko, Německo).

25.1.2.2 Špatně diferencované neuroendokrinní karcinomy:

Vysoce maligní, chemoterapie léčbou volby, kombinace cisplatina + etoposid, RR 67%.

25.2 Plicní neuroendokrinní nádory

25.2.1 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, dacarbazin, doxorubicin, capecitabin, temozolomid a jejich kombinace.

25.2.2 Špatně diferencovaný neuroendokrinní karcinom (velkobuněčný a malobuněčný)

chemoterapie metodou volby: cisplatina + etoposid

Příklady léčebných schémat

	dávka (mg/m²)	způsob podání	den podání	opakování cyklu
dacarbazin	800	inf.	1.	à 3 týdny
*kapecitabin	2500	p.o. ve 2 dávkách	1.–14.	à 3 týdny
FED				
5FU	500	i.v.	1.–3.	à 3 týdny
epirubicin	0	inf.	1.–3.	
dacarbazin	200	inf.	1.–3.	
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.	

Literatura:

1. *Plockinger U.,Wiedenmann B..:Treatment of gastroenteropancreatic tumors. Virchows Arch (451 (Soppl 1): S71-S80, , 2007.*
2. *Righi L., Volante M., Rapa I., Scagliotti G.V., Papotti M.: Neuroendocrine tumours of the lung. A review of relevant pathologiacal ane molecular data.Virchows Arch451 (Suppl 1): S51-S59,2007.*
3. *Arnold R., Rinke A. et al.: Placebo-controlled, double-blind, prospective , Randomized study on the effect of Octreotid LAR in the kontrol of tumor growth in patiens with metastatic neuroendocrine MIDgut tumors: a report from the PROMID Study Group, ENETS Conference, Granada 2009.*
4. *ENETS Consensus Guidelines for the Diagnosis and Treatment of Neuroendocrine Gastrointestinal Tumors , Neuroendocrinology 87(1) 1-64 (2008).*
5. *Oberg K, Akerström G, Rindi G, Jelic S; ESMO Guidelines Working Group: HYPERLINK „http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20555086" Neuroendocrine gastroenteropancreatic tumours: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Ann Oncol. 2010 May;21 Suppl 5:v223-7.*
6. *Raymond E, Dahan L, Raoul JL et al: Sunitinib malate for the treatment of pancreatic neuroendocrine tumors. N Engl J Med. 2011 Feb 10; 364 (6): 501-13.*
7. *Yao JC, Manisha HS, Tetsuhide I. et al: Everolimus for Advanced Pancreatic Neuroendocrine Tumors. N Engl J Med. 2011 Feb 10; 364 (3). 514-523.*

O úhradě přípravku ze zdravotního pojištění v této indikaci nebylo k 1. 2. 2012 rozhodnuto, nutno žádat RL.

***** V ČR je registrován a také hrazen v této indikaci pouze interferon alfa 2b (IntronA).***

26. ZÁSADY PREVENCE A LÉČBY NEVOLNOSTI A ZVRACENÍ PO PROTINÁDOROVÉ LÉČBĚ

Nevolnost a zvracení jsou závažnými nežádoucími účinky protinádorové léčby, které i v současné době při moderní antiemetické profylaxi zažije 70–80 % léčených pacientů. Nevolnost je přitom častější než zvracení.

Typy nevolnosti a zvracení

Typ	Charakteristika
Akutní	do 24 hod. od zahájení léčby
Oddálené	den 2–4 po zahájení léčby (často jde o pokračující akutní zvracení)
Anticipační	před podáním následujícího cyklu léčby (po předcházející negativní zkušenosti)
Průlomové	nevolnost nebo zvracení vznikající při optimální antiemetické profylaxi
Refrakterní	nevolnost a zvracení pokračující i po záchranné antiemetické léčbě

Anticipační zvracení se vyvíjí u 10–40 % nemocných s opakovanou protinádorovou léčbou.

Principy profylaxe a léčby nevolnosti a zvracení

– cílem **je prevence** nevolnosti a zvracení (nikoliv až léčba vzniklých potíží),
– výběr antiemetik závisí na riziku zvracení (emetogenitě cytostatika) a na faktorech nemocného,
– riziko zvracení u nemocných s vysoce a středně emetogenní chemoterapií trvá nejméně 4 dny,
– perorální a intravenózní antiemetika mají srovnatelnou účinnost,
– je doporučeno podávat nejnižší plně účinnou dávku antiemetika (která je definována),
– nemocný může zvracet i z jiných důvodů než vlivem protinádorové léčby.

Emetogenita protinádorové léčby (% rizika zvracení při nepřítomnosti účinné antiemetické profylaxe)

Vysoké (>90 %)	Střední (90–30 %)	Nízké (30–10 %)	Minimální (<10 %)
cisplatina > 50 mg/m^2	cisplatina <50 mg/m^2	5-fluorouracil	alemtuzumab
cyklofosfamid >1500 mg/m^2	cyklofosfamid <1500 mg/m^2	metotrexát 50–250 mg/m^2	alfa-interferon
carmustin > 250 mg/m^2	karmustin < 250 mg/m^2	mitoxantron	asparagináza
kombinace cyklofosfamid + doxorubicin / epirubicin	oxaliplatina > 75 mg/m^2	mitomycin	bleomycin
dacarbazin	carboplatina	etoposid	bortezomib
streptozotocin	ifosfamid	paklitaxel	busulfan
procarbazin p.o.	daunorubicin	docetaxel	chlorambucil
	epirubicin	pemetrexed	cladribin
	idarubicin	topotecan	decitabin
	cytarabin > 1000 mg/m^2	cytarabin 100–200 mg/m^2	dasatinib
	busulfan > 4 mg/kg	kapecitabin	erlotinib
	melphalan > 50 mg/m^2	doxorubicin liposomal	fludarabin
	metotrexát > 250 mg/m^2	fludarabin p.o.	gefitinib
	irinotekan	cetuximab	hydroxyurea
	lomustin		melphalan p.o. nízká dávka
	dactinomycin		metotrexát < 50 mg/m^2
	azacitidin		nelarabin
	vinorelbine p.o.		rituximab
	etoposid p.o.		sorafenib
			sunitinib
			thalidomid
			trastuzumab
			vinka alkaloidy

Faktory nemocného ovlivňující riziko zvracení po protinádorové léčbě

Vyšší riziko	Nižší riziko
mladý pacient	starší pacient
žena	muž
dřívější zvracení (po lécích, při kinetóze)	alkoholici
anxiézní pacient	

Profylaxe zvracení po vysoce emetogenní chemoterapii

Lék	Profylaxe akutního zvracení	Profylaxe oddáleného zvracení
5-HT_3 antagonista	ondansetron 16–24 mg p.o. nebo 8–16 mg i.v.	0
	nebo granisetron 2 mg p.o. nebo 1 mg i.v.	0
	nebo palonosetron 0,25 mg i.v. den 1	0
+ kortikosteroid	dexametazon 12 mg p.o. nebo i.v. den 1	8 mg p.o. nebo i.v.dny 2–4
+ NK1 antagonista	aprepitant 125 mg p.o. den 1	80 mg p.o. dny 2–3
± benzodiazepin	alprazolam 0,25–1 mg mg p.o. po 6 hod.	0,25–1 mg p.o. po 6 hod.
± D21 blokátor, H2 blokátor nebo inhibitor protonové pumpy		

Doplňující komentář

– léky podat 30–60 minut před zahájením chemoterapie,
– profylaktické podání dexametazonu spolu s 5-HT_3 antagonistou má signifikantně vyšší účinek než profylaxe samotným 5-HT_3 antagonistou,
– ondansetron má být první den podán v jedné dávce před chemoterapií (výjimečně ve dvou dávkách),
– granisetron p.o. může být podán buď naráz 1×2 mg nebo 2×1 mg,
– dexametazon by neměl být přidáván, pokud protinádorová léčba již obsahuje odpovídající dávku kortikosteroidního léku,
– dexametazon od 2. dne může být podán buď 8 mg 1×, anebo 4 mg 2× denně,
– přidání 5-HT_3 antagonisty k dexametazonu od druhého dne podle klinických studií nezvyšuje signifikantně účinnost proti oddálenému zvracení,
– aprepitant zvyšuje účinnost kombinace 5-HT3 antagonista (setron) + dexametazon proti akutnímu i oddálenému zvracení; je indikován především při léčbě platinovými deriváty a podáním kombinace antracyklinu a cyklofosfamidu (režim AC).
Poznámka: z veřejného zdravotního pojištění je aprepitant v ČR v roce 2012 hrazen u pacientů s nauzeou a zvracením v souvislosti s vysoce emetogenní protinádorovou chemoterapií, založenou na bázi cisplatiny, v další linii po selhání léčby setrony,
– alprazolam je u starých a velmi oslabených pacientů doporučen v nižších dávkách.

Profylaxe zvracení po středně emetogenní chemoterapii

Lék	Profylaxe akutního zvracení	Profylaxe oddáleného zvracení
5-HT_3 antagonista	palonosetron 0,25 mg i.v. den 1	0
	nebo ondansetron 16–24 mg p.o./8–16 mg i.v.	8 mg p.o. nebo i.v.dny 2–4
	nebo granisetron 1–2 mg p.o. nebo 1 mg i.v.	80 mg p.o. dny 2–3
+ kortikosteroid	dexametazon 12 mg p.o. nebo i.v. den 1	0,5–2,0 mg p.o. po 6 hod.
+ NK1 antagonista	aprepitant 125 mg p.o. den 1	metoklopramid 10–20 mg p.o. nebo
± benzodiazepin	alprazolam 0,5–2,0 mg p.o. po 6 hod.	i.v. po 4–6 hod. nebo thiethylperazin
± H2 blokátor nebo inhibitor protonové pumpy		6,5 mg p.o. po 4–6 hod.

Doplňující komentář

– palonosetron je mezi 5-HT3 antagonisty upřednostněn pro vyšší účinnost proti oddálenému zvracení,
– aprepitant zvyšuje účinnost kombinace 5-HT3 antagonista (setron) + dexametazon proti akutnímu i oddálenému zvracení; je indikován především při léčbě platinovými deriváty, antracykliny a cyklofosfamidem. Indikační omezení pro úhradu z veřejného zdravotního pojištění viz výše,
– alprazolam je u starých a velmi oslabených pacientů doporučen v nižších dávkách.

Profylaxe zvracení po chemoterapii s nízkou emetogenitou

Lék	Profylaxe akutního zvracení
kortikosteroid	dexametazon 12 mg p.o. nebo i.v.den 1
nebo D2 blokátor	metoklopramid 10–20 mg p.o. nebo i.v.po 4–6 hod.
	nebo thiethylperazin 6,5 mg p.o. po 4–6 hod.
± benzodiazepin	alprazolam 0,5–2,0 mg p.o. po 6 hod.
± H2 blokátor nebo inhibitor protonové pumpy	

Doplňující komentář:

– při chemoterapii s minimální emetogenitou není doporučena rutinní profylaxe

Principy antiemetické profylaxe při vícedenní chemoterapii

– od druhého dne protinádorové léčby mají nemocní riziko jak akutního, tak oddáleného zvracení, přičemž riziko obou se může překrývat,
– riziko oddáleného zvracení často trvá i po skončení protinádorové léčby, přičemž závisí na emetogenním potenciálu cytostatik podaných poslední den,
– 5-HT_3 antagonista by měl být profylakticky podán každý den před první dávkou vysoce a středně emetogenní léčby,
– dexametazon 12 mg by měl být profylakticky kombinován s 5-HT_3 antagonistou jednou denně (p.o. nebo i.v.) každý den vysoce a středně emetogenní léčby a dále 2–3 dny po skončení chemoterapie, pokud tato často vede k oddálenému zvracení (platinové deriváty, antracykliny a cyklofosfamid),
– palonosetron 0,25 mg i.v.může být použit profylakticky u 3-denních režimů místo opakovaných dávek jiných 5-HT3 antagonistů (i opakované podání palonosetronu je považováno za bezpečné),
– aprepitant může být použit u vysoce emetogenní chemoterapie s významným rizikem oddáleného zvracení (může být bezpečně podán i ve dny 4 a 5).

Profylaxe zvracení po radioterapii

Ozařovaná oblast	Lék + jednotlivá dávka	Intervaly podání
břicho, zejména horní část	ondansetron 8 mg p.o.	2× denně
	nebo granisetron 2 mg p.o.	1× denně
	± dexametazon 2 mg p.o.	3× denně
celotělové ozáření	ondansetron 8 mg	2–3× denně
	nebo granisetron 2 mg p.o.	1× denně
	nebo granisetron 3 mg i.v.	1× denně
	+ dexametazon 2 mg p.o.	3× denně
ostatní místa	metoklopramid	
	thiethylperazin	léčbu začít při potížích
± H2 blokátor nebo inhibitor protonové pumpy		

Doplňující komentář

– při kombinaci radioterapie s chemoterapií je antiemetická profylaxe podávána podle více emetogenní složky protinádorové léčby, většinou podle chemoterapie,
– emetogenita je větší u vyšší jednotlivé denní dávky záření a při ozáření většího objemu tkáně.

Zásady léčby anticipačního zvracení

– při již rozvinutém anticipačním zvracení má většina antiemetik, včetně 5-HT_3 antagonistů, minimální nebo žádný efekt,
– doporučen je alprazolam v počáteční dávce 0,5 mg 3x denně, první dávka večer před podáním chemoterapie; u starých a velmi oslabených pacientů je počáteční dávkou 0,25 mg 2–3× denně,
– úspěch přináší behaviorální terapie (hypnóza aj.) s cílem postupně snížit citlivost k chemoterapii,
– nejdůležitější zásadou je předcházení akutnímu i oddálenému zvracení plně účinnou profylaxí od prvního cyklu protinádorové léčby.

Léčba průlomového zvracení (možnost výběru jednoho léku nebo kombinace léků podle níže uvedených zásad)

Lék	Dávka	Intervaly podání
metoklopramid	10–20 mg i.v.v rychlé infuzi	4 hod.
ondansetron	8 mg i.v.nebo 16 mg p.o. nebo 8–16 mg rozpustná tabl.	jednorázově
granisetron	1 mg i.v.nebo 2 mg p.o.	jednorázově
haloperidol	1–3 mg i.v.	4–6 hod.
thiethylperazin	6,5 mg čípek	4–6 hod.
dexametazon	12 mg i.v.	24 hod.
prometazin	12,5–25 mg i.v.	4 hod.
alprazolam	0,5–2,0 mg	4–6 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,
– všeobecně je doporučeno podat lék z jiné skupiny, s jiným mechanismem antiemetického účinku,
– pokud byl k profylaxi akutního zvracení podán 5-HT3 antagonista, je možné dávku stejného léku jednorázově zopakovat během prvních 24 hodin,
– léčba může vyžadovat současné podání několika léků různými cestami,
– nově mohou nemocní nereagující na konvenční antiemetickou léčbu dostat kanabinoidy dronabinol nebo nabilon,
– antiemetické léky je často nutné podat opakovaně podle stanoveného schématu,
– 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),
– před dalším cyklem léčby je často nezbytné zesílit antiemetickou profylaxi (přidat aprepitant nebo jiné antiemetikum s odlišným mechanismem účinku),
– někdy může být v následujícím cyklu účinné použití jiného 5-HT3 antagonisty než v předchozím cyklu,
– do kombinace přidat anxiolytikum (alprazolam), pokud nebylo použito v předchozím cyklu,
– pokud je cíl chemoterapie paliativní nebo adjuvantní, měl by vždy být zvažován alternativní cytostatický režim s nižší emetogenitou,
– při průvodné dyspepsii je na místě zvážit léčbu H2 blokátorem nebo inhibitorem protonové pumpy.

Literatura:

1. 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): v232-243.

2. Ettinger DS and Pannel Members. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. Version 1.2012. www.nccn.org.

27. FARMAKOTERAPIE KOSTNÍ NÁDOROVÉ NEMOCI

Kostní nádorová nemoc. Metastázy do skeletu

Kostěný 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 hyperkalcemii. Kromě modalit protinádorové léčby využíváme v léčbě kostních metastáz také léky ovlivňující metabolismus kostí (BMA – bone modifying agents). Léčba BMA vede k redukce komplikací nádorového postižení skeletu (tzv. skeletal related events – SRE). Z klinických studií III. fáze vyplývá, že BMA jsou účinné v léčbě nádorové hyperkalcemie, vedou ke snížení rizika a oddálení rozvoje patologických fraktur obratlů, snižují riziko rozvoje míšní komprese, snižují nutnost chirurgického řešení kostních komplikací a nutnost paliativní radioterapie, zmírňují bolest působenou kostními metastázami a redukují potřebu analgetik. Výše popsané klinické účinky pacientům mohou přinést delší udržení mobility a funkční zdatnosti a zlepšení celkové kvality života. Vliv užívání BMA na celkovou délku přežití je předmětem intenzivního výzkumu. Data svědčící pro vliv bisfosfonátů na prodloužení celkového přežití jsou zatím k dispozici pouze pro klodronát u metastatického nádoru prostaty.K léčbě kostní nádorové choroby jsou v ČR registrovány následující BMA:

1. Bisfosfonáty: klodronát (KLO), pamidronát (PAM), ibandronát (IBA) a zoledronát (ZOL).
2. Monoklonální protilátka denosumab

27.1 Bifosfonáty

Účinnost bisfosfonátů u jednotlivých typů nádorů

Většina klinických studií srovnávala účinek jednotlivých bisfosfonátů s placebem. Kromě jedné studie srovnávající přímo PAM a ZOL u pacientek s pokročilým karcinomem prsu a myelomem neexistuje další přímé srovnání jednotlivých preparátů.[1] Na základě publikovaných dat je stupeň evidence účinku jednotlivých preparátů u různých typů nádorů různý. Srovnání je obtížné také proto, že publikované studie vyjadřovaly účinnost podávání BF různými klinickými parametry, které však nelze navzájem přímo porovnávat. Ve snaze shrnout dosavadní výsledky bylo v posledních letech vypracováno několik doporučených postupů pro léčbu bisfosfonáty u solidních nádorů.[2]

Karcinom prsu[3]

BF obecně snižují u pacientek s metastatickým postižením skeletu riziko SRE o 17%. Pokud vyloučíme z posuzovaných parametrů hyperkalcemii, dochází ke snížení ostatních SRE o 12%. Perorální BF snižují riziko SRE o 16 %, parenterální BF o 17 %. 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. . Na základě publikovaných dat mají z léčby BF prospěch všechny pacientky s metastatickým postižením skeletu prokázaným na RTG (nebo CT) bez ohledu na přítomnost symptomů. Pozitivní nález na scintigrafii i skeletu bez odpovídajícího korelátu na RTG, resp. CT vyšetření není indikací k zahájení léčby BF.

Karcinom prostaty[4]

BF obecně snižují riziko SRE a vedou ke zmírnění kostní bolesti.[4] V jedné studii fáze III bylo u pacientů s karcinom 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 %).[5] 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.[6] Na základě publikovaných dat se jako nejúčinnější v redukci rizika SRE u nádoru prostaty jeví ZOL.

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.[7] Účinnost ostatních BF nebyla u pacientů s bronchogenním karcinomem testována.

Renální karcinom a ostatní solidní nádory

V jediné publikované studii fáze III bylo u pacientů s metastatickým postižením skeletu podáváním ZOL sníženo relativní riziko SRE o cca 31% a to především oddálením nástupu prvních SRE o několik měsíců.[8]

Aplikační forma

BF jsou k dispozici ve formě tablet k perorálnímu užití (KLO, IBA) a ampulí k intravenóznímu užití (KLO, PAM, IBA, ZOL). Při dlouhodobé léčbě nádorové kostní nemoci je klíčově důležitá kompliance pacientů k léčbě. Při léčbě BF 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 evropských doporučených postupech je upřednostňováno parenterální užití BF.[9] Při léčbě hyperkalcemie je jednoznačně indikované intravenózní 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 bisfosfonátů v léčbě kostní nádorové choroby uvádí tab. č. 1.

Tab. 1: Obvyklé dávkování bisfosfonátů[10]

Bisfosfonát	*Intravenózní infúzní podání*	*Perorální podání*
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	p.o. forma není k dispozici
zoledronát	4 mg/15 min každé 3–4 týdny	p.o. forma není k dispozici
ibandronát	6 mg/1h každé 3–4 týdny	50 mg/den

Nežádoucí účinky BF

Bisfosfonáty 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 a osteonekróza čelisti.

Renální toxicita

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.[11] U pacientek léčených IBA se významná renální toxicita nevyskytla.[13] Tabulka č. 2 uvádí doporučenou redukci dávek nebo úpravu rychlosti aplikace BF při zhoršení renálních parametrů.

Tab. 2: Redukce dávky a rychlosti podání BF při renální dysfunkci (13)

Clearance kreatininu (ml/h)	*pamidronát*	*zoledronát*	*ibandronát*
> 90	90 mg/2 h	4 mg/15 min	6 mg/1h
60–90	Prodloužit délku aplikace na 90 mg/4 h	4 mg/15 min	Plná dávka
30–60		3 mg/15 min	Plná dávka
< 30	Podání se nedoporučuje	Podání se nedoporučuje	Redukce dávky na 2 mg/1h

U zoledronátu a pamidronátu se doporučuje kontrola renálních funkcí před zahájením léčby a před každou aplikací.
U ibandornátu je vhodná kontrola renálních funkcí na začátku léčby; průběžné kontroly před jednotlivými aplikacemi nejsou nutné.

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 kolísavá, pohybuje se v rozmezí 20–30%.[15]

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[17] a v < 7% při léčbě ibandronátem[18].

Osteonekróza čelisti

Osteonekróza čelisti jako komplikace léčby BF byla poprvé popsána v roce 2003. Incidence kolísá v závislosti na léčené populaci v rozmezí 1–10% (častější u mnohočetného myelomu než u ostatních solidních nádorů), na použitém BF (častější u ZOL než u PAM) a na délce užívání BF.[19] 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 BF s obsahem dusíku (PAM, ZOL, IBA) a u všech léčených pacientů je třeba dodržovat doporučená profylaktická opatření.[20]

Tab. 3: Nejčastější nežádoucí účinky BF

Preparát	*Způsob podání*	*Renální toxocita*	*Reakce akutní fáze*	*Dyspepsie*	*Průjem*	*Osteonekroza čelisti*
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	+
ibandrornát 50 mg	p.o.	0	0	+	0	0
zoledronát 4 mg	i.v.	++	++	0	0	++
pamidronát 90 mg	i.v.	++	++	0	0	++

Zahájení a trvání léčby

Podání BF 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. Optimální délka léčby není stanovena. Ve většině klinických studií byla léčba zkoumána po dobu 2 let. V individuálních případech je možné v léčbě pokračovat delší dobu. Rutinní vyšetřování markerů kostního metabolismu se pro hodnocení léčebné odpovědi nedoporučuje.[22] Ukončit léčbu je třeba při výrazném zhoršení celkového stavu.

