

ZÁSADY CYTOSTATICKÉ LÉČBY MALIGNÍCH ONKOLOGICKÝCH ONEMOCNĚNÍ

Česká onkologická společnost ČLS JEP

Platnost od 1. 2. 2009

NEPLATNÉ

NEPLATNÉ

Vážení přátelé, kolegyně a kolegové,

dostává se vám do rukou další, již šesté vydání tzv. Modré knihy, doporučených postupů internistické léčby onkologicky nemocných. Kniha je opět rozšířena a inovována. Jsou uvedené i některé lékové přípravky, které jsou registrované, ale doposud nejsou kategorizované, a které budou k dispozici lékařům a nemocným pravděpodobně během následujících 6 měsíců. Opět plánujeme úpravu Modré knihy po 6 měsících, i když jen v elektronické podobě.

Onemocnění zhoubným nádorem je do jisté míry pro nemocného osudovou záležitostí, která se hluboce dotkne nejen jeho, ale změni dočasně či trvale i život jeho rodiny, blízkých či přátel. Onkologická léčba je většinou velmi náročná jak pro nemocného a jeho rodinu, tak pro ošetřující lékaře a sestry. Pokud není nádor zachycen zavčas a není tedy možnost radikální chirurgické léčby s velkou nadějí na vyléčení nemocného, je to i léčba dlouhá a často velmi drahá. Správné využití všech léčebných modalit, to znamená léčby chirurgické, radioterapie a léčby internistické, ať už se záměrem kurativním nebo paliativním, vyžaduje dobré odborné vědomosti, znalost psychologie, velkou empatii, vyzrálé osobnostní vlastnosti. I když se výskyt zhoubných nádorů nadále zvyšuje, mortalita u řady z nich klesá nebo stagnuje. Svědčí to o častějším zachycování časných klinických stadií a o zlepšování onkologické léčby. Dobrým příkladem je karcinom prsu, kde máme kvalitně fungující akreditovaná screeningová pracoviště zachycující časná stadia nemoci a kde se také uplatňují nové chirurgické, radioterapeutické a internistické léčebné postupy. V této oblasti je špatnou zprávou poměrně malý zájem žen o screeningová vyšetření, navíc velmi kolísající v různých regionech. Kvalitní péče o onkologicky nemocné není možná bez součinnosti a spolupráce lékařů prakticky všech oborů, léčba musí být multidisciplinární. Vytvoření Komplexních onkologických center a skupin, které řeší nejsložitější a nejdražší léčbu, podtrhuje důležitost onkologů mimo tato centra.

Na nich především záleží rozhodování o osudu onkologicky nemocného, rozpoznání, zda mohou úspěšně léčit nemocného sami, či zda je vhodné ho poslat do příslušného centra. Dobrá spolupráce center s ostatními onkology tvoří základ onkologie, od kterého se pak odvíjí vše další. Stručně řečeno, pečlivé posouzení pacienta onkologem mimo centrum, zvážení, zda je vhodné ho poslat do centra, racionální indikace léčby v centru a zpětná vazba do okresu jsou zásady, které zatím často dlužíme sami sobě a především našim pacientům.

Bohužel se ukazuje, že současné možnosti onkologické léčby, a to nejen internistické, nejsou ve všech případech dostatečně využívány. Jednání mezi plátcí zdravotní péče a Českou onkologickou společností vedlo k domluvě, že platba za péči má jít za pacientem a bude umožňovat léčbu dle této Modré knihy. Zdaleka ne vždy je tato možnost využívána a někteří nemocní jsou v podstatě podléčováni, to znamená, že nedostanou léčbu, která je indikovaná a kterou se plátcí péče zavázali hradit. Týká se to bohužel nejen nemocných, kteří se se svojí komplikovanou nemocí nedostali do Komplexních onkologických center, ale v některých případech i léčby nemocných v těchto centrech. Považuji to za chybu a všechny vás vyzývám, abyste všem našim onkologicky nemocným podávali takovou léčbu, kterou považujeme za optimální jak z hlediska správné klinické praxe, tedy lege artis, tak z hlediska farmakoekonomiky.

Mějme také na paměti, že se i každý třetí z nás, onkologů, stane v průběhu života onkologickým pacientem, že nádor zcela jistě postihne někoho z naší široké rodiny nebo přátel. Vnímejme osudy onkologicky nemocných jako výzvu k naší kvalitní práci.

Přeji vám pevné zdraví a uspokojení z každodenní smysluplné práce.

prof. MUDr. Jiří Vorlíček, CSc.

Předseda České onkologické společnosti ČLS JEP

V Brně dne 20. 1. 2009

Vážené kolegyně a kolegové,

dovolte mi, abych vám za autorský tým předložil další verzi zásad cytostatické léčby, které vycházejí nyní jen v elektronické podobě na webových stránkách České onkologické společnosti. Zapracovány byly četné vaše připomínky, příspěvky, doplňky, někdy celé kapitoly. Zásady jsou dílem nyní již rozsáhlého, celostátního týmu a věříme, že odrážejí reálnou situaci v možnostech moderní cytostatické léčby maligních onkologických onemocnění v České republice. Závěrem děkuji i celému týmu, za náročnou a hlavně rychlou snahu při novelizaci.

prof. MUDr. Rostislav Vyzula, CSc.
Masarykův onkologický ústav, Brno

NEPLATNÉ

Obsah

1. ZHOUBNÝ NOVOTVAR PRSU (C50).....	7
2. ZHOUBNÝ NOVOTVAR BRONCHU A PLÍCE (C34)	24
3. ZHOUBNÝ NOVOTVAR JÍCNU (C15)	28
4. ZHOUBNÝ NOVOTVAR ŽALUDKU (C16).....	29
5. ZHOUBNÝ NOVOTVAR KOLOREKTA (C18-20)	31
6. ZHOUBNÝ NOVOTVAR ŘITI A ŘITNÍHO KANÁLU (C21).....	41
7. ZHOUBNÝ NOVOTVAR JATER A ŽLUČOVÝCH CEST (C22-24)	41
8. ZHOUBNÝ NOVOTVAR SLINIVKY BŘIŠNÍ (C25)	44
9. ZHOUBNÝ NOVOTVAR OVARIÍ A TUBY (C56-57)	46
10. ZHOUBNÝ NOVOTVAR HRDLA DĚLOŽNÍHO (C53)	49
11. ZHOUBNÝ NOVOTVAR VULVY (C51).....	50
12. ZHOUBNÝ NOVOTVAR POCHVY (C52).....	50
13. ZHOUBNÝ NOVOTVAR TĚLA DĚLOŽNÍHO (C54).....	51
14. GESTAČNÍ TROFOBLASTICKÁ NEMOC (C58)	52
15. ZHOUBNÝ MELANOM KŮŽE (C43)	53
16. ZHOUBNÝ NOVOTVAR LEDVINY (C64)	55
17. ZHOUBNÝ NOVOTVAR MOČOVÉHO MĚCHÝŘE (C67)	59
18. ZHOUBNÝ NOVOTVAR VARLETE (C62)	61
19. ZHOUBNÝ NOVOTVAR PROSTATY (C61)	67
20. ZHOUBNÉ NOVOTVARY HLAVY A KRKU (C00-14, C30-32).....	68
21. ZHOUBNÝ NOVOTVAR KOSTI (C40-41).....	71
22. ZHOUBNÝ NOVOTVAR MĚKKÝCH TKÁNÍ (C48-49).....	72
23. ZHOUBNÝ NOVOTVAR MOZKU (C71).....	76
24. ZHOUBNÉ NOVOTVARY LYMFATICKÝCH TKÁNÍ (C81-85).....	79
25. ZÁSADY PREVENCE A LÉČBY NEVOLNOSTI A ZVRACENÍ PO PROTINÁDOROVÉ LÉČBĚ.....	90
26. LÉČBA BISFOSFONÁTY	95
27. VÝŽIVA ONKOLOGICKY NEMOCNÝCH	99
28. DOPORUČENÍ PRO LÉČBU HEMATOLOGICKÝCH TOXICIT	106
29. NÁVRH DOPORUČENÝCH PREDIKTIVNÍCH VYŠETŘENÍ NÁDORŮ	115
30. ON-LINE DOSTUPNÁ DIGITÁLNÍ KNIHOVNA CHEMOTERAPEUTICKÝCH REŽIMŮ PROJEKT DIOS (DOSE INTENSITY AS ONCOLOGY STANDARD)	116
31. SLEDOVÁNÍ ÚČINNOSTI PROTINÁDOROVÉ LÉČBY V KLINICKÝCH REGISTRECH ČESKÉ ONKOLOGICKÉ SPOLEČNOSTI ČLS JEP	119

NEPLATNÉ

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)

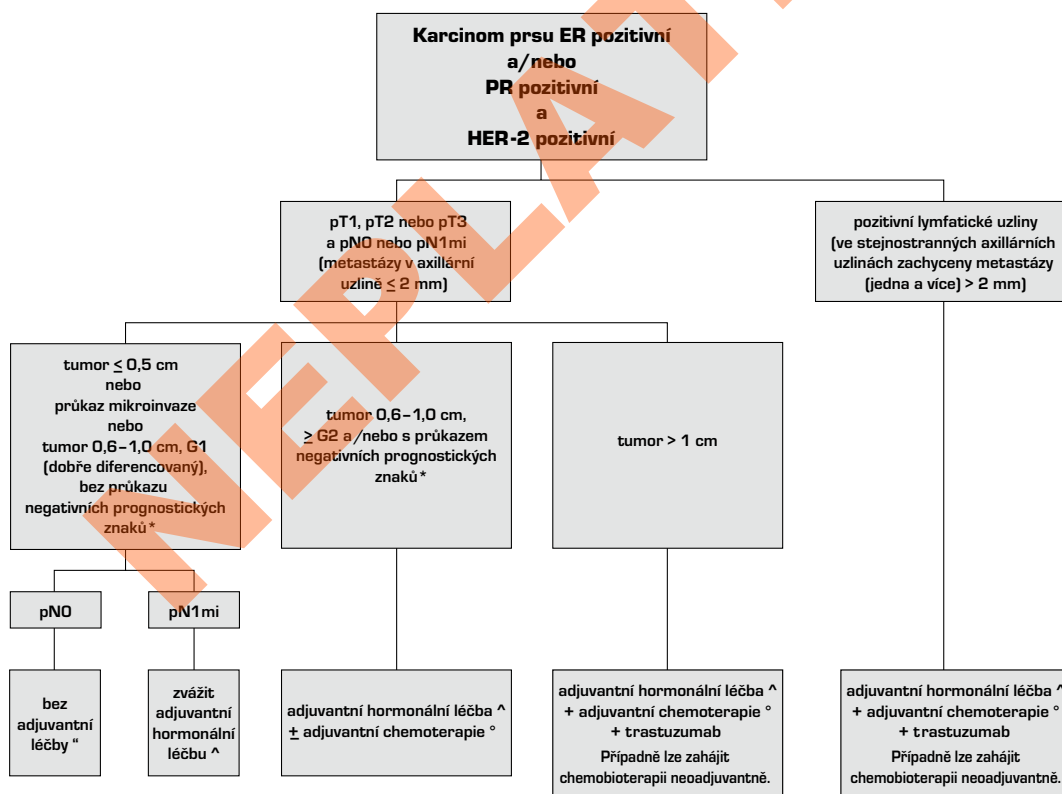
Léčebné možnosti LCIS

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)

ADJUVANTNÍ LÉČBA KARCINOMU PRSU S PROKÁZANOU POZITIVNÍ EXPRESÍ HER-2 RECEPTORU A POZITIVNÍ EXPRESÍ ESTROGENOVÉHO A/NEBO PROGESTERONOVÉHO RECEPTORU



POZNÁMKY:

* NEGATIVNÍ PROGNOSTICKÉ ZNAKY: průkaz angioinvaze ($\geq V1$), lymfangoinvaze (L1), grade $\geq G2$, výraznější nukleární pleiomorfie

^ 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.

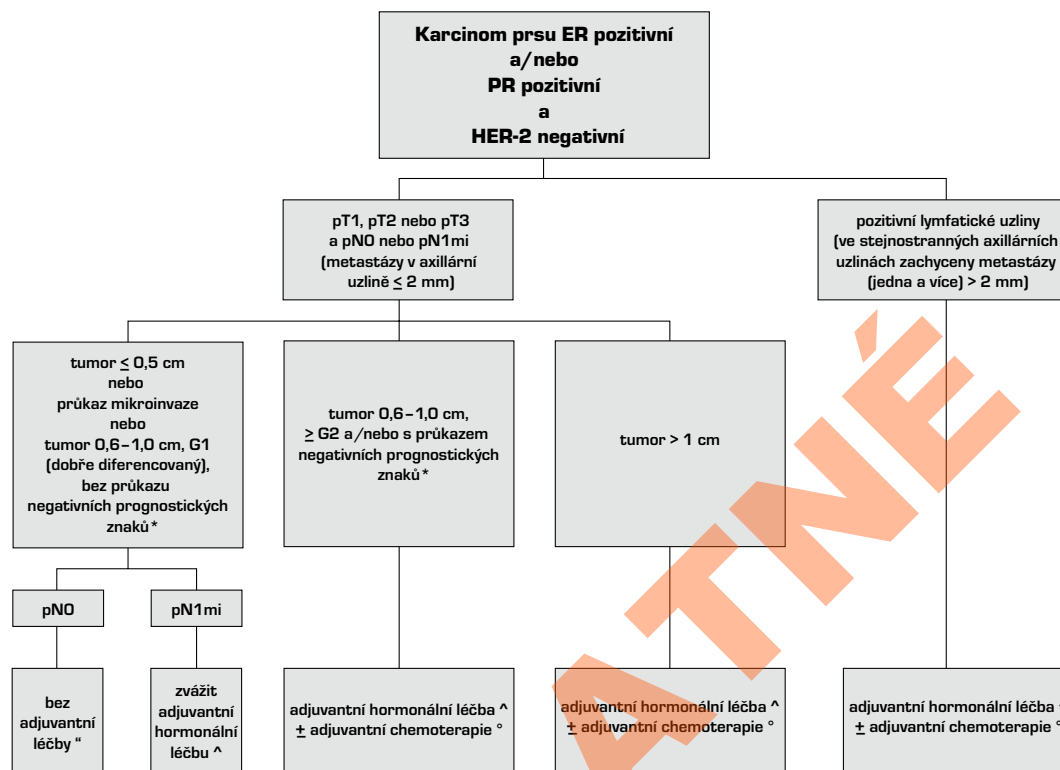
° U ER pozitivních pacientek je možné zvážit adjuvantní hormonální léčbu.

° 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.

ADJUVANTNÍ LÉČBA KARCINOMU PRSU S PROKÁZANOU POZITIVNÍ EXPRESÍ ESTROGENOVÉHO A/NEBO PROGESTERONOVÉHO RECEPTORU A S NEGATIVNÍ EXPRESÍ HER-2 RECEPTORU



POZNÁMKY:

* NEGATIVNÍ PROGNOSTICKÉ ZNAKY: průkaz angioinvaze (≥ V1), lymfangoinvaze (L1), grade ≥ G2, výraznější nukleární pleiomorfie

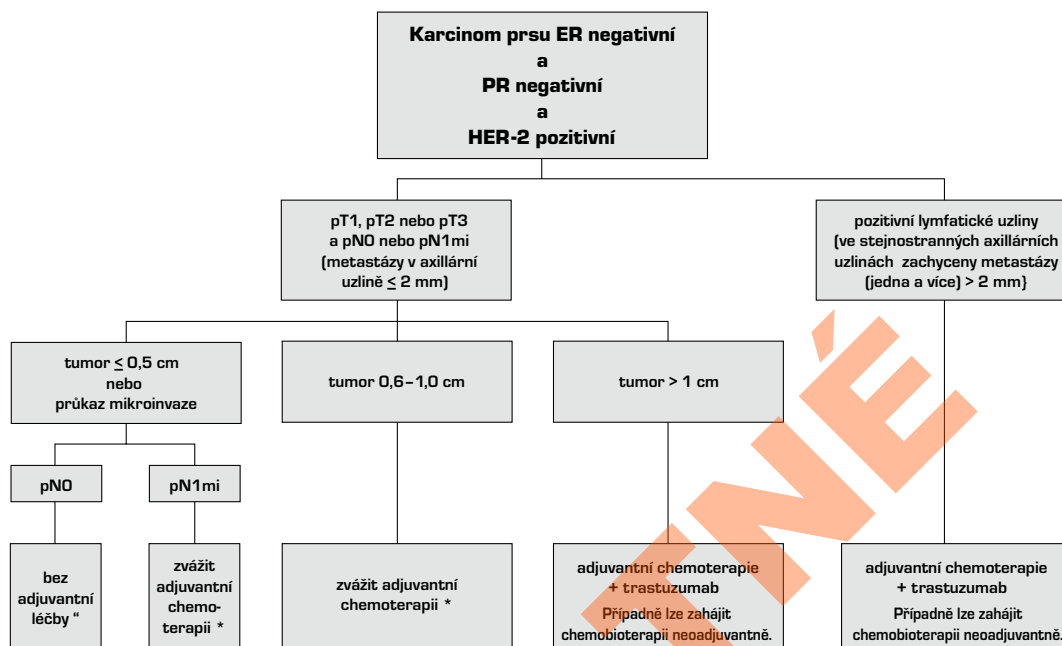
^ Kombinace ovariální ablace/suprese a hormonální terapie může mít aditivní účinek ve srovnání se samotnou ablací/supresí (s ohledem na stav hormonálního cyklu ženy). Principy adjuvantní hormonální léčby přináší samostatné schéma

° U ER pozitivních pacientek je možné zvážit adjuvantní hormonální léčbu

° 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.

ADJUVANTNÍ LÉČBA KARCINOMU PRSU S PROKÁZANOU POZITIVNÍ EXPRESÍ HER-2 RECEPTORU A NEGATIVNÍ EXPRESÍ ESTROGENOVÉHO A PROGESTERONOVÉHO RECEPTORU

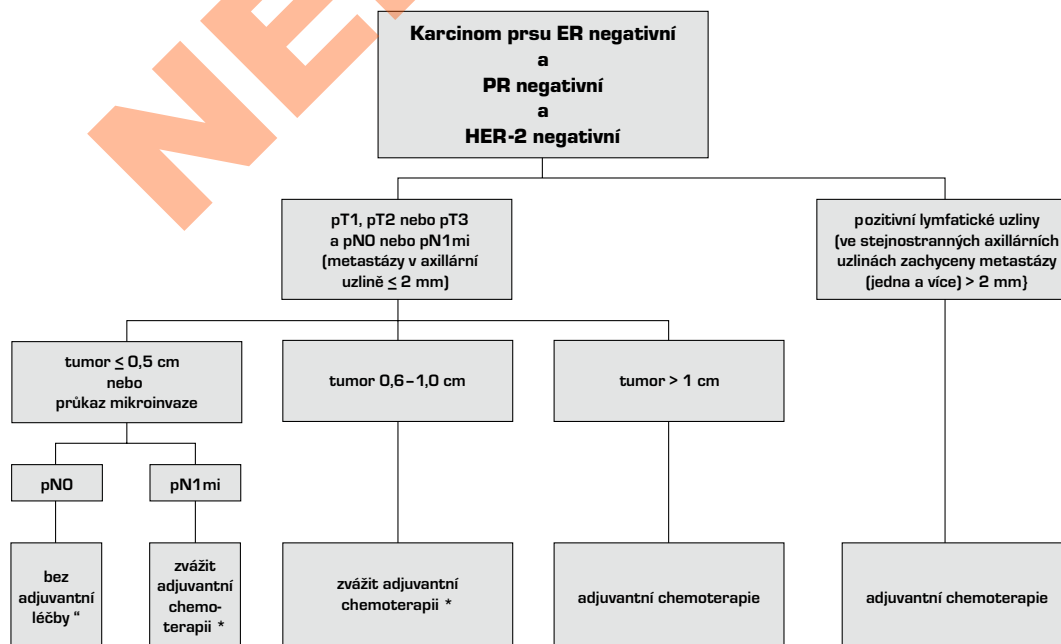


POZNÁMKY:

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

Kontraindikace podání trastuzumabu jsou: přecitlivělost na složky přípravku, klidová dušnost nebo léčba kyslíkem jako komplikace karcinomu prsu.

ADJUVANTNÍ LÉČBA KARCINOMU PRSU S PROKÁZANOU NEGATIVNÍ EXPRESÍ ESTROGENOVÉHO, PROGESTERONOVÉHO A HER-2 RECEPTORU („triple-negative“ karcinomy)



POZNÁMKY:

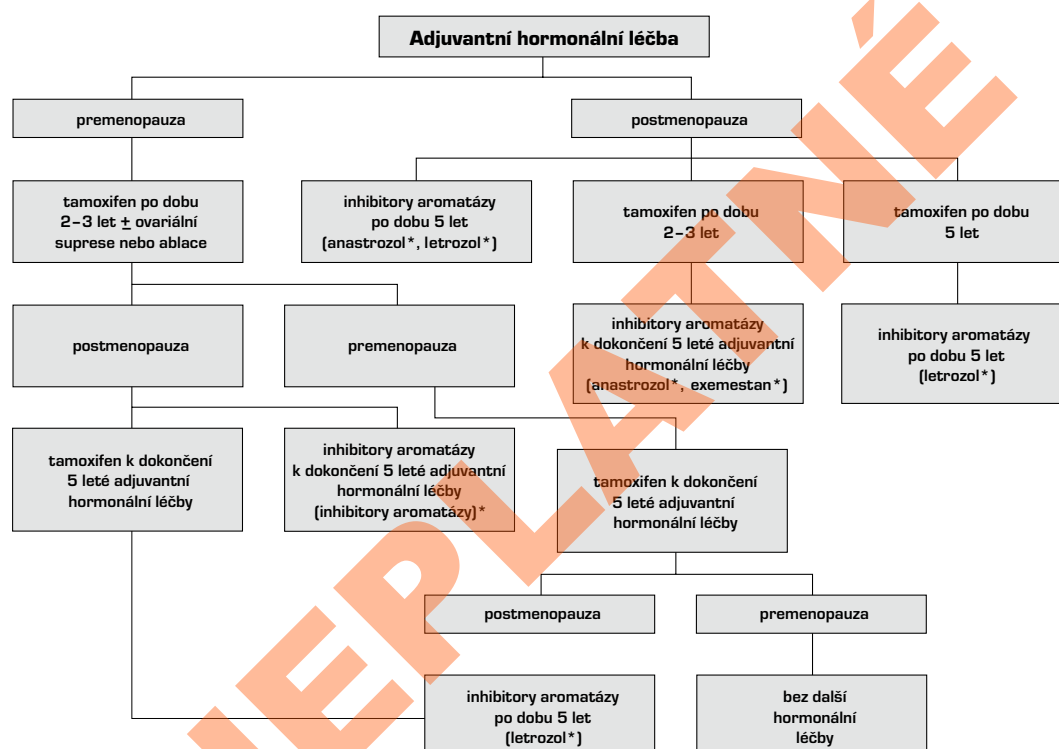
* Zvažte adjuvantní chemoterapii s ohledem na přidružené choroby pacientky a na potenciálně vysokou agresivitu tohoto typu karcinomu.