Současně s podáváním BF je doporučováno podávat kalcium (1 g/d) a vitamin D3 (800 IU/ den).

Volba preparátu

- V nejnovějších doporučených postupech je upřednostňováno intravenózní podání dusíkatých BF. Perorální formy by měly být voleny u pacientů, kteří jim sami dávají přednost a pro které je zatěžující pravidelné docházení do nemocnice.
- U pacientek s nádorem prsu jsou data o účinnosti u všech uvedených BF (KLO, PAM, ZOL, IBA). Při volbě preparátu je třeba zohlednit praktické a organizační aspekty péče (délka a frekvence intravenozní aplikace) a preference pacientky (perorální versus intravenozní terapie).
- U pacientů s nádorem prostaty, bronchogenního karcinomu a ostatními solidními tumory je nejvíce dat o účinnosti pro ZOL. Ten by proto měl být považován za lék první volby. Zahájení léčby BF je však třeba zvažovat individuálně. Při rozhodování jsou důležitými faktory celkový stav pacienta, jeho pohyblivost a předpokládaná délka přežití. Léčba BF není rutinně indikována u pacientů ve velmi pokročilých stádiích onemocnění s předpokládanou prognózou přežití v řádu týdnů a také u pacientů převážně upoutaných na lůžko nebo zcela imobilních.
- U pacientů s renální insuficiencí, resp. zhoršováním renálních funkcí při léčbě BF, je třeba dbát na doporučení dávkování uvedené v SPC a zvážit přechod na méně nefrotoxický preparát (především IBA ale také KLO p.o.)

27.2 Denosumab

Denosumab je monoklonální protilátka anti –RANKL (proti ligandu receptoru aktivujícího nukleárního faktoru). Jeho účinnost v prevenci SRE je u pacientů s nádory prostaty a prsu vyšší než u zoledronátu. O ostatních nádorů je účinek danosumabu na prevenci SRE srovnatelný se zoledronátem. Denosumab se podává subkutánně. Standardní dávkování je 120 mg 1× za 4 týdny. Nežádoucí účinky jsou srovnatelné s bisfosfonáty.

Literatura:

1. *Rosen, L.S., Gordon, D., Kaminski, M. et al.: Long term efficacy 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. *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.*
3. *Pavlakis, N., Schmidt, R., Stocker, M. Bisphosphonates for breast cancer. Cochrane Database Syst Rev 2005; Jul 20; (3), 1-9.*
4. *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.*
5. *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 contolled trials. Lancet Oncol 2009;10: 872–876.*
6. *Saad, F., Gleason, D.M., Murray, R. et al. Long term efficacy 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.*
7. *Rosen, L.S., Gordon, D., Tchekmedyian, S. et al. Long term efficacy 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.*
8. *Viz op.cit sub 6)*
9. *Op. cit. sub 2 str.1 obvykle by měla být dána přednost i.v.podání BF" („i.v.administration is most often preferable").*
10. *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.*
11. *Diel, I.J., Bergner, M.D., Grotz, K.A. Adverse effects of bisphosphonates: current issues. J Support Oncol 2007; 5: 475-482.*
12. *Chen, L., Nickolas, M., Markowitz, G., et al. Increased risk of renal impairment with zoledronic acid than with pamidronate: retrospective analysis in breast cancer patients. J Clin Oncol 2006; 24 (18S): 564.*
13. *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.*
14. *Volně podle Moos, R. Bisphosphonates treatment recommendations for oncologists, The Oncologists 2005; 100 (suppl 1): 19-24 a dále podle SPC jednotlivých preparátů.*
15. *Op. cit sub 1)*
16. *Bergstrom, B., Lichinitser, M., Body, J.J. Intravenous and oral Ibandronate safety and tolerability profiles: evidence from comparative phase II/III trials. Bone 2006; 38. Suppl 1.*
17. *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.*
18. *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.*
19. *Durie, B.M.G., Katz, M., Crowley, J. Osteonecrosis of the jaw and bisphosphonates. N Eng J Med 2005; 23: 8580-8587.*
20. *Viz např. op.cit sub 2).*
21. *Volně podle op.cit sub 10).*
22. *Viz např. op.cit. sub 2).*
23. *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.*
24. *Stopeck, A., Martin, M., Ritchie, D., Body, J.J., Paterson, A., Viniegra, M. et al. (2010a) Effect of denosumab versus zoledronic acid treatment in patiens with breast cancer and bone metastases: Results from the extended blinded treatment phase. Cancer Res 2010: 6-14.*
25. *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.*
26. *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.*

Denosumab – profil léku

Denosumab je plně humánní rekombinantní monoklonální protilátka (IgG2), která inhibuje kostní resorpci cestou blokování ligandu pro Receptor Aktivujícího Nukleárního faktoru KappaB (RANK ligand, RANKL), což je klíčový mediátor funkce, formace a přežívání osteoklastů. Přípravek je v Evropské Unii registrován v indikaci léčby kostní nádorové nemoci u pacientů s nádory prsu a prostaty 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. 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[23–26]. Subkutánně podávaný

denosumab (120 mg po 4 týdnech) prokázal srovnatelnou (noninferiorní) účinnost s intravenozním zoledronátem (4 mg po 4 týdnech) při srovnání času do první SRE. Sekundární analýza u pacientů s nádorem prostaty a prsu prokázala ve dvou studiích lepší účinnost (superioritu) denosumabu ve srovnání se zoledronátem v době do nástupu první SRE a dalších SRE v průběhu studie. Třetí studie srovnávala denosumab a zoledronát u ostatních solidních nádorů. Superiorita denosumabu nad zoledronátem u této skupiny pacientů nebyla prokázána. Další indikací denosumabu je osteoporoza a tzv. CTIBL (cancer treatment induced bone loss – postižení kosti v důsledku protinádorové léčby). V léčbě osteoporozy vede podávání denosumabu k redukci rizika vertebrálních i nevertebrálních fraktur stejně jako fraktur krčku kosti stehenní, což bylo prokázáno ve velké multicentrické studii proti placebu (studie FREEDOM). Stejně tak terapie denosumabem vede k signifikantnímu nárůstu BMD ve srovnání s účinnou látkou (studie DECIDE a STAND). U pacientů s karcinomem prostaty léčených androgen deprivační léčbou vedlo podávání denosumabu k redukci rizika patologických fraktur. Denosumab je v této indikaci podáván parenterálně, jednou za 6 měsíců v dávce 60 mg subkutánní injekcí, což může vést ke zvýšení adherence k léčbě osteoporózy ve srovnání s ostatními léky. Denosumab je v Evropské Unii (EMEA) registrován v indikaci léčby kostní nádorové nemoci u pacientů s nádory prsu a prostaty a pro léčbu osteoporózy u žen po menopauze a k terapii postižení kosti (CTIBL) u mužů s karcinomem prostaty, kteří jsou léčeni androgen deprivační terapií.

V ČR není k 1. 2. 2012 o úhradě denosumabu ze zdravotního pojištění rozhodnuto.

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 90 mg	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)				

28. 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 diferencovaně především nemocným s významným rizikem vzniku nebo prohloubení podvýživy. Doporučeným způsobem hodnocení nutričního rizika je rutinní používání nástroje Nutriční rizikový screening, který je pro tento účel schválen ČOS.

Cíle nutriční podpory onkologicky nemocných

- léčba malnutrice,
- profylaxe malnutrice u nemocných s vysokým rizikem podvýživy,
- zvýšení protinádorového efektu onkologické léčby (dosáhnout zlepšení odpovědi na protinádorovou léčbu resp. vyššího podílu PR + CR),
  - 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.

Uvedené cíle nutriční podpory ukazují na reálnou možnost, že pacient léčený protinádorovou terapií může mít zvláštní výhodu z včasné a systematicky prováděné nutriční podpory nejen ve smyslu udržení nutričního stavu, ale i ve smyslu zlepšení celkového výsledku onkologické léčby.

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 (úhrada ZP) onkolog nebo NT (úhrada pacientem)
4	umělá klinická výživa (enterální výživa, parenterální výživa)	lékař-nutriční specialista (úhrada ZP)

Nutriční intervence musí být zaměřena individuálně a prováděna **paralelně s protinádorovou léčbou**, v závislosti na fázi onkologické léčby a na stavu nádoru. Má-li být účinná, musí být prováděna systematicky 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

Protože při již rozvinuté nádorové kachexii je konvenční nutriční podpora málo účinná nebo neúčinná, je třeba **u vybraných nemocných** s rizikem podvýživy zdůraznit potřebu **včasné nutriční intervence**. Riziko podvýživy je u části nemocných zjistitelné hned na začátku nádorového onemocnění a u další části 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 současně s vyšetřováním rozsahu nádorového postižení, ještě před zahájením protinádorové léčby. Optimálním přístupem je rutinní používání jednoduchého nástroje (**nutriční rizikový screening**) u většiny onkologických pacientů, přinejmenším tam, kde je riziko podvýživy obecně vysoké (nádory GIT, pokročilé nádory, relabující nádory). Výsledek nutričního screeningu by měl být jednoduchým způsobem vyznačen na viditelném místě onkologické dokumentace.

Pokud má pacient vysoké nutriční riziko, 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

Při zjištění zvýšeného rizika podvýživy je nezbytným požadavkem **edukace pacienta o výživě při nádorovém onemocnění**. Účinná edukace vyžaduje opakování a kontrolu efektu.

Podrobná edukace je časově i odborně náročným postupem, který není proveditelný v onkologické ambulanci. Specializovaným pracovníkem k provádění edukace pacienta o výživě je **nutriční terapeutka** (terapeut), dostupná v optimálním případě v **nutriční ambulanci**.

V onkologické ambulanci může lékař nebo onkologická sestra poskytnout jen základní edukaci s využitím tištěných materiálů a odkazů na elektronické zdroje informací.

Nutriční terapeutka je zcela nezastupitelná 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 3-denního záznamu stravy ve vybraných případech
sestavení individuálního jídelníčku ve vybraných případech
kontrola efektu edukace při další návštěvě nemocného

Edukaci o výživě při zahájení onkologické léčby potřebuje nejméně polovina onkologických pacientů.

Indikace k nutriční podpoře přípravky umělé klinické výživy

Umělá klinická výživa (sipping, enterální nebo parenterální výživa) je zahajována v případech, kdy podpůrná léčba symptomů omezujících příjem stravy 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).

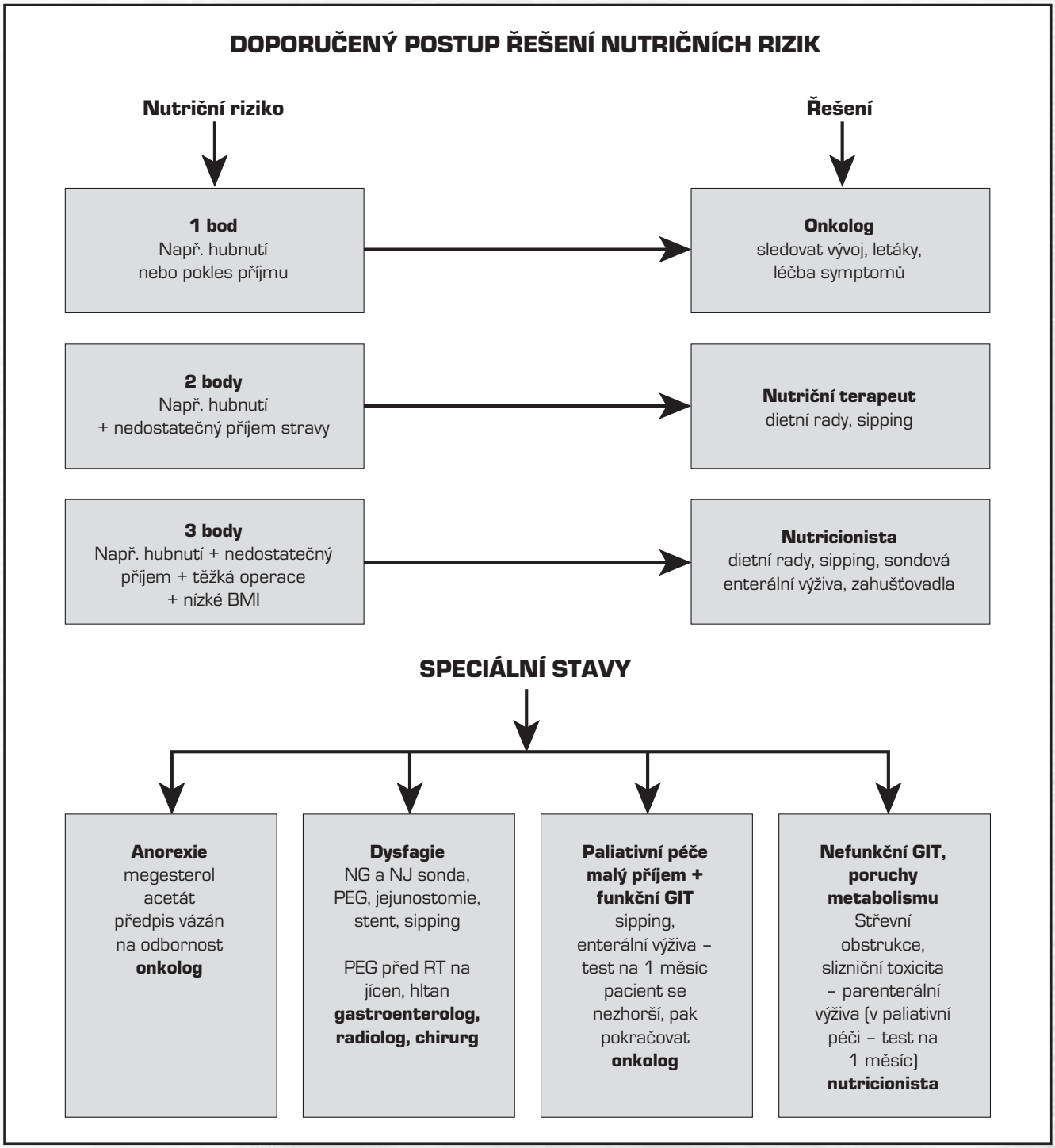
Zvláště je třeba zdůraznit, že **farmaceutická enterální výživa podávaná tenkou nazogastrickou sondou** je jednoduchý způsob nutriční podpory, kterým lze krátkodobě překlenout nízký příjem stravy u mnoha nemocných.

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**



29. DOPORUČENÍ PRO LÉČBU HEMATOLOGICKÝCH TOXICIT

29.1 Doporučení pro léčbu anémie u onkologických pacientů erytropoezu stimulujícími proteiny (ESP)

Úvod

Příčina anémie u onkologicky nemocných je multifaktoriální. Pro objasnění příčiny onemocnění 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

29.1.1 Zahájení léčby anémie

V úvodu léčby anémie je nezbytné vyhodnocení klinické symptomatologie a současně se vyskytujících komorbidit a 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 tři ESP (epoetin alfa, epoetin beta a darbepoetin alfa). V posledních letech došlo na základě systematického zhodnocení přínosu a rizik spojených s podáním ESP k výraznému zúžení indikace k jejich podání. Dle doporučení ASCO a ASH z r. 2010 a NCCN z roku 2012 je třeba při indikaci ESP zohlednit následující skutečnosti

1. Všechny preparáty ESP vedou u anemie navozené protinádorovou léčbou k vzestupu koncentrace Hb a snížení potřeby krevních převodů. Pozitivní vliv ESP na kvalitu života je však sporný.
2. Všechny ESP vedou ke zkrácení celkového přežití a zvýšenému riziku trombembolické nemoci (TEN). Na základě dostupných dat lze definovat podskupiny pacientů, u kterých je riziko TEN výrazně zvýšené. Nelze definovat skupinu pacientů, u kterých by riziko TEN a zkrácení celkového přežití bylo nevýznamné.
3. Nelze obecně stanovit optimální hladinu Hb pro zahájení léčby EPS ani cílovou koncentraci Hb, při které by měla být léčba ukončena.

Vzhledem k výše uvedeným skutečnostem by:

1. ESP měly být zvažovány pouze u pacientů léčených chemoterapií s nekurativním („paliativním“) záměrem.
2. ESP by neměly být podávány u pacientů léčených chemoterapií s kurativním záměrem.
3. ESP by neměly být podávány onkologickým pacientům s anemií, kteří nejsou léčeni protinádorovu chemoterapií.
4. 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 6–8 týdnech.

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.

29.1.2 Obecné principy postupu léčby ESP

Léčebná odpověď by měla být v závislosti na zvoleném přípravku zkontrolována nejpozději po 4 (u ESP aplikovaných 1× týdně) až 6 (u ESP aplikovaných 1× za 3 týdny) týdnech léčby:

- Za uspokojivou časnou léčebnou odpověď se považuje vzestup hladiny Hb o 10 g/l a v daném případě se doporučuje pokračovat v zavedené léčbě ESP.
- V případě neuspokojivé (< 10 g/l) léčebné odpovědi je možno dávku postupně zvyšovat až do 100 % úvodní dávky. V případě aplikace darbepoetinu 1× za 3 týdny se doporučuje změnit léčbu na aplikaci darbepoetinu 1× týdně s dávkou 4,5 μg/kg ≈ 300 μg. Dále je nutné znovu vyšetřit stav zásobního železa v organismu, případně pátrat po jiné příčině selhání léčby. V případě nadměrné (> 20 g/l) léčebné odpovědi je možno dávku snížit o 25 %. Pokud došlo k vzestupu hladiny Hb nad 120g/l ukončete aplikaci ESP a v průběhu léčby chemoterapií pravidelně sledujte hladinu Hb. Obnovte podávání ESP při poklesu Hb < 120 g/l. Zvolte dávku ESP o 25% nižší, než byla podávána před přerušením léčby ESP.

Další kontrola efektu léčby by měla v závislosti na zvoleném přípravku proběhnout nejpozději po 6–8 týdnech léčby:

- Při uspokojivé léčebné odpovědi se doporučuje dávku snížit o 25 % a pokračovat do dosažení cílové hladiny Hb.
- Pokud bylo při první kontrole dosaženo uspokojivé odpovědi a dále již přetrvává stabilní hladina Hb během léčby chemoterapií, doporučuje se pokračovat v zavedené léčbě ESP.
- Při neuspokojivé léčebné odpovědi (pokud se nedosáhne vzestupu Hb o alespoň 10 g/l), nemá smysl pokračovat v léčbě ESP.

V současné době je v ČR kromě originálních preparátů epoetinu alfa (Eprex®), beta (Neorecormon®) a darbepoetinu alfa (Aranesp®) registgrováno několik preparátů tzv. biosimilars ESP (epoetin alfa: Binocrit®, epoetin theta: Eporatio®, epoetin zeta: Retacrit®). Data srovnavající jednotlivé preparáty s obsahem ESP neprokázala v souhrnu jednoznačnou přednost kteréhokoliv z přípravků v otázce účinnosti a bezpečnosti.

29.1.3 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.

Literatura:

1. *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.*
2. *Practice Guidelines in Oncology - v.3.2007 Cancer- and Treatment-Related Anemia. www.nccn.org.*
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. *NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology™, Cancer and Chemotherapy Induced Anemia, V.2.2012. Dostupné z: http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/anemia.pdf*

29.2 Doporučení pro prevenci a léčbu neutropenie u pacientů léčených chemoterapií pro maligní nádorové onemocnění

Úvod a definice pojmů

Neutropenie je nejvýznamnější 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

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.

29.2.1 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.

29.2.2 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, což umožňuje i rozšířit její použití při zachování stejné nákladové efektivnosti (cost-effectiviness).

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.

29.2.3 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 tr-

vání 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.

29.2.4 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.

29.2.5 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.

29.2.6 Dávkování a způsob podání přípravků G-CSF

Výběr přípravku faktoru G-CSF závisí na rozhodnutí lékaře. V případě biosimilars byla u všech registrovaných přípravků (Ratiograstim®, Tevagrastim®, Zarzio®) prokázána stejná biologická účinnost a zaměnitelnost s originálním přípravkem. Správně vedená léčba filgrastimem a pegfilgrastimem přináší srovnatelné výsledky.

Filgrastim (originální přípravek Neupogen®) a biosomilars 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®): 6 mg/cyklus chemoterapie. U osob s hmotností 45 kg a vyšší je doporučená jednorázová podkožní aplikace pegfilgrastimu 6 mg na jeden cyklus chemoterapie. Pegfilgrastim 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.

29.2.7 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).

29.2.8 Bezpečnost klinického použití G-CSF

Použití filgrastimu a pegfilgrastimu 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 pegfilgrastimu 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 pegfilgrastimu pacientům s myelodysplastickým syndromem nebo chronickou myelogenní leukémií nebyla dosud stanovena. Použití filgrastimu a pegfilgrastimu není u těchto indikováno.

Literatura:

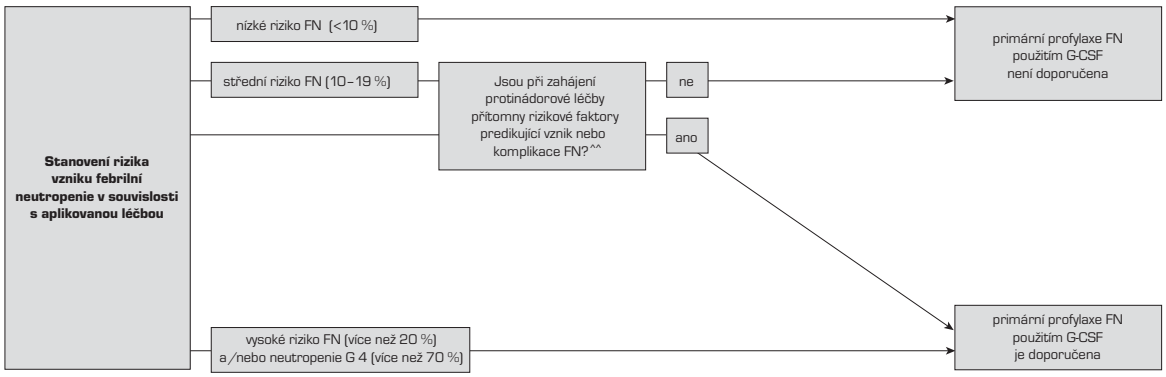
1. *Aapro MS, Cameron DA et al. EORTC guidelines for the use of G-CSF to reduce the incidence of chemotherapy-induced febrile neutropenia in adult patiens with lymphomas and solid tumours. EJC 2006; 42:2433-2453.*
2. *Smith T, Khatcheressian J. et al. Update of Recommendations for the Use of White Blood Cell Growth Factors: An Evidence-Based Clinical Practice Guideline. J Clin Oncol 2006;24: 4451-4458.*
3. *Ozer H, Armitage JO, Bennett CL et al. Update of recommendations for the use of hematopoietic colony-stimulating factors: evidence-based, clinical practice guidelines. American Society of Clinical Oncology Growth Factors Expert Panel. J Clin Oncol 2000;18(20):3558-85.*
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.1.2011. 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.