1.2.1.1 Adjuvantní hormonální léčba

Hormonální léčba je určena pacientkám s pozitivními estrogenovými (ER) nebo progesteronovými (PR) receptory.

- tamoxifen po dobu 5 let
- u postmenopauzálních pacientek se středním a vysokým rizikem relapsu dle definice St. Gallen (viz strana 18) lze zvážit iniciační léčbu inhibitory aromatázy nebo sekvenční léčbu inhibitory aromatázy po 2–3 letech adjuvantní léčby tamoxifenem nebo prodlouženou adjuvantní léčbu inhibitory aromatázy po dobu 5 let u pacientek léčených 5 let tamoxifenem
- v indikovaných případech ovariální ablace (radioční, chirurgická, chemická - goserelin). Pokud chemická, pak po dobu 2–5 let s nebo bez tamoxifenu

ADJUVANTNÍ HORMONÁLNÍ LÉČBA KARCINOMU PRSU



POZNÁMKY:

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

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 amenorea 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.

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 4x, paklitaxel 4x) nebo TAC (docetaxel, doxorubicin, cyklofosfamid 6x) nebo TC (docetaxel, cyklofosfamid) nebo v dose dense režimu – 3x FEC 100 a 3x docetaxel.

1.2.1.3 Biologická léčba

Trastuzumab je možné použít pouze u pacientek s prokázanou overexpresí Her-2 v kategorii 3+(IHC) a prokázanou amplifikací genu pro HER-2 (FISH). Sledovat kardiální funkce dle doporučení „Cardiac Guidelines Consensus Committee“.

Tab. č. 1: Adjuvantní chemoterapeutické režimy pro stadia IB-III B a neoadjuvantní léčba pro stadia IIB-III B

	dávka (mg/m ²)	způsob podání	den	interval
CMF (Bonadonna)				
cyklofosfamid	100	p. o.	1.–14.	interval 4 týdny
metotrexát	40	i. v.	1., 8.	
fluorouracil	600	i. v.	1., 8.	
CMF				
cyklofosfamid	600	i. v.	1.	interval 3 týdny
metotrexát	40	i. v.	1.	
fluorouracil	600	i. v.	1.	
CMF				
cyklofosfamid	600	i. v.	1., 8.	interval 4 týdny
metotrexát	40	i. v.	1., 8.	
fluorouracil	600	i. v.	1., 8.	
AC (Fisher)				
doxorubicin	60	i. v.	1.	interval 3 týdny
cyklofosfamid	600	i. v.	1.	
FAC (Buzdar)				
fluorouracil	500	i. v.	1. (8.)	interval 3 (4) týdny
doxorubicin	50	i. v.	1.	
cyklofosfamid	500	i. v.	1.	
FEC				
fluorouracil	500	i. v.	1. (8.)	interval 3 (4) týdny
epirubicin	50–75	i. v.	1.	
cyklofosfamid	500	i. v.	1.	
FEC (100)				
fluorouracil	500	i. v.	1.	interval 3 týdny
epirubicin	100	i. v.	1.	
cyklofosfamid	500	i. v.	1.	
CEF (kanadský)				
cyklofosfamid	75	p. o.	1.–14.	interval 4 týdny
epirubicin	60	i. v.	1., 8.	
fluorouracil	500	i. v.	1., 8.	
CAF (americký)				
cyklofosfamid	100	p. o.	1.–14.	interval 4 týdny
doxorubicin	30	i. v.	1., 8.	
fluorouracil	500	i. v.	1., 8.	
TC - TXT/CFA				
docetaxel	75	i. v.	1.	interval 3 týdny
CFA	600	i. v.	1.	

AC/Taxol (Henderson)

doxorubicin	60	i. v.	1.	
cyklofosfamid	600	i. v.	1.	interval 3 týdny,
				podat 4 série, následně
paklitaxel	175	i. v. 3 hodinová infuze	1.	interval 3 týdny,
				podat celkem 4 série

TAC (Nabholtz 2002)

docetaxel	75	i. v.	1.	
doxorubicin	50	i. v.	1.	
cyklofosfamid	500	i. v.	1.	interval 3 týdny,
				celkem 6x

AC/Taxotere (Minckwitz)

doxorubicin	60	i. v.	1.	
cyklofosfamid	600	i. v.	1.	interval 3 týdny
				celkem 4x, následně
docetaxel	100	i. v.	1.	interval 3 týdny
				celkem 4x

FEC/Taxotere (PACS 001)

fluorouracil	500	i. v.	1.	
epirubicin	100	i. v.	1.	
cyklofosfamid	500	i. v.	1.	interval 3 týdny x 3,
				následně
docetaxel	100	i. v.	1.	interval 3 týdny x 3

goserelin inj. 3,6 mg s. c. à 28 dní po dobu 2 let

Indikace podání goserelinu: premenopauzální pacientka odmítající trvalou kastraci pro plánovanou graviditu u st. I a II, s pozitivními steroidními receptory, po dobu max. 2 let.

trastuzumab 8 mg/kg
nasyčovací dávka
následovaná 6 mg/kg à 21 dní po dobu 52 týdnů

1.2.2 Stadium IIA, IIB, IIIA, IIIB (T4, každé N, M0, každé T, N3, M0); stadium IV (každé T, každé N, M1), relaps nebo metastatické onemocnění

1.2.2.1 Nádor prsu klinického stadia IIA, IIB, IIIA, IIIB

Neoadjuvantní chemoterapie u pacientek, u kterých lze očekávat odpověď na chemoterapii (nádory s nízkými nebo negativními estrogenovými (ER) a progesteronovými (PR) receptory, s vysokým gradem, non-lobulární invazivní karcinomy, karcinomy s vysokým Ki67, typ luminal B).

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).

Chemoterapie by měla být založena na bázi antracyklinů a taxanů. Doporučuje se podat nejméně 4–6 cyklů chemoterapie v rozmezí 4 až 6 měsíců. Chemoterapie by měla být ukončena před operací. Optimální doba vyhodnocení léčebné odpovědi je za 6-9 týdnů po zahájení léčby.

	dávka (mg/m ²)	způsob podání	den	interval
AC/docetaxel (NSABP B - 27)				
doxorubicin	60	i. v.	1.	interval 3 týdny, podat 4 série
cyklofosfamid	600	i. v.	1.	
docetaxel	100	i. v.	1 hodinová infuze	interval 3 týdny, podat celkem 4x
AT				
doxorubicin	50	i. v.	1.	3 hodinová infuze
paclitaxel	175	i. v.		
TAC (Gepartrio)				
podává se 6x, dávka standardní jako v adjuvanci				
režimy s trastuzumabem:				
paclitaxel/FEC75/trastuzumab				
paclitaxel	225	i. v.	3 hodinová infuze	1. interval 3 týdny, podat celkem 4x
5-Fluoro-uracil	500	i. v.	1.	interval 3 týdny, podat celkem 4x
epirubicin	75	i. v.	1.	
cyklofosfamid	500	i. v.	1.	
<i>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</i>				
NOAH studie - AT/paclitaxel/CMF				
doxorubicin	60	i. v.	1.	1. interval 3 týdny, podat 3 série
paclitaxel	150	i. v.	3 hodinová infuze	
paclitaxel	225	i. v.	3hodinová infuze	1. interval 3 týdny, podat 4x
CMF				
cyklofosfamid	600	i. v.	1.,8.	interval 4 týdny, podat 3x
metotrexat	40	i. v.	1.,8.	
5-Fluoro-uracil	600	i. v.	1.,8.	
<i>Současně s chemoterapií trastuzumab ve 3-týdenním podání - nasycovací dávka 8mg/kg v 90 minutové infuzi, dále udržovací dávka 6 mg/kg v 60 minutové infuzi, při dobré toleranci dále 30 minutová infuze</i>				

AC/TH

doxorubicin	60	i. v.	1.	
cyklofosfamid	600	i. v.	1. interval	3 týdny, podat 4 série
paclitaxel	80	i. v.	v 1 hodinové infuzi	týdně, 12 týdnů

Trastuzumab týdně – nasycovací dávka 4mg/kg v 90 minutové infuzi, dále udržovací dávka 2 mg/kg v 60 minutové infuzi, při dobré toleranci 30 minutová infuze 12 týdnů.

1.2.2.2 Stadium IV – metastatické onemocnění

Možnosti systémové paliativní léčby:

1.2.2.2.1 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.

1.2.2.2.2 Hormonoterapie

1. Tamoxifen pro nové pacientky v případě pozitivních ER/PR nebo více než 1 rok po ukončení antiestrogenní léčby nebo inhibitory aromatázy – anastrozol, letrozol, exemestan.

Fulvestrant – u postmenopauzálních pacientek s hormonálně dependentním karcinomem prsu po vyčerpání léčby tamoxifenem nebo inhibitorem aromatázy.

2. Ovariální ablace – radiokastrace, chirurgická kastrace.

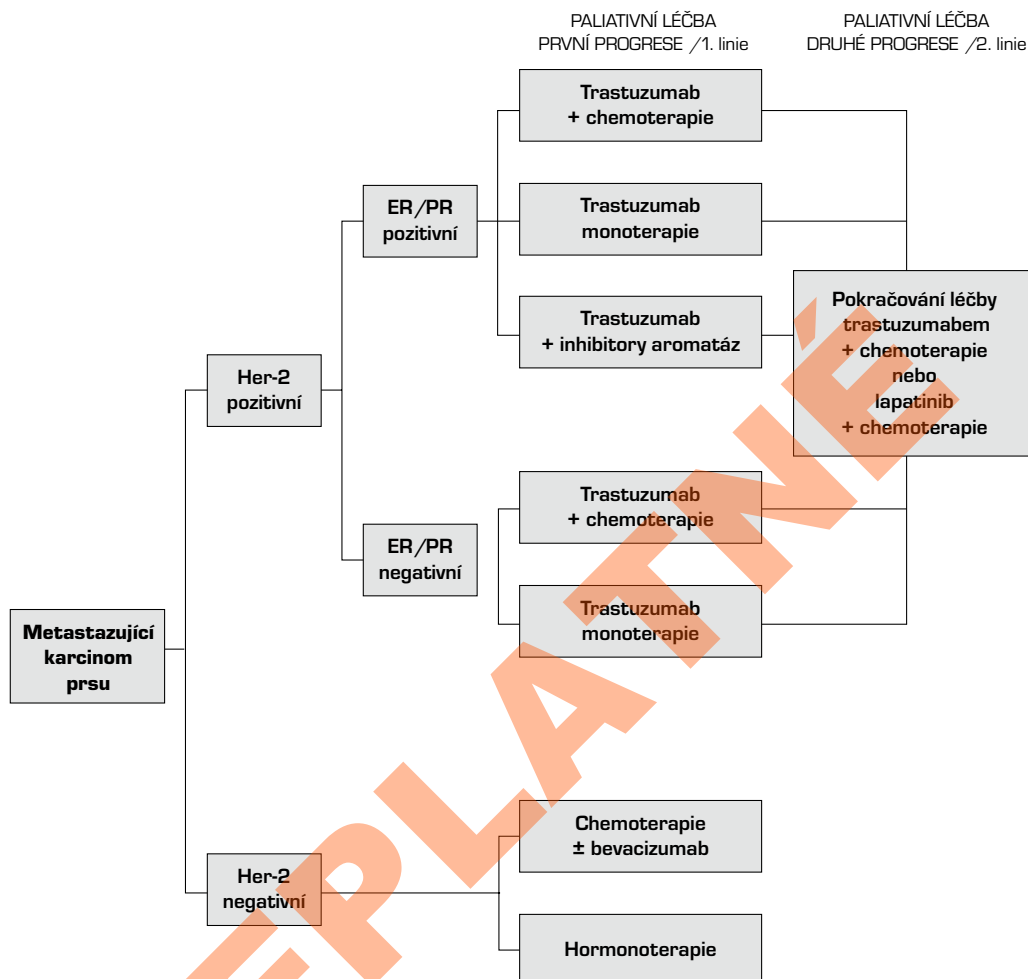
1.2.2.2.3 Biologická léčba

Trastuzumab je možné použít pouze u pacientek s prokázanou overexpresí HER-2 v kategorii 3+(IHC) a prokázanou amplifikací genu pro HER-2 (FISH). Vhodná je kombinace s taxany či vinorelbinem, inhibitory aromatázy nebo monoterapie. 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. Výčet kombinačních režimů udává tabulka č. 2. Trastuzumab by měl být užíván v určených centrech, která mají zkušenost s touto léčbou. Kontraindikace podání trastuzumabu jsou: přecitlivělost na složky přípravku, klidová dušnost nebo léčba kyslíkem jako komplikace karcinomu prsu.

V první linii léčby je indikována léčba bevacizumabem v kombinaci s paklitaxelem. Vhodná je u pacientek s HER-2 negativitou nebo HER-2 pozitivitou, které již byly léčeny trastuzumabem. Není k dispozici laboratorní marker pro výběr těchto pacientek. Kontraindikací podání jsou neléčené CNS metastázy, alergie na složky přípravku a gravidita.

O úhradě přípravku AVASTIN v indikaci ze zdravotního pojištění nebylo k 31. 1. 2009 rozhodnuto.

SOUČASNÉ MOŽNOSTI CÍLENÉ LÉČBY POKROČILÉHO 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.

1.2.2.2.4 Chemo(bio)terapie

Indikovaná paliativní chemoterapie:

Léčba 1. linie: 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. 2 – doxorubicin, epirubicin, cyklofosfamid, 5-fluorouracil, paklitaxel, docetaxel, vinorelbine, kapecitabin, gemcitabin, trastuzumab, bevacizumab. Přednostně se používají kombinace s taxany. Pokud je vyčerpaná kumulativní dávka antracyklinů, lze zvážit liposomální doxorubicin.

Léčba 2. linie: 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. 2 – doxorubicin, epirubicin, cyklofosfamid, 5-fluorouracil, paklitaxel, docetaxel, vinorelbine, kapecitabin, gemcitabin, trastuzumab, lapatinib. Přednostně se používají kombinace s taxany. Pokud je vyčerpaná kumulativní dávka antracyklinů, lze zvážit liposomální doxorubicin. V dalších liniích léčby se používají vždy kombinace odlišné od předchozích linií. Účinek léčby se hodnotí po 3 cyklech chemoterapie. Jiný test chemosenzitivity dosud není všeobecně uznáván. Chemorezistentní testy jsou dosud předmětem výzkumu.

Nutno vždy zvážit, zda onemocnění bylo doposud chemosenzitivní (tzn. prokazatelná efektivita po 3 cyklech) či ne.

Tab. č. 2: Chemoterapeutické režimy pro metastatické onemocnění (paliativní režimy)

	dávka (mg/m ²)	způsob podání	den	interval
paklitaxel à 3 týdny				
paklitaxel	175	i. v. 3 hod. infuze	1.	interval 3 týdny
<i>Premedikace: dexametazon 20 mg i. v., ranitidin 50 mg i. v., prothazin 50 mg i. m. 30 minut před podáním paklitaxelu.</i>				
paklitaxel à 1 týden				
paklitaxel	80–90	i. v. hodinová infuze	1. den	interval 1 týden, celkem 6–8x, následuje 2 týdny pauza
<i>Premedikace: 8 mg dexametazonu i. v. první 2 podání, potom redukce na 4 mg i. v. v případě, že se neobjeví hypersenzitivní reakce.</i>				
docetaxel à 3 týdny				
docetaxel	100	i. v. 1 hod. infuze	1.	interval 3 týdny
<i>Premedikace: dexametazon 8 mg p. o. à 12 hodin, celkem 6 dávek, začít večer před podáním docetaxelu.</i>				
docetaxel à 1 týden				
docetaxel	35–40	i. v. 30 min. infuze	1.	interval 1 týden, celkem 6–8 podání, potom 2 týdny pauza
<i>Premedikace: dexametazon 8 mg p. o. večer a ráno před aplikací CHT a večer po aplikaci CHT.</i>				
gemcitabin				
gemcitabin	800–1200	i. v.	1., 8., 15.	interval 4 týdny

AT (docetaxel)

doxorubicin	50	i. v.	1.	
docetaxel	75	i. v. hodinová infuze	1.	interval 3 týdny

Jako první podat doxorubicin, premedikace: setrony, kortikoidy jako u docetaxelu.

AT (paklitaxel)

doxorubicin	50	i. v.	1.	
paklitaxel	175	i. v. 3 hodinová infuze	1.	interval 3 týdny

Premedikace: dexametazon 20 mg i. v., ranitidin 50 mg i. v., prothazin 50 mg i. m., 30 minut před podáním paklitaxelu, setrony.

docetaxel/NVLB

vinorelbine	20	i. v. krátká infuze	1., 15.	
docetaxel	60	i. v. hodinová infuze	1.	interval 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.	
5-fluorouracil	90	i. v.	1.	interval 3 týdny

Event. vinorelbine 60 mg/m² p. o.

NVLB týdenní podání

vinorelbine	25	i. v. krátká infuze	1.	interval 1 týden
-------------	----	---------------------	----	------------------

nebo

vinorelbine	30	i. v. krátká infuze	1., 8.	interval 3 týdny
-------------	----	---------------------	--------	------------------

nebo

vinorelbine	60	p. o.		týdně
-------------	----	-------	--	-------

3 podání, pak v případě normálního krevního obrazu 80 mg/m² týdně

ADM/NVLB

vinorelbine	25	i. v. krátká infuze	1., 8.	
doxorubicin	50	i. v.	1.	interval 3 týdny

trastuzumab/NVLB

vinorelbine	25	i. v. krátká infuze	1., 8.	
trastuzumab	první dávka 4 mg/kg			
	další dávky 2 mg/kg	infuze 90 minut	1.	interval 1 týden

nebo

trastuzumab	8 mg/kg	infuze 90 minut	1.	
	další dávky 6 mg/kg			interval 3 týdny

Pokud nedošlo k nežádoucím účinkům během podání trastuzumabu, lze v dalším podání zkrátit aplikaci na 30 mi-

nut.

trastuzumab/paklitaxel

paklitaxel	90	i. v. infuze 60 minut	1.	
trastuzumab	první dávka 4 mg/kg			
	další dávky 2 mg/kg	i. v. infuze 90 minut	1.	interval 1 týden

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	první dávka 4 mg/kg			
	další dávky 2 mg/kg	i. v. infuze 90 minut	1. týden	interval 3 týdny

nebo

trastuzumab	8 mg/kg	i. v. infuze 90 minut	1.	interval 3 týdny
	další dávky 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			
	další dávky 2 mg/kg	i. v. infuze 90 minut	1.	1. týden

nebo

trastuzumab	8 mg/kg			
	další dávky 6 mg/kg	i. v. infuze 90 minut	1.	interval 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/capecitabin

trastuzumab	první dávka 8 mg/kg	i. v. infuze 90 minut	1.	
	další dávky 6 mg/kg			
capecitabin	2500	p. o. ve 2 denních dávkách	1.–14.	interval 21 dní

bevacizumab/paklitaxel

bevacizumab	10 mg/kg	i. v. infuze	1., 15	
paklitaxel	90	i. v. infuze	1., 8., 15	interval 4 týdny

První infuze bevacizumabu se podává 90 minut, při dobré snášenlivosti druhá infuze 60 minut a další 30 minut.

gemcitabin/paklitaxel

gemcitabin	1250	i. v. infuze	1., 8.	
paklitaxel	175	i. v. infuze 3 hod.	1.	interval 3 týdny

kapecitabin monoterapie

kapecitabin	2000–2500	p. o. ve 2 denních dávkách	1.–14.	interval 3 týdny
-------------	-----------	----------------------------	--------	------------------

kapecitabin/vinorelbine

kapecitabin	2000	p. o. ve 2 denních dávkách	1.–14.	
vinorelbine	60	p. o. ve 2 denních dávkách	1., 8.	interval 3 týdny

kapecitabin/vinorelbine

kapecitabin	2000	p. o. ve 2 denních dávkách	1.–14.	
vinorelbine	60	p. o. ve 2 denních dávkách	týdně	interval 3 týdny

kapecitabin/docetaxel

kapecitabin	2000–2500	p. o. ve 2 denních dávkách	1.–14.	
docetaxel	60–75	i.v. infuze	1.	interval 3 týdny

gemcitabin/docetaxel

gemcitabin	800	i.v. infuze	1., 8., 15.	
docetaxel	35	i.v. infuze	týdně	interval 4 týdny

gemcitabin/docetaxel

gemcitabin	1000	i.v. infuze	1., 8.	
docetaxel	75	i.v. infuze	1.	interval 3 týdny

EC - Epi/CFA

epirubicin	75	i.v.	1.	
cyclofosfamid	600	i.v.	1.	interval 3 týdny

gemcitabin/vinorelbine

gemcitabin	1000	i.v. infuze	1., 8.	
vinorelbine	25	i.v. infuze	1., 8.	interval 3 týdny

liposomální antracyklin

peglylovaný liposomální doxorubicin	50	i. v. inf.	1.	interval 4 týdny
nepeglylovaný liposomální doxorubicin	60–75	i. v. inf.	1.	interval 3 týdny

liposomální doxorubicin	60–75	i. v. inf.	1.	interval 3 týdny
cyklofosfamid	600	i. v. inf.	1.	

lapatinib/kapecitabin

lapatinib	1250 mg/den	per.os. 5 tablet		denně
kapecitabin	2000	na den ve 2 dávkách	D1-14	á 3 týdny

1.3 Vybrané informace k biologické léčbě

1.3.1 Trastuzumab v léčbě karcinomu prsu

Stanovení HER-2 pozitivity

Vyšetření exprese HER-2 metodou IHC (imunohistochemie) 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. Výsledek IHC 2+ je nejistý výsledek, k potvrzení nebo vyloučení positivity je vždy nutno doplnit vyšetření amplifikace metodou FISH (fluorescenční in situ hybridizace). V případě výsledku IHC 3+ se vyšetření FISH doplňuje u nemocných s indikací léčby trastuzumabem.