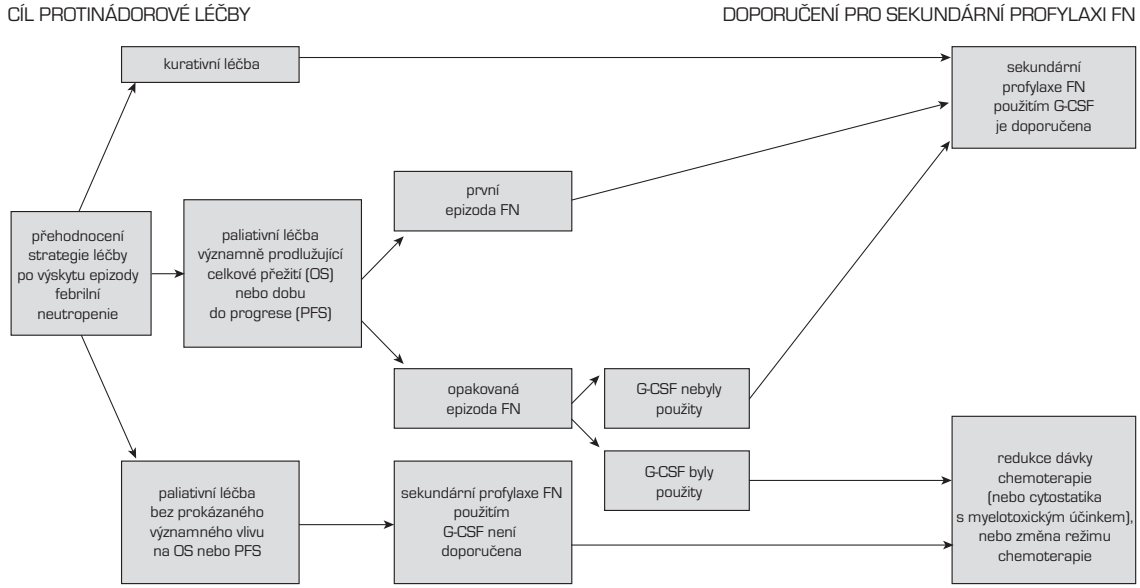
DOPORUČENÍ PRO PRIMÁRNÍ PROFYLAXI FEBRILNÍ NEUTROPENIE RŮSTOVÝMI FAKTORY MYELOPOÉZY (G-CSF)



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:cyclofosfamid 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.*

30. 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:

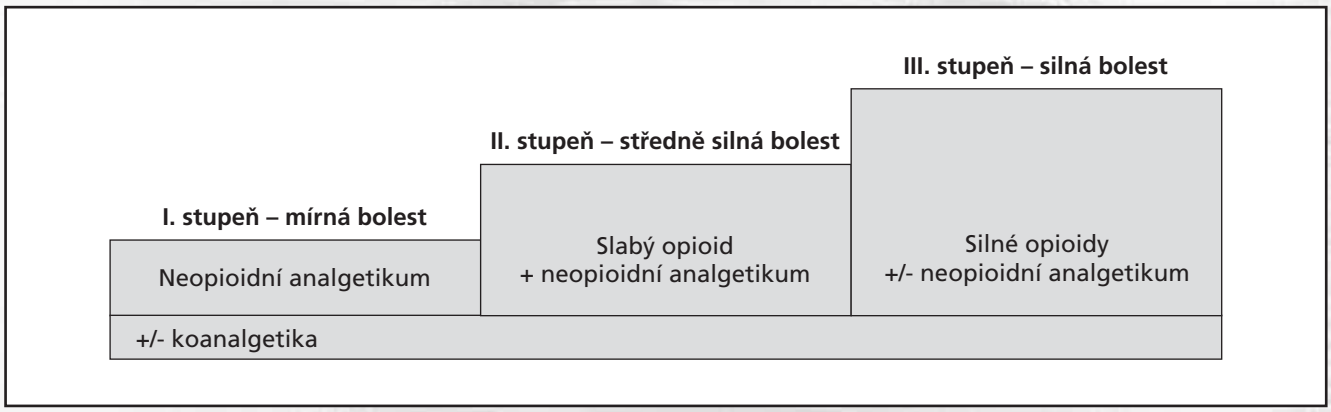
- příčina bolesti (je bolest vyvolána nádorem, protinádorovou léčbou, nemá souvislost s nádorem?),
- typ bolesti: somatická, viscerální, neuropatická, smíšená,
- časový průběh bolesti: trvalá stabilní, trvalá s kolísavou intenzitou, intermitentní,
- intenzita bolesti.

Základním pilířem léčby nádorové bolesti je farmakoterapie

Obecná pravidla farmakologické léčby1

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) 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	
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	
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)
Kodein	p.o.	30–60 min	4× 30	240 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 případné 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 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 ug/h	Není stanovena	
Fentanyl citrát k transmukózní aplikaci	Tablety k bukální aplikaci, spray k nasální aplikaci	5–15min	3–4h	Individuální: 50–800 ug (viz poznámka)	viz poznámka	Nejvyšší jednotlivá dávka pro léčbu epizody průlomové bolesti: nasální sprej 400 ug, tableta k sublingválním aplikaci 800 ug
Oxycodon s řízeným uvolňováním	p.o., p.r.	1–3 h	8–12 h	10 mg à 12 h	Není stanovena	
Buprenorfin s rychlým uvolňováním	sublingv.	0,5–1 h	6 h	0,2 mg à 6 h	0,4 mg à 6 h	V ČR v současné době registrován pouze k substituční léčbě drogově závislých
Buprenorfin TDS	náplast	10–12 h	72–84 h	35 ug/h	140 ug/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	U preparátu Jurnista je délka účinku 24 hod. Lze podávat v jedné denní dávce
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/24h kontinuálně s.c. odpovídá 24 mg hydromorfonu/24h. Tuto dávku lze podat jako Palladone 12 mg 2× denně, nebo Jurnista 24 mg 1× denně).

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 (15)	40 (30)	60 (45)	80 (60)	100 (75)	120 (90)	160 (120)	200 (150)	400 (300)
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
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 obvykle nejsou perorální lékové formy účinné. U pacientů dlouhodobě léčených silnými opioidy je v této situaci třeba zvážit podání preparátů transmukózního fentanylu – TMF: sprej k intranazální aplikaci (Instanyl) a tablety k sublingvální aplikaci (Lunaldin). 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 (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 a bolestivé neuropatie po chemoterapii) zahajujeme léčbu antikonvulzivy a/nebo antidepresivy a v případě nedostatečného účinku přidáváme analgetika (nejčastěji opioidní).

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
	Fenytoin	300–500
	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.
Viscerální bolesti	Butylscopolamin	60–120

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 faramakoterapii chronické nádorové bolesti. Kolektiv autorů. Bolest 12, 2009, Suplementum2, s.21-27

2. National Comprehensive Cancer Network (NCCN): Practice guidelines in oncology. Adult cancer pain, version 2.2011 www.nccn.org.

31. 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.
- 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.

Doporučení k léčbě nežádoucích kožních změn při léčbě inhibitory EGFR mohou být pouze obecná. Proto jsou v následujícím textu uvedena léčebná doporučení, která je možné použít před konzultací dermatovenerologa. V závažnějších případech, u rozsáhlých projevů, u pacientů nereagujících na běžnou léčbu je vždy nutné odeslat pacienta k dermatovenerologovi, který se specializuje v této problematice.

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 preventivní 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:

- lékem volby je lokální metronidazol 2× denně (např. Rozex®, Rosalox®), přípravek je vázán na odbornost dermatovenerologa,
- lokální antibiotika (clindamycin – Dalacin T eml, erytromycin – Eryfluid sol., Aknemycin 2000 ung, kombinace erytromycinu a zinku – Zineryt lot.) ,
- benzoylperoxid (Eclaran gel 5%, Akneroxid 5% gel) – je možné zkusit opatrně v tenké vrstvě na suchou kůži na hrudník, ne na obličej. Pozor – přípravek dráždí!
- 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 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 klinickém 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.) 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 5–10% ureou (např. Kerasal ung.),
- masti s 2% kyselinou salicylovou,
- borargentová mast (2% boritá kyselina + 1% argentum nitricum),
- 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 (např. Fucidin H crm., Belogent ung.),
- celkově antibiotika v běžných dávkách a běžné době podání podle citlivosti.

E. Pruritus (svědění) kůže
- celkové podání antihistaminika v běžných dávkách (cetirizin, loratadin, hydroxyzin),
- 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.

32. 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 i preventovat.

32.1 Operační zákrok u pacientů s malignitou

Ve shodě s evropskými a americkými doporučeními jsou všichni pacienti podrobivší se chirurgickému zákroku při malignitě indikovaní 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-ti minut) – profylaxe nejméně 10 dní.

Větší chirurgické zákroky – profylaxe až 1 měsíc (level 2A).

32.2 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).

32.3 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%).

32.4 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 stumulujících faktorů.

Obezita (BMI > 35 kg/m^2).

32.5 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.

32.6 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,

32.7 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 1x 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).

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.*

33. PREDIKTIVNÍ VYŠETŘENÍ SOLIDNÍCH NÁDORŮ

Antihormonální léčba karcinomu prsu

Nepodkročitelné minimum:

- IHC vyšetření ER a PR v nádorové tkáni, doporučená nukleární positivita alespoň 10% nádorových buněk. Predikce antihormonální léčby při 1-10% pozitivitě je nejistá.

Doporučená vyšetření:

- stanovení ER/PR receptorů ligand-vazebným testem,
- IHC vyšetření bcl-2, pozitivita odráží funkční závislost nádoru na ER dráze,
- vyšetření amplifikace genu pro cyklin D1 – pozitivní nádory mají preferenční účinnost inhibitorů aromatázy.

Cílená léčba anti-HER-2 (trastuzumab) u karcinomu prsu

Nepodkročitelné minimum:

- IHC vyšetření HER-2/neu, positivita 2+ nebo 3+, konfirmovat FISH,
- anebo FISH positivní nádor s poměrem kopií genu HER-2/neu k chromozómu 17 ≥1.8, pozitivitu konfirmovat IHC,
- k indikaci léčby trastuzumabem je vyžadováno referenční (druhé) čtení ve stanovených Laboratořích prediktivní medicíny*.

Doporučená vyšetření:

- amplifikace genu TOP2A - pozitivní nádory mají preferenční odpověď na kombinace trastuzumabu s antracyklinovým režimem, je-li tato kombinace klinicky možná,
- u pacientek s polyzomickým nálezem na chromozómu 17 vyšetření počtu kopií jinou sondou, je nutné pro přesné posouzení statusu HER-2/neu genu,
- u nádorů, kde nelze FISH provést z technických důvodů, lze alternativně stanovit počet kopií technikou kvantitativní real-time PCR.

Cílená léčba anti-EGFR1 (erlotinib, gefitinib) u nemalobuněčného plicního karcinomu

Nepodkročitelné minimum:

- aktivační mutace EGFR1 v exonu 19 a 21 - pacienti mají preferenční odpověď na gefitinib a lepší prognózu.

Doporučená vyšetření:

- amplifikace EGFR1 nebo vysoká polyzomie chromozómu 7 – pacienti mají preferenční odpověď na EGFR1 inhibici,
- aktivační mutace EGFR1 v exonu 19 a 21 - pacienti mají preferenční odpověď na erlotinib a lepší prognózu,
- aktivační mutace KRAS v exonu 1, kodon 12 a 13 – pacienti mají zřejmě horší prognózu onemocnění a kratší trvání klinické odpovědi na inhibitory EGFR1.

Cílená léčba anti-EGFR1 (cetuximab a panitumumab) u kolorektálního karcinomu

Nepodkročitelné minimum:

- exprese EGFR1 IHC, je požadována alespoň slabá pozitivita nádorových buněk (vyšetření má nejasnou klinickou relevanci, je však součástí schválené indikace k léku),
- aktivační mutace KRAS v exonu 1, kodon 12 a 13 – pacienti nemají odpověď na inhibitory EGFR1. Vyšetření je dostupné ve stanovených Laboratořích prediktivní medicíny*, doporučuje se provádět z nativní tkáně.

Doporučená vyšetření:

- aktivační mutace genu BRAF – negativní prediktor odpovědi, nádory mají sníženou odpověď na EGFR1 inhibici, analogicky jako v případě genu KRAS,
- amplifikace EGFR1 nebo vysoká polyzomie chromozómu 7 – pacienti mají preferenční odpověď na EGFR1 inhibici,
- přítomnost EGFRvIII technikou IHC nebo PCR – negativní prediktor odpovědi, chybí vazebná doména pro cetuximab/panitumumab,
- u pacientů s imunohistochemicky negativní expresí EGFR1 lze provést analýzu na úrovni mRNA, například technikou real-time PCR.

Vysvětlivky:
EGFR1 – receptor pro epidermální růstový faktor 1; ER – estrogenový receptor; FISH – fluorescenční in situ hybridizace; IHC – imunohistochemie; PCR – polymerázová řetězová reakce; PR – progesteronový receptor; TOP2A – gen pro topoizomerázu IIα

* S účinností od 1. 4. 2008 byla plátci péče stanovena tato specializovaná pracoviště pro prediktivní onkologickou diagnostiku (Laboratoře prediktivní medicíny):

1. Bioptická laboratoř, s.r.o., Mikulášské nám. 4, 326 00 Plzeň
2. Fingerlandův ústav patologie, FN Hradec Králové
3. Referenční laboratoř pro stanovení c-erb B2 LF UP, Hněvotínská 3, 775 15 Olomouc (společné pracoviště Ústavu patologie a Laboratoře experimentální medicíny LF UP a FN Olomouc)
4. Masarykův onkologický ústav, Patologicko-anatomické oddělení, Žlutý kopec 7, 656 53 Brno
5. Ústav patologie a molekulární medicíny 2. LF UK a FNM, V Úvalu 84,150 00 Praha 5-Motol
6. Ústav patologie 1. LF UK a VFN, Studničkova 2, 128 00 Praha 2

34. RADIOLOGICKÉ ONKO-INTERVENČNÍ METODY

Intervenční radiologické metody

Intervenční radiologické metody se dělí na vaskulární a nevaskulární. Vaskulární intervence jsou takové léčebné miniinvasivní postupy, které se provádějí buď na cévním systému samotném nebo jeho prostřednictvím. Nevaskulární výkony se provádějí mimo cévní systém.

Vaskulární onkologické intervenční postupy

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).

Perkutánní ablační techniky

Existuje celá řada perkutánních intervenčních postupů, které jsou použitelné k ničení ložiskových procesů. Patří sem radiofrekvenční termoablace (RFA), laser, mikrovlny, nanoknife a kryoterapie. Všechny tyto techniky jsou především indikované u nemocných s ložisky velikosti do 4–5 cm. Tyto metody mají kurativní potencionál, který ale rozhodně není obecně akceptovaný.

Asi nejvíce panuje shoda o využití těchto postupů jako alternativy chirurgického řešení u nemocných s tumory ledvin a plic. Shoda je také u primárních a sekundárních tumorů jater, metastáz do skeletu, kde jsou zatím ale tyto metody obecně akceptované jako paliativní.

Nevaskulární intervenční metody

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 klištěk 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 i plastový. 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 potencionál. 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 cytostatiku, 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 ledvin a plic je RFA metodu s kurativním potencionálem a tudíž silným nástrojem onkointervenční radiologie. V USA a některých zemích EU je tato metoda, především u tumorů ledvin, standardem a alternativou chirurgického řešení. Chemoembolizace nalezne uplatnění jako paliativní výkon u velkých tumorů ledvin. Kombinace postupů je nutné provádět pouze v rámci kontrolovaných studií.

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. Radio-Graphics, 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.*

35. 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 pouze z indikace praktického lékaře nebo registrujícího gynekologa,
– **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.

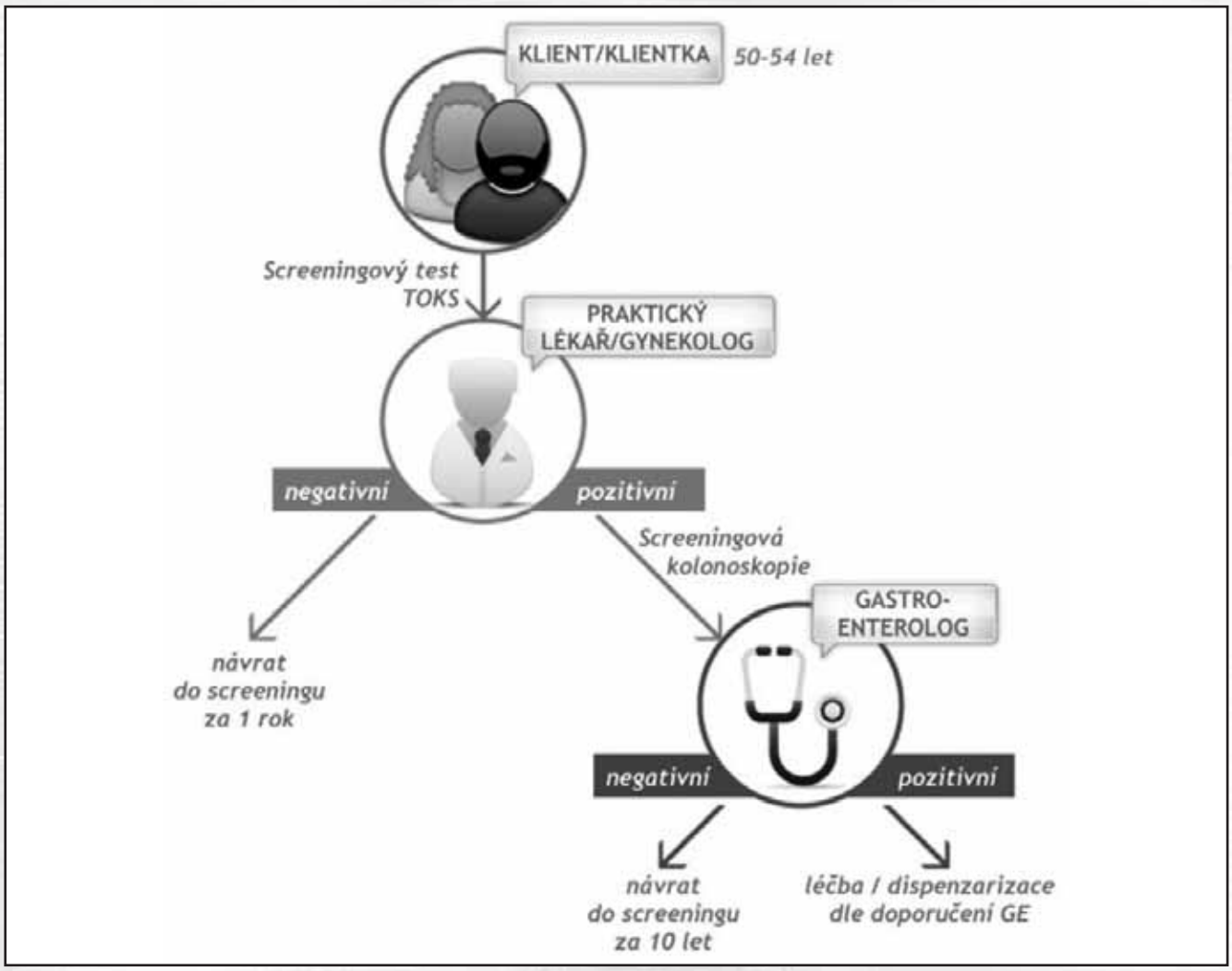
Screening kolorektálního karcinomu

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.

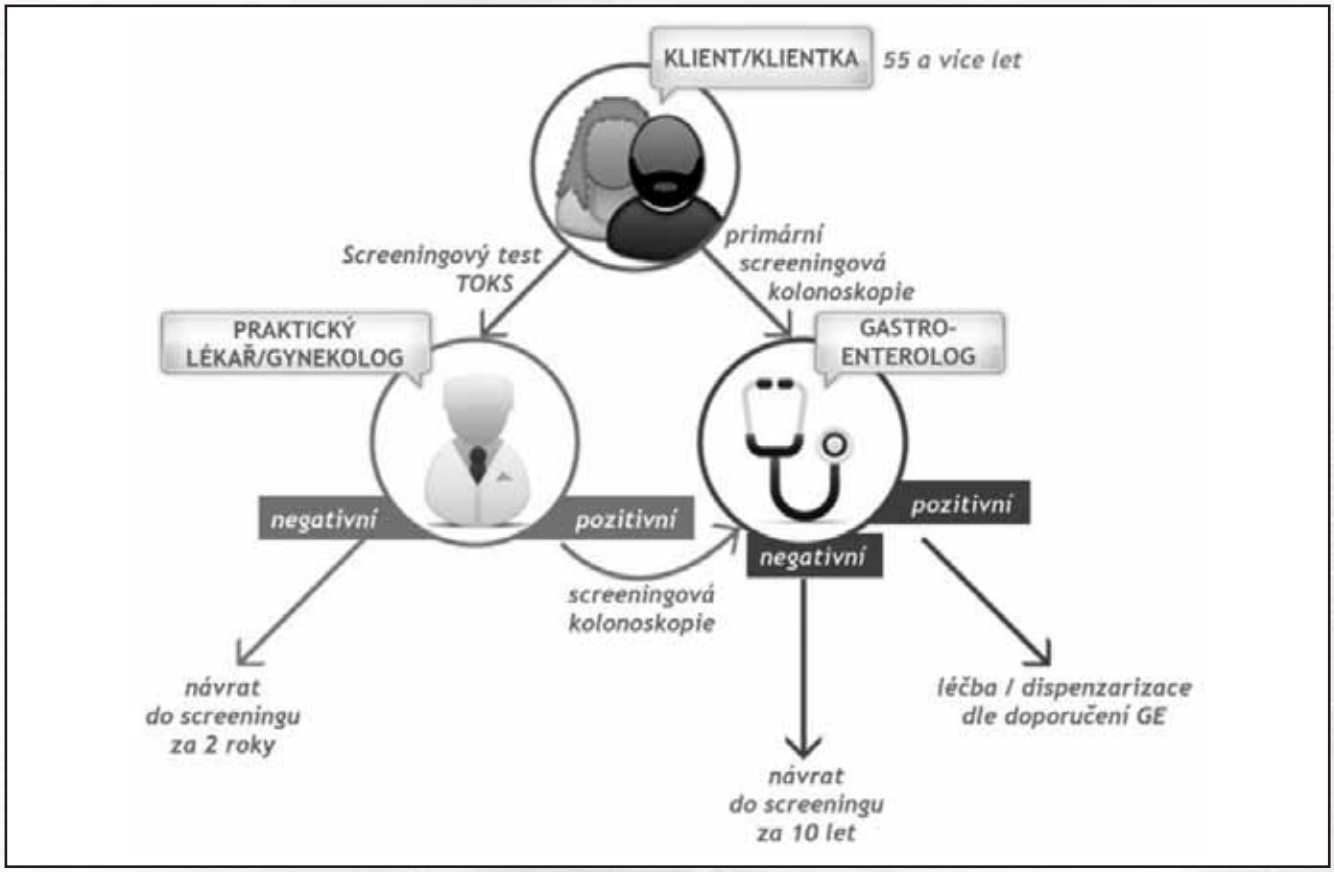
A. Asymptomatičtí jedinci ve věku 50–54 let:



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 kriteria 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

36. DIGITÁLNÍ KNIHOVNA CHEMOTERAPEUTICKÝCH REŽIMŮ – VERZE II

V rámci projektu DIOS, zaměřeného na sledování intenzity dávky cytostatik aplikovaných v rámci protinádorové chemoterapie, vznikla a dále se vyvíjí digitální knihovna současných chemoterapeutických režimů. Jde o on-line zdroj aktuálních a podrobných informací v oblasti protinádorové chemoterapie. Hlavními důvody digitalizace jsou:

1. **Větší a rychlejší dostupnost informací o aktuálních chemoterapeutických režimech pro jednotlivé onkologické diagnózy.**
2. **Brána pro nasazení výpočetní techniky v oblasti hodnocení dodržování chemoterapeutických režimů.**
3. **Možnost využití knihovny jako zdroj pro klinické asistenční aplikace jako například plánování či objednávání chemoterapie nebo pro systémy pro podporu rozhodování (Decision support systems).**

V současnosti jsou definice režimů dostupné buď v tištěné podobě formou knižních publikací a odborných článků v recenzovaných časopisech, nebo elektronicky jako doporučené postupy (guidelines). Elektronická podoba publikací usnadňuje distribuci informací o nových režimech. Budovaná digitální knihovna navazuje na tyto informační zdroje a dále rozšiřuje jejich možnosti. Knihovna nabízí on-line přístup přímo ke konkrétnímu režimu a uživateli nabízí vznést k němu připomínku či dotaz, který je automaticky přeposlán na garanty dané diagnózy. Informace uložené v knihovně jsou tak neustále upřesňovány či korigovány.

Základní struktura chemoterapeutických režimů je v knihovně ukládána tak, aby bylo možné definice využívat přímo v počítačových aplikacích. Každý přidávaný režim je nejprve dokomponován na jednotlivé elementy, které jsou přepsány do struktur XML jazyka. Základní elementy režimu jsou popsány v tabulce 1.

Element	Popis
Hlavička	Obsahuje souhrnné informace o režimu. Hlavička obsahuje elementy určující unikátní označení režimu, diagnózu (kód MKN-10), záměr (adjuvance/paliace), linii léčby, datum ukončení platnosti režimu
Cytostatikum	Označení cytostatika. Definice obsahuje český i anglický generický název, zkratku a ATC kód
Dávkování	Dávkování daného cytostatika, obsahuje dávku, jednotky, den aplikace a způsob podání
Délka cyklu	Délka cyklu ve dnech
Počet cyklů	Doporučený počet cyklů (opakování schématu)

Tato forma ukládání definic umožňuje nasazení výpočetní techniky v široké paletě aplikací, což je demonstrováno přímo na portálu knihovny, jehož součástí jsou tři webové aplikace: Vyhledávání v knihovně, Plánovač terapie a Kalkulátor intensity dávky.

Vyhledávání umožňuje vyhledávat v knihovně podle zadaných kritérií jako je diagnóza, aplikované cytostatikum, záměr terapie (paliace/adjuvance) a dalších komponent definice režimu.

Plánovač terapie umožňuje promítnout zvolený režim do kalendáře a připravit plán ambulantních návštěv s přepočítanými dávkami na povrch těla či hmotnost konkrétního pacienta. Tento rozpis je možné si přímo na portálu vytisknout.

Kalkulátor intensity dávky nabízí možnost vypočítat intensitu dávky jak standardního (stoprocentně dodrženého) režimu, tak reálně aplikovaného režimu, kdy se do výpočtu promítnou případná zpoždění aplikací či redukce dávek cytostatik.

Digitální knihovna může být využita aplikacemi třetích stran jako jsou například nemocniční informační systémy, které by knihovnu mohli využívat jako zdroj aktuálních chemoterapeutických schémat ve specifických modulech pro plánování, administraci a hodnocení chemoterapie.

Druhá verze portálu DIOS a jeho elektronické knihovny chemorežimů přináší nové informace a nové nástro-

je týkající se problematiky toxicity chemoterapie. Jde především o problematiku febrilní neutropenie (FN) a její profylaktické léčby.

Druhá verze má za cíl zpřístupnit informace o problematice febrilní neutropenie všem návštěvníkům portálu. V rámci tohoto cíle byl portál a elektronická knihovna rozšířena a doplněna o:

- Stupeň rizika FN pro jednotlivé režimy
- Odkazy na odbornou literaturu – primární zdroje popisující riziko FN
- Novou verzi plánovače terapie
- Nový nástroj FN monitor

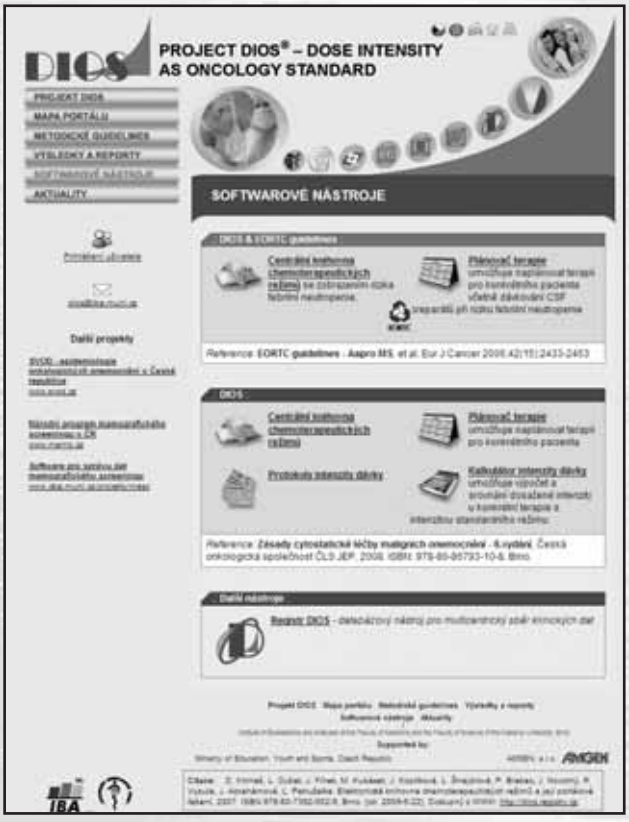
Nové nástroje kombinují původní informace o struktuře chemorežimu s novými informacemi o riziku febrilní neutropenie získané z oficiální publikace organizace EORTC.

Rizikovost režimu z pohledu FN je zobrazována přímo v nové verzi vyhledávače, kde jsou barevně odlišeny režimy s nízkým, středním a vysokým rizikem FN. Dle stupně rizikovosti je uvedeno i doporučení EORTC o podání profylaktické léčby G-CSF. Pro režimy se středním rizikem je k dispozici nová aplikace k vyhodnocení celkového rizika FN (FN monitor). U režimů se středním a vysokým rizikem je zároveň zobrazeno doporučené dávkování G-CSF. Nová verze plánovače terapie zobrazuje u režimů se středním a vysokým rizikem doporučený den a dávku G-CSF přímo v plánovacím kalendáři. Nová aplikace FN monitor má za cíl shrnout EORTC doporučení v podobě názorného interaktivního schématu.

Digitální knihovna režimů je volně dostupná prostřednictvím internetu na stránkách http://dios.registry.cz/new (verze II). Digitalizovány jsou režimy publikované v oficiální publikaci České onkologické společnosti a celá knihovna je pravidelně aktualizovaná. Další režimy jsou vkládány centrálně na základě podnětu garanta pro danou onkologickou diagnózu. Knihovna probíhá neustálou aktualizací a zpřesňováním, nyní obsahuje přes 200 chemoterapeutických režimů. V posledním roce byla rozšířena především o režimy tzv. biologické léčby, kterých neustále přibývá. Jednak se do praxe dostávají nové molekuly a jednak se nové preparáty aplikují v kombinaci s klasickými cytostatiky.

Výzva ke spolupráci

Projekt DIOS byl iniciován se schválením Výboru České onkologické společnosti. Ve své současné podobě nabízí nástroje využitelné širokou škálou uživatelů od studentů medicíny až po síť specializovaných onkologických center. Jeho vývoj není zdaleka dokončen, a proto jakékoli podněty nebo náměty jsou vítány. Připomínky lze sdělovat přímo správci portálu na e-mailovou adresu dios@iba.muni.cz.



Poděkování

Vývoj portálu DIOS je podporován grantem Fondu rozvoje vysokých škol č. 2608 a dále výzkumným grantem společnosti AMGEN.

Literatura:

1. *NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology™ NCCN, [accessed 1.10.2006]. Available from http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/f_guidelines.asp.*
2. *Zásady cytostatické léčby maligních onkologických onemocnění: Česká onkologická společnost ČLS JEP, 2006.*

3. *Aapro, M., et al., EORTC guidelines for the use of granulocyte-colony stimulating factor to reduce the incidence of chemotherapy--induced febrile neutropenia in adult patients with lymphomas and solid tumours. EUROPEAN JOURNAL OF CANCER, 2006. 42(15): p. 2433-2453.*
4. *Jan Novotný, Pavel Vítek, Luboš Petruželka: Klinická a radiační onkologie pro praxi, TRITON 2005.*
5. *David S. Fischer, Henry J. Durivage, M. Tish Knobf, Nancy Beaulieu (Editor): The Cancer Chemotherapy Handbook (Mosby's Cancer Chemotherapy Hadbook).*
6. *Edward, M.D. Chu: Pocket Guide to Chemotherapy Protocols (Spiral-bound).*
7. *W3C Recommendation : SOAP Version 1.2, http://www.w3.org/TR/soap12-part0/.*

37. ČÍSELNÉ PODKLADY PRO PLÁNOVÁNÍ NÁKLADŮ LÉČEBNÉ PÉČE V ONKOLOGII – ANALÝZY DOSTUPNÝCH POPULAČNÍCH DAT A PREDIKCE PRO ROK 2012

Souhrn

Článek shrnuje analýzy dostupných populačních dat ČR provedené s cílem předikovat incidenci a prevalenci pacientů s vybranými onkologickými diagnózami pro rok 2012. 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 jsou korigovány pravděpodobnostními modely přežití a panelem expertů České onkologické společnosti ČLS JEP, což umožňuje spolehlivý odhad počtu pacientů, kteří v roce 2012 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 relapsům a progresím dříve diagnostikovaných onemocnění. Prezentované odhady jsou primárně zaměřeny na nejpočetnější diagnostické skupiny zhoubných novotvarů.

Článek zpracoval autorský kolektiv pod vedením:

doc. RNDr. L. Dušek, Ph.D.; prof. MUDr. R. Vyzula, CSc.; prof. MUDr. J. Abrahámová, DrSc.;
doc. MUDr. J. Fínek, CSc.; prof. MUDr. L. Petruželka, CSc.; prof. MUDr. Jiří Vorlíček, CSc., dr. h. c.

Autorský kolektiv – analýza dat:

RNDr. O. Májek; RNDr. T. Pavlík, Ph.D.; RNDr. J. Mužík, Ph.D.; Mgr. J. Koptíková, Ph.D.;
bc. Denisa Malušková; 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.;
prim. MUDr. D. Feltl, Ph.D.; doc. 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.;
prim. MUDr. Jana Prausová, Ph.D.; prof. MUDr. J. Skřičková, CSc.; MUDr. M. Šafanda;
doc. MUDr. V. Študent, CSc.; prof. MUDr. Jiří Vorlíček, CSc., dr. h. c.; prof. MUDr. R. Vyzula, CSc.;
prof. MUDr. P. Zatloukal, 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: ÚZIS ČR). Standardně sbíraná epidemiologická databáze o zhoubných nádorech s téměř 1,7 mil. záznamů od roku 1977. Populační data jsou k dispozici k roku 2008, situace v následujících letech je předmětem predikcí.
– Demografická data populace ČR a registr zemřelých (správce a poskytovatel dat: ČSÚ ČR) 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.

Definice referenčního souboru dat pro klinicky relevantní predikce onkologické zátěže

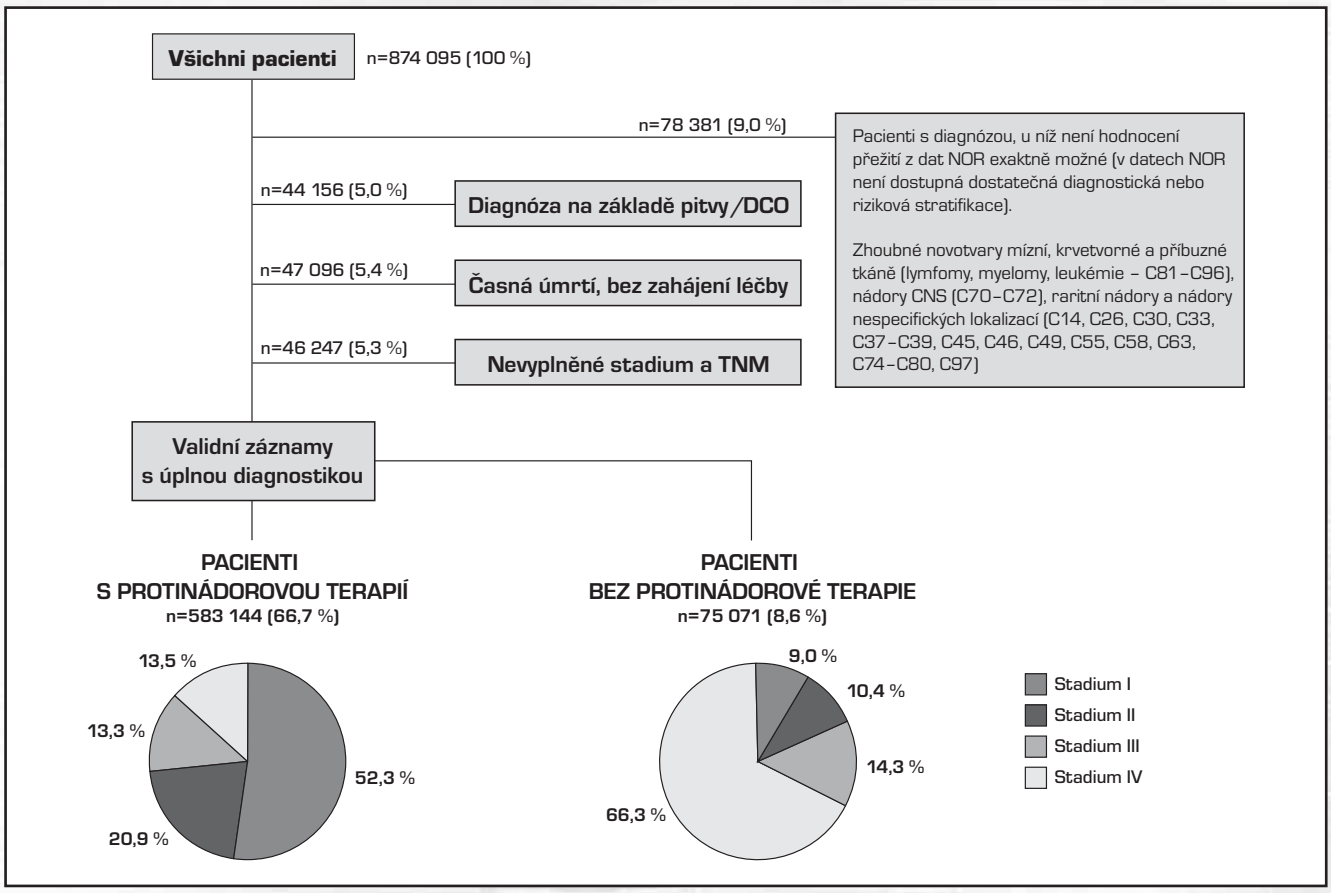
Korektní definice referenčních dat je základem věrohodnosti analýz, což je zvláště významné u prediktivních modelů. Chceme-li populační data využít pro hodnocení výsledků a nákladů péče, musíme z dostupných zdrojů čerpat údaje s jistým omezením:

– Data musí být aktuální a musí reflektovat současnou situaci zdravotnictví. Historické trendy mohou být velmi zavádějící.
– Zásadní jsou údaje od pacientů, kteří skutečně prošli zdravotnickým zařízením a byli léčeni. Počty pacientů diagnostikovaných např. při pitvě sice mají epidemiologický význam, ale hodnocení nákladů a výsledků péče nijak neovlivňují.

Této analýze jsme podrobili Národní onkologický registr ČR (NOR). Z důvodu aktuálnosti jsme rozsah analyzovaných dat omezili na období 1995–2008, kdy v databázi NOR můžeme pracovat s validními záznamy podle novějších verzí klasifikace TNM. Data z tohoto období představují dostatečně velký vzorek pro populační analýzy (Obr. 1). Velmi podstatné je vyčlenění záznamů o pacientech s nedokončenou diagnostikou v důsledku odmítnutí léčby, komplikací nebo časného úmrtí, neboť tyto záznamy by zkreslovaly analýzy o nákladech na protinádorovou terapii. Ve shodě s literaturou byla použita hranice časného úmrtí do 1 měsíce od diagnózy.

Výsledkem auditu dostupných populačních dat je tedy referenční soubor kvalitních a věrohodných záznamů, které zachycují léčbu a výsledky léčby u pacientů s řádně dokončenou diagnostikou. Jak dokumentuje obr. 1, i následná separace protinádorově léčených a neléčených pacientů ještě stále poskytuje dostatečně velký vzorek pro populační analýzy.

Obrázek 1: Navržená cesta k referenčnímu souboru populačních dat pro predikce onkologické zátěže (Národní onkologický registr ČR, 1995–2008)



Stručný metodický popis provedených výpočtů

Cílem prediktivních modelů je dospět ke **spolehlivému odhadu počtu pacientů žijících v daném období a vyžadujících protinádorovou terapii**. Podle podílu klinických stadií u žijících pacientů lze následně při znalosti možných scénářů léčby odhadnout i očekávané náklady. Jelikož u populačních registrů dostáváme data vždy s jistým zpožděním, jsou níže uvedené odhady prováděny prospektivně:

1. **Odhady incidence a mortality.** Odhady byly provedeny jednak pro celková data (dle onkologických diagnóz) a jednak odděleně pro klinická stadia. Metodika vychází z epidemiologických trendů za známé období a koriguje je s ohledem na pravděpodobné demografické změny populace. Byl použit Poissonův regresní model s odhady doplněnými intervaly spolehlivosti.
2. **Odhad prevalence pacientů s protinádorovou terapií.** Výpočet kombinuje odhady počtu nově diagnostikovaných pacientů v budoucích letech a pravděpodobnost x-letého přežití u pacientů diagnostikovaných v předchozích letech. Jde o vícesložkový model kombinující regresní odhady incidence a analýzy x-letého přežití s tím, že pouze určitá část pacientů diagnostikovaných v minulých letech přežije do hodnoceného roku (celková prevalence) a dále pouze určitá část z nich prodělá relaps nebo progresi onemocnění, a je tedy v daném roce opět protinádorově léčena.
3. **Odhad x-letého přežitá onkologicky nemocných pacientů.** Výpočet odhaduje x-leté přežití analýzou kohort definovaných 5ti letým časovým intervalem. Tato šířka intervalu definující jednu kohortu je standardně využívána i v mezinárodních studiích (Berrino a kol., 2007).
4. **Odhad četnosti (pravděpodobnosti) relapsu nebo progrese nádorového onemocnění v daném roce.** Velmi podstatný parametr, nezbytný pro predikci počtu pacientů léčených pro relaps nebo progresi základního onemocnění. Při konstrukci těchto odhadů byla využita data o mortalitě na zhoubné nádory z NOR a z registru zemřelých. Ze záznamů o úmrtí pacienta z důvodu základního onkologického onemocnění

lze odvodit četnost relapsů, a tedy i pravděpodobnost jejich nastání do 1., 2., ... x. roku od primární diagnózy. Populační odhady byly nezávisle ověřeny pomocí odhadů provedených vybranou skupinou klinických expertů.

Lokalizace odhadů pro regiony ČR

Veškeré predikce byly následně lokalizovány pro spádové oblasti komplexních onkologických center. Při těchto dílčích výpočtech je zohledňována především epidemiologická situace v daném regionu, ze které se odvozují váhy pro rozdělení populačních predikcí incidence a mortality.

Predikce měsíční prevalence léčených

Výše popsané metodické kroky umožňují stanovit měsíční prevalenci pacientů na určité léčbě. Tyto predikce jsou cenným základem pro plánování léčebné péče ve spádových oblatech KOC. Počet pacientů podstupujících danou léčbu je roven součinu incidence pacientů nově zahajujících léčbu (v průběhu roku) a střední délky trvání léčby. Pro účel těchto výpočtů jsou populační data doplněna záznamy klinických registrů ČOS ČLS JEP (**www.registry.cz**). Měsíční prevalence pacientů léčených cílenou terapií je u většiny preparátů dlouhodobě stabilní, především její modelový populační odhad. Doba trvání léčby je při standardních klinických postupech v průměru dlouhodobě stejná a počet pacientů, kteří by měli být pro určitou léčbu indikováni se také skokově nemění. Z těchto důvodů jsou odhady prevalence léčených neměnné ve srovnání např. s rokem 2011.

Analýza rizik a pravděpodobnost zkreslení

Veškeré níže uvedené odhady jsou odvozené z populačních epidemiologických dat. Z této skutečnosti plyne i jistá neurčitost a bodové odhady jsou tedy doplněny 90% intervalem spolehlivosti. Každý jednotlivý bodový odhad musí být interpretován neoddělitelně od těchto pravděpodobnostních limitů, které vyjadřují jeho statistickou spolehlivost a zabrání zkreslením. Přesnost predikcí na úrovni regionů může být u některých méně častých diagnóz a klinických stadií snížena v důsledku malé velikostí vzorku. I přes tento fakt byly predikce dělány na všech pod-souborech striktně stejnou metodikou a regionální odhady jsou tedy kalkulovány tak, že se v celkovém součtu shodují s populačními odhady.