Časný karcinom prsu

Trastuzumab je indikován u nemocných s HER-2 pozitivním nádorem, léčba se zahajuje po ukončení standardní adjuvantní léčby (popř. po ukončení neoadjuvantní léčby a chirurgickém zákroku), výjimečně až po ukončení radioterapie (pokud byla indikována). Proběhly rovněž studie, kdy byla léčba trastuzumabem zahájena současně s podáváním paklitaxelu nebo docetaxelu po předchozích 4 cyklech kombinace doxorubicin plus cyklofosfamid. 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).

International Expert Consensus on the Primary Therapy of Early Breast Cancer 2005

Nízké riziko

Negativní uzliny	A VŠECHNA NÁSLEDUJÍCÍ KRITERIA	
	pT ≤ 2 cm	A
	G1	A
	absence peritumorální vaskulární invaze	A
	HER-2 není ani overexprimován, ani amplifikován	A
	věk ≥ 35 let	

Střední riziko

Negativní uzliny	A NEJMÉNĚ JEDNO NÁSLEDUJÍCÍ KRITERIUM	
	pT > 2 cm	NEBO
	G2–3	NEBO
	přítomna peritumorální vaskulární invaze	NEBO
	overexprese nebo amplifikace HER-2	NEBO
	věk < 35 let	
1–3 pozitivní uzliny	A	HER-2 není ani overexprimován, ani amplifikován

Vysoké riziko

1–3 pozitivní uzliny	A	overexprese nebo amplifikace HER-2
≥ 4 pozitivní uzliny		

Metastatický karcinom prsu

Trastuzumab je indikován u nemocných s HER-2 pozitivním nádorem v kombinaci s paklitaxelem nebo docetaxelem. Po vyčerpání léčby antracykliny a taxany je indikována monoterapie trastuzumabem. U nemocných se současnou pozitivitou ER a/nebo PR je trastuzumab indikován v kombinaci s inhibítor aromátázy. Trastuzumab by měl být do léčby zařazen vždy co nejdříve (1. linie léčby). Trastuzumab nepodléhá klasickým mechanismům lékové resistance 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) 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 $LVEF \geq 50\%$, při hodnotě 40–50 % je nutno zvážit poměr přínosů a rizik. Doporučuje se opakovat vyšetření LVEF každé 3 měsíce, a to ještě i půl roku po ukončení léčby.

Kontraindikace

Přecitlivělost na trastuzumab, myší proteiny. Klidová dušnost nebo léčba kyslíkem jako komplikace karcinomu prsu.

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

Lapatinib je v kombinaci s kapecitabinem indikován 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 antracyklíny a taxany a dále léčbu trastuzumabem pro metastazující onemocnění.

Kontraindikace

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

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, nemá se podávat 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

Doporučená dávka lapatinibu je 1250 mg (tj. pět tablet) užívaných jedenkrát denně kontinuálně. Denní dávka se nemá dělit. Lapatinib se užívá buď nejméně jednu hodinu před nebo nejméně jednu hodinu po jídle.

O úhradě přípravku v indikaci ze zdravotního pojištění nebylo k 31. 1. 2009 rozhodnuto.

1.3.3 Bevacizumab v léčbě karcinomu prsu

Bevacizumab v kombinaci s paklitaxelem je indikován jako léčba první linie u nemocných s metastazujícím karcinomem prsu. Bevacizumab se podává vždy do progresu, a to i v případě dřívějšího ukončení souběžně podávané chemoterapie. Dřívější ukončení jen v případě projevů nesnášenlivosti.

Kontraindikace

Přecitlivělost na léčivou látku, na látky produkované ovariálními buňkami čínských křečků (CHO) nebo na jiné rekombinantní lidské nebo humanizované protilátky, těhotenství. Bevacizumab je kontraindikován u pacientů s neléčenými metastázami v CNS.

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 v indikaci ze zdravotního pojištění nebylo k 31. 1. 2009 rozhodnuto.

Literatura

1. Howell A, Cuzick J, Baum M et al. Results of the ATAC (Arimidex, Tamoxifen, Alone or in Combination) trial after completion 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, 26 January 2005. Also available as: Thurliman BJ, Keshaviah A, Mouridsen H et al BIG 1-98: Randomised double-blind phase III study to evaluate letrozol (L) vs. Tamoxifen(T) as adjuvant endocrine therapy for postmenopausal women with receptor-positive breast cancer (Abstract) *J Clin Oncol (Annual Meeting Proceedings)* 2005, 23, 511.
3. Boccardo F, Rubagotti A, Amoroso D et al. Anastrozol appears to be superior to tamoxifen in women already receiving adjuvant tamoxifen treatment. *Breast Cancer Res Treat* 2003, 82, 6-7.
4. Coombes RC, Hall E, Gibson LJ et al A randomised trial of exemestan after two to three years of tamoxifen therapy in postmenopausal women with primary breast cancer. *N Engl J Med* 2004, 350, 1081-1092.
5. Jakesz R, Kaufmann M, Ginant M et al. Benefits of switching postmenopausal women with hormone-sensitive early breast cancer to anastrozol after 2 years adjuvant tamoxifen: combined results 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, Coates 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, Cirincione C et al Randomised trial of dose-dense versus conventionally scheduled and sequential versus concurrent combination chemotherapy as postoperative adjuvant treatment of node-positive primary breast cancer: first report of Intergroup Trial C9741/ Cancer and Leukemia Group B Trial 9741. *J Clin Oncol* 2003, 21, 1431-1439.

9. Roche H, Fumoleau P, Spielman M et al Five years analysis of PACS 01 trial: 6 cycles of FEC100 vs 3 cycles of FEC 100 followed by 3 cycles of docetaxel (D) for the adjuvant treatment of node positive breast cancer. *Breast cancer res Treat* 2004, 88, 27.
10. Miller K. *J Clin Oncol*. 23: 792-799, 2005: Randomized phase III trial of capecitabine compared with bevacizumab + capecitabine in patients with previously treated metastatic breast cancer.
11. O'Shaughnessy J et al. *Ann Oncol* 2001;12:1247-54: Randomized, Open Label, Phase III Trial of Oral Capecitabine (Xeloda) vs. a Reference Arm of Intravenous CMF (Cyclophosphamide, Methotrexate and 5-Fluorouracil) As First Line.
12. O'Shaughnessy J et al. *J Clin Oncol* 2002;20:2812-23: Superior Survival With Capecitabine Plus Docetaxel Combination Therapy in Anthracycline-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 Antibody against HER2 for Metastatic Breast Cancer that Overexpresses HER2.
15. Burstein H. J. et al. *J Clin Oncol* 2: Vol 21, No 15 (August 1), 2003: pp 2889 - 2895. Trastuzumab and Vinorelbine as First-Line Therapy for HER2-Overexpressing Metastatic Breast Cancer: Multicenter Phase II Trial With Clinical Outcomes, Analysis of Serum Tumor Markers as Predictive Factors, and Cardiac Surveillance Algorithm.
16. Vogel C L, Cobleigh M A, Tripathy D, et al. *J Clin Oncol*: Vol 20: 719 - 726. 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 E H et al. *N Eng J Med* 2005+ 353: 1673 - 84. Trastuzumab plus Adjuvant Chemotherapy for Operable HER2 - Positive Breast Cancer.
19. E2100: Miller KD, et al. *BCRT* 2005;94:Abstract 3.
20. A. Goldhirsch et al: Meeting Highlights: International Expert Consensus on the Primary Therapy of Early Breast Cancer 2005; *Annals of oncology* 2005.
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, Carmichael J, Jones AI, 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 Adjuvant Breast and Bowel Project Protocol B-27. *J Clin Oncol* 21: 4165-4174, 2003.
32. Dieras V et al. Randomized parallel 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 cyclophosphamide. *Clin Breast Cancer* 2006 Aug 7 (3): 237-243.

2. ZHOUBNÝ NOVOTVAR BRONCHU A PLÍCE (C34)

2.1 Nemalobuněčný karcinom

Podání chemoterapie s radikálním léčebným záměrem (průkazné prodloužení života)

2.1.1 Nádory klinického stádia IIA a IIB – pokud jsou kontraindikace chirurgické léčby a radioterapie. Výjimečně možno zvažovat neoadjuvantní chemoterapii.

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

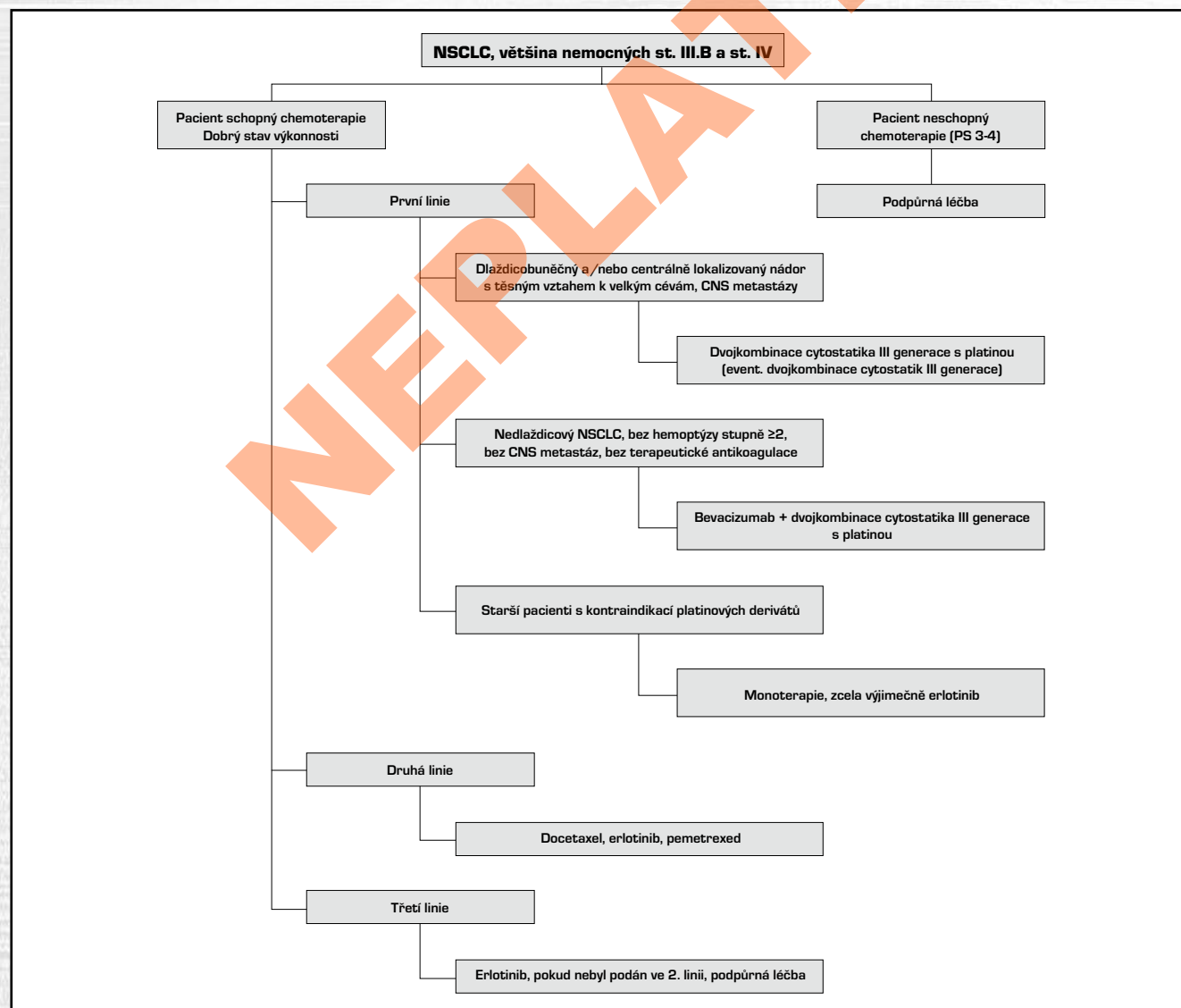
Nádory klinického stádia IIIA – neoadjuvantní chemoterapie (před operací)

Nádory klinického stádia IIIA, které nejsou vhodné k radikální resekci – neoadjuvantní chemoterapie (před radioterapií), popřípadě konkomitantní radiochemoterapie

Nádory stádia klinického stádia IIIB – v kombinaci s radioterapií, výjimečně u indikované skupiny nemocných zvažovat i podávání chemoterapie event. chemoradioterapie s neoadjuvantním záměrem

2.1.3 Po provedené kompletní resekci je u stadia IB, IIA, IIB a IIIA indikovaná adjuvantní chemoterapie.

2.1.4 Většina nemocných stádia III B a nemocní stadia IV s dobrým stavem výkonnosti a bez váhového úbytku většího než 10 % tělesné hmotnosti během posledních 6 měsíců.



S paliativním záměrem – 2. linie

2.1.5 Cytostatická léčba 2. linie, pokud 1. linií bylo dosaženo objektivní léčebné odpovědi. Cíl je především symptomatická úleva, i když je prokázané prodloužení přežití u nemocných vhodně indikovaných k chemoterapii. Doporučená je monoterapie, vhodné léky v této indikaci jsou docetaxel nebo pemetrexed, popřípadě erlotinib.

2.1.6 Biologická léčba a chemoterapie 3. linie jen zcela výjimečně při předcházející evidentní chemosenzitivitě onemocnění (viz. schéma).

Použitá cytostatika

2.1.7 Léky s prokázanou účinností u nemalobuněčného karcinomu plic. Obvykle platinový derivát + preparát III. generace. Počet cyklů 4–6, v neoadjuvantní indikaci 2–4. Po 2. cyklu je nutné přešetření k posouzení efektu léčby. Dávky a časování dle doporučených a platných protokolů.

Příklady chemoterapeutických kombinací:

- karboplatina + paklitaxel
- cisplatina + paklitaxel
- karboplatina + docetaxel
- cisplatina + docetaxel
- cisplatina + vinorelbine
- karboplatina + vinorelbine
- karboplatina + gemcitabin
- cisplatina + gemcitabin
- cisplatina + pemetrexed (u nemocných s NSCLC jiného morfolog. typu než dlaždicobuněčného)
- kombinace cytostatické léčby s bevacizumabem (viz v podkapitole Biologická léčba)

V indikaci adjuvantní chemoterapie se doporučují schémata:

- vinorelbine + platinový derivát
- paklitaxel + platinový derivát

Pokud nelze pro kontraindikace platinových derivátů podat léčbu kombinovanou, je možná monoterapie vinorelbinem, docetaxelem.

2.1.8. Biologická léčba (bevacizumab, erlotinib)**2.1.8.1 První linie léčby**

V první linii léčby je indikován bevacizumab v kombinaci s chemoterapeutickým režimem na bázi platiny u nemocných s neresekabilním pokročilým, metastatickým nebo rekurentním nemalobuněčným plicním karcinomem jiného histologického typu než predominantně z dlaždicových buněk. Kontraindikací jsou neléčené CNS metastázy, gravidita a alergie na složky přípravku. Pacienti by neměli mít v anamnéze hemoptyzu stupně 2 a vyšší, neměli by být v době zahájení léčby léčeni antikoagulancii.

O úhradě přípravku v indikaci ze zdravotního pojištění nebylo k 31. 1. 2009 rozhodnuto.

Zcela výjimečně, pokud jsou jednoznačné kontraindikace konvenční cytostatické léčby a jsou předpoklady léčby ambulantní, lze podat erlotinib v monoterapii.

2.1.8.2 Druhá a třetí linie léčby

Erlotinib prokázal účinnost u nemocných s nemalobuněčným karcinomem plic po selhání konvenční cyto-

statické léčby. U těchto nemocných je vhodné podání erlotinibu zvážit za předpokladu ambulantní léčby. Současné podávání chemoterapie a erlotinibu není vhodné. Zcela výjimečně lze podat erlotinib nemocným s NSCLC v 1. linii léčby, kteří jsou v dobrém klinickém stavu a je u nich kontraindikována konvenční chemoterapie.

2.1.9 Vybrané informace k biologické léčbě

2.1.9.1 Bevacizumab v léčbě NSCLC

Bevacizumab přidáný 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. Bevacizumab je kontraindikován u pacientů s neléčenými metastázami v CNS.

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 progresu 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 v indikaci ze zdravotního pojištění nebylo k 31. 1. 2009 rozhodnuto.

2.1.9.2 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. Erlotinib se podává vždy až do progresu nebo do projevů nesnášenlivosti, pokud tyto nelze zvládnout redukcí dávky. Zcela výjimečně lze podat erlotinib nemocným s NSCLC v 1. linii léčby, kteří jsou v dobrém klinickém stavu a je u nich kontraindikována konvenční chemoterapie.

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, itraconazol, 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).

2.2 Malobuněčný karcinom**S radikálním léčebným záměrem (průkazné prodloužení života)****2.2.1** Limitované onemocnění i extenzivní onemocnění

2. linie v případě, že 1. linií bylo dosaženo objektivní léčebné odpovědi

S paliativním záměrem**2.2.2** Nemocní se stavem výkonnosti nižším než ECOG 2

2. linie tam, kde dochází k progresi během 1. linie

Použitá cytostatika a délka léčby

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

2.2.4 Volba léčby ve 2. linii:

- U nemocných s objektivní léčebnou odpovědí trvající alespoň 3 měsíce a s následným relapsem zjištěným nejméně po 3 měsících od ukončení chemoterapie 1. linie je možno použít stejné léky jako v 1. linii.
- U nemocných, u kterých nebylo dosaženo objektivní léčebné odpovědi 1. linií léčby nebo s relapsem v období kratším než 3 měsíce od skončení léčby 1. linie, je ve 2. linii nutno podat jiný chemoterapeutický režim.

2.2.5 Příklady standardních chemoterapeutických kombinací

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

2.2.6 Příklady chemoterapeutických použitelných až po selhání standardních kombinací

- cisplatina + paklitaxel
- karboplatina + paklitaxel
- cisplatina + irinotekan
- topotecan v monoterapii

2.3 Maligní mezoteliom pleury

Nejvhodnější kombinace pro 1. linii léčby

- 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. *Hematol 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. Laskin J.J., Sander A.B.: State of the Art in Therapy for Non-Small Cell Lung Cancer. *Cancer Investigation*, 2005, 23:427-442.
9. 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.
10. Perry, M.C., Herndon, J.E., Eaton, W.L. et al.: Thoracic radiation therapy added to chemotherapy for small-cell lung cancer: an update of Cancer and Leukemia Group B study 8083. *J. Clin. Oncol.* 1998, 16:2466-2467.
11. Porta R.R., Wittekind CH., Goldstraw P.: Complete resection in lung cancer surgery: proposed definition. *Lung Cancer* 2005, 49: 25-33..
12. 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
13. Scagliotti G.: An evaluation of pemetrexed in second-line treatment of non-small cell lung cancer. *Expert Opin. Pharmacother.* 2005, 6 (16): 2855-2866.
14. Winton T., Livingston R., Johnson D. et al.: Vonorelbin plus Cisplatin vs. Observation in Resected Non-Small-Cell Lung Cancer. *N Engl j. Med* 2005, 352: 2589-2597.
15. Sandler A et al, Paclitaxel-carboplatin alone or with bevacizumab for non-small-cell lung cancer., *NEW-ENGL-J-MED*, 2006, Vol/Iss/ Pg. 355/24
16. Manegold C et al, Efficacy and safety results from BO17704, a randomised, placebo-controlled phase III study of bevacizumab in combination with cisplatin and gemcitabine in patients with advanced or recurrent non-squamous non-small cell lung cancer (NSCLC), *European Journal of Cancer Supplements*, Vol 5 No 4, Page 356

3. ZHOUBNÝ NOVOTVAR JÍCNU (C15)**3.1 Stadium I**

Radikální chirurgický výkon bez pooperační léčby. Ve vybraných případech operaci předchází neoadjuvantní chemoradioterapie založená na cisplatině, karboplatině, 5-fluorouracilu (5-FU).

3.2 Stadium II

Radikální chirurgický výkon bez pooperační léčby. Ve vybraných případech operaci předchází neoadjuvantní chemoradioterapie založená na cisplatině, karboplatině, 5-FU.

3.3 Stadium III

Neoadjuvantní chemoradioterapie založená na cisplatině, karboplatině, 5-FU. U pacientů s dobrou léčebnou odpovědí následuje chirurgický výkon, jinak paliativní léčba další linie.

3.4 Stadium IV

Indikovaná paliativní chemoterapie založená na cisplatině, karboplatině, 5-FU, leukovorinu. Přednost má kombinace derivátu platiny a 5-FU.

Léčba další linie, individualizované paliativní chemoterapie, je založená na cisplatině, karboplatině, 5-FU, leukovorinu.

Příklady léčebných schémat

	dávka (mg/m ²)	způsob podání	den	interval
konkomitantní chemoradioterapie				
cisplatina	80	inf.	1.	à 21 dní
5-FU*	1000	kont. inf.	1.–5.	à 21 dní
*celková dávka nesmí přesáhnout 1500 mg/m ² /den				
paliativní léčba 1. linie				
cisplatina	80	inf.	1.	à 21 dní
5FU*	1000	kont. inf.	1.–5.	à 21 dní
*celková dávka nesmí přesáhnout 1500 mg/m ² /den				

4. ZHOUBNÝ NOVOTVAR ŽALUDKU (C16)

4.1 Stadium I

Po radikální operaci adjuvantní chemoradioterapie u pacientů s T1 N1 nebo T2N0 s využitím 5-FU a leukovorinu.

4.2 Stadium II

Po radikální operaci adjuvantní chemoradioterapie s využitím 5-FU a leukovorinu. Režim ECF možno podat perioperativně u karcinomu žaludku a karcinomu gastroesofageální junkce.

4.3 Stadium III

Po radikální operaci adjuvantní chemoradioterapie s využitím 5-FU a leukovorinu. Režim ECF možno podat perioperativně u karcinomu žaludku a karcinomu gastroesofageální junkce.

4.4 Stadium IV

Indikovaná paliativní chemoterapie epirubicinem, doxorubicinem, cisplatinou, 5-FU, leukovorinem, etoposidem, metotrexátem, mitomycinem-C, kapecitabinem, docetaxelem či výjimečně irinotekanem. Poslední jmenovaný jen u PS 0–1, fyziologické biochemické hodnoty. Léčba další linie individualizované paliativní chemoterapie je založena na výše uvedených cytostaticích.

Kapecitabin je v léčbě pokročilého karcinomu žaludku registrován od jara 2007. Je indikován jako léčba první linie pokročilého karcinomu žaludku v kombinaci s režimem obsahujícím platinu.

Docetaxel je indikován jako první linie léčby v kombinaci s 5-fluorouracilem a cisplatinou. Použití docetaxelu by mělo být vyhrazeno pro pacienty v dobrém výkonnostním stavu.