Literatura:

- *Agresti A. (2002): Categorical data analysis, Wiley-interscience.*
- *Brenner H., Arndt V. (2005): Long-term survival rates of patients with prostate cancer in the prostate-specific antigen screening era: population-based estimates for the year 2000 by period analysis. J. Clin. Oncol., 23(3), 441–447.*
- *Berrino F., DeAngelis R., Sant M. et al.(2007): Survival for eight major cancers and all cancers combined for European adults diagnosed in 1995-99: results of the EUROCARE-4 study. Lancet Oncology, published online in August 21, 2007: http://oncology.thelancet.com.*
- *Cantor A.B. (2001): Projecting the standart error of the Kaplan-Meier estimator, Statistics in medicine, 20: 2091-2097.*
- *Capocaccia R., De Angelis R. (1997): Estimating the completeness of prevalence based on cancer registry data, Statistics in medicine, 16: 425-440.*
- *Capocaccia R. et al. (2002): Measuring prevalence in Europe: the EUROPREVAL project, Annals of Oncology, 13: 831-839.*
- *dos Santos Silva I. (1999): Cancer Epidemiology: Principles and Methods. International Agency for Research on Cancer: Lyon.*
- *Dušek L., Žaloudík J. (Eds.): Hodnocení zdravotnických technologií v onkologii. Klinická onkologie 17 – Supplement 2004, 104 s. ISSN 0862 – 495 X.*
- *Dušek L., Žaloudík J., Indrák K. (2006) Informační zázemí pro využití onkologických populačních dat v ČR. Zvláštní vydání Klinické onkologie 1/2007, 200 s., ISSN 0862-495X.*
- *Dyba T., Hakulinen T. (2000): Comparison of differenet approaches to incidence prediction based on simple interpolation techniques, Statistics in medicine, 19: 1741-1752.*
- *Esteve J., Benhamou E., Raymond L. (1994): Statistical Methods in Cancer Research Volume IV: Descriptive Epidemiology, Lyon, International Agency for Research on Cancer.*
- *Fletcher H., Fletcher S. (2005): Clinical Epidemiology: The Essentials, Baltimore, Lippincot Williams and Wilkins.*
- *Freeman J., Hutchison GB (1980): Prevalence, incidence and duration. Am J Epidemiol, 112, 707-23.*
- *Gail M.H., Kesser L., Midthune D., Scoppa S. (1999): Two approaches for estimation disease prevalence from Population-based registries of incidence and total mortality, Biometrics, 55: 1137-1144.*
- *Hakulinen T., Dyba T. (1994): Precision of incidence predictions based on Poisson distributed observations, Statistics in medicine, 13: 1513-1523.*
- *Chambers J.M. , Hastie T.J. (eds.) (1991): Statistical models in S, Chapman& Hall/CRC.*
- *Lutz et al. (2003): Cancer prevalence in Central Europe: the EUROPREVAL study, Annals of Oncology, 14: 313-322.*

- *Mariotto A.B., Yabroff K.R., Feuer E., De Angelis R., Brown M. (2006): Projectiong the number of patients with colorectal carcinoma by phase of care in US: 2000-2020, Cancer causes control, 17: 1215-1226.*
- *Mariotto A. Waren J.L., Knopf K.B., Feuer E.J. (2003): The prevalence of patients with colorectal carcinoma under care in the U.S., Cancer, 98: 1253-1261.*
- *Møller B., Weedon-Fekjæer H., Haldorsen T. (2005).: Empirical evaluation of prediction intervals for cancer incidence. BMC Medical Reasearch Methodology. 5:21 http://www.biomedcentral.com/1471-2288/5/21.*
- *Pohar M., Stare J. (2006): Relative survival analysis in R, Computer methods and programs in biomedicine, 81: 272-278.*
- *Verdecchia A., De Angelis Giovanni, Capocaccia R. (2002): Estimation and projection of cancer prevalence from cancer registry data. Statistics in medicine, 21: 3511-3526.*

Výsledky – datové podklady: predikce léčebné zátěže pro rok 2012

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. Tento přístup má především epidemiologický význam, neúplné záznamy nejsou dále kalkulovány při odhadu počtu protinádorově léčených osob. 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 5 % celkového obsahu databáze. Predikce počtu pacientů protinádorově léčených v roce 2012 jsou uvedeny v celkovém shrnutí v **tabulce 3**.

Tyto populační odhady jsou doplněny **přílohou č. 1**, která obsahuje podrobný tabulkový přehled predikované onkologické zátěže v jednotlivých regionech ČR.

B. Predikce léčebné zátěže s ohledem na cílenou terapii zhoubných nádorů

Predikce onkologické zátěže s ohledem na indikaci cílené terapie jsou každoročně kalkulovány na základě požadavků plátců zdravotní péče ČR. Predikce slouží k plánování nákladů v tomto segmentu léčby a jsou také základnou pro monitoring poskytované péče v komplexních onkologických centrech.

Predikce incidence i prevalence léčených pacientů zahrnují všechny zhoubné nádory včetně dalších primárních nádorů u téhož pacienta. **Tabulka 4 shrnuje incidenci léčených pacientů dle jednotlivých indikací cílené terapie.** Data vycházejí z klinicky korigovaných epidemiologických odhadů počtu pacientů zahajujících nově v roce 2012 daný typ léčby. Všechny odhady jsou doplněny 90 % intervalem spolehlivosti (v závorkách). Podrobné zdůvodnění lze nalézt v originálních zprávách odborné společnosti.

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 lokalizovány pro jednotlivé kraje a komplexní onkologická centra. Tyto podklady shrnuje **tabulková příloha č. 2**.

Tab. 1: Predikce celkové incidence vybraných diagnóz zhoubných nádorů pro rok 2012

Diagnóza	Prediktivní odhady celkové incidence v roce 2012[1]						
	Stadium I	Stadium II	Stadium III	Stadium IV	Klinické stadium neznámo		CELKEM
					objektivní důvody	neúplný záznam	
Karcinom prsu (C50) – ženy	3353 (3126; 3580)	2212 (2026; 2399)	1004 (884; 1123)	573 (498; 649)	127 (93; 160)	87 (64; 109)	**7356** (6691; 8020)
Karcinom tlustého střeva (C18–C19)	1223 (1113; 1333)	1519 (1415; 1624)	1484 (1372; 1595)	1564 (1466; 1661)	358 (260; 456)	92 (67; 118)	**6240** (5693; 6787)
Karcinom konečníku (C20)	592 (521; 662)	493 (430; 555)	660 (605; 714)	550 (498; 601)	129 (91; 168)	45 (32; 59)	**2469** (2177; 2759)
Nemalobuněčný karcinom plic (C34; 60 % všech ZN plic)	514 (465; 562)	248 (200; 298)	870 (781; 959)	1844 (1683; 2003)	427 (342; 512)	171 (137; 204)	**4074** (3608; 4538)
Renální karcinom (C64) (73 % všech ZN ledvin)	1898 (1759; 2037)		271 (230; 311)	378 (333; 423)	54 (34; 75)	21 (13; 28)	**2622** (2369; 2874)
Karcinom prostaty (C61)	4854 (4353; 5355)		883 (787; 980)	887 (813; 962)	422 (314; 532)	266 (197; 335)	**7312 (6464; 8164)**
ZN močového měchýře (C67)	2040 (1844; 2235)	469 (414; 522)	176 (139; 214)	283 (235; 330)	57 (49; 66)	69 (58; 79)	**3094** (2739; 3446)
ZN varlat (C62)	351 (302; 399)	64 (35; 94)	84 (57; 112)	-	3 (1; 5)	16 (5; 26)	**518** (400; 636)
ZN jícnu (C15)	32 (21; 43)	125 (94; 156)	173 (142; 204)	224 (188; 260)	69 (47; 91)	15 (10; 20)	**638** (502; 774)
ZN žaludku (C16)	300 (261; 339)	135 (109; 161)	189 (146; 233)	717 (636; 799)	221 (161; 281)	49 (36; 63)	**1611** (1349; 1876)
ZN slinivky břišní (C25)	383 (247; 518)		144 (92; 197)	1141 (944; 1338)	446 (264; 628)	59 (35; 83)	**2173** (1582; 2764)
Zhoubný melanom kůže (C43)	1617 (1483; 1751)	399 (339; 458)	111 (80; 140)	105 (84; 126)	21 (14; 29)	55 (36; 75)	**2308** (2036; 2579)
ZN děložního hrdla (C53)	501 (444; 558)	138 (106; 170)	199 (168; 230)	146 (115; 177)	24 (18; 30)	19 (15; 24)	**1027** (866; 1189)
ZN těla děložního (C54)	1256 (1160; 1351)	195 (157; 233)	211 (169; 252)	96 (73; 118)	67 (47; 87)	154 (108; 200)	**1979** (1714; 2241)
ZN vaječníku (C56)	194 (154; 235)	88 (69; 107)	385 (338; 432)	350 (303; 395)	70 (53; 87)	39 (30; 48)	**1126** (947; 1304)

[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 2012

Diagnóza	Prediktivní odhady celkové prevalence v roce 2012[1]					
	Stadium I	Stadium II	Stadium III	Stadium IV	Klinické stadium neznámo	CELKEM
Karcinom prsu (C50) – ženy	30 933 (30 644; 31 222)	28 131 (27 855; 28 407)	7490 (7348; 7632)	3600 (3501; 3699)	2228 (2150; 2306)	**72 382** (71 498; 73 266)
Karcinom tlustého střeva (C18–C19)	11 443 (11 267; 11 619)	12 605 (12 420; 12 790)	8196 (8047; 8345)	5226 (5107; 5345)	2015 (1941; 2089)	**39 485** (38 782; 40 188)
Karcinom konečníku (C20)	5634 (5511; 5757)	3682 (3582; 3782)	3216 (3123; 3309)	2017 (1943; 2091)	968 (917; 1019)	**15 517** (15 076; 15 958)
Nemalobuněčný karcinom plic (C34; 60 % všech ZN plic)	2966 (2876; 3056)	991 (939; 1043)	2009 (1935; 2083)	4016 (3912; 4120)	1222 (1165; 1279)	**11 204** (10 827; 11 581)
Renální karcinom (C64) (73 % všech ZN ledvin)	15 539 (15 334; 15 744)		2396 (2315; 2477)	1625 (1559; 1691)	1193 (1136; 1250)	**20 753** (20 344; 21 162)
Karcinom prostaty (C61)	28 115 (27 839; 28 391)		4762 (4648; 4876)	4762 (4648; 4876)	5185 (5067; 5303)	**42 665** (42 045; 43 285)
ZN močového měchýře (C67)	13 074 (12 886; 13 262)	3020 (2930; 3110)	652 (610; 694)	1174 (1118; 1230)	2855 (2767; 2943)	**20 775** (20 311; 21 239)
ZN varlat (C62)	5374 (5253; 5495)	1506 (1442; 1570)	817 (770; 864)	-	855 (807; 903)	**8 552** (8 272; 8 832)
ZN jícnu (C15)	129 (110; 148)	345 (314; 376)	311 (282; 340)	497 (460; 534)	164 (143; 185)	**1 446** (1 309; 1 583)
ZN žaludku (C16)	2215 (2138; 2292)	947 (896; 998)	681 (638; 724)	1572 (1507; 1637)	715 (671; 759)	**6 130** (5 850; 6 410)
ZN slinivky břišní (C25)	839 (791; 887)		238 (213; 263)	1906 (1834; 1978)	784 (738; 830)	**3 767** (3 576; 3 958)
Zhoubný melanom kůže (C43)	17 018 (16 803; 17 233)	3309 (3214; 3404)	993 (941; 1045)	702 (658; 746)	816 (769; 863)	**22 838** (22 385; 23 291)
ZN děložního hrdla (C53)	11 909 (11 729; 12 089)	2411 (2330; 2492)	1821 (1751; 1891)	574 (535; 613)	1302 (1243; 1361)	**18 017** (17 588; 18 446)
ZN těla děložního (C54)	18 364 (18 141; 18 587)	1924 (1852; 1996)	1230 (1172; 1288)	650 (608; 692)	2594 (2510; 2678)	**24 762** (24 283; 25 241)
ZN vaječníku (C56)	4102 (3997; 4207)	887 (838; 936)	2138 (2062; 2214)	1486 (1423; 1549)	795 (749; 841)	**9408** (9069; 9747)

[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 2012 protinádorovou terapií[1]

Diagnóza	Prediktivní odhady celkového počtu pacientů nově léčených protinádorovou terapií v roce 2012 [1]					
				Stadium IV		
	Stadium I	Stadium II	Stadium III	Nově diagnost. Stadium IV	Relapsy a progrese u pacientů zpředchozích let	CELKEM
Karcinom prsu (C50) – ženy	3321 (3096; 3546)	2180 (1997; 2364)	977 (860; 1093)	466 (405; 527)	1491 (1378; 1604)	**8 435** (7 736; 9 134)
Karcinom tlustého střeva (C18–C19)	1122 (1021; 1223)	1456 (1356; 1556)	1413 (1306; 1518)	1065 (998; 1131)	1250 (1156; 1344)	**6 306** (5 837; 6 772)
Karcinom konečníku (C20)	540 (475; 604)	463 (404; 521)	630 (577; 681)	385 (349; 421)	606 (540; 673)	**2 624** (2 345; 2 900)
Nemalobuněčný karcinom plic (C34; 60 % všech ZN plic)	436 (394; 476)	204 (164; 245)	716 (643; 789)	1225 (1118; 1331)	965 (886; 1045)	**3 546** (3 205; 3 886)
Renální karcinom (C64) (73 % všech ZN ledvin)	1802 (1670; 1933)		265 (225; 305)	314 (277; 352)	459 (405; 513)	**2 840** (2 577; 3 103)
Karcinom prostaty (C61)	4217 (3781; 4652)		835 (744; 926)	736 (675; 798)	1213 (1125; 1301)	**7 001** (6 325; 7 677)
ZN močového měchýře (C67)	1989 (1798; 2179)	441 (390; 491)	153 (121; 186)	217 (180; 253)	453 (395; 510)	**3 253** (2 884; 3 619)
ZN varlat (C62)	350 (301; 398)	64 (35; 94)	82 (55; 109)	-	15 (7; 22)	**511** (398; 623)
ZN jícnu (C15)	24 (16; 33)	105 (79; 131)	138 (114; 163)	136 (114; 158)	125 (97; 152)	**528** (420; 637)
ZN žaludku (C16)	246 (214; 278)	115 (93; 138)	150 (116; 185)	362 (322; 404)	231 (197; 265)	**1 104** (942; 1 270)
ZN slinivky břišní (C25)	247 (159; 334)		94 (60; 128)	447 (370; 524)	200 (176; 225)	**988** (765; 1 211)
Zhoubný melanom kůže (C43)	1615 (1481; 1749)	398 (338; 457)	111 (80; 140)	92 (74; 111)	314 (262; 367)	**2 530** (2 235; 2 824)
ZN děložního hrdla (C53)	487 (432; 543)	132 (101; 163)	189 (160; 218)	110 (87; 134)	183 (144; 222)	**1 101** (924; 1 280)
ZN těla děložního (C54)	1228 (1134; 1321)	188 (151; 224)	200 (160; 239)	66 (50; 81)	246 (206; 286)	**1 928** (1 701; 2 151)
ZN vaječníku (C56)	191 (152; 231)	83 (65; 101)	361 (317; 405)	245 (212; 277)	292 (249; 336)	**1 172** (995; 1 350)

[1] Tabulka shrnuje predikované počty léčených pacientů odvozené z trendů incidence, prevalence a z populačních modelů přežití pro rok 2012. 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, 2004–2008), 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 2012

4A. Léky s platnou kategorizací – nově indikovaní pacienti v roce 2012

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	**630** (573; 688)	**410** (372; 447)
HERCEPTIN (Trastuzumab) – 1. linie léčby – metastatický karcinom prsu	**254** (232; 277)	**165** (151; 180)
HERCEPTIN (Trastuzumab) – 2. linie léčby – metastatický karcinom prsu	**85** (70; 102)	**55** (46; 66)
TYVERB (Lapatinib) – 2. linie léčby – karcinom prsu	**102** (93; 111)	**66** (60; 72)
AVASTIN (Bevacizumab) – karcinom prsu	**408** (371; 444)	**265** (241; 289)
AVASTIN (Bevacizumab) – 1. linie léčby – karcinom kolorekta	**1 899** (1 749; 2 049)	**1 234** (1 137; 1 332)
AVASTIN (Bevacizumab) – 2. a vyšší linie léčby – karcinom kolorekta	**581** (535; 627)	**378** (348; 408)
ERBITUX (CETUXIMAB) – 1. linie léčby – karcinom kolorekta	**211** (194; 228)	**137** (126; 148)
ERBITUX (Cetuximab) – 2. a vyšší linie léčby – karcinom kolorekta	**222** (198; 248)	**144** (129; 161)
VECTIBIX (Panitumumab) – vyšší linie léčby – karcinom kolorekta	**187** (165; 211)	**122** (107; 137)
TARCEVA (Erlotinib) – 2. a vyšší linie léčby – nemalobuněčný karcinom plic	**831** (765; 901)	**540** (497; 586)
TARCEVA (Erlotinib) – maintenance po CHT v 1. linii – nemalobuněčný karcinom plic	**140** (121; 161)	**91** (79; 105)
ALIMTA (Pemetrexed) – 1. linie léčby – nemalobuněčný karcinom plic	**367** (324; 414)	**239** (211; 269)
ALIMTA (Pemetrexed) – maintenance po CHT v 1. linii – nemalobuněčný karcinom plic	**115** (98; 134)	**75** (64; 87)

Lék – diagnóza	**Klinicky korigovaná predikce incidence léčených pro celou populaci ČR**	**Incidence léčených predikovaná pro VZP** (kalkulováno jako 65 % populačních odhadů)
ALIMTA (Pemetrexed) – 2. linie léčby – nemalobuněčný karcinom plic	**296** (268; 326)	**192** (174; 212)
AVASTIN (Bevacizumab) – nemalobuněčný karcinom plic	**166** (137; 199)	**108** (89; 129)
IRESSA (Gefitinib) – nemalobuněčný karcinom plic	**120** (95; 149)	**78** (62; 97)
ALIMTA (PEMETREXED) – maligní mezoteliom pleury	**14** (9; 21)	**9** (6; 14)
AVASTIN (Bevacizumab) – 1. linie léčby – renální karcinom	**155** (136; 173)	**101** (88; 112)
SUTENT (Sunitinib) – 1. linie léčby – renální karcinom	**310** (273; 346)	**202** (177; 225)
SUTENT (Sunitinib) – 2. linie léčby – renální karcinom	**142** (123; 163)	**92** (80; 106)
NEXAVAR (Sorafenib) – 2. linie léčby – renální karcinom	**172** (151; 195)	**112** (98; 127)
TORISEL (Temsirolimus) – 1. linie léčby – renální karcinom	**150** (133; 168)	**98** (86; 109)
AFINITOR (Everolimus) – 2. linie léčby – renální karcinom	**138** (119; 159)	**90** (77; 103)
TARCEVA (Erlotinib) – zhoubný nádor pankreatu	**324** (273; 374)	**211** (177; 243)
YERVOY (Ipilimumab) – zhoubný melanom kůže	**407** (336; 482)	**265** (218; 313)
ERBITUX (Cetuximab) – nádory hlavy a krku	**191** (169; 215)	**124** (110; 140)
GLIVEC (Imatinib) – GIST	**164** (138; 195)	**107** (90; 127)
SUTENT (Sunitinib) – GIST	**52** (37; 72)	**34** (24; 47)
NEXAVAR (Sorafenib) – hepatocelulární karcinom	**72** (62; 84)	**47** (40; 55)

4B. Onkologické diagnózy souhrnně – nově indikovaní pacienti v roce 2012

Diagnóza a linie léčby	Klinicky korigovaný epidemiologický odhad pro celou populaci ČR	Počet pacientů predikovaných pro VZP pro rok 2012 (kalkulováno jako 65 % populačních odhadů)
karcinom prsu – (neo)adjuvance	**630** (573; 688)	**410** (372; 447)
karcinom prsu – 1. linie léčby	**662** (603; 721)	**430** (392; 469)
karcinom prsu – 2. a vyšší linie léčby	**187** (163; 213)	**121** (106; 138)
karcinom kolorekta – 1. linie léčby	**2 110** (1 943; 2 277)	**1 371** (1263; 1480)
karcinom kolorekta – 2. a vyšší linie léčby	**990** (898; 1086)	**644** (584; 706)
nemalobuněčný karcinom plic – 1. linie léčby	**908** (775; 1057)	**591** (505; 687)
nemalobuněčný karcinom plic – 2. a vyšší linie léčby	**1 127** (1033; 1227)	**732** (671; 798)
maligní mezoteliom pleury	**14** (9; 21)	**9** (6; 14)
renální karcinom – 1. linie léčby	**615** (542; 687)	**401** (351; 446)
renální karcinom – 2. linie léčby	**452** (393; 517)	**294** (255; 336)
zhoubný nádor pankreatu	**324** (273; 374)	**211** (177; 243)
zhoubný melanom kůže	**407** (336; 482)	**265** (218; 313)
nádory hlavy a krku	**191** (169; 215)	**124** (110; 140)
hepatocelulární karcinom	**72** (62; 84)	**47** (40; 55)
GIST	**216** (175; 267)	**141** (114; 174)

Tab. 5: Predikce měsíční prevalence onkologických pacientů na cílené léčbě – celopopulační data

Diagnóza/indikace	**Predikce měsíční prevalence léčených pacientů** (90% IS)[1]
Hodnoty vyplývající z analýzy klinických registrů ČOS ČLS JEP	
ZN prsu	1906 (1834; 1978)[a]
(neo) adjuvance	724 (680; 768)
metast. – 1. linie	908 (859; 957)
metast. – vyšší linie	274 (247; 301)
ZN kolorekta	2091 (2016; 2166)[b]
metast. – 1. linie	1486 (1423; 1549)
metast. – vyšší linie	605 (565; 645)
ZN ledvin	623 (582; 664)[c]
metast. – 1. linie	414 (381; 447)
metast. – vyšší linie	209 (185; 233)
ZN plic	543 (505; 581)[d]
ZN slinivky břišní	148 (126; 172)
Hodnoty získané jednorázovým sběrem podkladů z center	
GIST	109 (71; 155)
ORL – Erbitux	36 (30; 42)
Sarkomy – Yondelis	5
Hepatom – Nexavar	6

[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 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 2011 zahrnuje přípravky Herceptin, Tyverb, Avastin*

[b] *predikce na rok 2011 zahrnuje přípravky Avastin, Erbitux, Vectibix*

[c] *predikce na rok 2011 zahrnuje přípravky Sutent, Nexavar, Torisel, Avastin*

[d] *predikce na rok 2011 zahrnuje přípravky Tarceva, Alimta a Avastin*

Příloha 1.: Lokalizace populačních predikcí pro regiony ČR

Příloha 1–1: Karcinom prsu u žen (C50) – predikce incidence a prevalence v roce 2012[1]

Karcinom prsu (C50) – ženy	Predikce celkové incidence v roce 2012							Predikce celkové prevalence v roce 2012					
	Stadium I	Stadium II	Stadium III	Stadium IV	Klinické stadium neznámo OBJ/BEZ[2]		CELKEM	Stadium I	Stadium II	Stadium III	Stadium IV	Klinické stadium neznámo[2]	CELKEM
Hl. m. Praha	485	290	121	79	37	12	1024	4892	3965	924	405	528	10714
Středočeský kraj	401	246	90	60	24	9	830	3613	3010	785	472	220	8100
Jihočeský kraj	195	119	66	32	6	7	425	1879	1557	490	186	83	4195
Plzeňský kraj	225	135	57	36	2	1	456	1962	1429	353	207	37	3988
Karlovarský kraj	120	61	29	20	1	1	232	985	679	194	114	57	2029
Ústecký kraj	237	193	81	46	5	5	567	2161	2222	577	263	87	5310
Liberecký kraj	138	86	34	24	4	6	292	1200	1094	318	160	61	2833
Královéhradecký kraj	191	114	53	29	5	7	399	1672	1412	358	225	257	3924
Pardubický kraj	155	109	44	24	6	5	343	1461	1379	324	156	182	3502
kraj Vysočina	147	96	52	32	4	3	334	1284	1311	370	192	66	3223
Jihomoravský kraj	374	242	145	65	11	13	850	3680	3421	1059	470	191	8821
Olomoucký kraj	197	133	55	34	8	4	431	1851	1697	421	185	107	4261
Zlínský kraj	145	121	60	22	3	3	354	1356	1575	453	154	48	3586
Moravskoslezský kraj	343	267	117	70	11	11	819	2937	3380	864	411	304	7896
Česká republika	3353	2212	1004	573	127	87	7356	30933	28131	7490	3600	2228	72382

[1] Údaj obsahuje úplnou incidenci nádorového onemocnění včetně nových nádorů diagnostikovaných u onkologických pacientů. První nádory v dané lokalizaci u pacientů, kteří již v minulosti onemocněli jiným nádorovým onemocněním, představují 8,2% uvedeného počtu u stadia I, 8,7% u stadia II, 8,4% u stadia III, 8,6% u stadia IV a 13,6% u onemocnění s neznámým stadiem. Nádory u pacientů, kteří již v minulosti onemocněli stejným onemocněním, představují u uvedených stadií 4,8%, 3,7%, 3,0%, 3,7% a 3,0%.

[2] 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 (OBJ). Není-li neuvedení stadia vysvětleno, je záznam považován za chybně neúplný (BEZ). Záznamy bez uvedeného stadia nejsou dále započítávány do očekávaného počtu pacientů s protinádorovou léčbou.

Příloha 1–2: Karcinom prsu u žen (C50) – predikce počtu pacientů léčených v roce 2012 protinádorovou terapií[1]

Karcinom prsu (C50) – ženy	Nově diagnostikovaní pacienti				Pacienti pravděpodobně léčení s pokročilým onemocněním			Pravděpodobně léčení CELKEM
	Stadium I	Stadium II	Stadium III	Klinické stadium I – III celkem	Nově diagnostikovaní pacienti ve stadiu IV	Diseminované relapsy a progrese u pacientů diagnostikovaných v předchozích letech	Pokročilá stadia celkem	
Hl. m. Praha	479	286	116	881	66	189	255	1136
Středočeský kraj	397	243	87	727	48	169	217	944
Jihočeský kraj	193	118	64	375	26	85	111	486
Plzeňský kraj	223	133	56	412	30	126	156	568
Karlovarský kraj	119	60	29	208	16	45	61	269
Ústecký kraj	235	190	79	504	37	127	164	668
Liberecký kraj	137	85	33	255	19	67	86	341
Královéhradecký kraj	189	112	51	352	24	79	103	455
Pardubický kraj	153	107	42	302	19	61	80	382
kraj Vysočina	146	95	51	292	26	63	89	381
Jihomoravský kraj	370	238	142	750	53	175	228	978
Olomoucký kraj	196	131	54	381	27	100	127	508
Zlínský kraj	144	119	59	322	18	85	103	425
Moravskoslezský kraj	340	263	114	717	57	120	177	894
Česká republika	3321	2180	977	6478	466	1491	1957	8435

[1] Odhady zahrnují všechny zhoubné nádory včetně dalších primárních nádorů u stejného pacienta (duplicity, triplicity, ...) – viz legenda u odhadů incidence a prevalence v bodě 1. Predikce nezahrnují neterminální relapsy onemocnění a průběžnou dispenzární péči.

Poznámka: podíl pacientů léčených protinádorovou terapií v jednotlivých stadiích (dle dat NOR za období 2004-2008): stadium I 99,0%, stadium II 98,6%, stadium III 97,3%, stadium IV 81,3%

Příloha 1–3: Karcinom tlustého střeva (C18–C19) – predikce incidence a prevalence v roce 2012[1]

Karcinom tlustého střeva (C18–C19)	Predikce celkové incidence v roce 2012							Predikce celkové prevalence v roce 2012					
	Stadium I	Stadium II	Stadium III	Stadium IV	Klinické stadium neznámo OBJ/BEZ[2]		CELKEM	Stadium I	Stadium II	Stadium III	Stadium IV	Klinické stadium neznámo[2]	CELKEM
Hl. m. Praha	124	169	176	170	76	14	729	1172	1488	1017	605	347	4629
Středočeský kraj	117	152	152	157	66	9	653	1087	1400	865	588	213	4153
Jihočeský kraj	93	86	90	86	28	4	387	894	732	552	280	100	2558
Plzeňský kraj	111	130	105	115	4	1	466	764	920	506	331	54	2575
Karlovarský kraj	44	51	44	52	2	1	194	294	412	234	141	35	1116
Ústecký kraj	76	133	114	132	14	7	476	765	1015	582	436	118	2916
Liberecký kraj	54	64	51	60	13	6	248	510	503	268	154	74	1509
Královéhradecký kraj	56	78	88	83	15	6	326	499	625	448	292	146	2010
Pardubický kraj	50	69	73	75	16	6	289	537	622	429	249	119	1956
kraj Vysočina	56	67	87	83	10	4	307	607	587	459	258	80	1991
Jihomoravský kraj	130	148	139	174	40	17	648	1347	1202	772	629	307	4257
Olomoucký kraj	79	95	95	97	18	6	390	813	787	525	335	113	2573
Zlínský kraj	74	87	86	88	14	3	352	647	748	531	303	84	2313
Moravskoslezský kraj	159	190	184	192	42	8	775	1507	1564	1008	625	225	4929
Česká republika	1223	1519	1484	1564	358	92	6240	11443	12605	8196	5226	2015	39485

[1] Údaj obsahuje úplnou incidenci nádorového onemocnění včetně nových nádorů diagnostikovaných u onkologických pacientů. První nádory v dané lokalizaci u pacientů, kteří již v minulosti onemocněli jiným nádorovým onemocněním, představují 15,6% uvedeného počtu u stadia I, 13,6% u stadia II, 12,5% u stadia III, 13,1% u stadia IV a 16,7% u onemocnění s neznámým stadiem. Nádory u pacientů, kteří již v minulosti onemocněli stejným onemocněním, představují u uvedených stadií 4,2%, 2,5%, 2,1%, 1,8% a 1,4%.

[2] 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 (OBJ). Není-li neuvedení stadia vysvětleno, je záznam považován za chybně neúplný (BEZ). Záznamy bez uvedeného stadia nejsou dále započítávány do očekávaného počtu pacientů s protinádorovou léčbou.

Příloha 1–4: Karcinom tlustého střeva (C18–C19) – predikce počtu pacientů léčených v roce 2012 protinádorovou terapií[1]

Karcinom tlustého střeva (C18–C19)	Nově diagnostikovaní pacienti				Pacienti pravděpodobně léčení s pokročilým onemocněním			Pravděpodobně léčení CELKEM
	Stadium I	Stadium II	Stadium III	Klinické stadium I – III celkem	Nově diagnostikovaní pacienti ve stadiu IV	Diseminované relapsy a progrese u pacientů diagnostikovaných v předchozích letech	Pokročilá stadia celkem	
Hl. m. Praha	114	161	167	442	114	131	245	687
Středočeský kraj	107	146	145	398	107	133	240	638
Jihočeský kraj	85	83	85	253	59	77	136	389
Plzeňský kraj	102	124	100	326	79	116	195	521
Karlovarský kraj	41	49	42	132	35	41	76	208
Ústecký kraj	70	128	108	306	90	107	197	503
Liberecký kraj	50	62	48	160	41	57	98	258
Královéhradecký kraj	51	75	84	210	57	71	128	338
Pardubický kraj	46	66	69	181	51	57	108	289
kraj Vysočina	51	64	83	198	56	55	111	309
Jihomoravský kraj	119	142	133	394	119	123	242	636
Olomoucký kraj	72	91	91	254	66	83	149	403
Zlínský kraj	68	83	82	233	60	72	132	365
Moravskoslezský kraj	146	182	176	504	131	127	258	762
Česká republika	1122	1456	1413	3991	1065	1250	2315	6306

[1] Odhady zahrnují všechny zhoubné nádory včetně dalších primárních nádorů u stejného pacienta (duplicity, triplicity, ...) – viz legenda u odhadů incidence a prevalence v bodě 1. Predikce nezahrnují neterminální relapsy onemocnění a průběžnou dispenzární péči.

Poznámka: podíl pacientů léčených protinádorovou terapií v jednotlivých stadiích (dle dat NOR za období 2004-2008): stadium I 91,8%, stadium II 95,8%, stadium III 95,2%, stadium IV 68,1%.

Příloha 1–5: Karcinom konečníku (C20) – predikce incidence a prevalence v roce 2012[1]

Karcinom konečníku (C20)	Predikce celkové incidence v roce 2012							Predikce celkové prevalence v roce 2012					
	Stadium I	Stadium II	Stadium III	Stadium IV	Klinické stadium neznámo OBJ/BEZ[2]		CELKEM	Stadium I	Stadium II	Stadium III	Stadium IV	Klinické stadium neznámo[2]	CELKEM
Hl. m. Praha	54	55	59	51	25	5	249	543	429	316	171	129	1588
Středočeský kraj	60	62	56	65	26	4	273	538	489	276	285	151	1739
Jihočeský kraj	34	39	32	32	9	3	149	380	255	176	139	57	1007
Plzeňský kraj	48	31	50	40	2	1	172	390	227	219	143	19	998
Karlovarský kraj	27	18	20	22	1	1	89	206	139	99	70	24	538
Ústecký kraj	43	47	42	47	5	4	188	391	300	201	143	51	1086
Liberecký kraj	22	23	26	21	4	3	99	202	182	111	73	32	600
Královéhradecký kraj	27	24	42	24	5	3	125	233	183	193	92	64	765
Pardubický kraj	21	22	31	24	7	2	107	245	168	136	75	54	678
kraj Vysočina	34	23	37	31	3	2	130	335	180	195	117	44	871
Jihomoravský kraj	63	40	87	56	15	8	269	633	323	458	229	133	1776
Olomoucký kraj	41	26	35	33	8	3	146	420	183	167	122	66	958
Zlínský kraj	38	25	45	25	5	2	140	390	203	209	82	45	929
Moravskoslezský kraj	80	58	98	79	14	4	333	728	421	460	276	99	1984
Česká republika	592	493	660	550	129	45	2469	5634	3682	3216	2017	968	15517

[1] Údaj obsahuje úplnou incidenci nádorového onemocnění včetně nových nádorů diagnostikovaných u onkologických pacientů. První nádory v dané lokalizaci u pacientů, kteří již v minulosti onemocněli jiným nádorovým onemocněním, představují 16,2% uvedeného počtu u stadia I, 12,4% u stadia II, 12,2% u stadia III, 11,9% u stadia IV a 18,7% u onemocnění s neznámým stadiem. Nádory u pacientů, kteří již v minulosti onemocněli stejným onemocněním, představují u uvedených stadií 0,5%, 0,2%, 0,2%, 0,2% a 0,3%.

[2] 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 (OBJ). Není-li neuvedení stadia vysvětleno, je záznam považován za chybně neúplný (BEZ). Záznamy bez uvedeného stadia nejsou dále započítávány do očekávaného počtu pacientů s protinádorovou léčbou.

Příloha 1–6: Karcinom konečníku (C20) – predikce počtu pacientů léčených v roce 2012 protinádorovou terapií[1]

Karcinom konečníku (C20)	Nově diagnostikovaní pacienti				Pacienti pravděpodobně léčení s pokročilým onemocněním			Pravděpodobně léčení CELKEM
	Stadium I	Stadium II	Stadium III	Klinické stadium I – III celkem	Nově diagnostikovaní pacienti ve stadiu IV	Diseminované relapsy a progrese u pacientů diagnostikovaných v předchozích letech	Pokročilá stadia celkem	
Hl. m. Praha	48	53	56	157	35	53	88	245
Středočeský kraj	55	58	53	166	45	66	111	277
Jihočeský kraj	31	36	31	98	23	41	64	162
Plzeňský kraj	43	29	48	120	28	53	81	201
Karlovarský kraj	25	17	19	61	16	24	40	101
Ústecký kraj	39	44	40	123	33	54	87	210
Liberecký kraj	20	22	25	67	15	30	45	112
Královéhradecký kraj	25	22	40	87	17	31	48	135
Pardubický kraj	20	20	29	69	17	22	39	108
kraj Vysočina	31	21	35	87	21	30	51	138
Jihomoravský kraj	57	38	83	178	39	64	103	281
Olomoucký kraj	38	25	34	97	23	37	60	157
Zlínský kraj	35	24	43	102	18	36	54	156
Moravskoslezský kraj	73	54	94	221	55	65	120	341
Česká republika	540	463	630	1633	385	606	991	2624

[1] Odhady zahrnují všechny zhoubné nádory včetně dalších primárních nádorů u stejného pacienta (duplicity, triplicity, ...) – viz legenda u odhadů incidence a prevalence v bodě 1. Predikce nezahrnují neterminální relapsy onemocnění a průběžnou dispenzární péči.

Poznámka: podíl pacientů léčených protinádorovou terapií v jednotlivých stadiích (dle dat NOR za období 2004-2008): stadium I 91,2%, stadium II 93,9%, stadium III 95,4%, stadium IV 70,0%.

Příloha 1–7: Nemalobuněčný karcinom plic (C34, NSCLC) – predikce incidence a prevalence v roce 2012[1]

Nemalobuněčný karcinom plic (60 % všech ZN plic)	Predikce celkové incidence v roce 2012							Predikce celkové prevalence v roce 2012					
	Stadium I	Stadium II	Stadium III	Stadium IV	Klinické stadium neznámo OBJ/BEZ[2]		CELKEM	Stadium I	Stadium II	Stadium III	Stadium IV	Klinické stadium neznámo[2]	CELKEM
Hl. m. Praha	61	28	91	224	111	15	530	366	113	234	459	141	1313
Středočeský kraj	64	39	91	218	49	15	476	386	158	255	549	137	1485
Jihočeský kraj	32	15	48	106	35	8	244	186	53	114	258	79	690
Plzeňský kraj	47	16	67	138	9	4	281	220	64	128	307	36	755
Karlovarský kraj	22	8	38	66	3	1	138	113	35	94	128	12	382
Ústecký kraj	62	27	109	198	34	37	467	359	107	250	441	177	1334
Liberecký kraj	24	14	42	69	13	13	175	136	45	86	152	51	470
Královéhradecký kraj	17	12	38	68	19	10	164	120	44	92	143	34	433
Pardubický kraj	24	10	30	52	19	7	142	146	41	60	101	54	402
kraj Vysočina	21	12	40	87	12	8	180	119	46	80	183	32	460
Jihomoravský kraj	40	21	79	189	39	13	381	246	87	170	387	113	1003
Olomoucký kraj	33	12	51	136	19	13	264	193	57	122	309	91	772
Zlínský kraj	21	9	40	82	23	8	183	121	46	99	184	76	526
Moravskoslezský kraj	46	25	106	211	42	19	449	255	95	225	415	189	1179
Česká republika	514	248	870	1844	427	171	4074	2966	991	2009	4016	1222	11204

[1] Údaj obsahuje úplnou incidenci nádorového onemocnění včetně nových nádorů diagnostikovaných u onkologických pacientů. První nádory v dané lokalizaci u pacientů, kteří již v minulosti onemocněli jiným nádorovým onemocněním, představují 18,4% uvedeného počtu u stadia I, 13,5% u stadia II, 13,1% u stadia III, 12,7% u stadia IV a 15,9% u onemocnění s neznámým stadiem. Nádory u pacientů, kteří již v minulosti onemocněli stejným onemocněním, představují u uvedených stadií 1,8%, 0,6%, 0,5%, 0,4% a 0,5%.

[2] 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 (OBJ). Není-li neuvedení stadia vysvětleno, je záznam považován za chybně neúplný (BEZ). Záznamy bez uvedeného stadia nejsou dále započítávány do očekávaného počtu pacientů s protinádorovou léčbou.

Příloha 1–8: Nemalobuněčný karcinom plic (C34, NSCLC) – predikce počtu pacientů léčených v roce 2012 protinádorovou terapií[1]

Nemalobuněčný karcinom plic (60 % všech ZN plic)	Nově diagnostikovaní pacienti				Pacienti pravděpodobně léčení s pokročilým onemocněním			Pravděpodobně léčení CELKEM
	Stadium I	Stadium II	Stadium III	Klinické stadium I – III celkem	Nově diagnostikovaní pacienti ve stadiu IV	Diseminované relapsy a progrese u pacientů diagnostikovaných v předchozích letech	Pokročilá stadia celkem	
Hl. m. Praha	54	22	73	149	147	99	246	395
Středočeský kraj	54	32	75	161	145	109	254	415
Jihočeský kraj	27	12	40	79	70	57	127	206
Plzeňský kraj	40	13	55	108	92	81	173	281
Karlovarský kraj	18	7	32	57	44	38	82	139
Ústecký kraj	53	23	90	166	132	110	242	408
Liberecký kraj	20	12	34	66	46	51	97	163
Královéhradecký kraj	14	10	32	56	45	45	90	146
Pardubický kraj	20	8	25	53	35	35	70	123
kraj Vysočina	17	10	33	60	58	41	99	159
Jihomoravský kraj	34	17	65	116	126	92	218	334
Olomoucký kraj	28	10	42	80	91	63	154	234
Zlínský kraj	18	7	33	58	54	47	101	159
Moravskoslezský kraj	39	21	87	147	140	97	237	384
Česká republika	436	204	716	1356	1225	965	2190	3546

[1] Odhady zahrnují všechny zhoubné nádory včetně dalších primárních nádorů u stejného pacienta (duplicity, triplicity, ...) – viz legenda u odhadů incidence a prevalence v bodě 1. Predikce nezahrnují neterminální relapsy onemocnění a průběžnou dispenzární péči.

Poznámka: podíl pacientů léčených protinádorovou terapií v jednotlivých stadiích (dle dat NOR za období 2004-2008): stadium I 84,8%, stadium II 82,1%, stadium III 82,3%, stadium IV 66,4%.

Příloha 1–9: Renální karcinom (C64) – predikce incidence a prevalence v roce 2012[1]

Renální karcinom (C64) (73 % všech ZN ledvin)	Predikce celkové incidence v roce 2012						Predikce celkové prevalence v roce 2012				
	Stadium I+II	Stadium III	Stadium IV	Klinické stadium neznámo OBJ/BEZ[2]		CELKEM	Stadium I+II	Stadium III	Stadium IV	Klinické stadium neznámo[2]	CELKEM
Hl. m. Praha	188	34	45	10	3	280	1562	272	198	163	2195
Středočeský kraj	225	34	40	4	1	304	1872	272	201	88	2433
Jihočeský kraj	142	14	25	8	1	190	1279	182	94	53	1608
Plzeňský kraj	147	31	27	2	0	207	1029	265	95	26	1415
Karlovarský kraj	51	6	7	0	0	64	377	47	28	26	478
Ústecký kraj	124	26	28	1	3	182	914	188	97	105	1304
Liberecký kraj	64	11	17	1	1	94	533	95	68	17	713
Královéhradecký kraj	113	12	14	3	1	143	918	94	61	86	1159
Pardubický kraj	80	11	14	7	2	114	833	117	66	117	1133
kraj Vysočina	132	13	27	3	0	175	959	135	126	55	1275
Jihomoravský kraj	226	27	45	6	5	309	1834	202	204	127	2367
Olomoucký kraj	108	15	22	2	1	148	960	154	98	79	1291
Zlínský kraj	104	13	20	3	0	140	869	141	97	43	1150
Moravskoslezský kraj	194	24	47	4	3	272	1600	232	192	208	2232
Česká republika	1898	271	378	54	21	2622	15539	2396	1625	1193	20753

[1] Údaj obsahuje úplnou incidenci nádorového onemocnění včetně nových nádorů diagnostikovaných u onkologických pacientů. První nádory v dané lokalizaci u pacientů, kteří již v minulosti onemocněli jiným nádorovým onemocněním, představují 15,0% uvedeného počtu u stadia I+II, 11,0% u stadia III, 10,0% u stadia IV a 23,4% u onemocnění s neznámým stadiem. Nádory u pacientů, kteří již v minulosti onemocněli stejným onemocněním, představují u uvedených stadií 1,9%, 1,0%, 1,3% a 1,0%.

[2] 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 (OBJ). Není-li neuvedení stadia vysvětleno, je záznam považován za chybně neúplný (BEZ). Záznamy bez uvedeného stadia nejsou dále započítávány do očekávaného počtu pacientů s protinádorovou léčbou.

Příloha 1–10: Renální karcinom (C64) – predikce počtu pacientů léčených v roce 2012 protinádorovou terapií[1]

Renální karcinom (C64) (73 % všech ZN ledvin)	Nově diagnostikovaní pacienti			Pacienti pravděpodobně léčení s pokročilým onemocněním			Pravděpodobně léčení CELKEM
	Stadium I+II	Stadium III	Klinické stadium I – III celkem	Nově diagnostikovaní pacienti ve stadiu IV	Diseminované relapsy a progrese u pacientů diagnostikovaných v předchozích letech	Pokročilá stadia celkem	
Hl. m. Praha	176	30	206	38	48	86	292
Středočeský kraj	214	33	247	33	53	86	333
Jihočeský kraj	135	14	149	21	29	50	199
Plzeňský kraj	140	31	171	22	39	61	232
Karlovarský kraj	49	6	55	6	13	19	74
Ústecký kraj	118	25	143	23	36	59	202
Liberecký kraj	61	11	72	14	17	31	103
Královéhradecký kraj	107	12	119	12	32	44	163
Pardubický kraj	76	11	87	11	19	30	117
kraj Vysočina	125	13	138	23	22	45	183
Jihomoravský kraj	215	27	242	37	53	90	332
Olomoucký kraj	102	15	117	18	32	50	167
Zlínský kraj	99	13	112	17	26	43	155
Moravskoslezský kraj	185	24	209	39	40	79	288
Česká republika	1802	265	2067	314	459	773	2840

[1] Odhady zahrnují všechny zhoubné nádory včetně dalších primárních nádorů u stejného pacienta (duplicity, triplicity, ...) – viz legenda u odhadů incidence a prevalence v bodě 1. Predikce nezahrnují neterminální relapsy onemocnění a průběžnou dispenzární péči.