Příklady léčebných schémat

	dávka (mg/m ²)	způsob podání	den	interval
adjuvantní chemoradioterapie				
leukovorin	20	i. v. bolus	1.–5.	před ozařováním
5-FU	425	i. v. bolus	1.–5.	a po jeho skončení
adjuvantní chemoradioterapie v průběhu ozařování				
leukovorin	20	i. v. bolus	1.–5.	
5-FU	400	i. v. bolus	1.–5.	interval 4 týdny
<i>poznámka: první cyklus před zahájením radiace, cykly 2–3 v jejím průběhu, cykly 4–5 po jejím skončení</i>				
perioperační chemoterapie				
ECF - režim – viz níže				
3 cykly před a 3 cykly po operaci				
paliativní chemoterapie				
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.	interval 3 týdny
epirubicin	50	15 min i. v. infuze	1.	
cisplatina	60	i. v. infuze	1.	
5-FU	200	kont. i. v. infuze	do progresse onemocnění, nejvíce 24 týdnů	interval 3
týdny				
5-FU	600	i. v. infuze	1., 8., 29., 36.	
doxorubicin	30	15 min i. v. infuze	1., 29.	
mitomycin-C	10	i. v.	1.	interval 8 týdnů
kapecitabin	1000	p. o. 2× denně	1.–14.	
cisplatina	80	i. v. infuze	1.	interval 3 týdny
kapecitabin	625	p. o. 2× denně	1.–14.	
cisplatina	60	i. v. infuze	1.	
epirubicin	50	i. v. bolus	1.	interval 3 týdny

docetaxel	75	i. v. infuze 1 h	1.	interval 3 týdny
cisplatina	75	i. v. infuze 1–3 h	1.	interval 3 týdny
5-FU	750	kont. i. v. infuze	1.–5.	interval 3 týdny
cisplatina	80	i. v. infuze	1.	interval 3 týdny
irinotekan	200	i. v. infuze	2.	interval 3 týdny

Literatura

1. Van Cutsem et al: Phase III Study of Docetaxel and Cisplatin Plus Fluorouracil Compared With Cisplatin and Fluorouracil As First-Line Therapy for Advanced Gastric Cancer: A Report of the V325 Study Group; *J Clin Oncol* 24:4991-4997.
2. Kang Y-K et al. Randomized phase III trial of capecitabine/cisplatin (XP) vs. continuous infusion of 5-FU/cisplatin (FP) as first-line therapy in patients (pts) with advanced gastric cancer (AGC): efficacy and safety results *Ann Oncol* 2006;17(Suppl. 6):vi19 (Abst O-003).
3. Cunningham D et al. Neoadjuvant capecitabine and oxaliplatin followed by synchronous chemoradiation and total mesorectal excision in magnetic resonance imaging-defined poor-risk rectal cancer. *J Clin Oncol* 2006;24(Suppl. 18S):934s (Abst LBA4017).
4. Chang et al, *Annals of Oncology* 13: 1779–1785, 2002.
5. Cunningham, D., Allum, W.H., Stenning, S.P., et al.: Perioperative chemotherapy versus surgery alone for resectable gastroesophageal cancer. *N Engl J Med*, 2006, 355(1): 11-20

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

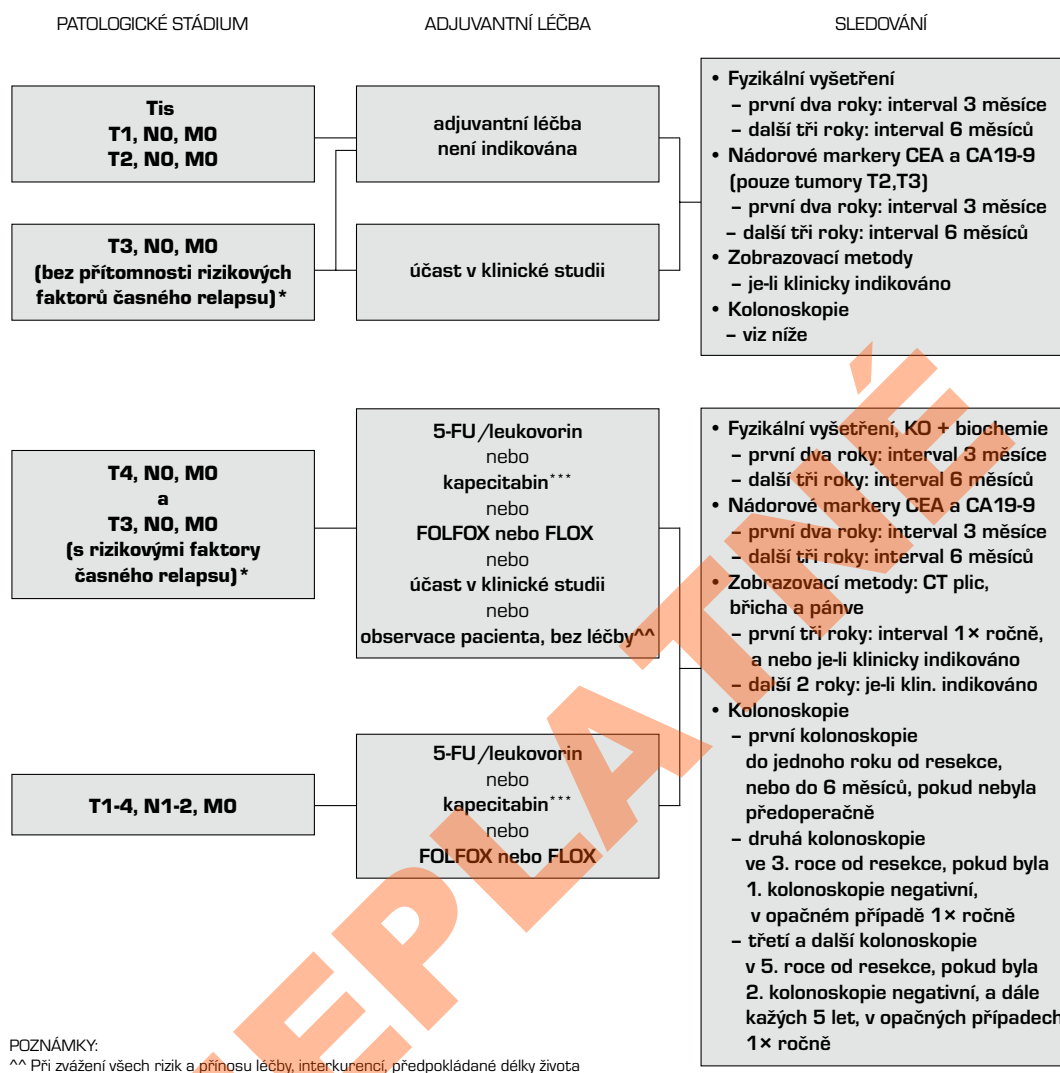
5.3 Stadium II (T3-4, N0, M0, Dukes B)

- chirurgie: široká excize s anastomózou
- adjuvantní chemoterapie: (6 měsíců)
 - kolon: pT3, N0, M0 – není indikována (sledování)
pT4, N0, M0 a pT3, N0, nebo FLOX, M0 high risk podskupina*: bolusový nebo kont. 5-FU+/LV nebo kapecitabin nebo FOLFOX
 - 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, 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, G3, předoperačně zvýšená hladina CEA, 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) s předoperačně verifikovanými pozitivními lymfatickými uzlinami (obojí stanoveno na podkladě endorektální ultrasonografie) 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.

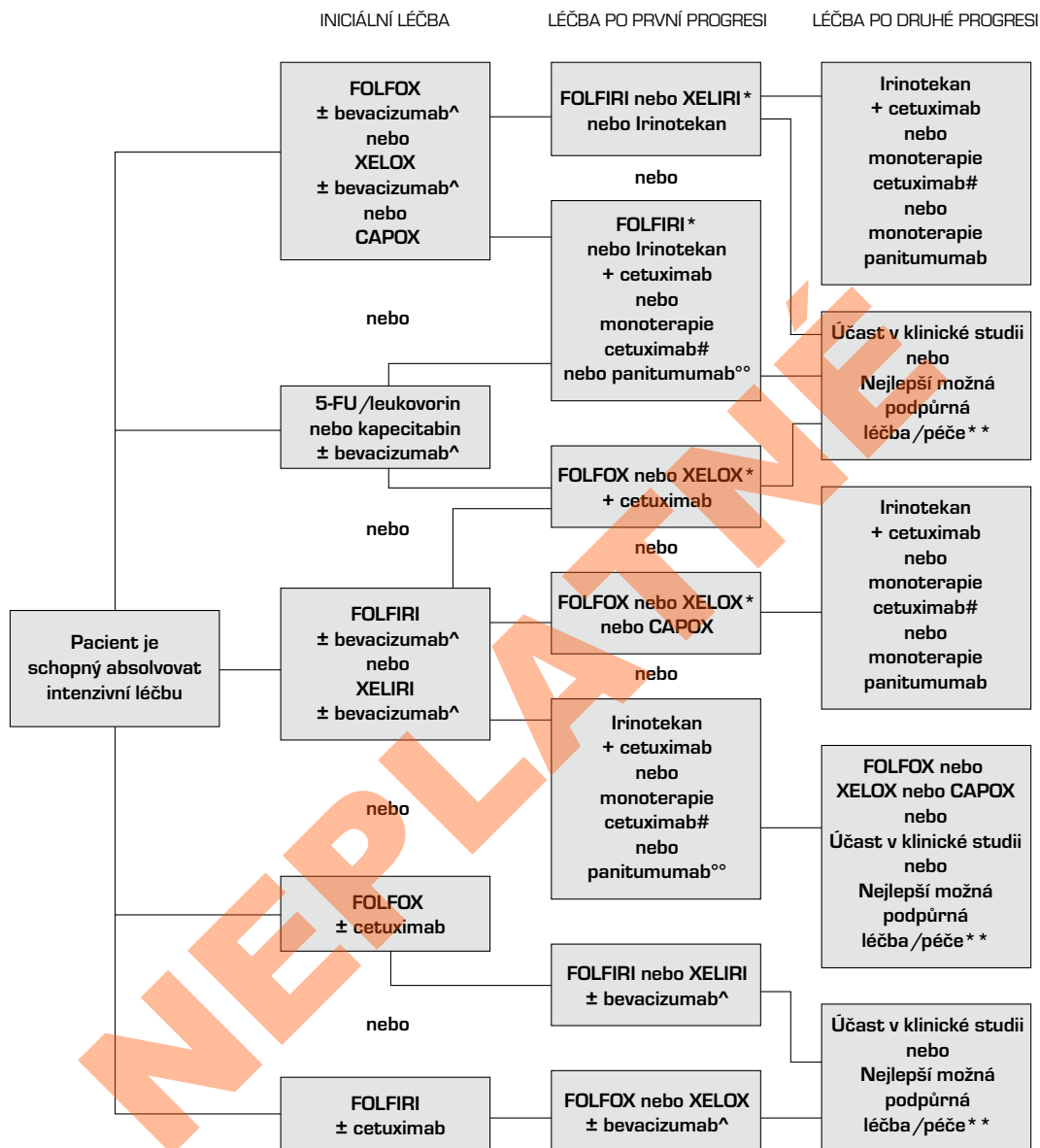
*** Předem plánovaná multivariační Coxova analýza studie Xact prokázala superioritu kapecitabinu ve srovnání s bolusovým 5-FU/LV při hodnocení přežití bez nemoci, stejně jako při hodnocení celkového přežití.

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

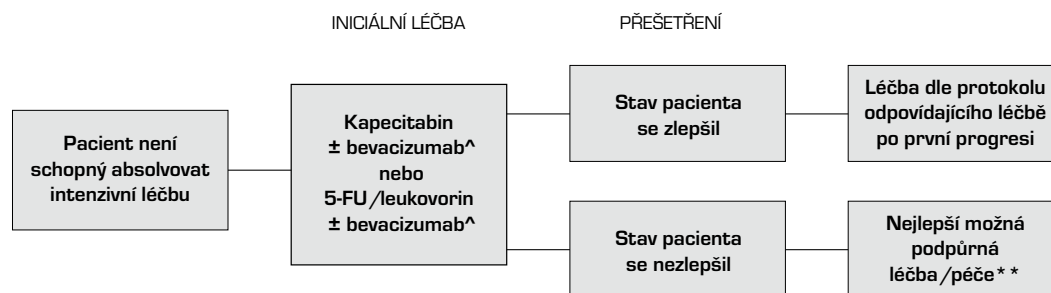
5.5.1 Systémová paliativní chemoterapie:

• 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 3 cyklech. 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 indikována.

PALIATIVNÍ SYSTÉMOVÁ LÉČBA KARCINOMU TLUSTÉHO STŘEVA**Pacient je schopený absolvovat intenzivní léčbu**

PALIATIVNÍ SYSTÉMOVÁ LÉČBA KARCINOMU TLUSTÉHO STŘEVA Pacient není schopen absolvovat intenzivní léčbu



POZNÁMKA:

^Kontraindikace k podání bevacizumabu jsou: neléčené metastatické postižení CNS, 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, komorbiditu. V léčbě se pokračuje do progresu onemocnění.
- Přesetření 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/CAPOX mají vyšší podíl odpovědávosti, delší čas do progresu a přežití než 5-FU/LV. Další prodloužení v přežití bez progresu a celkovém přežití přináší bevacizumab v kombinaci s chemoterapií.

5.5.2 Cílená biologická léčba

V první linii léčby je možné použít režimy s bevacizumabem nebo cetuximabem. Cetuximab je indikován pouze u pacientů, u kterých je laboratorně vyloučena mutace onkogenu k-ras a současně zjištěna pozitivita EGFR. Prediktor léčby bevacizumabem není, je tedy možné režimy s bevacizumabem použít jak u pacientů s kras mutací, tak kras divokým typem.

Vyšetření exprese nemutovaného KRAS by mělo být provedeno v laboratoři s odpovídajícími zkušenostmi a používající validovanou metodu.

***O úhradě cetuximabu v této indikaci nebylo k 31. 1. 2009 rozhodnuto.**

V druhé a vyšších liniích je možné použít režimy s bevacizumabem nebo cetuximabem nebo panitumumabem. Indikace cetuximabu a panitumumabu je vázána na pozitivitu EGFR a vyloučení mutací k-ras.

***O úhradě bevacizumabu a panitumumabu v této indikaci nebylo k 31. 1. 2009 rozhodnuto.**

Bevacizumab*

Je určen k terapii nemocných s metastazujícím karcinomem tlustého střeva nebo rekta v kombinaci s chemoterapeutickým režimem obsahujícím fluoropyrimidin. 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 pro-

kázán v různých skupinách nemocných, včetně nemocných s mutací k-ras. Pro využití léčebného potenciálu bevacizumabu je nutno podávat jej do progresu, tedy i v případě, že je léčba chemoterapií z jakéhokoli důvodu ukončena. 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 chemoterapií 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 (EGFR; Epidermal Growth Factor Receptor) a vykazujícím gen KRAS divokého typu. Cetuximab je možné použít: v kombinaci s chemoterapií nebo jako samostatnou látku k léčbě pacientů, u kterých selhala léčba na základě oxaliplatinu a irinotekanu, a u pacientů, kteří nesnášejí irinotekan. 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*

Je určen v monoterapii k léčbě pacientů s metastazujícím kolorektálním karcinomem exprimujícím EGFR, vykazujícím expresi nemutovaného („wild-type“) onkogenu KRAS (Kirsten rat sarcoma viral oncogene homolog), u kterých selhala léčba chemoterapeutickými režimy zahrnujícími fluoropyrimidin, oxaliplatinu a irinotekan. Nejsou data potvrzující použití panitumumabu po klinickém selhání léčby s cetuximabem a naopak.

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. Není vhodné indikovat panitumumab po selhání cetuximabu.

5.5.3 Léčba jaterních metastáz

5.5.3.1 Resekabilní jaterní metastázy

- resekce metastáz
- pooperační chemoterapie:
 - regionální intraarteriální CHT s 5-FU po resekcii solitární jaterní metastázy
 - kombinace regionální intraarteriální aplikace 5-FU a systémové aplikace irinotekanu u pacientů po resekcii solitární jaterní metastázy, u kterých nebyla předchozí adjuvantní léčba nebo byla-li tato ukončena před více než 12 měsíci nebo v případě, že resekční okraj je menší než 1 cm nebo je předpoklad mikrorezidua
 - systémové FOLFIRI/XELIRI po resekcii solitární jaterní či jiné metastázy při předpokladu rezidua nebo u pacientů bez předchozí adjuvantní léčby nebo byla-li tato ukončena před více než 12 měsíci

5.5.3.2 Neresekabilní jaterní metastázy

- předoperační léčba:
 - neoadjuvantní chemoterapie: lze použít u hraničně resekabilních metastáz s cílem downstagingu a následné resekce solitárních metastáz (individuální posouzení). Restaging do 8–10 týdnů od zahájení.
 - použitelná cytostatika:
 - regionální intraarteriální CHT s 5-FU
 - FOLFIRI (fluorouracil, leukovorin, irinotekan) /XELIRI (kapecitabin, irinotekan) ± bevacizumab
 - kombinace regionální intraarteriální aplikace 5-FU a systémové aplikace irinotekanu

- 5-FU/LV nebo kapecitabin + bevacizumab
- IFL + bevacizumab
- FOLFOX (fluorouracil, leukovorin, oxaliplatina) / XELOX (kapecitabin, oxaliplatina) ± bevacizumab
- chemoterapie na bázi oxaliplatiny nebo irinotekanu ± cetuximab
- pooperační léčba:
 - systémová paliativní chemoterapie
 - systémová paliativní chemoterapie a biologická léčba (bevacizumab)
 - regionální infuze 5-FU do a. hepatica
 - lokoregionální léčba (chemoembolizace, RFA atd.)

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, individuálně zvážit neoadjuvantní podání chemoterapie v kombinaci s bevacizumabem.

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

Monoterapie:

	dávka (mg/m ²)	způsob podání	den podání	opakování cyklu
kapecitabin	1250	2x 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
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/m ²)	způsob podání	den podání	opakování cyklu
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	400	i. v. inf. 120 min.	1., 2.	à 2 týdny
5-fluorouracil	400	i. v. bolus		
leukovorin	600	i. v. inf. 22 hod.		

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.	à 2 týdny
leukovorin	200	i. v. inf. 120 min.	1.	
5-fluorouracil	400	i. v. bolus		
5-fluorouracil	600	i. v. inf. 22 hod.	1.–2.	

FOLFOX 6

oxaliplatina	85	i. v. inf. 120 min.	1.	
leukovorin	200	i. v. inf. 120 min.		
5-fluorouracil	400	i. v. bolus		
5-fluorouracil	2,4 g/m ²	i. v. inf. 46 hod.		à 2 týdny

FOLFIRI

irinotekan	180	i. v. inf. 90 min.	1.	
leukovorin	200	i. v. inf. 120 min.		
5-fluorouracil	400	i. v. bolus		
5-fluorouracil	600	i. v. inf. 22 hod.	1.–2.	à 2 týdny

IFL

irinotekan	125	i. v. inf. 60 min.	1., 8., 15., 22.	
leukovorin	20	i. v. bolus		
5-fluorouracil	500	i. v. bolus	1., 8., 15., 22.	à 6 týdnů

AIO

leukovorin	500	i. v. inf. 120 min.	týdně, 6x	
5-fluorouracil	2600	i. v. inf. 24 hod.	týdně, 6x	à 8 týdnů

XELOX

kapecitabin	1000	2x denně p. o.	1.–14.	à 3 týdny
oxaliplatina	130	i. v. inf.	1.	à 3 týdny

XELIRI

kapecitabin	1000	2x denně p. o.	1.–14.	à 3 týdny
irinotekan	250	i. v. inf. 60 min.	1.	à 3 týdny

mXELIRI

kapecitabin	800	2x denně p. o.	1.–14.	à 3 týdny
irinotekan	200	i. v. inf. 60 min.	1.	à 3 týdny

CAPOX

oxaliplatina	70	i.v.inf. 120 min	1., 8.	
kapecitabin	1000	2x denně p.o.	1.–14.	à 3 týdny

FLOX

5-fluorouracil	500	i. v.	týdně 6x	à 8 týdnů, 3 cykly
leukovorin	500	i. v.	týdně 6x	à 8 týdnů, 3 cykly
oxaliplatina	85	i. v.	týden 1, 3, 5,	à 8 týdnů, 3 cykly

Ke zvážení u karcinomu kolon st. III a high risk skupiny st. II

bevacizumab (v kombinaci s chemoterapií)

bevacizumab	5 mg/kg	i. v. inf. 90 min,	à 2 týdny	do progresu
		2. dávka 60 min, dále 30 min		i při ukončení chemoterapie

bevacizumab	7,5 mg/kg	i. v. inf. 90 min, 2. dávka 60 min, dále 30 min	à 3 týdny i při ukončení chemoterapie	do progresu
-------------	-----------	--	--	-------------

bevacizumab (ve vyšších liniích léčby je možná i vyšší dávka)

bevacizumab	10 mg/kg	i. v. inf. 90 min, 2. dávka 60 min, dále 30 min	à 2 týdny	
-------------	----------	--	-----------	--

cetuximab (v kombinaci s irinotekanem, nebo oxaliplatinou)

cetuximab	úvodní dávka 400 následující 250	i. v. inf. 120 min, dále 60 min	à 1 týden	do progresu
-----------	-------------------------------------	------------------------------------	-----------	-------------

panitumumab (v monoterapii)

panitumumab	6 mg/kg	i.v. inf 60 min, při dávkách nad 1000 mg 90 min	à 2 týdny	
-------------	---------	--	-----------	--

5.6 Vybrané informace k biologické léčbě**5.6.1 Bevacizumab v léčbě kolorektálního karcinomu**

Terapie metastazujícího karcinomu tlustého střeva nebo rektu 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. Bevacizumab je kontraindikován u pacientů s neléčenými metastázami v CNS.

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 nebo 10 mg na kilogram tělesné hmotnosti každé 2 týdny nebo 7,5 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.

O úhradě přípravku v indikaci druhá a vyšší linie léčby ze zdravotního pojištění nebylo k 31. 1. 2009 rozhodnuto.

5.6.2 Cetuximab v léčbě kolorektálního karcinomu**Indikace**

Cetuximab je indikován k léčbě pacientů s metastazujícím kolorektálním karcinomem exprimujícím receptor pro epidermální růstový faktor (EGFR) a vykazujícím gen KRAS divokého typu.

Cetuximab je možné použít:

- v kombinaci s chemoterapií
- jako samostatnou látku k léčbě pacientů, u kterých selhala léčba na základě oxaliplatinu a irinotekanu, a u pacientů, kteří nesnášejí irinotekan.