Poznámka: podíl pacientů léčených protinádorovou terapií v jednotlivých stadiích (dle dat NOR za období 2004-2008): stadium I+II 94,9%, stadium III 97,9%, stadium IV 83,2%.

Příloha 1–11: Karcinom prostaty (C61) – predikce incidence a prevalence v roce 2012[1]

Karcinom prostaty (C61)	Predikce celkové incidence v roce 2012						Predikce celkové prevalence v roce 2012				
	Stadium I+II	Stadium III	Stadium IV	Klinické stadium neznámo OBJ/BEZ[2]		CELKEM	Stadium I+II	Stadium III	Stadium IV	Klinické stadium neznámo[2]	CELKEM
Hl. m. Praha	577	155	88	104	40	964	3449	777	460	970	5656
Středočeský kraj	464	87	89	65	11	716	2625	473	486	490	4074
Jihočeský kraj	264	36	55	27	31	413	1646	234	300	317	2497
Plzeňský kraj	223	66	56	3	1	349	1327	389	258	89	2063
Karlovarský kraj	175	13	24	1	0	213	864	61	108	51	1084
Ústecký kraj	412	60	66	7	21	566	2172	300	321	222	3015
Liberecký kraj	195	30	35	7	13	280	1239	165	172	120	1696
Královéhradecký kraj	262	54	45	40	10	411	1493	250	250	435	2428
Pardubický kraj	196	34	51	37	28	346	1162	200	249	500	2111
kraj Vysočina	304	50	55	9	9	427	1733	257	308	198	2496
Jihomoravský kraj	677	103	97	34	37	948	4152	585	508	444	5689
Olomoucký kraj	258	46	65	28	16	413	1550	262	329	411	2552
Zlínský kraj	245	46	58	18	23	390	1387	264	296	271	2218
Moravskoslezský kraj	602	103	103	42	26	876	3316	545	558	667	5086
Česká republika	4854	883	887	422	266	7312	28115	4762	4603	5185	42665

[1] Údaj obsahuje úplnou incidenci nádorového onemocnění včetně nových nádorů diagnostikovaných u onkologických pacientů. První nádory v dané lokalizaci u pacientů, kteří již v minulosti onemocněli jiným nádorovým onemocněním, představují 14,1% uvedeného počtu u stadia I+II, 11,3% u stadia III, 13,5% u stadia IV a 17,9% u onemocnění s neznámým stadiem. Nádory u pacientů, kteří již v minulosti onemocněli stejným onemocněním, představují u uvedených stadií 0,0%, 0,1%, 0,1% a 0,0%.

[2] 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 (OBJ). Není-li neuvedení stadia vysvětleno, je záznam považován za chybně neúplný (BEZ). Záznamy bez uvedeného stadia nejsou dále započítávány do očekávaného počtu pacientů s protinádorovou léčbou.

Příloha 1–12: Karcinom prostaty (C61) – predikce počtu pacientů léčených v roce 2012 protinádorovou terapií[1]

Karcinom prostaty (C61)	Nově diagnostikovaní pacienti			Pacienti pravděpodobně léčení s pokročilým onemocněním			Pravděpodobně léčení CELKEM
	Stadium I+II	Stadium III	Klinické stadium I – III celkem	Nově diagnostikovaní pacienti ve stadiu IV	Diseminované relapsy a progrese u pacientů diagnostikovaných v předchozích letech	Pokročilá stadia celkem	
Hl. m. Praha	501	148	649	73	115	188	837
Středočeský kraj	403	83	486	74	117	191	677
Jihočeský kraj	230	34	264	46	79	125	389
Plzeňský kraj	194	62	256	46	121	167	423
Karlovarský kraj	152	12	164	20	41	61	225
Ústecký kraj	358	56	414	54	98	152	566
Liberecký kraj	169	28	197	29	63	92	289
Královéhradecký kraj	228	51	279	37	72	109	388
Pardubický kraj	170	32	202	42	50	92	294
kraj Vysočina	264	47	311	46	61	107	418
Jihomoravský kraj	588	98	686	81	152	233	919
Olomoucký kraj	224	43	267	54	73	127	394
Zlínský kraj	213	44	257	49	82	131	388
Moravskoslezský kraj	523	97	620	85	89	174	794
Česká republika	4217	835	5052	736	1213	1949	7001

[1] *Odhady zahrnují všechny zhoubné nádory včetně dalších primárních nádorů u stejného pacienta (duplicity, triplicity, ...) – viz legenda u odhadů incidence a prevalence v bodě 1. Predikce nezahrnují neterminální relapsy onemocnění a průběžnou dispenzární péči.*

Poznámka: podíl pacientů léčených protinádorovou terapií v jednotlivých stadiích (dle dat NOR za období 2004-2008): stadium I+II 86,6%, stadium III 95,2%, stadium IV 82,0%.

Příloha 1–13: ZN močového měchýře (C67) – predikce incidence a prevalence v roce 2012[1]

ZN močového měchýře (C67)	Predikce celkové incidence v roce 2012							Predikce celkové prevalence v roce 2012					
	Stadium I	Stadium II	Stadium III	Stadium IV	Klinické stadium neznámo OBJ/BEZ[2]		CELKEM	Stadium I	Stadium II	Stadium III	Stadium IV	Klinické stadium neznámo[2]	CELKEM
Hl. m. Praha	202	51	22	41	12	8	336	1702	350	91	149	498	2790
Středočeský kraj	188	55	19	29	8	7	306	1428	468	89	134	290	2409
Jihočeský kraj	118	20	6	14	5	6	169	1069	131	18	56	135	1409
Plzeňský kraj	352	48	18	21	1	1	441	966	198	38	60	72	1334
Karlovarský kraj	177	30	7	7	0	1	222	564	67	16	35	72	754
Ústecký kraj	161	35	12	22	2	3	235	1249	244	54	84	198	1829
Liberecký kraj	72	28	11	14	2	3	130	588	181	34	55	72	930
Královéhradecký kraj	98	26	9	14	4	6	157	672	153	28	62	196	1111
Pardubický kraj	78	26	8	19	3	5	139	573	163	34	80	189	1039
kraj Vysočina	74	27	7	9	1	2	120	426	180	33	51	78	768
Jihomoravský kraj	155	32	15	30	8	15	255	1220	290	55	128	303	1996
Olomoucký kraj	85	21	8	16	5	4	139	674	154	34	70	230	1162
Zlínský kraj	105	22	10	14	1	2	154	642	164	43	60	107	1016
Moravskoslezský kraj	175	48	24	33	5	6	291	1301	277	85	150	415	2228
Česká republika	2040	469	176	283	57	69	3094	13074	3020	652	1174	2855	20775

[1] Údaj obsahuje úplnou incidenci nádorového onemocnění včetně nových nádorů diagnostikovaných u onkologických pacientů. První nádory v dané lokalizaci u pacientů, kteří již v minulosti onemocněli jiným nádorovým onemocněním, představují 14,1% uvedeného počtu u stadia I, 16,7% u stadia II, 16,8% u stadia III, 17,8% u stadia IV a 20,3% u onemocnění s neznámým stadiem. Nádory u pacientů, kteří již v minulosti onemocněli stejným onemocněním, představují u uvedených stadií 15,1%, 7,6%, 5,3%, 3,6% a 0,8%.

[2] 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 (OBJ). Není-li neuvedení stadia vysvětleno, je záznam považován za chybně neúplný (BEZ). Záznamy bez uvedeného stadia nejsou dále započítávány do očekávaného počtu pacientů s protinádorovou léčbou.

Příloha 1–14: ZN močového měchýře (C67) – predikce počtu pacientů léčených v roce 2012 protinádorovou terapií[1]

ZN močového měchýře (C67)	Nově diagnostikovaní pacienti				Pacienti pravděpodobně léčení s pokročilým onemocněním			Pravděpodobně léčení CELKEM
	Stadium I	Stadium II	Stadium III	Klinické stadium I – III celkem	Nově diagnostikovaní pacienti ve stadiu IV	Diseminované relapsy a progrese u pacientů diagnostikovaných v předchozích letech	Pokročilá stadia celkem	
Hl. m. Praha	199	48	17	264	31	57	88	352
Středočeský kraj	183	52	17	252	23	54	77	329
Jihočeský kraj	115	19	5	139	10	28	38	177
Plzeňský kraj	343	45	16	404	16	44	60	464
Karlovarský kraj	173	28	6	207	5	17	22	229
Ústecký kraj	157	33	11	201	17	42	59	260
Liberecký kraj	70	26	10	106	11	25	36	142
Královéhradecký kraj	95	24	8	127	11	27	38	165
Pardubický kraj	76	24	7	107	15	19	34	141
kraj Vysočina	72	25	6	103	7	14	21	124
Jihomoravský kraj	151	31	13	195	23	47	70	265
Olomoucký kraj	83	20	7	110	13	23	36	146
Zlínský kraj	102	21	9	132	10	24	34	166
Moravskoslezský kraj	170	45	21	236	25	32	57	293
Česká republika	1989	441	153	2583	217	453	670	3253

[1] Odhady zahrnují všechny zhoubné nádory včetně dalších primárních nádorů u stejného pacienta (duplicity, triplicity, ...) – viz legenda u odhadů incidence a prevalence v bodě 1. Predikce nezahrnují neterminální relapsy onemocnění a průběžnou dispenzární péči.

Poznámka: podíl pacientů léčených protinádorovou terapií v jednotlivých stadiích (dle dat NOR za období 2004-2008): stadium I 97,5%, stadium II 94,1%, stadium III 86,9%, stadium IV 76,6%.

Příloha 1–15: ZN žaludku (C16) – predikce incidence a prevalence v roce 2012[1]

ZN žaludku (C16)	Predikce celkové incidence v roce 2012							Predikce celkové prevalence v roce 2012					
	Stadium I	Stadium II	Stadium III	Stadium IV	Klinické stadium neznámo OBJ/BEZ[2]		CELKEM	Stadium I	Stadium II	Stadium III	Stadium IV	Klinické stadium neznámo[2]	CELKEM
Hl. m. Praha	27	12	16	67	32	5	159	186	74	60	150	87	557
Středočeský kraj	36	17	17	62	33	7	172	241	106	85	180	97	709
Jihočeský kraj	24	8	12	43	19	3	109	205	59	41	93	43	441
Plzeňský kraj	25	10	15	46	3	1	100	139	62	31	82	15	329
Karlovarský kraj	15	5	8	27	2	0	57	86	36	22	61	13	218
Ústecký kraj	27	10	18	62	9	5	131	185	62	53	109	38	447
Liberecký kraj	10	5	9	29	9	3	65	82	41	36	58	25	242
Královéhradecký kraj	14	7	11	34	11	5	82	96	47	37	78	40	298
Pardubický kraj	9	6	10	38	14	3	80	79	41	28	71	43	262
kraj Vysočina	10	6	9	33	6	2	66	71	40	27	58	18	214
Jihomoravský kraj	22	15	13	81	27	6	164	182	97	56	182	92	609
Olomoucký kraj	16	9	11	45	16	3	100	147	68	44	109	51	419
Zlínský kraj	19	8	14	47	10	1	99	159	66	53	109	41	428
Moravskoslezský kraj	46	17	26	103	30	5	227	357	148	108	232	112	957
Česká republika	300	135	189	717	221	49	1611	2215	947	681	1572	715	6130

[1] Údaj obsahuje úplnou incidenci nádorového onemocnění včetně nových nádorů diagnostikovaných u onkologických pacientů. První nádory v dané lokalizaci u pacientů, kteří již v minulosti onemocněli jiným nádorovým onemocněním, představují 15,2% uvedeného počtu u stadia I, 14,5% u stadia II, 13,3% u stadia III, 13,8% u stadia IV a 17,6% u onemocnění s neznámým stadiem. Nádory u pacientů, kteří již v minulosti onemocněli stejným onemocněním, představují u uvedených stadií 0,3%, 0,2%, 0,4%, 0,2% a 0,1%.

[2] 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 (OBJ). Není-li neuvedení stadia vysvětleno, je záznam považován za chybně neúplný (BEZ). Záznamy bez uvedeného stadia nejsou dále započítávány do očekávaného počtu pacientů s protinádorovou léčbou.

Příloha 1–16: ZN žaludku (C16) – predikce počtu pacientů léčených v roce 2012 protinádorovou terapií[1]

ZN žaludku (C16)	Nově diagnostikovaní pacienti				Pacienti pravděpodobně léčení s pokročilým onemocněním			Pravděpodobně léčení CELKEM
	Stadium I	Stadium II	Stadium III	Klinické stadium I – III celkem	Nově diagnostikovaní pacienti ve stadiu IV	Diseminované relapsy a progrese u pacientů diagnostikovaných v předchozích letech	Pokročilá stadia celkem	
Hl. m. Praha	23	9	12	44	33	20	53	97
Středočeský kraj	30	14	14	58	31	24	55	113
Jihočeský kraj	20	7	9	36	22	16	38	74
Plzeňský kraj	20	9	12	41	23	19	42	83
Karlovarský kraj	12	4	6	22	14	9	23	45
Ústecký kraj	22	9	14	45	31	18	49	94
Liberecký kraj	8	5	7	20	15	10	25	45
Královéhradecký kraj	11	6	9	26	17	14	31	57
Pardubický kraj	8	5	8	21	19	9	28	49
kraj Vysočina	8	5	7	20	17	11	28	48
Jihomoravský kraj	18	13	11	42	41	24	65	107
Olomoucký kraj	13	7	9	29	23	16	39	68
Zlínský kraj	16	7	11	34	24	15	39	73
Moravskoslezský kraj	37	15	21	73	52	26	78	151
Česká republika	246	115	150	511	362	231	593	1104

[1] Odhady zahrnují všechny zhoubné nádory včetně dalších primárních nádorů u stejného pacienta (duplicity, triplicity, ...) – viz legenda u odhadů incidence a prevalence v bodě 1. Predikce nezahrnují neterminální relapsy onemocnění a průběžnou dispenzární péči.

Poznámka: podíl pacientů léčených protinádorovou terapií v jednotlivých stadiích (dle dat NOR za období 2004-2008): stadium I 81,9%, stadium II 85,5%, stadium III 79,5%, stadium IV 50,6%.

Příloha 1–17: ZN slinivky břišní (C25) – predikce incidence a prevalence v roce 2012[1]

ZN slinivky břišní (C25)	Predikce celkové incidence v roce 2012						Predikce celkové prevalence v roce 2012				
	Stadium I+II	Stadium III	Stadium IV	Klinické stadium neznámo OBJ/BEZ[2]		CELKEM	Stadium I+II	Stadium III	Stadium IV	Klinické stadium neznámo[2]	CELKEM
Hl. m. Praha	36	10	119	85	5	255	95	20	195	97	407
Středočeský kraj	48	14	94	64	5	225	103	32	189	81	405
Jihočeský kraj	20	10	65	32	3	130	40	22	109	47	218
Plzeňský kraj	41	10	111	12	2	176	77	16	156	21	270
Karlovarský kraj	12	8	52	2	1	75	25	12	79	11	127
Ústecký kraj	25	14	89	13	6	147	57	16	135	40	248
Liberecký kraj	14	7	42	23	2	88	21	12	86	38	157
Královéhradecký kraj	24	16	49	24	6	119	61	25	112	30	228
Pardubický kraj	27	9	53	28	6	123	71	12	90	67	240
kraj Vysočina	25	5	66	11	3	110	54	11	104	20	189
Jihomoravský kraj	34	11	134	54	5	238	67	15	210	86	378
Olomoucký kraj	18	8	81	25	5	137	38	11	120	61	230
Zlínský kraj	21	6	71	18	1	117	49	9	113	44	215
Moravskoslezský kraj	38	16	115	55	9	233	81	25	208	141	455
Česká republika	383	144	1141	446	59	2173	839	238	1906	784	3767

[1] Údaj obsahuje úplnou incidenci nádorového onemocnění včetně nových nádorů diagnostikovaných u onkologických pacientů. První nádory v dané lokalizaci u pacientů, kteří již v minulosti onemocněli jiným nádorovým onemocněním, představují 14,7% uvedeného počtu u stadia I+II, 12,4% u stadia III, 13,6% u stadia IV a 15,8% u onemocnění s neznámým stadiem. Nádory u pacientů, kteří již v minulosti onemocněli stejným onemocněním, představují u uvedených stadií 0,2%, 0,2%, 0,2% a 0,1%.

[2] 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 (OBJ). Není-li neuvedení stadia vysvětleno, je záznam považován za chybně neúplný (BEZ). Záznamy bez uvedeného stadia nejsou dále započítávány do očekávaného počtu pacientů s protinádorovou léčbou.

Příloha 1–18: ZN slinivky břišní (C25) – predikce počtu pacientů léčených v roce 2012 protinádorovou terapií[1]

ZN slinivky břišní (C25)	Nově diagnostikovaní pacienti			Pacienti pravděpodobně léčení s pokročilým onemocněním			Pravděpodobně léčení CELKEM
	Stadium I+II	Stadium III	Klinické stadium I – III celkem	Nově diagnostikovaní pacienti ve stadiu IV	Diseminované relapsy a progrese u pacientů diagnostikovaných v předchozích letech	Pokročilá stadia celkem	
Hl. m. Praha	25	7	32	46	24	70	102
Středočeský kraj	31	9	40	37	15	52	92
Jihočeský kraj	13	6	19	26	14	40	59
Plzeňský kraj	26	7	33	43	16	59	92
Karlovarský kraj	7	6	13	20	8	28	41
Ústecký kraj	16	9	25	35	14	49	74
Liberecký kraj	9	5	14	17	10	27	41
Královéhradecký kraj	16	10	26	19	13	32	58
Pardubický kraj	17	6	23	21	11	32	55
kraj Vysočina	16	3	19	26	12	38	57
Jihomoravský kraj	22	7	29	52	21	73	102
Olomoucký kraj	12	5	17	32	13	45	62
Zlínský kraj	13	4	17	28	12	40	57
Moravskoslezský kraj	24	10	34	45	17	62	96
Česká republika	247	94	341	447	200	647	988

[1] Odhady zahrnují všechny zhoubné nádory včetně dalších primárních nádorů u stejného pacienta (duplicity, triplicity, ...) – viz legenda u odhadů incidence a prevalence v bodě 1. Predikce nezahrnují neterminální relapsy onemocnění a průběžnou dispenzární péči.

Poznámka: podíl pacientů léčených protinádorovou terapií v jednotlivých stadiích (dle dat NOR za období 2004-2008): stadium I+II 64,5%, stadium III 65,2%, stadium IV 39,2%.

Příloha 1–19: Zhoubný melanom kůže (C43) – predikce incidence a prevalence v roce 2012[1]

Zhoubný melanom kůže (C43)	Predikce celkové incidence v roce 2012							Predikce celkové prevalence v roce 2012					
	Stadium I	Stadium II	Stadium III	Stadium IV	Klinické stadium neznámo OBJ/BEZ[2]		CELKEM	Stadium I	Stadium II	Stadium III	Stadium IV	Klinické stadium neznámo[2]	CELKEM
Hl. m. Praha	247	53	13	16	7	6	342	2739	481	125	122	149	3616
Středočeský kraj	184	37	9	10	4	8	252	1858	290	95	89	97	2429
Jihočeský kraj	94	33	8	4	1	4	144	1060	263	70	38	41	1472
Plzeňský kraj	126	20	5	6	0	0	157	1008	188	54	32	28	1310
Karlovarský kraj	45	11	3	4	0	0	63	414	83	18	18	17	550
Ústecký kraj	88	27	6	9	0	4	134	1016	204	48	61	47	1376
Liberecký kraj	69	13	3	5	1	1	92	776	88	23	32	18	937
Královéhradecký kraj	101	20	5	7	1	4	138	891	155	34	44	60	1184
Pardubický kraj	113	19	5	6	1	2	146	1107	125	42	48	39	1361
kraj Vysočina	72	23	7	6	0	2	110	772	177	55	38	29	1071
Jihomoravský kraj	143	45	18	13	2	11	232	1757	377	155	59	134	2482
Olomoucký kraj	113	26	8	4	1	2	154	1159	243	78	28	43	1551
Zlínský kraj	69	22	4	5	1	5	106	870	197	56	32	41	1196
Moravskoslezský kraj	153	50	17	10	2	6	238	1591	438	140	61	73	2303
Česká republika	1617	399	111	105	21	55	2308	17018	3309	993	702	816	22838

[1] Údaj obsahuje úplnou incidenci nádorového onemocnění včetně nových nádorů diagnostikovaných u onkologických pacientů. První nádory v dané lokalizaci u pacientů, kteří již v minulosti onemocněli jiným nádorovým onemocněním, představují 14,6% uvedeného počtu u stadia I, 15,8% u stadia II, 10,1% u stadia III, 13,0% u stadia IV a 16,2% u onemocnění s neznámým stadiem. Nádory u pacientů, kteří již v minulosti onemocněli stejným onemocněním, představují u uvedených stadií 3,9%, 1,9%, 2,4%, 2,2% a 2,0%.

[2] 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 (OBJ). Není-li neuvedení stadia vysvětleno, je záznam považován za chybně neúplný (BEZ). Záznamy bez uvedeného stadia nejsou dále započítávány do očekávaného počtu pacientů s protinádorovou léčbou.

Příloha 1–20: Zhoubný melanom kůže (C43) – predikce počtu pacientů léčených v roce 2012 protinádorovou terapií[1]

Zhoubný melanom kůže (C43)	Nově diagnostikovaní pacienti				Pacienti pravděpodobně léčení s pokročilým onemocněním			Pravděpodobně léčení CELKEM
	Stadium I	Stadium II	Stadium III	Klinické stadium I – III celkem	Nově diagnostikovaní pacienti ve stadiu IV	Diseminované relapsy a progrese u pacientů diagnostikovaných v předchozích letech	Pokročilá stadia celkem	
Hl. m. Praha	248	53	13	314	15	37	52	366
Středočeský kraj	183	37	9	229	9	30	39	268
Jihočeský kraj	94	33	8	135	4	18	22	157
Plzeňský kraj	126	20	5	151	6	28	34	185
Karlovarský kraj	45	11	3	59	3	12	15	74
Ústecký kraj	88	27	6	121	8	21	29	150
Liberecký kraj	69	13	3	85	4	16	20	105
Královéhradecký kraj	101	20	5	126	6	20	26	152
Pardubický kraj	113	19	5	137	5	15	20	157
kraj Vysočina	72	23	7	102	5	17	22	124
Jihomoravský kraj	143	45	18	206	11	38	49	255
Olomoucký kraj	113	26	8	147	3	20	23	170
Zlínský kraj	68	22	4	94	4	16	20	114
Moravskoslezský kraj	152	49	17	218	9	26	35	253
Česká republika	1615	398	111	2124	92	314	406	2530

[1] Odhady zahrnují všechny zhoubné nádory včetně dalších primárních nádorů u stejného pacienta (duplicity, triplicity, ...) – viz legenda u odhadů incidence a prevalence v bodě 1. Predikce nezahrnují neterminální relapsy onemocnění a průběžnou dispenzární péči.

Poznámka: podíl pacientů léčených protinádorovou terapií v jednotlivých stadiích (dle dat NOR za období 2004-2008): stadium I 99,9%, stadium II 99,8%, stadium III 100,0%, stadium IV 87,8%.

Příloha 1–21: ZN hrdla děložního (C53) – predikce incidence a prevalence v roce 2012[1]

ZN děložního hrdla (C53)	Predikce celkové incidence v roce 2012							Predikce celkové prevalence v roce 2012					
	Stadium I	Stadium II	Stadium III	Stadium IV	Klinické stadium neznámo OBJ/BEZ[2]		CELKEM	Stadium I	Stadium II	Stadium III	Stadium IV	Klinické stadium neznámo[2]	CELKEM
Hl. m. Praha	62	21	21	19	4	1	128	1760	394	187	80	205	2626
Středočeský kraj	54	17	17	16	7	2	113	1287	272	128	62	159	1908
Jihočeský kraj	26	7	13	6	1	1	54	805	156	125	54	38	1178
Plzeňský kraj	33	7	10	7	1	0	58	852	101	100	14	60	1127
Karlovarský kraj	21	6	9	6	0	0	42	600	92	80	11	52	835
Ústecký kraj	55	19	22	15	1	2	114	1325	271	168	50	100	1914
Liberecký kraj	20	6	8	6	1	1	42	534	93	51	17	33	728
Královéhradecký kraj	25	9	11	5	1	1	52	488	113	78	27	155	861
Pardubický kraj	27	6	9	7	1	1	51	387	75	66	24	98	650
kraj Vysočina	16	5	10	6	0	1	38	318	81	114	32	32	577
Jihomoravský kraj	52	12	23	17	2	4	110	1161	272	309	78	139	1959
Olomoucký kraj	27	6	12	8	1	1	55	539	118	113	41	54	865
Zlínský kraj	30	6	10	9	1	1	57	579	112	118	30	49	888
Moravskoslezský kraj	53	11	24	19	3	3	113	1274	261	184	54	128	1901
Česká republika	501	138	199	146	24	19	1027	11909	2411	1821	574	1302	18017

[1] Údaj obsahuje úplnou incidenci nádorového onemocnění včetně nových nádorů diagnostikovaných u onkologických pacientů. První nádory v dané lokalizaci u pacientů, kteří již v minulosti onemocněli jiným nádorovým onemocněním, představují 5,2% uvedeného počtu u stadia I, 7,1% u stadia II, 5,1% u stadia III, 6,4% u stadia IV a 12,4% u onemocnění s neznámým stadiem. Nádory u pacientů, kteří již v minulosti onemocněli stejným onemocněním, představují u uvedených stadií 0,2%, 0,0%, 0,1%, 0,2% a 0,4%.

[2] 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 (OBJ). Není-li neuvedení stadia vysvětleno, je záznam považován za chybně neúplný (BEZ). Záznamy bez uvedeného stadia nejsou dále započítávány do očekávaného počtu pacientů s protinádorovou léčbou.

Příloha 1–22: ZN hrdla děložního (C53) – predikce počtu pacientů léčených v roce 2012 protinádorovou terapií[1]

ZN děložního hrdla (C53)	Nově diagnostikovaní pacienti				Pacienti pravděpodobně léčení s pokročilým onemocněním			Pravděpodobně léčení CELKEM
	Stadium I	Stadium II	Stadium III	Klinické stadium I – III celkem	Nově diagnostikovaní pacienti ve stadiu IV	Diseminované relapsy a progrese u pacientů diagnostikovaných v předchozích letech	Pokročilá stadia celkem	
Hl. m. Praha	61	22	18	101	13	21	34	135
Středočeský kraj	53	16	16	85	12	20	32	117
Jihočeský kraj	25	7	13	45	5	11	16	61
Plzeňský kraj	32	7	10	49	5	12	17	66
Karlovarský kraj	20	6	9	35	4	9	13	48
Ústecký kraj	54	18	20	92	12	23	35	127
Liberecký kraj	19	6	8	33	5	11	16	49
Královéhradecký kraj	24	8	11	43	4	8	12	55
Pardubický kraj	27	5	9	41	5	7	12	53
kraj Vysočina	15	5	10	30	5	6	11	41
Jihomoravský kraj	51	11	22	84	13	18	31	115
Olomoucký kraj	26	5	11	42	6	12	18	60
Zlínský kraj	29	6	9	44	7	9	16	60
Moravskoslezský kraj	51	10	23	84	14	16	30	114
Česká republika	487	132	189	808	110	183	293	1101

[1] Odhady zahrnují všechny zhoubné nádory včetně dalších primárních nádorů u stejného pacienta (duplicity, triplicity, ...) – viz legenda u odhadů incidence a prevalence v bodě 1. Predikce nezahrnují neterminální relapsy onemocnění a průběžnou dispenzární péči.

Poznámka: podíl pacientů léčených protinádorovou terapií v jednotlivých stadiích (dle dat NOR za období 2004-2008): stadium I 97,3%, stadium II 95,6%, stadium III 95,0%, stadium IV 75,6%.

Příloha 1–23: ZN těla děložního (C54) – predikce incidence a prevalence v roce 2012[1]

ZN těla děložního (C54)	Predikce celkové incidence v roce 2012							Predikce celkové prevalence v roce 2012					
	Stadium I	Stadium II	Stadium III	Stadium IV	Klinické stadium neznámo OBJ/BEZ[2]		CELKEM	Stadium I	Stadium II	Stadium III	Stadium IV	Klinické stadium neznámo[2]	CELKEM
Hl. m. Praha	124	20	29	11	11	24	219	2050	298	162	60	369	2939
Středočeský kraj	125	22	18	10	10	15	200	2129	214	127	69	318	2857
Jihočeský kraj	75	10	14	6	5	7	117	1142	103	79	42	76	1442
Plzeňský kraj	93	9	8	8	2	2	122	1201	67	44	56	91	1459
Karlovarský kraj	38	4	5	4	1	2	54	489	44	37	19	36	625
Ústecký kraj	92	13	12	6	3	21	147	1330	131	61	38	201	1761
Liberecký kraj	55	10	8	3	2	1	79	763	69	34	19	45	930
Královéhradecký kraj	67	8	7	3	6	15	106	946	95	42	35	253	1371
Pardubický kraj	72	10	11	3	4	11	111	947	88	56	35	225	1351
kraj Vysočina	73	8	9	4	2	7	103	990	95	62	29	118	1294
Jihomoravský kraj	151	27	27	13	5	13	236	2143	269	198	58	227	2895
Olomoucký kraj	80	19	16	7	4	6	132	1136	129	86	48	160	1559
Zlínský kraj	64	10	17	5	3	6	105	1056	88	82	48	101	1375
Moravskoslezský kraj	147	25	30	13	9	24	248	2042	234	160	94	374	2904
Česká republika	1256	195	211	96	67	154	1979	18364	1924	1230	650	2594	24762

[1] Údaj obsahuje úplnou incidenci nádorového onemocnění včetně nových nádorů diagnostikovaných u onkologických pacientů. První nádory v dané lokalizaci u pacientů, kteří již v minulosti onemocněli jiným nádorovým onemocněním, představují 9,4% uvedeného počtu u stadia I, 10,2% u stadia II, 9,1% u stadia III, 10,9% u stadia IV a 11,3% u onemocnění s neznámým stadiem. Nádory u pacientů, kteří již v minulosti onemocněli stejným onemocněním, představují u uvedených stadií 0,1%, 0,0%, 0,0%, 0,0% a 0,0%.

[2] 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 (OBJ). Není-li neuvedení stadia vysvětleno, je záznam považován za chybně neúplný (BEZ). Záznamy bez uvedeného stadia nejsou dále započítávány do očekávaného počtu pacientů s protinádorovou léčbou.

Příloha 1–24: ZN těla děložního (C54) – predikce počtu pacientů léčených v roce 2012 protinádorovou terapií[1]

ZN těla děložního (C54)	Nově diagnostikovaní pacienti				Pacienti pravděpodobně léčení s pokročilým onemocněním			Pravděpodobně léčení CELKEM
	Stadium I	Stadium II	Stadium III	Klinické stadium I – III celkem	Nově diagnostikovaní pacienti ve stadiu IV	Diseminované relapsy a progrese u pacientů diagnostikovaných v předchozích letech	Pokročilá stadia celkem	
Hl. m. Praha	121	21	27	169	7	27	34	203
Středočeský kraj	123	21	17	161	7	32	39	200
Jihočeský kraj	74	10	13	97	4	11	15	112
Plzeňský kraj	91	8	8	107	5	27	32	139
Karlovarský kraj	37	4	5	46	3	8	11	57
Ústecký kraj	90	12	11	113	4	21	25	138
Liberecký kraj	54	10	8	72	2	13	15	87
Královéhradecký kraj	65	7	7	79	2	12	14	93
Pardubický kraj	70	9	10	89	2	10	12	101
kraj Vysočina	71	8	9	88	3	10	13	101
Jihomoravský kraj	148	26	26	200	9	28	37	237
Olomoucký kraj	78	19	15	112	5	14	19	131
Zlínský kraj	63	9	16	88	4	14	18	106
Moravskoslezský kraj	143	24	28	195	9	19	28	223
Česká republika	1228	188	200	1616	66	246	312	1928

[1] Odhady zahrnují všechny zhoubné nádory včetně dalších primárních nádorů u stejného pacienta (duplicity, triplicity, ...) – viz legenda u odhadů incidence a prevalence v bodě 1. Predikce nezahrnují neterminální relapsy onemocnění a průběžnou dispenzární péči.

Poznámka: podíl pacientů léčených protinádorovou terapií v jednotlivých stadiích (dle dat NOR za období 2000-2004): stadium I 97,8%, stadium II 96,3%, stadium III 94,8%, stadium IV 68,7%.

Příloha 1–25: ZN vaječníku (C56) – predikce incidence a prevalence v roce 2012[1]

ZN vaječníku (C56)	Predikce celkové incidence v roce 2012							Predikce celkové prevalence v roce 2012					
	Stadium I	Stadium II	Stadium III	Stadium IV	Klinické stadium neznámo OBJ/BEZ[2]		CELKEM	Stadium I	Stadium II	Stadium III	Stadium IV	Klinické stadium neznámo[2]	CELKEM
Hl. m. Praha	23	11	48	37	12	5	136	519	135	286	169	124	1233
Středočeský kraj	21	13	46	33	11	3	127	440	114	260	154	82	1050
Jihočeský kraj	13	4	29	21	6	2	75	271	55	189	73	30	618
Plzeňský kraj	17	4	26	33	1	1	82	257	36	102	123	19	537
Karlovarský kraj	5	2	10	14	0	0	31	104	17	45	44	7	217
Ústecký kraj	13	5	25	31	2	2	78	308	50	127	126	43	654
Liberecký kraj	8	3	13	11	3	2	40	160	36	79	61	21	357
Královéhradecký kraj	9	5	20	23	4	2	63	195	53	100	115	63	526
Pardubický kraj	9	4	25	19	4	3	64	166	25	107	66	57	421
kraj Vysočina	11	4	17	18	1	2	53	196	35	102	86	28	447
Jihomoravský kraj	23	11	40	36	9	7	126	481	113	260	165	74	1093
Olomoucký kraj	12	6	20	18	5	4	65	270	61	124	63	71	589
Zlínský kraj	10	5	24	20	4	1	64	257	55	120	90	24	546
Moravskoslezský kraj	20	11	42	36	8	5	122	478	102	237	151	152	1120
Česká republika	194	88	385	350	70	39	1126	4102	887	2138	1486	795	9408

[1] Údaj obsahuje úplnou incidenci nádorového onemocnění včetně nových nádorů diagnostikovaných u onkologických pacientů. První nádory v dané lokalizaci u pacientů, kteří již v minulosti onemocněli jiným nádorovým onemocněním, představují 13,1% uvedeného počtu u stadia I, 12,0% u stadia II, 11,9% u stadia III, 14,0% u stadia IV a 16,6% u onemocnění s neznámým stadiem. Nádory u pacientů, kteří již v minulosti onemocněli stejným onemocněním, představují u uvedených stadií 0,5%, 1,0%, 0,8%, 0,4% a 0,1%.

[2] 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 (OBJ). Není-li neuvedení stadia vysvětleno, je záznam považován za chybně neúplný (BEZ). Záznamy bez uvedeného stadia nejsou dále započítávány do očekávaného počtu pacientů s protinádorovou léčbou.

Příloha 1–26: ZN vaječníku (C56) – predikce počtu pacientů léčených v roce 2012 protinádorovou terapií[1]

ZN vaječníku (C56)	Nově diagnostikovaní pacienti				Pacienti pravděpodobně léčení s pokročilým onemocněním			Pravděpodobně léčení CELKEM
	Stadium I	Stadium II	Stadium III	Klinické stadium I – III celkem	Nově diagnostikovaní pacienti ve stadiu IV	Diseminované relapsy a progrese u pacientů diagnostikovaných v předchozích letech	Pokročilá stadia celkem	
Hl. m. Praha	20	11	46	77	25	29	54	131
Středočeský kraj	21	12	43	76	23	30	53	129
Jihočeský kraj	13	4	27	44	15	19	34	78
Plzeňský kraj	17	4	24	45	23	24	47	92
Karlovarský kraj	5	2	9	16	10	10	20	36
Ústecký kraj	13	5	24	42	21	25	46	88
Liberecký kraj	8	3	12	23	8	14	22	45
Královéhradecký kraj	9	5	19	33	16	14	30	63
Pardubický kraj	9	3	23	35	14	16	30	65
kraj Vysočina	11	4	16	31	13	14	27	58
Jihomoravský kraj	23	10	38	71	25	36	61	132
Olomoucký kraj	12	5	19	36	13	19	32	68
Zlínský kraj	10	4	22	36	14	18	32	68
Moravskoslezský kraj	20	11	39	70	25	24	49	119
Česká republika	191	83	361	635	245	292	537	1172

[1] Odhady zahrnují všechny zhoubné nádory včetně dalších primárních nádorů u stejného pacienta (duplicity, triplicity, ...) – viz legenda u odhadů incidence a prevalence v bodě 1. Predikce nezahrnují neterminální relapsy onemocnění a průběžnou dispenzární péči.

Poznámka: podíl pacientů léčených protinádorovou terapií v jednotlivých stadiích (dle dat NOR za období 2004-2008): stadium I 98,4%, stadium II 94,8%, stadium III 93,7%, stadium IV 70,1%

Příloha 2.: Predikce měsíční prevalence pacientů na cílené protinádorové léčbě – dle spádových oblastí komplexních onkologických center

Příloha 2-1: Kolorektální karcinom (C18–C20) – predikce měsíční prevalence pacientů léčených cílenou terapií – dle jednotlivých linií léčby

Pracoviště	Kraj	Měsíční prevalence léčených – predikce	
		1. linie léčby	Vyšší linie léčby
KOC FN v Motole	PHA+STC	337 (307; 367)	137 (118; 156)
KOC FN Na Bulovce + VFN + FTN			
FN Na Bulovce			
VFN Praha			
FTN Praha			
Nem. Na Homolce			
KOC Nemocnice České Budějovice	JCK	93 (77; 109)	38 (28; 48)
KOC Fakultní nemocnice Plzeň	PLK+KVK	151 (131; 171)	62 (49; 75)
KOC Masarykova n. Ústí n.L.	ULK	114 (96; 132)	45 (34; 56)
Masarykova n. Ústí n.L.			
Chomutov - ORO			
KOC Krajská nemocnice Liberec	LBK	58 (46; 70)	24 (16; 32)
KOC FN Hradec Král. + Multiscan, s.r.o.			
FN Hradec Králové	HKK	75 (61; 89)	31 (22; 40)
Multiscan, s.r.o.	PAK	68 (54; 82)	28 (19; 37)
KOC Nemocnice Jihlava	VYS	74 (60; 88)	30 (21; 39)
KOC MOÚ Brno + FN Brno + FNusA	JMK	155 (135; 175)	64 (51; 77)
MOÚ Brno			
FN Brno			
FNusA Brno			
KOC Fakultní nemocnice Olomouc	OLK	91 (75; 107)	37 (27; 47)
KOC Nemocnice Zlín	ZLK	82 (67; 97)	33 (24; 42)
KOC Nový Jičín	MSK	188 (166; 210)	76 (62; 90)
KOC Fakultní nemocnice Ostrava			
CELKEM	**ČR**	**1 486 (1 423; 1549)**	**605 (565; 645)**

Predikce zahrnuje přípravky Avastin, Erbitux, Vectibix. Odhady vycházejí z klinicky korigovaných populačních predikcí (prevalence léčených při 100 % dostupnosti léčby).
Predikce měsíční prevalence je dlouhodobě stabilní údaj a proto údaje nejsou prezentovány pro konkrétní rok.

Příloha 2-2: Karcinom prsu u žen (C50) – predikce měsíční prevalence pacientů léčených cílenou terapií – dle jednotlivých linií léčby

Pracoviště	Kraj	Měsíční prevalence léčených – predikce		
		(Neo)adjuvance	Pokročilý ZN – 1. linie léčby	Pokročilý ZN – vyšší linie léčby
KOC FN v Motole	PHA+STC	186 (164; 208)	228 (203; 253)	69 (55; 83)
KOC FN Na Bulovce + VFN + FTN				
FN Na Bulovce				
VFN Praha				
FTN Praha				
Nem. Na Homolce				
KOC Nemocnice České Budějovice	JCK	43 (32; 54)	53 (41; 65)	16 (9; 23)
KOC Fakultní nemocnice Plzeň	PLK+KVK	64 (51; 77)	80 (65; 95)	24 (16; 32)
KOC Masarykova n. Ústí n.L.	ULK	57 (45; 69)	72 (58; 86)	22 (14; 30)
Masarykova n. Ústí n.L.				
Chomutov - ORO				
KOC Krajská nemocnice Liberec	LBK	30 (21; 39)	39 (29; 49)	12 (6; 18)
KOC FN Hradec Král. + Multiscan, s.r.o.				
FN Hradec Králové	HKK	38 (28; 48)	49 (38; 60)	15 (9; 21)
Multiscan, s.r.o.	PAK	33 (24; 42)	42 (31; 53)	12 (6; 18)
KOC Nemocnice Jihlava	VYS	33 (24; 42)	41 (30; 52)	12 (6; 18)
KOC MOÚ Brno + FN Brno + FNusA	JMK	82 (67; 97)	103 (86; 120)	31 (22; 40)
MOÚ Brno				
FN Brno				
FNusA Brno				
KOC Fakultní nemocnice Olomouc	OLK	42 (31; 53)	54 (42; 66)	16 (9; 23)
KOC Nemocnice Zlín	ZLK	36 (26; 46)	46 (35; 57)	14 (8; 20)
KOC Nový Jičín	MSK	80 (65; 95)	101 (85; 117)	31 (22; 40)
KOC Fakultní nemocnice Ostrava				
CELKEM	**ČR**	**724 (680; 768)**	**908 (859; 957)**	**274 (247; 301)**

Predikce zahrnuje přípravky Herceptin, Tyverb, Avastin. Odhady vycházejí z klinicky korigovaných populačních predikcí (prevalence léčených při 100% dostupnosti léčby).
Predikce měsíční prevalence je dlouhodobě stabilní údaj a proto údaje nejsou prezentovány pro konkrétní rok.

Příloha 2-3: Renální karcinom (C64) – predikce měsíční prevalence pacientů léčených cílenou terapií – dle jednotlivých linií léčby

Pracoviště	Kraj	Měsíční prevalence léčených – predikce	
		1. linie léčby	Vyšší linie léčby
KOC FN v Motole	PHA+STC	93 (77; 109)	47 (36; 58)
KOC FN Na Bulovce + VFN + FTN			
FN Na Bulovce			
VFN Praha			
FTN Praha			
Nem. Na Homolce			
KOC Nemocnice České Budějovice	JCK	30 (21; 39)	15 (9; 21)
KOC Fakultní nemocnice Plzeň	PLK+KVK	42 (31; 53)	21 (13; 29)
KOC Masarykova n. Ústí n.L.	ULK	28 (19; 37)	14 (8; 20)
Masarykova n. Ústí n.L.			
Chomutov - ORO			
KOC Krajská nemocnice Liberec	LBK	13 (7; 19)	7 (3; 11)
KOC FN Hradec Král. + Multiscan, s.r.o.			
FN Hradec Králové	HKK	24 (16; 32)	12 (6; 18)
Multiscan, s.r.o.	PAK	21 (13; 29)	10 (5; 15)
KOC Nemocnice Jihlava	VYS	25 (17; 33)	13 (7; 19)
KOC MOÚ Brno + FN Brno + FNusA	JMK	50 (38; 62)	25 (17; 33)
MOÚ Brno			
FN Brno			
FNusA Brno			
KOC Fakultní nemocnice Olomouc	OLK	24 (16; 32)	12 (6; 18)
KOC Nemocnice Zlín	ZLK	21 (13; 29)	11 (6; 16)
KOC Nový Jičín	MSK	43 (32; 54)	22 (14; 30)
KOC Fakultní nemocnice Ostrava			
CELKEM	**ČR**	**414 (381; 447)**	**209 (185; 233)**

Predikce zahrnuje přípravky Sutent, Nexavar, Avastin, Torisel. Odhady vycházejí z klinicky korigovaných populačních predikcí (prevalence léčených při 100% dostupnosti léčby).
Predikce měsíční prevalence je dlouhodobě stabilní údaj a proto údaje nejsou prezentovány pro konkrétní rok.

Příloha 2-4: Nemalobuněčný karcinom plic (C34, NSCLC) – predikce měsíční prevalence pacientů léčených cílenou terapií

Pracoviště	Kraj	Měsíční prevalence léčených – predikce 2011
Všeobecná FN Praha	PHA + STC + ULK + LBK	216 (192; 240)
FN Motol, Praha		
FN Na Bulovce, Praha		
FTN, Praha		
Nem. Na Homolce		
FN Plzeň	PLK + KVK + JCK	89 (74; 104)
FN Hradec Králové	HKK + PAK	41 (30; 52)
FN Olomouc	OLK + ZLK	58 (46; 70)
FN Ostrava-Poruba	MSK	62 (49; 75)
FN Brno	JMK + VYS	77 (63; 91)
MOÚ Brno		
CELKEM	**ČR**	**543 (505; 581)**

Predikce zahrnuje přípravky Tarceva, Alimta a Avastin. Odhady vycházejí z klinicky korigovaných populačních predikcí (prevalence léčených při 100% dostupnosti léčby).
Predikce měsíční prevalence je dlouhodobě stabilní údaj a proto údaje nejsou prezentovány pro konkrétní rok.