Nádor je považován za nádor exprimující EGFR, pokud byla identifikována jedna obarvená buňka.

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 všech indikací se cetuximab podává jednou týdně. První dávka cetuximabu je 400 mg/m² tělesného povrchu. Všechny následující týdenní dávky jsou každá 250 mg/m². Při úvodní dávce je doporučená doba infuze 120 minut. Při následných týdenních dávkách je doporučená doba infuze 60 minut.

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 kolorektálního karcinomu. Vyšetření mutace KRAS zajišťují akreditované laboratoře, jejichž seznam je k dispozici v každém Komplexním onkologickém centru a na www.linkos.cz.

O úhradě přípravku v indikaci první linie léčby ze zdravotního pojištění nebylo k 31. 1. 2009 rozhodnuto.

5.6.3 Panitumumab v léčbě kolorektálního karcinomu

Indikace

V monoterapii k léčbě pacientů s metastazujícím kolorektálním karcinomem exprimujícím EGFR, vykazujícím expresi nemutovaného („wild-type“) onkogenu KRAS (Kirsten rat sarcoma viral oncogene homolog), u kterých selhala léčba chemoterapeutickými režimy zahrnujícími fluoropyrimidin, oxaliplatinu a irinotekanu.

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 sou-

časném podávání panitumumabu, bevacizumabu a chemoterapeutických režimů (zahrnujících podávání oxaliplatinu 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.

O úhradě přípravku v indikaci ze zdravotního pojištění nebylo k 31. 1. 2009 rozhodnuto.

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 H, 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. Kabbinnar FF, Hambleton J, Mass RD, Hurwitz H, 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 (OIF) 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 (April 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 III 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 comb.
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.

6. ZHOUBNÝ NOVOTVAR ŘITI A ŘITNÍHO KANÁLU (C21)

6.1 Neoadjuvantní chemoradioterapie

Stadia I, II, IIIA, IIIB

Používaná cytostatika: 5-FU/mitomycin-C nebo 5-FU/cisplatina s konkomitantní radioterapií.

6.2 Paliativní chemoterapie

U pacientů klinického stadia IV.

1. linie: používají se kombinace 5-FU/mitomycin-C nebo 5-FU/cisplatina.
2. linie: používají se kombinace bleomycin, vinblastin, cisplatina, případně etoposid (VBD, BEP) nebo taxany (paklitaxel, docetaxel).

U pacientů, kde dojde k relapsu onemocnění po neoadjuvantní chemoradioterapii 5-FU/mitomycin-C, se mohou uplatnit z cytostatik opět bleomycin, vinblastin, cisplatina nebo taxany. Tato cytostatika se používají v monoterapii nebo v kombinacích.

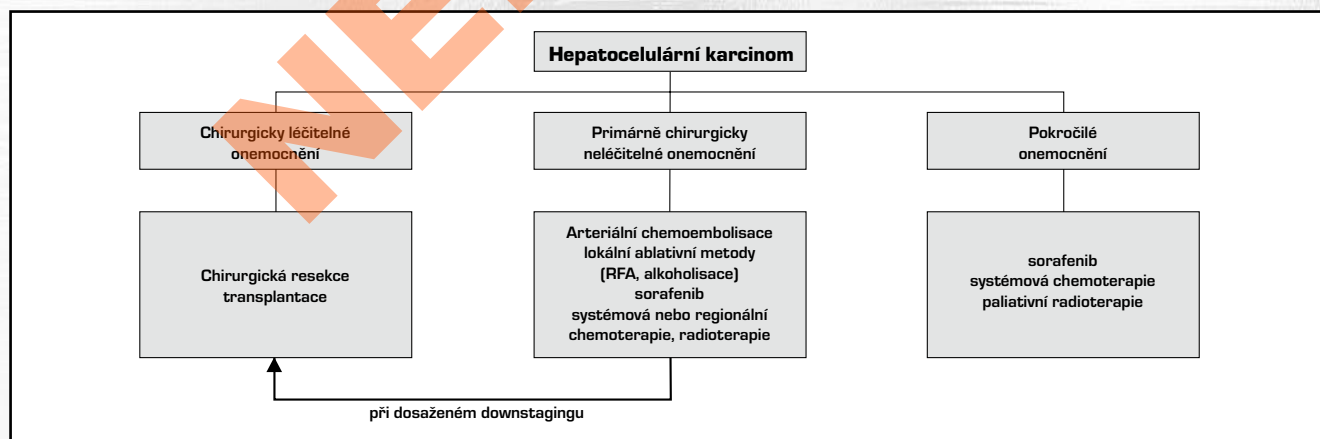
7. ZHOUBNÝ NOVOTVAR JATER A ŽLUČOVÝCH CEST (C22-24)

7.1 Hepatocelulární karcinom (HCC)

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 hepatocelulární karcinom dělit na chirurgicky léčitelné onemocnění (T1T2T3 a selektivně T4; N0; M0), primárně chirurgicky neléčitelné onemocnění (selektivně T2, T3 a T4; N0; M0) a pokročilé onemocnění (každé T, N1 nebo M1)

7.1.1 Systémová chemoterapie



	dávka (mg/m ²)	způsob podání	den podání	opakování cyklu
doxorubicin	40–50 mg/m ²		den 1.	interval 21 dnů
FU/FA (Mayo)				
5-fluorouracil	425 mg/m ² DI-5	i. v.		
leukovorin	20 mg/m ² DI-5	i. v.		interval 4 týdny

FU/FA (DeGramont)

Leukovorin	200 mg/m ²	infuze na 2 hodiny	den 1., 2.	
5-fluorouracil	400 mg/m ²	i. v. bolus		
5-fluorouracil	600 mg/m ²	infuze na 22 hodin	den 1., 2.	interval 2 týdny

7.1.2 Biologická léčba

Sorafenib	400 mg	p. o.	2x 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 nebo 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 2x 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.

***O úhradě přípravku v indikaci ze zdravotního pojištění nebylo k 31. 1. 2009 rozhodnuto.**

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 nebo paliativní chemoradioterapie s podáním 5-FU. Léčba další linie individualizované paliativní chemoterapie je založena na 5-FU a leukovorinu.

Příklady léčebných schémat

	dávka (mg/m ²)	způsob podání	den podání	opakování cyklu
adjuvantní chemoradioterapie				
5-FU i. v. bolus	400 mg c. d. (celková dávka)		1–4. a 17.–20. den ozařování	
nebo				
5-FU kont. inf.	225		každý ozařovací den	
adjuvantní chemoterapie po ukončení aktinoterapie				
leukovorin	25	i. v. bolus	1.–5. den	à 28 dní 6 cyklů
5-FU	425	i. v. bolus	1.–5. den	à 28 dní 6 cyklů
paliativní chemoterapie				
leukovorin	25	i. v. bolus	1.–5. den	à 28 dní
5-FU	425	i. v. bolus	1.–5. den	à 28 dní
nebo				
leukovorin	200	2 hod. infuze	1. den	à 14 dní
5-FU	400	i. v. bolus	1. den	à 14 dní
5-FU	2400	46 hod. kont. inf.	1., 2. den	à 14 dní

Literatura:

1. Liovet J, 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, No 18S (June 20 Supplement), 2007: LBA 1.
2. Ghassan K, Abou-Alfa, Lawrence S, Sergio R et al. Phase II Study of sorafenib in Patients with advanced hepatocellular carcinoma. J Clin Onc 2006, Vol 24, No 26 (September 10), 2006: 4293.
3. Miller AA, Murry K, Lazar DR, et al. Pharmacokinetic phase I study of sorafenib for solid tumors and hematologic malignancies with hepatic or renal dysfunction (HD or RD): CALB 6031 2007 ASCO Annual Meeting Proceedings Part I. J Clin Onc 2007, Vol 25, No 18S (June 20 Supplement), 2007: 3538.

4. Livraghi T, Goldberg SN, Lazzaroni S, et al.: Small hepatocellular carcinoma: treatment with radio-frequency ablation versus ethanol injection. *Radiology* 210(3): 655-661, 1999.
5. Johnson PJ.: Are there indications for chemotherapy in hepatocellular carcinoma? *Surg Oncol Clin N Am.* 2003 Jan;12(1):127-34.
6. Schwartz M.... Liver Transplantation for Hepatocellular Carcinoma. *Gastroenterology* 2004; 127: S268-
7. Venook AP: Treatment of hepatocellular carcinoma: too many options? *J Clin Onc* 12(6):1323-1334, 1994.

8. ZHOUBNÝ NOVOTVAR SLINIVKY BŘÍŠNÍ (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.

Příklady léčebných schémat

	dávka (mg/m ²)	způsob podání	den podání	opakování cyklu
adjuvantní chemoterapie				
leukovorin	25	i. v. bolus	1.–5. den	à 28 dní, 6x
5-FU	425	i. v. bolus	1.–5. den	à 28 dní, 6x
chemoradioterapie				
5-FU	400 mg c. d.	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., 22., 29., 36., 43. den	následně po týdenní pauze D1, 8, 15 à 4 týdny dogrese

gemcitabin	1000	30 min infuze	1., 8., 15., 22., 29., 36., 43. den	následně po týdenní pauze D1, 8, 15 à 4 týdny do progresu
+ erlotinib	100	per os	denně 1x	
paliativní chemoterapie 2. linie dle individuálního přístupu				
leukovorin	25	i. v. bolus	1.–5. den	à 28 dní
5-FU	425	i. v. bolus	1.–5. den	à 28 dní
nebo				
5-FU	600	i. v. bolus	1. den	týdně
capecitabin	1250 mg/m ² 2x denně	per os	1.–14. den	1x za 3 týdny do progresu

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 progresu nebo do projevů nesnášenlivosti, pokud tyto nelze zvládnout redukcí dávky.

Kontraindikace

Vážná precitlivělost 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, itraconazol, vorikonazol], inhibitory proteáz, erytromycin nebo klaritromycin) mohou navodit jeho zvýšenou toxicitu. Je třeba se vyvarovat současných léčebných látek 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 v indikaci ze zdravotního pojištění nebylo k 31. 1. 2009 rozhodnuto.

Literatura:

- 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.
- 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.
- 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.
- 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.

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

9.1 Epiteliální

9.1.1 Chemoterapie jako součást primární léčby

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

9.1.1.1 Stadium Ia, b (N0!) – G 1

dispenzarizace bez adjuvantní chemoterapie

9.1.1.2 Stadium I, II, a, b, c neadekvátní operace G 1 nebo G 2

PAC (ev. alternativní režimy PC, CBDCA + C, P, paklitaxel/CBDCA), 3 až 6 cyklů

9.1.1.3 Stadium Ic, IIc G 3

paklitaxel, CBDCA (ev. alternativní režimy), 6 cyklů

9.1.1.4 Stadium III, IV bez ohledu na grade a histologický typ

paklitaxel, CBDCA (ev. alternativní režimy), 6–8 cyklů

Standardní dávkování paklitaxel – platina a alternativní režimy

	dávka (mg/m ²)	interval
paklitaxel	75	
+ CBDCA (karboplatina)	AUC 5–7	interval 21 dnů
nebo		
paklitaxel	175	
cisplatina	75	interval 21 dnů
nebo		
paklitaxel	135–175	
doxorubicin	25–35	
cisplatina	75	interval 21 dnů
nebo		
paklitaxel	135–175	
doxorubicin	25–35	
CBDCA	AUC 5–7	interval 21 dnů

Standardní dávkování PAC a alternativní režimy**PAC**

cisplatina	75–100	
doxorubicin	35–50	
CFA (cyklofosfamid)	500–800	interval 24–28 dnů

PFC

cisplatina	75–100	
epirubicin	50–60	
CFA	500–800	interval 24–28 dnů

PC

cisplatina	75–100	
CFA	500–800	interval 21–24 dnů

CBDCA+C

CBDCA	AUC 5–7	
CFA	500–800	interval 21–24 dnů

P

cisplatina	75–100	interval 21 dnů
------------	--------	-----------------

CBDCA

karboplatina	AUC 6,0–7,5	interval 21 dnů
--------------	-------------	-----------------

9.1.2 Chemoterapie jako součást sekundární léčby**9.1.2.1 Relaps do 6 měsíců (od ukončení primární léčby)**

v těchto případech jsou pacienti hodnoceni 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 performanc 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

je potencionálně kurativní a přináší prokazatelný efekt v prodloužení života ženy. Kombinovaná chemoterapie založená na platinovém derivátu v této skupině dosahuje lepších výsledků než monoterapie.

- 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

Možné kombinace cytostatik paklitaxel, CBDCA (ev. alternativní režimy), 6 až 8 cyklů

Navrhovaná schémata pro relaps onemocnění

	dávka (mg/m ²)	den aplikace	interval
paklitaxel	175		
CBDCA (karboplatina)	AUC 5–7	1.	interval 21 dnů

alternativní režimy

paklitaxel	175		
cisplatina	75	1.	interval 21 dnů

GEM+DDP

gemcitabin	500–1000	1., 8., 15.	
cisplatina	75	1.	interval 28 dnů

DOCE+DDP

docetaxel	50–100	1.	
cisplatina	75	1.	interval 21 dnů

DDP+C

cisplatina	75–100	1.	
CFA	500–800	1.	interval 21 dnů

CBDCA+C

CBDCA	5–7 AUC	1.	
CFA	500–800 mg/m ²	1.	interval 21 dnů

režimy pro monoterapii

	dávka (mg/m ²)	den aplikace	interval
topotecan	1,5	1., 2., 3., 4., 5.	interval 21 dnů
etoposid p. o.	25–50 mg/m ² /den	1. až 14.	interval 21 dnů
gemcitabin	750–1000	1., 8., 15.	interval 21 dnů
CBDCA	5–7 AUC	1.	interval 21 dnů
cisplatina	75	1.	interval 21 dnů
caelyx	50	1.	interval 28 dnů

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

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/m ²)	den aplikace	interval
BEP (cisplatina, etoposid, bleomycin)			
DDP	20	1.–5.	interval 21–24 dnů, počet cyklů 3–6
etoposid	100	1.–5.	
bleomycin	15 IU	1.–3.	

Neexistuje standardní doporučení pro rekurentní onemocnění, zejména „salvage“ terapii. Lze zvážit léčbu jako u testikulárních a/nebo extragonadálních germinativních nádorů (režimy na bazi cisplatiny, ifosfamid, paklitaxelu: Velp, TIP, paklitaxel/gemcitabin), 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

poznámka – cisplatinu lze v kombinacích nahradit CBDCA v odpovídající dávce

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/m ²)	den aplikace	interval
DDP (cisplatina)	35–50		1× týdně

10.1.2 Neoadjuvantní chemoterapii u bulky IB2 nádorů, rozumí se podání CHT před radikálním chirurgickým výkonem

	dávka (mg/m ²)	den aplikace	interval
DDP (cisplatina)	75	1. den	
ifosfamid	à 1 g/m ²	1.–4. den	

Ifosfamid se používá v různých dávkových a časových schématech.

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

	dávka (mg/m ²)	den aplikace	interval
DDP (cisplatina)	75	1.	
ifosfamid	à 1g/m ²	1.–4.	interval 21–24 dnů
DDP (cisplatina)	50	1.	
topotecan	0,75	1.–3.	interval 21–24 dnů
DDP (cisplatina)	50–75	1.	interval 21 dnů

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

DDP (cisplatina) 75 mg/m²

ifosfamid 3–5 g/m²

Ifosfamid se používá v různých dávkových a časových schématech.

11. ZHOUBNÝ NOVOTVAR VULVY (C51)**11.1 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.

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.

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/m ²)	interval
PAC		
cisplatina	75–100	
doxorubicin	35–50	
CFA	500–800	interval 24–28 dnů

Alternativně dvojkombinaci

cytostatikum	dávka (mg/m ²)	interval
cisplatina	75–100	
doxorubicin	35–50	interval 24–28 dnů, 3–6 serií
karboplatina	5–7 AUC	
paklitaxel	175	interval 21–24 dnů, 3–6 serií

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

cytostatikum	dávka (mg/m ²)	interval
PAC		
cisplatina	75–100	
doxorubicin	35–50	
CFA	500–800	interval 24–28 dnů, 6–10 serií*
PFC		
cisplatina	75–100	
epirubicin	50–60	
CFA	500–800	interval 24–28 dnů, 6–10 serií*

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

13.3 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/m ²)	interval
DDP (cisplatina)	75	
ifosfamid	3–5 g/m ²	3–4 týdny

Ifosfamid se používá v různých dávkových schématech.

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/m ²)	interval
doxorubicin	70–75	3 týdny

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, s plnou úhradou všech používaných režimů včetně podpůrné léčby.

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 pouze imunoterapie: interferon alfa se podává u pacientů klinického stadia IIB – IIIC dle AJCC klasifikace 2004.

	dávka	interval	
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
nebo	6 (5) MIU s.c.	3× týdně	po dobu 48 týdnů s možným pokračováním léčby dalších 52 týdnů

Poznámka: dávky jsou uvedeny pro L03 AB04 (L03 AB05)

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. a další řada v paliativní léčbě. Všechny režimy jsou si svou účinností rovny. Pokud je použit režim s interferonem nebo interleukinem, pak se doporučuje přeshetření po 3 cyklech. V případě odpovědi PD se léčba ukončuje. V ostatních případech odpovědi (CR, PR, SD) se pokračuje dalšími 3 cykly a opět přeshetření.

	dávka	den aplikace	interval
Vysokodávkový dakarbazin (HD DTIC)			
DTIC	1200–1500 mg/m ²	1.	interval 28 dnů

kombinace DBD

DDP	25 mg/m ²	1.–3.	
DTIC	200 mg/m ²	1.–3.	po 3 týdnech
BCNU	150 mg/m ²	1.	po 6 týdnech

kombinace BOLD

BLM	15 mg	den 1., 4.	
VCR	1,5 mg	den 1., 5.	
CCNU	80 mg/m ²	1.	
DTIC	200 mg/m ²	1.–5.	interval 28 dnů

INF/IL - 2/DDP/VBL/DTIC dle Leghy

DDP	20 mg/m ²	1.–4.	
VBL	1,5 mg/m ²	1.–4.	
DTIC	800 mg/m ²	1.	
INFalfa	5 MU/m ² MIU	1.–5. a dále obden	

IL-2	9 MU/m ² MIU	1.–4.	interval 21 dnů
chemoimunoterapie bez IL-2			
DDP	20 mg/m ²	2.–5.	
VBL	1,6 mg/m ²	1.–5.	
DTIC	800 mg/m ²	1.	
INF alfa	5 MU/m ² MIU	3× týdně, po dobu léčby	interval 28 dnů
temozolomid			
temozolomid	150–200 mg/m ²	den 1–5	interval 28 dnů
fotemustin			
fotemustin	100 mg/m ²	den 1, 8, 15	4–5 týdnů interval bez terapie s následnou udržovací fází den 1, 22
fotemustin/DTIC			
fotemustin	100 mg/m ²	den 1, 8	4–5 týdnů interval bez terapie s následnou udržovací fází den 1, 22
DTIC	250 mg/m ²	den 15–18	4–5 týdnů interval bez terapie s následnou udržovací fází den 2–5 a den 23–26

16. ZHOUBNÝ NOVOTVAR LEDVINY (C64)

16.1 Adjuvantní léčba

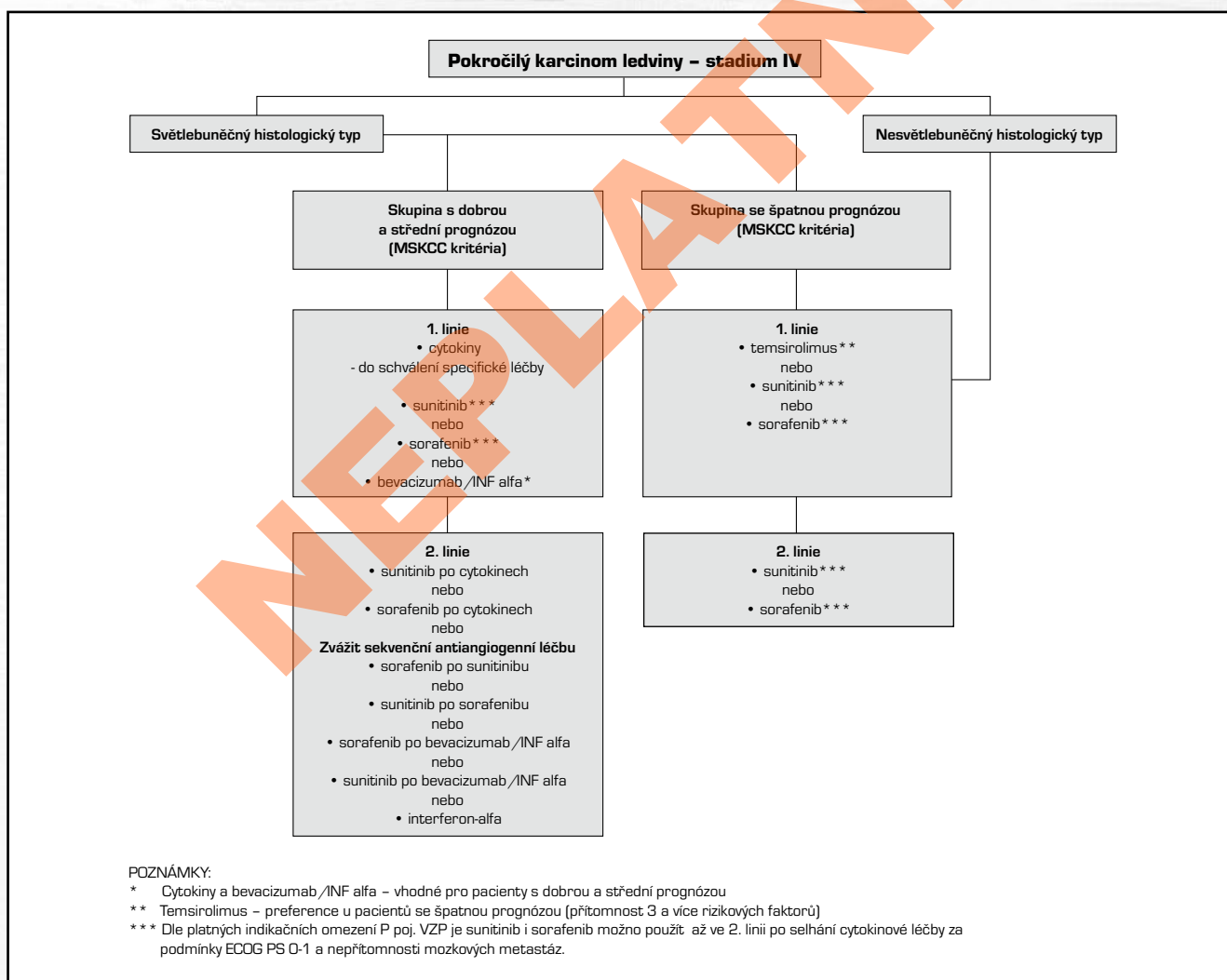
Chemoterapii ani imunoterapii nelze v adjuvanci obecně doporučit, stejně tak ani neoadjuvantní léčbu.

16.2 Paliativní léčba

Modifikovaná MSKCC kritéria

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

Špatná prognóza: přítomnost 3 a více kritérií



16.2.1 Biologická terapie metastatického karcinomu ledviny

Na základě randomizovaných klinických studií bylo registrováno několik léků, které prokázaly benefit ve srovnání se současnou léčbou. Přímá srovnávací studie mezi těmito novými léky nebyla zatím provedena, proto je na léky uvedené jako 1. linie pro pokročilý karcinom ledviny s nízkým a středním rizikem nutno nahlížet jako na rovnocenné alternativy.

V současnosti probíhají jednání o úhradě biologických léků v 1. linii. Do ukončení tohoto řízení, doporučujeme zahájit terapii pokročilého karcinomu ledviny imunoterapií interferon-alfa, při progresi pak pokračovat biologickým lékem 2. linie podle schématu Doporučený algoritmus léčby.

Možnosti imunoterapie:

	dávka	den aplikace	interval
1. INF alfa	5–10 MU j.	3× týdně	do progresse onemocnění nebo toxicity
nebo			
2. IL-2	18 MU j.	3× týdně	4 týdny, à 6 týdnů, do progresse nebo toxicity

16.2.2 Biologická léčba

16.2.2.1 Bevacizumab v kombinaci s interferonem alfa*

První linie léčby pokročilého či metastatického renálního karcinomu. Kontraindikací podání bevacizumabu je gravidita, neléčené CNS metastázy a alergie na složky přípravku. 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 v kombinaci s bevacizumabem během léčby nevedlo ke zhoršení efektivity kombinace.

16.2.2.2 Aplikace inhibitorů tyrozinkináz: sunitinib či sorafenib

Léčba pokročilého či metastatického renálního karcinomu po selhání či intoleranci imunoterapie interferonem alfa či interleukinem 2 u pacientů s PS 0-1. Sunitinib a sorafenib by měly být aplikovány v určených centrech. Sunitinib je též indikován v 1. linii léčby u pacientů s pokročilým karcinomem ledviny a s PS 0–1.

	dávka	den aplikace	interval
sunitinib*	50 mg/den p.o.	D 1.–28.	interval 6 týdnů
sorafenib	400 mg (800 mg denně) p.o.	2× denně	kontinuálně
temsirolimus	25 mg	i.v. infuze	1× týdně do progresse
bevacizumab	10 mg/kg	i. v. infuze	1., 15. do progresse
interferon-alfa	9MIU	s.c.	3× týdně

Redukce dávek interferonu alfa na 6 nebo 3 MIU vedla ke snížení toxicity při stejné efektivitě.

16.2.2.3 Temsirolimus v monoterapii*

Inhibitor savčího receptoru pro rapamycin (mTOR) k léčbě pacientů se špatnou prognózou či nesvětlebunčným histologickým typem nádoru. Podává se 25 mg v krátké infuzi jednou týdně.

16.3. Vybrané informace k biologické léčbě.

16.3.1 Bevacizumab v léčbě karcinomu ledviny

Bevacizumab je indikován v kombinaci s interferonem alfa k léčbě první linie nemocných s pokročilým anebo metastatickým karcinomem ledvin.

Kontraindikace

Přecitlivělost na léčivou látku, na látky produkované ovariálními buňkami čínských křečků (CHO) nebo na jiné rekombinantní lidské nebo humanizované protilátky, těhotenství. Bevacizumab je kontraindikován u pacientů s neléčenými metastázami v CNS.

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 progresu v doporučené úvodní dávce 9 MIU třikrát týdně s možností redukce na 3 MIU třikrát týdně ve dvou krocích. Při redukci dávky interferonu alfa-2a došlo k výraznému zlepšení tolerancie 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.

***O úhradě přípravku v indikaci ze zdravotního pojištění nebylo k 31. 1. 2009 rozhodnuto.**

16.3.2 Sunitinib v léčbě karcinomu ledviny

Indikace

Metastatický adenokarcinom ledviny

Sunitinib je indikován pro léčbu pokročilého anebo metastatického renálního karcinomu.

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 a hypertenze.

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.

***O úhradě přípravku v 1. linii ze zdravotního pojištění nebylo k 31. 1. 2009 rozhodnuto.**

16.3.3 Sorafenib v léčbě karcinomu ledviny**Indikace**

Sorafenib je indikován k léčbě nemocných s pokročilým zhoubným nádorem ledvin, u nichž léčba založená na podání interferonu alfa či interleukinu-2 nebyla úspěšná nebo je pro ně nevhodná.

Léčba má pokračovat do selhání, tj. ztráty klinického benefitu pro nemocného, či závažné toxicity.

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 2x denně ve stejném denním čase (800 mg denní dávka) bez jídla nebo s nízkotučným jídlem.

***O úhradě přípravku v 1. linii ze zdravotního pojištění nebylo k 31. 1. 2009 rozhodnuto.**

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 započítáním 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.

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.

***O úhradě přípravku ze zdravotního pojištění nebylo ke dni 31. 1. 2009 rozhodnuto.**

Reference:

Escudier B et al, Bevacizumab plus interferon alfa-2a for treatment of metastatic renal carcinoma: a randomised, double blind phase III trial; Lancet 2007; 370:2103-11

17. ZHOUBNÝ NOVOTVAR MOČOVÉHO MĚCHÝŘE (C67)

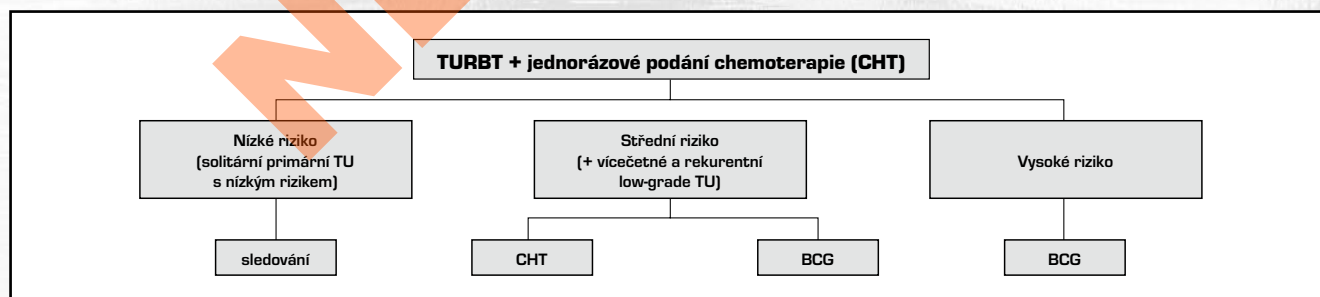
17.1 Stadium 0a (Ta, N0 M0), stadium 0is (Tis, N0, M0), stadium I (T1, N0, M0)

Adjuvantní a kurativní léčba – intravezikální aplikace.

Rizikové faktory dle NCCN u superficiálního karcinomu močového měchýře:

nízké riziko: G1-2, Ta
střední riziko: G3Ta, solitární G1-2T1
vysoké riziko: multifokální T1, G3T1, CIS

Schéma aplikace intravezikální léčby:



Udržovací intravezikální imunoterapie:

Bylo popsáno několik protokolů udržovací imunoterapie BCG. Léčba by měla probíhat po dobu alespoň 1 roku.

Příklad protokolu (Lamm et al, J Urol., 2000)

1 cyklus (= 4 měsíce): 3x instalace BCG v týdenních intervalech, poté pauza 3 měsíce, kontrolní cystoskopie, pauza 1 týden.

Používaná cytostatika a imunoterapie:

BCG, mitomycin-C, epirubicin, doxorubicin, thiotepa, mitoxantron.

17.2 Stadium II-III

Neoadjuvantní chemoterapie s cílem downstagingu a s následnou cystektomií pro T2 a T3 tumory.

Adjuvantní systémová aplikace chemoterapie po cystektomii (pokud nebyla podána neoadjuvantní chemoterapie).

U T2b lze adjuvantní terapii považovat za indikovanou při stanovení vyššího rizika:

- postižení uzlin
- transmurální prorůstání
- vaskulární invaze

Používaná cytostatika:

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

Použité režimy:

MVAC, gemcitabin/DDP.

Záchovné režimy:

Vhodné jen pro pacienty neschopné cystektomie. Podmínkou je provedení maximální TUR resekce nádoru.

Kontraindikace: hydronefróza

Příklad režimu chemoradioterapie: DDP 100mg/m² á 3T + konkomitantní radioterapie

17.3 Stadium IV lokálně pokročilý karcinom či metastatické onemocnění

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

Používaná chemoterapie:

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

Použité režimy:

MVAC a režimy založené na gemcitabinu, platině by měly být zvažovány pro první linii. V případě použití gemcitabinu nebo 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/m ²)	den aplikace	interval
M-VAC			
metotrexát	30	1., 15., 22.	interval 4–5 týdnů
vinblastin	3	1., 15., 22.	
doxorubicin	30	2.	
cisplatina	70	2.	
gemcitabin/cisplatina			
gemcitabin	1000	1., 8., 15.	interval 28 dnů
DDP	70	2.	

gemcitabin/DDP

gemcitabin	1200	1., 8., 15.	
DDP	75	1.	interval 28 dnů

gemcitabin/karboplatina

gemcitabin	1000	1., 8.	
CBDCA	AUC 5–6	za 4 hod. po aplikaci gemcitabinu,	interval 21 dnů

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	den aplikace	interval
CISCA			
cisplatina	60	2.	
CFA	400	1.	
doxorubicin	40	1.	interval 21 dnů

gemcitabin monoterapie

gemcitabin	1200	1., 8., 15.	interval 28 dnů
------------	------	-------------	-----------------

paklitaxel/CBDCA

paklitaxel	175	1. ve 3 hodinové infuzi	
CBDCA	AUC 6	1.	interval 21–28 dnů

přesčetění po 3 cyklech, pokud PD, pak ukončit

paklitaxel/DDP

paklitaxel	135	1. ve 3 hodinové infuzi	
DDP	70	1.	interval 21 dnů

MCV

cisplatina	100	2.	
vinblastin	3	1., 8.	
metotrexát	30	1., 8.	interval 21 dnů

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.

- Orchiektomie a adjuvantní radioterapie (RT) paraaortálních ± ipsilaterálních iliackých uzlin – 20–30 Gy.
- Orchiektomie a adjuvantní chemoterapie (CHT) – 1× CBDCA dle AUC 7
- Orchiektomie a následné přísné sledování – ve výjimečných případech při KI radio a chemoterapie, přání pacienta.*

* sledování u stadia IA a IB je možné jen za splnění těchto podmínek: histologicky bez průkazu angioinvaze, tumor < 4 cm, není přítomna invaze do rete testis, vyšší frekvence vyšetření a informovaný souhlas pacienta.

18.1.2 Stadium IS

U seminomů stadia IS je možná pouze radioterapie paraaortálních ± ipsilaterálních iliackých uzlin v dávce 25-30GY, ne CBDCA nebo sledování!

18.1.3 Stadium IIA

- Orchiektomie a kurativní radioterapie paraaortálních + ipsilaterálních iliackých uzlin – 35–40 Gy.
- Orchiektomie a kurativní chemoterapie při KI radioterapie – 3×BEP nebo 4×EP (při KI bleomycinu).

18.1.4 Stadium IIB

- Orchiektomie a kurativní radioterapie paraaortálních + ipsilaterálních iliackých uzlin – 35–40 Gy.
- Orchiektomie a kurativní chemoterapie – 3×BEP nebo 4×EP (při KI bleomycinu).

18.1.5 Stadium IIC a III – primární léčba

- Good risk (dle IGCCCG indexu) – orchiektomie a kurativní chemoterapie – 3×BEP nebo 4×EP (při KI bleomycinu).
- Intermediate risk – orchiektomie a kurativní chemoterapie – 4×BEP.

Stadium IIC a III – řešení residua po primární léčbě

- není residuum a normální nádorové markery (TM) – sledování
- přítomno residuum a normální TM
 - PET vyš. (6 týdnů po CHT – pro snížení četnosti falešně pozitivních výsledků po chemoterapii)
 - PET scan negativní – sledování.
 - PET scan pozitivní – resekce residuálních nádorových mas nebo vícečetné biopsie a salvage terapie (viz. níže) nebo kurativní RT (radioterapie).

– PET není k dispozici

- residuum > 3 cm na CT – sledování nebo resekce residuálních mas nebo kurativní RT (cave až 25 % pacientů má v residuu viabilní nádorové bb. seminomu nebo složku nerozpoznaného neseminomu)
- residuum ≤ 3 cm – možno sledování

a) progresse 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) – 4xVeIP nebo 4xTIP
- 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 (4xVeIP nebo 4xTIP) a/nebo resekce solitárního postižení nebo BSC
- při další progresi – paliativní CHT jako u neseminomů nebo paliativní RT

18.2 Neseminomy

18.2.1 Stadium IA, IB

a) Adjuvantní CHT- 2xBEP, CHT má přednost před primární nerve-sparing RPLND (kromě teratomů varlete).

b) Primární nerve-sparing RPLND (retroperitoneální lymfadenektomie)

pNO – sledování, pN1 – CHT (2xEP nebo 2xBEP), sledování jen v případě teratomu.

c) Sledování – jen při KI adjuvantní CHT, operace nebo při odmítnutí pacientem.

Watchful waiting (surveillance), metoda přísného dohledu. Metoda není doporučována u nemocných s pozitivními prediktory relapsu (vaskulární invaze - cév nebo lymfatických, 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 – 3xBEP nebo 4xEP (při KI bleomycinu), po CHT při negativních TM – sledovat.

18.2.3. Stadium IIA a IIB

1) negativní TM (po OE) – CHT má v MOU přednost před primární nerve-sparing RPLND (kromě teratomů varlete)

a) Kurativní CHT – 3xBEP nebo 4xEP (při KI bleomycinu).

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

b) Primární nerve-sparing RPLND

- pNO – sledování, pN1 a pN2 – *CHT (2xEP nebo 2xBEP), sledování jen v případě teratomu, pN3– CHT jako pac. good risk (4xEP nebo 3xBEP).

2) pozitivní TM (po OE)

a) primární CHT – 3xBEP nebo 4xEP (při KI bleomycinu).

- po CHT – viz. výše

18.2.4 Stadium IIC, IIIA,B,C

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

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.

Dále dle efektu indukční chemoterapie:

- a) Celková remise s negativními TM – sledování (preferováno) nebo nerve-sparing RPLND.
- b) Parciální remise s residuálními masami a negativními TM – resekce **všech resid. mas** – při zralém teratomu (50 %) nebo nekrose (40 %) dále sledování, při ostatních viabilních složkách včetně nezralého teratomu (10 %) jsou indikovány 2 serie zajišťovací chemoterapie (2xEP nebo 2xVeIP nebo 2xTIP).
- c) Inkompletní odpověď (PD – progrese nemoci, SD – stabilizace nemoci, chirurgicky neřešitelné PR – parciální remise nebo pozitivní TM) – indikace k salvage Th.

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 známa, podle individuálního rizika lze buď pozorovat (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: těchto pacientů s vysokým rizikem byl prokázán benefit léčby v specializovaném centru (u nás Masarykův onkologický ústav v Brně a Fakultní Thomayerova nemocnice v Praze)

Chemoterapie 2. linie

- VeIP x 4 nebo TIP x 4
- U pacientů v dobrém celkovém stavu při dobré klinické odpovědi na chemoterapii 2. linie zvážit sběr kmenových buněk a vysokodávkovanou chemoterapii

U pac. s dobrou prognózou je kurabilita 90 %, se střední prognózou je kurabilita kolem 70 %, u pacientů se špatnou prognózou je kurabilita pod 50 %.

Definice kurability: dosažení dlouhodobé kompletní remise po indukční chemoterapii.

Režim přešetřování: přešetření je prováděno vždy až po 4 sériích CHT (nebo 3 sériích CHT, tam kde byl záměr podání 3 sérií), přešetření po 2 sériích CHT je prováděno u pacientů bez poklesu TM, při vzestupu TM nebo jestliže byly TM již vstupně negativní.

Indikace high-dose chemoterapie (HD CHT)

- a) léčba v rámci 1. linie salvage CHT u pac. s nepříznivými prognostickými faktory (viz. výše) nebo léčba v rámci 2. linie salvage CHT po selhání standardní salvage CHT (VeIP, TIP) u pac. s příznivými prognostickými faktory (viz. výše), tandemovou transplantací v rámci 2. linie salvage CHT (CBDCA/VP ± CFA nebo IFO) možno ještě dosáhnout trvalé CR u 15–20 % pacientů.
- 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/m ²)	způsob podání	den
BEP (1. linie)			
bleomycin	30 mg	i. v.	1., 8., 15. (2., 9., 16.)
etoposid	100	i. v.	1.–5.
cisplatina	20	i. v.	1.–5.
interval 21 dní			
EP (1. linie)			
etoposid	100	i. v.	1–5.
cisplatina	20	i. v.	1.–5.
interval 21 dní			
VeIP (2. linie)			
vinblastin	0,11 mg/kg	i. v.	1., 2.
ifosfamid	1200	i. v.	1.–5.
mesna	400 mg à 8 hod.	i. v.	1.–5.
cisplatina	20	i. v.	1.–5.
interval 21 dní			

TIP (2. linie)

paklitaxel	175	i. v.	1.
ifosfamid	1200	i. v.	2.–6.
mesna	800 mg s IFO	i. v.	2.–6.
cisplatina	20	i. v.	2.–6.
interval 21 dní			

CBDCA (seminomy st. I)

karboplatina	AUC 7–1x	i. v.	1
--------------	----------	-------	---

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 oxaliplatin nejsou dle SPC určeny k léčbě nádorů varlat (nutno se souhlasem revizního lékaře)!

režimy	dávka (mg/m ²)	způsob podání	den
Paklitaxel/gemcitabin			
paklitaxel	175	i. v.	1.
gemcitabin	1000	i. v.	1., 8.
interval 21 dní			
GEMOX			
gemcitabin	1000–1250	i. v.	1., 8.
oxaliplatin	130	i. v.	1.
interval 21 dní			
etoposid			
etoposid	50 tot. dávka	p. o.	1.–14.
interval 21 dní (vysoce paliativní)			

Literatura:

1. Bosl GJ, Bajorin DF, Sheinfeld J et al. Cancer of the testis. In: DeVita VT, Hellman S, Rosenberg SA, eds. *Cancer: Principles and Practice of Oncology*. Philadelphia: JB Lippincott; 1996:1397-1426.
2. 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.
3. Gospodarowicz M, Sturgeon JFG, Jewitt MAS. Early stage and advanced seminoma: Role of radiation therapy, surgery, and chemotherapy. *Semin Oncol* 1998;25:160-173.
4. 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.
5. 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.
6. chemotherapy. *J Clin Oncol* 1986;4:1031-1036.
7. Sheinfeld J, Herr H. Role of surgery in management of germ-cell tumors. *Semin Oncol* 1998;25:203-209.
8. Foster R, Bihle R. Current status of retroperitoneal lymph node dissection and testicular cancer: When to operate. *Cancer control* 2002;9(4):277-83.
9. 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.
10. 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.
11. Jones RH, Vasey PA. Part I: Testicular cancer management of early disease. *The Lancet Oncology* 2003b;4(12): 738-47.
12. Toner GC, Motzer RJ. Poor prognosis germ-cell tumors: Current status and future directions. *Semin Oncol* 1998;25:194-202.

13. 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.
14. 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.
15. 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.
16. 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.
17. Kollmannsberger Ch., Nichols C., Bokemyer C., Recent advances in management of patients with platinum-refractory testicular germ cell tumors, *Cancer* 2006;106:1217-26.
18. Hinton S., Catalano Pj, Einhorn L., Phase II trial of paklitaxel and gemcitabine in refractory germ cell tumors, *J Clin Oncol* 2001;20:1859-1963.
19. Kollmannsberger C., Beyer J., Liersch R et al, Combination chemotherapy with gemcitabine plus oxaliplatin in patients with intensively pretreated or refractory germ cell cancer: A study of the German Testicular Cancer Study Group, *J Clin Oncol*. 2004; 22:108-114.
20. Pectasides D., Pectasides M., Farmakis D et al., Gemcitabine and oxaliplatin (GEMOX) in patients with cisplatin-refractory germ cell tumors: a phase II study. *Ann Oncol* 2004;15:493-497.
21. 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.

19. ZHOUBNÝ NOVOTVAR PROSTATY (CO)

19.1 Léčba lokalizovaného onemocnění

Bicalutamid 150mg může v neoadjuvantním konkomitantním a adjuvantním podávání snížit riziko recurence a prodloužit přežití, především u pacientů s kurativní radioterapií u lokálně pokročilého onemocnění nebo po radikální prostatektomii u pacientů s rizikovými faktory (Gleason skóre 7, perineurální šíření, pozitivní chirurgické okraje).

LH-RH analoga neoadjuvantně nebo konkomitantně s radioterapií u lokálně pokročilého onemocnění.

19.2 Generalizovaný karcinom prostaty

19.2.1 Paliativní hormonální léčba cílená na zvýšení kvality života

- farmakologická kastrace – aplikace LH-RH analog
- chirurgická kastrace
- antiandrogeny
- intermitentní antiandrogenní blokáda
- bisfosfonáty při metastázách do skeletu

19.2.2 Hormonálně independentní karcinom prostaty

Léčbou 1. volby je chemoterapie docetaxel + prednison nebo docetaxel + estramustin, u kterých bylo prokázáno prodloužení celkového přežití a paliativní efekt.

Léčbou 2. volby je chemoterapie mitoxantron + prednison, u které byl prokázán paliativní efekt bez vlivu na přežití.

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

Terapeutická schémata u lokálně pokročilého nebo generalizovaného hormonorezistentního karcinomu prostaty

	dávka	den aplikace	interval
estramustin	300mg i. v.	1.–21.	
estramustin	následně 300–450mg i. v.		2× týdně dlouhodobě

nebo

estramustin tbl	420–840 mg per os	2× denně
-----------------	-------------------	----------

nebo

mitoxantron	12 mg/m ² i. v.	1.	à 21 dní
prednison	5 mg per os	2× denně	

nebo

docetaxel	75 mg/m ² i.v.inf.	1.	à 21 dní
prednison	5 mg per os	2× denně	

nebo

estramustin tbl	15 mg/kg/den per os	1.–21.	
etoposid	50 mg/m ² /den per os	1.–21.	à 28 dnů

nebo

estramustin tbl	280 mg	3× denně, 1.–5.	
docetaxel	60 mg/m ² i.v.inf.	2.	à 21 dní

nebo

docetaxel	30 mg/m ²	týdně, celkem 5×	à 6 týdnů
-----------	----------------------	------------------	-----------

nebo

docetaxel	75 mg/m ²	1.	à 21 dnů
-----------	----------------------	----	----------

nebo

vinorelbin	30 mg/m ² i.v. inf.	1. a 8. den	každé 3 týdny
hydrocortison	40 mg p.o.	denně	

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

Léčba nádorů hlavy a krku je komplexní. Volba způsobu léčby závisí na vlastnostech a lokalizaci nádoru, pokročilosti onemocnění, předpokládané kvalitě života po léčbě, celkovém stavu nemocného a v neposlední řadě i na přání pacienta. V současné době rozhoduje o způsobu léčby multidisciplinární tým složený z otolaryngologa, radioterapeuta, chemoterapeuta, rentgenologa a plastického chirurga. Tým umožňuje optimalizaci léčby a minimalizaci jejích nežádoucích účinků.

20.1 Léčebná strategie

Indikace indukční chemoterapie

– u operabilních spinocelulárních karcinomů laryngu a hypopharyngu (preservace orgánu)

Indikace konkomitantní radiochemoterapie

– kurativní – lokálně pokročilé spinocelulární karcinomy klinického stadia III., IV.A, IV.B

- kurativní – nádory nasopharyngu klinického stadia II.B
- adjuvantní – přítomnost rizikových faktorů: pozitivní resekcí okraje, šíření přes pouzdro mízní uzliny, vyšší počet pozitivních lymfatických uzlin (N2, N3)
- lokoregionální recidivy – pokus o kurativní léčbu při dobrém celkovém stavu pacienta

Indikace paliativní chemoterapie

- klinické stadium IV.C, inoperabilní lokální recidivy či metastatické relapsy onemocnění (radioterapie vyčerpána pro lokální léčbu)

Indikace biologické terapie

- lokálně pokročilé spinocelulární karcinomy hlavy a krku klinického stadia III, IV.A a IV.B

20.2 Stadium I

adjuvantní chemoterapie není indikována

20.3 Stadium II

adjuvantní chemoterapie není indikována

nádory nasopharyngu klinického stadia II.B

konkomitantní radiochemoterapie	cisplatina 100 mg/m ² den 1, 22, 43 po dobu radioterapie 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	cisplatina 80 mg/m ² i. v. den 1
	5-fluorouracil 1000 mg/m ² kont. inf. den 1–4, 3 cykly
	interval 28 dnů

20.4 Stadium III, IV.A, IV.B

Indukční chemoterapie

u operabilních spinocelulárních karcinomů laryngu a hypopharyngu (preservace orgánu)

docetaxel 75mg/m² i. v. den 1

cisplatina 75 mg/m² i. v. den 1

5-fluorouracil kontinuálně 750 mg/m² i. v. inf., den 1–5, interval 3 týdny, 3 cykly

Konkomitantní radiochemoterapie

cisplatina 100 mg/m² i. v. den 1, 22, 43 po dobu radioterapie

nebo

cisplatina 40 mg/m² i. v. týdně po dobu radioterapie

nebo

paklitaxel 80 mg/m² i. v. týdně po dobu radioterapie

Adjuvantní chemoterapie u nádorů nasopharyngu

cisplatina 100 mg/m², i.v. den 1

5-fluorouracil 1000 mg/m² kont. inf., den 1–4, 3 cykly, interval 3–4 týdny

Biologická terapie spinocelulárních karcinomů hlavy a krku

Cetuximab v kombinaci s radioterapií u nemocných v dobrém celkovém stavu PS 0–1

úvodní dávka 400 mg/m² i. v. inf. 120 min., týden před zahájením radioterapie
 následně 250 mg/m² i. v. inf. 60 min., týdně po dobu radioterapie

Před zahájením konkomitantní kurativní nebo pooperační radiochemoterapie je vhodné zvážit zavedení gastrostomie (perkutánní – PEG nebo laparoskopické).

Individuálně je vhodné zvážit aplikaci radioprotektiva amifostinu (200 mg/m² s. c. nebo i. v. 15–30 minut před ozářením).

20.5 Stadium IV.C**Paliativní chemoterapie**

cisplatina 100 mg/m², i. v. den 1

5-fluorouracil 1000 mg/m² kont. inf., den 1–4, interval 21–28 dní

docetaxel 75 mg/m² i. v., den 1

karboplatina AUC 5–6 i. v., den 1, interval 21 dnů

methotrexat 40–60 mg/m² i. v., týdně

docetaxel 40 mg/m² i. v., týdně

a/nebo radioterapie

nebo best supportive care

20.6 Recidivující onemocnění

- u dosud neozařovaných radiochemoterapie nebo radioterapie
- u již ozářených nemocných zvážení II. serie radioterapie, event. paliativní chemoterapie (viz stadium IV.C)
- nebo paliativní chemoterapie (viz. stadium IV.C)

a/nebo best supportive care

20.7 Vybrané informace k biologické léčbě**20.7.1 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 a nemá smysl.

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 akne-formní 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/m² tělesného povrchu. Všechny následující týdenní dávky jsou každá 250 mg/m². Při úvodní dávce je doporučená doba infuze 120 minut. Při následných týdenních dávkách je doporučená doba infuze 60 minut.

Literatura

1. Bonner J.A. et al.: Radiotherapy plus cetuximab for squamous-cell carcinoma of the head and neck. *N.Engl. J. Med.*, 2006, 354, 567-578.
2. Posner M.R., Lefebvre J.L.: Docetaxel induction therapy in locally advanced squamous-cell carcinoma of the head and neck. *Br. J. Cancor*, 2003, 88, 11-17.
3. Cooper J.S. et al.: Postoperative concurrent radiotherapy and chemotherapy for high-risk squamous-cell carcinoma of the head and neck. *N. Engl. J. Med.*, 2004, 350, 1937-1944.
4. Chan A.T.C. et al.: Concurrent chemotherapy-radiotherapy compared with radiotherapy alone in locoregionally advanced nasopharyngeal carcinoma. *J. Clin. Oncol.*, 2002, 20, 2038-2044.

21. ZHOUBNÝ NOVOTVAR KOSTI (C40-41)**21.1. Konvenční osteosarkom**

- neoadjuvantní chemoterapie – vysokodávkovaný methotrexát, cisplatina, adriamycin
 - adjuvantní chemoterapie – složení se volí dle histopatologické odezvy na neoadjuvantní chemoterapii – HD methotrexát, cisplatina, adriamycin, ± etoposid, ± ifosfamid s mesnou.
2. linie – individuální přístup (kombinace výše uvedených cytostatik, HD Ifosfamid s mesnou a podporou růstovými faktory, gemcitabin, low dose etoposid, bisfosfonáty)

21.2 Maligní fibrózní histiocytom (STS, přiřazen vzhledem k charakteru léčby)

- neoadjuvantní chemoterapie – pouze v indikovaných případech na základě rozhodnutí multioborové indikační komise s cílem provedení končetinu šetřícího výkonu – adriamycin, cisplatina
- adjuvantní chemoterapie – adriamycin, cisplatina (+- ifosfamid, etoposid při nepříznivém efektu neoadjuvantní chemoterapie, pokud byla tato podána)

21.3 Chondrosarkom

- paliativní chemoterapie při klinickém stadiu IV. možná (adriamycin, cisplatina)

21.4. Nádory skupiny Ewingova sarkomu

- neoadjuvantní chemoterapie – vinkristin, ifosfamid s mesnou, (cyklofosfamid), adriamycin, etoposid
 - adjuvantní chemoterapie - složení se volí dle histopatologické odezvy na neoadjuvantní chemoterapii – vinkristin, aktinomycin-D, ifosfamid s mesnou, cyklofosfamid, busulfan + melfalan, případně karboplatina s následnou autoPBSC.
2. linie – individuální přístup (dle předlčení, možný HD Ifosfamid s mesnou a podporou růstovými faktory, low dose etoposid, bisfosfonáty)

22. ZHOUBNÝ NOVOTVAR MĚKKÝCH TKÁNÍ (C48-49)

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 multioborové indikační komise s cílem provedení končetinu šetřícího výkonu,
- adjuvantní chemoterapie : high grade končetinové sarkomy větší než 5 cm

22.3 Stadium IV

– paliativní chemoterapie u inoperabilního a/nebo metastatického onemocnění

Nejčastěji užívané kombinace cytostatik:

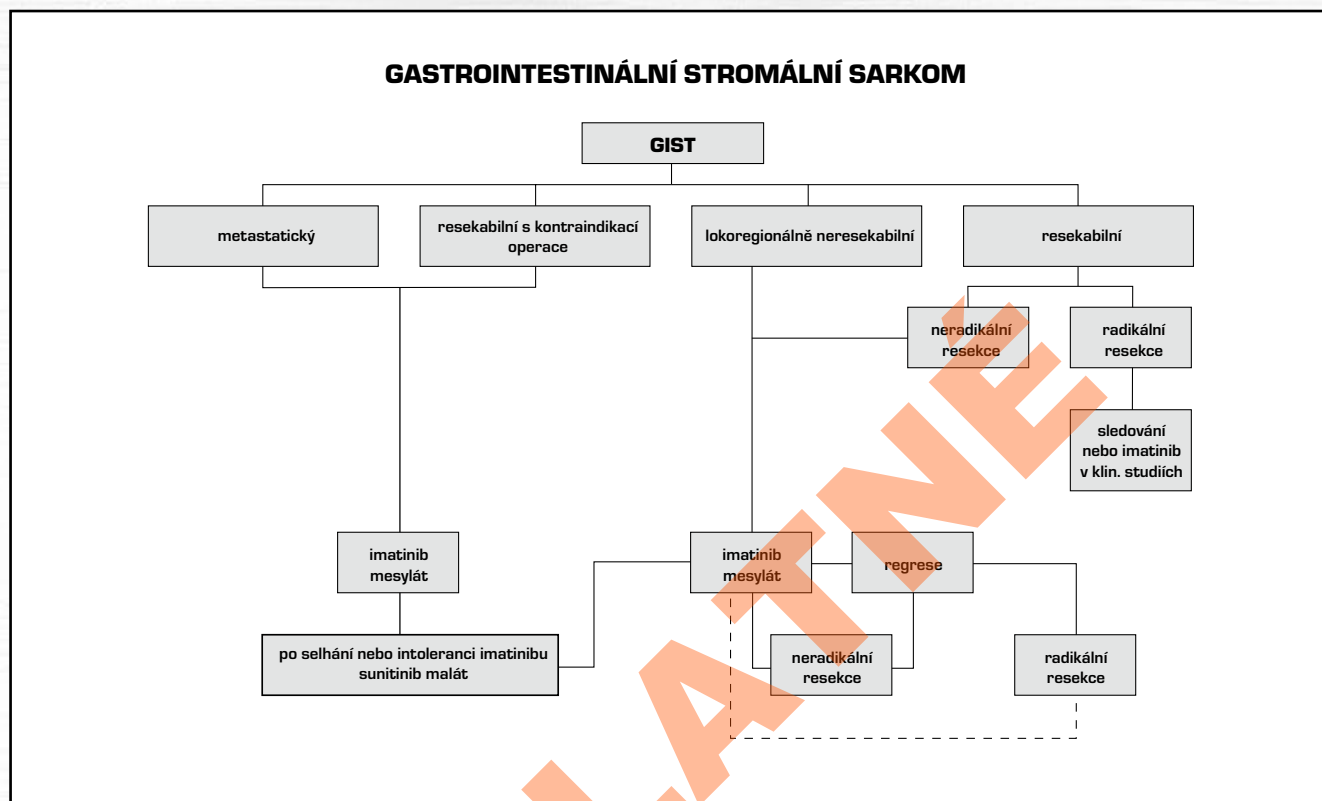
- low dose etoposid, 35mg/m²/den, p.o., den 1.–21., interval 4 týdny
- low dose cyklofosamid, 35mg/m²/den, p.o., den 1.–21., interval 4 týdny

Nejčastěji používané kombinace cytostatik

	dávka	den aplikace	interval
1. linie			
doxorubicin			
doxorubicin	60–75 mg/m ² bolus	1.	3 týdny
ifosfamid/doxorubicin			
doxorubicin	50–60 mg/m ² bolus	1.	
ifosfamid	5 g/m ² na 24-hod. kontinuální infuze	1.	3–4 týdny
MAID			
doxorubicin	60 mg/m ² bolus	1.	
ifosfamid	2 g/m ²	1.–3., kontinuální infuze	
dakarbazin	900 mg/m ² bolus	1.	3–4 týdny
2. linie – individuální přístup			
CYVADIC:			
cyklofosamid	500 mg/m ²	1.	
vinkristin	1,5 mg	1.	
doxorubicin	50 mg/m ²	1.	
dakarbazin	250 mg/m ²	1.–5.	3 týdny
IFO/VP-16			
ifosfamid	6 g/m ² /24 hod. kontinuální infuze	1.	
etoposid-16	50 mg/m ² /7 dnů per os	1.–7.	3 týdny
Po selhání antracyklinu nebo ifosfamidu nebo u pacientů, u kterých léčba těmito přípravky není vhodná, především pro léčbu liposarkomu a leiomyosarkomu, je možné použít trabektedin.			
trabektedin	1,5 mg/m ²	i.v.infuze 24 hodin, centrální žilní katetr	á 3 týdny

22.4 Gastrointestinální stromální sarkom (GIST)

Kurativní léčba u c-kit pozitivních: imatinib mesylát. Podávání jen do progresu onemocnění (léčba je soustředěna do tří center: Praha – FN Motol, Brno– Masarykův onkologický ústav, FN Olomouc).



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 morbidita a mortality
- ke zvážení je adjuvantní podání IM u pacientů po kompletní resekci GIST po předchozí efektivní terapii IM v neoadjuvanci

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

Léčba GIST je soustředěna do vybraných center, t.č. Praha – FN Motol, Brno – Masarykův onkologický ústav, FN Olomouc. IM se podává v dávce 400 mg/den kontinuálně do progresu onemocnění, pokud je tato dokumentována zobrazovacími metodami, a je doporučena dávková eskalace IM na 800 mg/den za předpokladu dobré tolerance.

Doporučená léčebná schémata

	dávka (mg/m ²)	způsob podání	den	interval
imatinib	400	p. o.	kontinuálně do progresu onemocnění	
imatinib	800	p. o.	kontinuálně do progresu onemocnění	
sunitinib	50	p. o.	1.–28.	6 týdnů

22.5 Vybrané informace k biologické léčbě

22.5.1 Imatinib v léčbě karcinomu GIST

Indikace

Imatinib je indikován k léčbě:

- dospělých pacientů s pozitivními Kit (CD 117) inoperabilními a/nebo metastatickými maligními stromálními nádory zažívacího traktu (GIST).
- dospělých a dětských pacientů s nově diagnostikovanou Philadelphia chromosom (bcr-abl) pozitivní (Ph+) chronickou myeloidní leukémií (CML), u kterých není transplantace kostní dřeně považována za léčbu první volby.
- dospělých a dětských pacientů s Ph+ CML s chronickou fází onemocnění, u kterých selhala léčba interferonem-alfa, nebo kteří jsou v akcelerované fázi onemocnění nebo v blastické krizi.
- dospělých pacientů s nově diagnostikovanou Philadelphia chromosom pozitivní akutní lymfatickou leukémií (Ph+ ALL) doplněnou chemoterapií.
- dospělých pacientů s recidivující nebo refrakterní Ph+ ALL jako monoterapie.
- dospělých pacientů s myelodysplastickým/myeloproliferativním onemocněním (MDS/MPD) spojeným se změnou genu receptoru pro růstový faktor krevních destiček (PDGFR).
- dospělých pacientů se syndromem pokročilé hypereosinofilie (HES) a/nebo chronickou eosinofilní leukémií (CEL) s přeskupením FIP1L1-PDGFRalfa.
- dospělých pacientů s inoperabilním dermatofibrosarkomem protuberans (DFSP) a dospělých pacientů s rekurentním a/nebo metastatickým DFSP, kteří nejsou způsobilí k operaci.

Kontraindikace

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

Vedlejší účinky

U pacientů užívajících imatinib by měly být pravidelně monitorovány jaterní funkce (transaminázy, bilirubin, alkalická fosfatáza). Během léčby imatinibem musí být pravidelně vyšetřován kompletní krevní obraz. Výskyt závažné retence tekutin (pleurální výpotek, edém, plicní edém, ascites, povrchový edém) byl hlášen přibližně u 2,5 % nově diagnostikovaných pacientů s CML užívajících imatinib. V klinických studiích u pacientů s GIST bylo hlášeno jak gastrointestinální, tak i intratumorózní krvácení.

U pacientů s poruchou renálních funkcí je expozice imatinibem v plazmě patrně vyšší než u pacientů s normální funkcí ledvin.

Možné lékové interakce viz SPC.

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. Dávky 400 mg nebo 600 mg by měly být podávány jednou denně, zatímco dávka 800 mg by měla být podávána rozděleně na 400 mg dvakrát denně ráno a večer.

Dávkování u GIST

U pacientů s inoperabilním a/nebo metastatickým maligním GIST je doporučená dávka imatinibu 400 mg/den.

Existuje jen omezené množství údajů o účinku zvýšení dávky ze 400 mg na 600 mg nebo 800 mg u pacientů s progresí při užívání nižší dávky

Trvání léčby

V klinických studiích pokračovala léčba pacientů s GIST do progresu onemocnění. V době analýzy byl medián trvání léčby 7 měsíců (7 dní až 13 měsíců). Efekt zastavení léčby po dosažení odpovědi nebyl studován. Dávkování u ostatních diagnóz a u dětských pacientů viz SPC.

22.5.2 Sunitinib v léčbě karcinomu GIST**Indikace**

Gastrointestinální stromální tumor (GIST)

Sunitinib je indikován k léčbě neresekovatelného a/nebo metastatického maligního gastrointestinálního stromálního tumoru (gastrointestinal stromal tumor = GIST) 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

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

Dávkování

Doporučená dávka přípravku sunitinib 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 Cancer*; 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.

23. ZHOUBNÝ NOVOTVAR MOZKU (C71)

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

23.1.2 Adjuvantní chemoterapie

- možno zvážit u symptomatického onemocnění v případě neradikální resekce (stále má přednost adjuvantní radioterapie před chemoterapií)
- režim PCV (prokarbazin, CCNU, vinkristin)
- *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) - spíše u oligodendrogliomu
- temozolomid v monoterapii, 150–200 mg/m² D1–5, cyklus 28 dní, 6 cyklů nebo do progrese onemocnění
 - * – dle SPC indikace zatím jen pro anaplastický astrocytom a glioblastoma multiforme, doporučení použití je možné až po dokončení registrace v Evropské unii a dohodě se zdravotními pojišťovnami
- ostatní režimy paliativní chemoterapie (viz níže)

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

Pro anaplastický oligodendrogliom platí, že uvedené schéma by mělo být se souhlasem revizního lékaře.

23.2.1 Adjuvantní chemoradioterapie

- temozolomid 75 mg/m² denně p.o. po celou dobu ozařování D1–42 (včetně víkendů), pro indikaci je rozhodující:
 - KI $\geq$ 70
 - stupeň neurologického postižení
 - velikost rezidua po neurochirurgickém zákroku (nejlepší výsledky jsou u makroskopicky radikálních zákroků)

23.2.2 Adjuvantní chemoterapie

- po provedené konkomitanti chemoradioterapii s temozolomidem nebo jen po radioterapii
 - temozolomid 200 mg/m² p.o. 1–5. den (po pauze 28 dní), cyklus 28 dní, celkem 6 cyklů nebo do progrese onemocnění
- režim PCV (prokarbazin, CCNU, vinkristin) – alternativa u anaplastických oligodendrogliomů a astrocytomů
- karmustin (BCNU) v monoterapii

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.

23.2.3.2 U pacientů s progresí po 1. linii chemoterapie, v celkově dobrém stavu

- salvage chemoterapie – volba odlišného režimu od režimů podaných v adjuvanci nebo 1. linii paliativní chemoterapie
 - temozolomid v monoterapii
 - pro indikaci je rozhodující: KI > 70, stupeň neurologického postižení, velikost recidivy.

*poznámka: dle SPC je indikace zatím jen pro anaplastický astrocytom a glioblastoma multiforme, doporučení použití je možné až po dokončení registrace v Evropské unii a dohodě se zdravotními pojišťovnami)

- 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

Adjuvantní chemoterapeutické režimy

režim	dávka (mg/m ²)	způsob podání	den	interval
PCV (oligodendrogliomy)				
				interval 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)				
				interval 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.	
BCNU v monoterapii				
				interval 6 týdnů, 6 cyklů
BCNU – karmustin	80	i. v.	1.–3.	
temozolomid s konkomitantní RT a následnou aplikací temozolomidu				
temozolomid	75	p. o.	1.–42. (po celou dobu RT, včetně víkendů)	
			pauza 4 týdny, poté	
temozolomid	200	p. o.	1.–5.	interval 28 dnů, 6 cyklů nebo do progresu onemocnění
temozolomid (po samostatné RT)				
temozolomid	200	p. o.	1.–5.	interval 28 dnů 6 cyklů nebo do progresu onemocnění

Paliativní chemoterapeutické režimy

režim	dávka (mg/m ²)	způsob podání	den	interval
PCV				
				interval 6–8 týdnů 4–6 cyklů dle efektu a tolerance
prokarbazin	60	p. o.	8.–21.	
CCNU – lomustin	110	p. o.	1.	
vinkristin	1,4 (max. 2 mg)	i. v.	8., 29.	

BCNU v monoterapii				interval 6–8 týdnů
BCNU – karmustin	80	i. v.	1.–3.	4–6 cyklů dle efektu a tolerance
temozolomid v monoterapii				interval 28 dnů
temozolomid	150–200	p. o.	1.–5.	dle efektu a tolerance
PEI				interval 28 dnů
ifosfamid	750–1200	i. v.	1.–3.	4–6 cyklů dle efektu a tolerance
karboplatina	75	i. v.	1.–3.	
etoposid	75	i. v.	1.–3.	
EP				interval 28 dnů
karboplatina	400	i. v.	1.	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.	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 bázi derivátů nitrosourey u pacientů s vyčerpanými možnostmi chirurgie a radioterapie. Adjuvantní chemoterapie není standardně indikována.

23.4 PNET tumory (meduloblastomy)

Adjuvantní chemoterapie indikována u pacientů ve skupině s vysokým rizikem – viz. PDQ protokoly pro meduloblastomy dětského věku. Dle SPC indikace temozolomidu zatím jen pro anaplastický astrocytom a glioblastoma multiforme.

Režimy

režim	dávka (mg/m ²)	způsob podání	den	interval
vinkristin konkomitantně s RT				interval 6 týdnů, celkem 8 cyklů
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 21 dnů, poté				
cisplatina	68	i. v.	1.	
CCNU – lomustin	75	p. o.	1.	
vinkristin	1,5 (max. 2 mg)	i. v.	1., 8., 15.	

temozolomid konkomitantně s RT**s následnou HD chemoterapií a autologní transplantací PBSC**

temozolomid	90	p.o.	1–42 konkomitantně s RT včetně víkendů
-------------	----	------	---

následně možno zvážit 4 cykly HD chemoterapie

v režimu DDP/vinkristin/cyklofosfamid s následnou transplantací PBSC

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, 2005.
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., *Phase II trial of Temozolomide in Patients 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.

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.

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 na 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 a je naléhavě doporučeno histologicky ověřit i relaps onemocnění tam, kde je to možné (včetně CD20 pozitivitu). Histologie by měla být 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

Většina pacientů má být léčena podle léčebných protokolů a v klinických studiích (konzultace s CIHP)

RF – rizikové faktory (dle DHSG – Německá studijní skupina pro Hodgkinův lymfom):

- masivní mediastinální tumor $\geq 1/3$ maximálního rozměru hrudníku (MMT)
- extranodální postižení (E)
- sedimentace erytrocytů ≥ 50 (A), ≥ 30 (B – symptomy)
- ≥ 3 skupiny postižených uzlinových oblastí

24.1.1 Principy léčby 1. linie**Počáteční stádia (stádium I A, I B, II A, II B, bez rizikových faktorů)**

2x ABVD + radioterapie IF 30 Gy

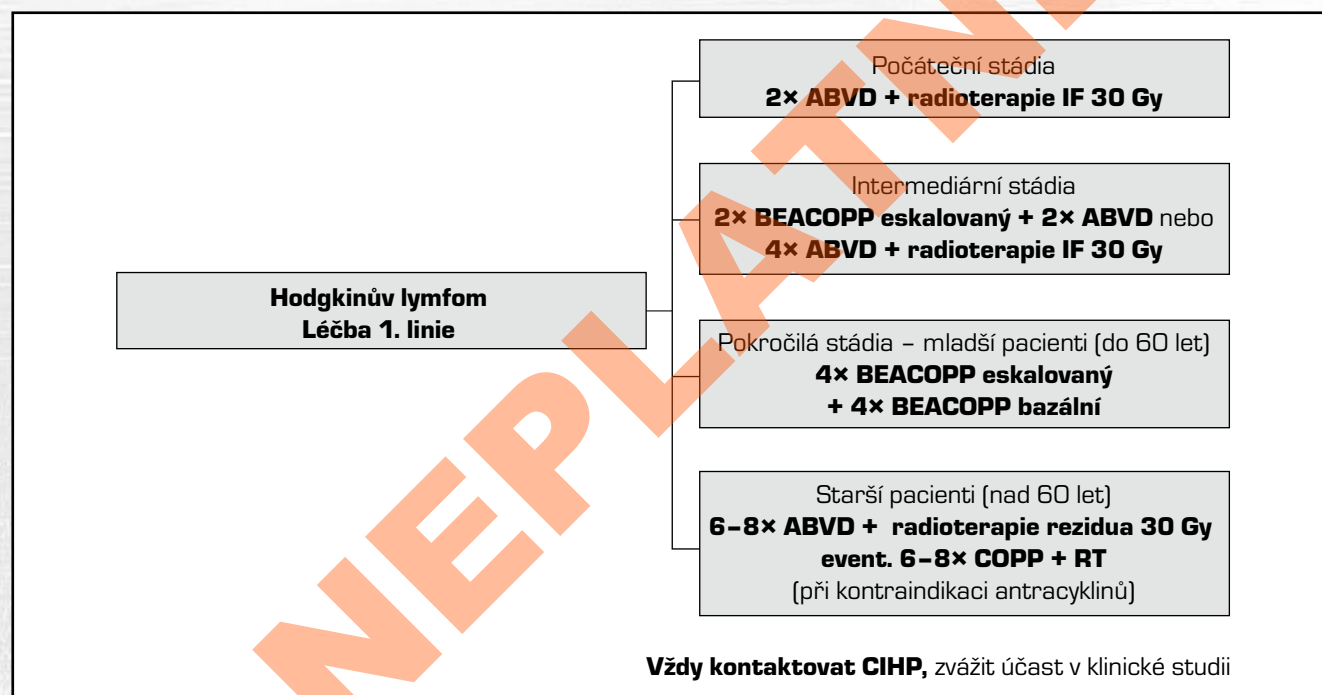
Intermediární stádia (stádium I A, I B, II A s RF, ale II B jen s rizikovými faktory c, d)

2x BEACOPP eskalovaný + 2x ABVD nebo 4x ABVD + radioterapie IF 30 Gy

Pokročilá stádia (stádium III, IV a stádium IIB s RF a, b):

Mladší pacienti (do 60 let věku): 4x BEACOPP eskalovaný + 4x BEACOPP bazální (radioterapie reziduálního tumoru podle aktuálních studií, nutné na PET pozitivní reziduum)

Starší pacienti (nad 60 let): 6–8x ABVD + radioterapie 30 Gy reziduálního tumoru
modifikace u pacientů s přidruženými chorobami,
6–8x COPP + radioterapie reziduálního tumoru u pacientů
s kontraindikací 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 věku): vysokodávkovaná léčba s následnou autologní transplantací

Starší pacienti (nad 65 let věku): záchranná léčba chemoterapií (např. COPP, platinový režim, gemcitabine), event. radioterapie

24.2 Folikulární lymfomy – C82

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

24.2.1 Základní diagnostické a prognostické principy

Nutné přesné histologické vyšetření: folikulární lymfom grade 3b je léčen 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 nad 60 let
- stádium III–IV
- LDH nad normu
- více než 5 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
- cytopénie z útlaku kostní dřeně
- zjevná progres choroby
- bulky choroba
- splenomegalie
- lymfomem indukované výpotky
- poškození orgánu nebo systému lymfomem
- přání pacienta zahájit léčbu

24.2.2 Léčebný přístup k nově diagnostikovanému onemocnění

Pokročilé onemocnění s bezpříznakovým průběhem,
bez rizikových faktorů

možný přístup „watch and wait“
(pozorné sledování a zahájení léčby v případě
progrese onemocnění)

Lokalizované onemocnění s max. velikostí tumoru do 2,5 cm

Radioterapie IF 30 Gy nebo
monoterapie rituximabem

Lokalizované či pokročilé onemocnění
s přítomností GELF kritérií pro zahájení léčby

8 cyklů rituximabu + chemoterapie

U pacientů odpovídajících na léčbu zvážit udržovací léčbu:

- rituximabem – v této indikaci není rituximab dosud registrován
- interferonem alfa

U mladších pacientů s dosažením pouze parciální remise po imunochemoterapii zvážení pokračování léčby.

24.2.3 Léčba relapsů nebo při nedosažení kompletní remise v 1. linii léčby

V případě relapsu nutná **histologická verifikace** z důvodu možnosti transformace nebo jiného původu.

Vždy nutno zvážit zařazení pacienta do klinické studie – kontaktovat CIHP

Možné přístupy:

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

Udržovací léčba: u pacientů s alespoň částečnou léčebnou odpovědí (PR) je indikována následná udržovací léčba rituximabem (1 standardní dávka po 3 měsících) po dobu 2 let nebo do progresu.

24.3 Difúzní ne Hodgkinský lymfom – C83

Tato skupina zahrnuje biologicky odlišné jednotky, vyžadující specifický přístup:

- difúzní velkobuněčný lymfom z B buněk (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

Určení rizika dle IPI (mezinárodní prognostický index) nebo aalPI (věkově upravený mezinárodní prognostický index)

	IPI Mezinárodní prognostický index	aalPI 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	aalPI skóre
nízké	0–1	0
nižší střední	2	1
vyšší střední	3	2
vyšoké	4–5	3

24.3.1.1 Principy léčby 1. linie

Vždy nutno 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).

U mladších nemocných s vyšším rizikem je doporučeno zvážit intenzifikaci léčby.

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

- u pacientů s nízkým rizikem (IPI 0, bez bulky onemocnění) 8 cyklů rituximabu + 6 cyklů CHOP 21
- u pacientů s vyšším středním a vysokým rizikem (aaIPI 2–3) vždy kontaktovat CIHP ohledně intenzifikace léčby a zařazení do klinické studie
- doplňující radioterapii zvážit v případě bulky onemocnění nebo PET pozitivního rezidua

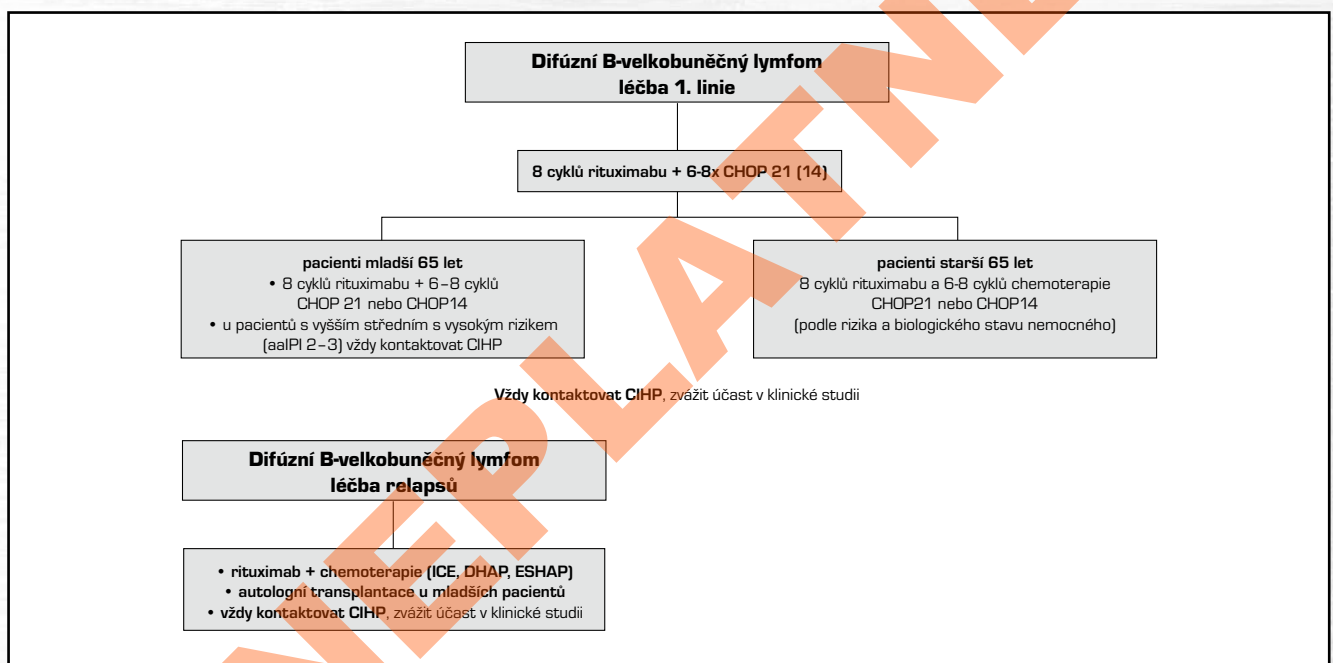
Starší pacienti (nad 65 let)

- 8 cyklů rituximabu + 6–8 cyklů chemoterapie s antracykliny CHOP 21 nebo CHOP 14 (podle rizika dle prognostického indexu a biologického stavu nemocného)
- doplňující radioterapii zvážit v případě bulky onemocnění nebo PET pozitivního rezidua

24.3.1.2 Léčba relapsů

Vždy nutno kontaktovat CIHP a zvážit zařazení pacienta do klinických studií

Základem léčby 2. linie je rituximab + režim s platinovým derivátem (ICE, ESHAP, DHAP a další)

**24.3.2 Lymfom z pláštěvých buněk (MCL)**

Pacienti mladší 65 let: pacienta nutno předat do péče CIHP
rituximab + chemoterapie s následnou vysokodávkovanou terapií a auto-
logní transplantací krvetvorných buněk

Pacienti starší 65 let: péče o pacienta musí probíhat ve spolupráci s CIHP
rituximab + chemoterapie

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

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 (viz GELF kritéria 24.2.1.)

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 500mg/m²)

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

24.3.5. B-lymfomy z buněk marginální zóny typu MALT

- chirurgický zákrok má pouze diagnostický význam (nikoliv kurativní)
- léčba je analogická s ostatními indolentními lymfomy (jako například FL)
- základem je chemoterapie, rituximab, event. radioterapie
- u *Helicobacter pylori* pozitivního MALT lymfomu žaludku nutná eradikace infekce

24.4 Periferní a kožní T-buněčné lymfomy – C 84

Systémové lymfomy:

- Anaplastický velkobuněčný lymfom systémový
- Periferní T-lymfomy jinak nespecifikované
- Angioimunoblastický lymfom

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 CHOP
- vysokodávkovaná léčba s autologní transplantací krvetvorných buněk
- při selhání léčby alogenní transplantace
- alemtuzumab

24.4.2 Kožní T buněčné 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

- Imiquimod
- PDT
- Acitretin
- Re-PUVA
- Bexaroten
- Interferon alfa
- Nízce dávkovaný methotrexát

Stadium IIB – 1. linie léčby

- PUVA (UVB)
- Re-PUVA (UVB)
- Interferon alfa
- Acitretin
- 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

24.4.2.2 Principy léčby – Sezaryho syndrom**1. linie léčby**

- Re-PUVA (UVB)
- Interferon alfa
- Interferon alfa + acitretin
- PUVA (UVB) + Interferon alfa
- Re-PUVA (UVB) + Interferon alfa
- ECP
- ECP + Interferon alfa

2. linie léčby

- Bexaroten
- TSEB + bexaroten
- Chemoterapie v monoterapii nebo v kombinaci
- 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 biologické léčbě**24.6.1 Rituximab v léčbě maligního lymfomu**

Rituximab je registrován pro léčbu folikulárního lymfomu III. a IV. stádia v 1. linii v kombinaci s chemoterapií (8×R-CVP), pro léčbu CD20 pozitivního difúzního B-velkobuněčného lymfomu v kombinaci s chemoterapií (8×R-CHOP), pro udržovací léčbu relabujícího/refrakterního folikulárního lymfomu, který odpověděl na úvodní léčbu chemoterapií v kombinaci s nebo bez rituximabu (infuze každé 3 měsíce po dobu 2 let) a v monoterapii k léčbě folikulárního lymfomu III.–IV. klinického stádia, kteří se nacházejí v relapsu po chemoterapii nebo jejichž nádor je k léčbě pacientů s lymfomem chemorezistentní.

Podání rituximabu v registrovaných indikacích 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 progresu 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 neregistrovaných 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 non-Hodgkinského lymfomu v relapsu po terapii rituximabem nebo v refrakterní fázi u dospělých pacientů.

Podání je v současnosti možné pouze v CIHP. Pro nemocné pojištěné u VZP pouze ve FN Olomouc (Hemato-onkologická 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/m ²)	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. den
vinkristin	1,4 (max. 2 mg)	i. v.	1. den
prednison	40	p. o.	1.–5. den
rituximab	375	i. v.	1. den

R-CHOP 21 při podání bez rituximabu zůstávají ostatní léky beze změny, interval à 3 týdny			
cyklofosfamid	750	i. v.	1. den
doxorubicin	50	i. v.	1. den
vinkristin	1,4 (max. 2 mg)	i. v.	1. den
prednison	100 mg fixní dávka	p. o.	1–5. den
rituximab	375	i. v.	1. den

R-CHOP 14 při podání bez rituximabu zůstávají ostatní léky beze změny, interval à 2 týdny			
cyklofosfamid	750	i. v.	1. den
doxorubicin	50	i. v.	1. den
vinkristin	1,4 (max. 2 mg)	i. v.	1. den
prednison	100 mg fixní dávka	p. o.	1–5. den
rituximab	375	i. v.	1. den

G-CSF obligatorně

filgrastim 5 µg/kg od 6. dne chemoterapie do vzestupu leukocytů nad $4 \times 10^9/l$
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.den
----------	-----	------	----------

FCR i. v., interval à 4 týdny

fludarabin	25 (30 při podání bez rituximabu)	i. v.	1.–3. den
cyklofosfamid	250	i. v.	1.–3. den
rituximab	375	i. v.	1. den

FCR p. o. při podání bez rituximabu zůstávají ostatní léky beze změny, interval à 4 týdny

fludarabin	40	p. o.	1–3. den
cyklofosfamid	250	p. o.	1–3. den
rituximab	375	i. v.	1. den

R-FCM při podání bez rituximabu zůstávají ostatní léky beze změny, interval à 4 týdny

fludarabin	25	i. v.	1.–3. den
cyklofosfamid	200	i. v.	1.–3. den
mitoxantron	8	i. v.	1. den
rituximab	375	i. v.	1. den

R-FND při podání bez rituximabu zůstávají ostatní léky beze změny, interval à 4 týdny

fludarabin	25 (40)	i. v. (p. o.)	1.–3. den
mitoxantron	10	i. v.	1. den
dexamethason	20 mg fixní dávka	i. v.	1.–5. den
rituximab	375	i. v.	1. den

R-ICE při podání bez rituximabu zůstávají ostatní léky beze změny, interval à 3 týdny

etoposid	100	i. v.	1–3. den
ifosfamid	5000	i. v. 24 hod	2. den
carboplatina	AUC=5 (max 800)	i. v.	2. den
rituximab	375	i. v.	1. den

uroprotektce Uromitexanem (100 % dávky ifosfamidů) – zahájit 30 minut před podáním ifosfamidů, podávat po celou dobu infúze ifosfamidů

G-CSF obligatorně

filgrastim	5 µg/kg	od 6. dne chemoterapie do vzestupu leukocytů nad $4 \times 10^9/l$	
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. den
cytarabine	2000	i. v.	2. den
dexametazon	40	i. v.	1.–4. den
rituximab	375	i. v.	1. den

G-CSF obligatorně

filgrastim 5 µg/kg od 9. dne chemoterapie do vzestupu leukocytů nad $4 \times 10^9/l$

nebo

pegfilgrastim 6 mg 1 amp. 5. den jednorázově s.c.

R-ESHAP při podání bez rituximabu zůstávají ostatní léky beze změny, interval à 3 týdny

etoposid	60	i. v.	1.–4. den
----------	----	-------	-----------

cisplatina	25	i. v.	1.–4. den
cytosin-arabinosid	2000	i. v.	5. den
methyprednisolon	500 mg fixní dávka	i. v.	1.–4. den
rituximab	375	i. v.	1. den

G-CSF obligatorně

filgrastim 5 µg/kg od 9. dne chemoterapie do vzestupu leukocytů nad $4 \times 10^9/l$

nebo

pegfilgrastim 6 mg 1 amp. 6. den jednorázově s. c.

ABVD, interval à 4 týdny

doxorubicin	25	i. v.	1. a 15. den
bleomycin	10	i. v.	1. a 15. den
vinblastin	6	i. v.	1. a 15. den
dacarbazin	375	i. v.	1. a 15. den

BEACOPP bazální, interval à 3 týdny

cyklofosfamid	650	i. v.	1. den
doxorubicin	25	i. v.	1. den
etoposid	100	i. v.	1.–3. den
prokarbazin	100	p. o.	1.–7. den
vinristin	1,4 (max. 2 mg)	i. v.	8. den
bleomycin	10	i. v.	8. den
prednison	40	p. o.	1.–14. den

BEACOPP eskalovaný, interval à 3 týdny

cyklofosfamid	1250	i. v.	1. den
doxorubicin	35	i. v.	1. den
etoposid	200	i. v.	1.–3. den
prokarbazin	100	p. o.	1.–7. den
vinristin	1,4 (max. 2 mg)	i. v.	8. den
bleomycin	10	i. v.	8. den
prednison	40	p. o.	1.–14. den

G-CSF obligatorně

filgrastim

pacient do 75 kg: filgrastim 30 MU s.c. od 9. dne chemoterapie do vzestupu leukocytů nad $2 \times 10^9/l$

pacienti nad 75 kg: filgrastim 48 MU s.c. od 9. dne chemoterapie do vzestupu leukocytů nad $2 \times 10^9/l$

nebo

pegfilgrastim 6 mg s. c. jednorázově 4. den cyklu. (další cyklus podat, až klesne počet leukocytů pod $15 \times 10^9/l$)

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, Chlorambucil, 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 Trnny, 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 diffuse 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.

25. 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 cytostatik (% 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	methotrexat 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
streptozocin	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
	methotrexat > 250 mg/m ²	fludarabin p.o.	gefitinib
	irinotecan	cetuximab	hydroxyurea
	lomustin		melphalan p.o. nízká dávka
	dactinomycin		methotrexat < 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 léčích, při kinetóze)	alkoholici
anxiózní pacient	

Profylaxe zvracení po vysoce emetogenní chemoterapii

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

Doplňující komentář:

- léky podat 30–60 minut před zahájením chemoterapie
- profylaktické podání dexametazonu spolu s 5-HT₃ antagonistou má signifikantně vyšší účinek než profylaxe samotným 5-HT₃ 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-HT₃ antagonisty k dexametazonu od druhého dne podle klinických studií nezvyšuje signifikantně účinnost proti oddálenému zvracení
- aprepitant zvyšuje účinnost kombinace proti oddálenému zvracení; je indikován především při léčbě platinovými deriváty, antracykliny a cyklofosfamidem
- 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 antagonist	palonosetron 0,25 mg i. v. den 1 nebo ondansetron 16–24 mg p.o./ 8–16 mg i. v. nebo granisetron 1–2 mg p.o. nebo 1 mg i. v.	0 16 mg nebo 2×8 mg p.o./8 mg i.v. 1–2 mg p.o. nebo 2×1 mg p.o.
+ kortikosteroid	dexametazon 12 mg p.o. nebo i.v. den 1	8 mg p.o. nebo i.v. dny 2–4
+ NK1 antagonist	aprepitant 125 mg p.o. den 1	80 mg p. o. dny 2–3
± benzodiazepin	alprazolam 0,5–2,0 mg p.o. po 6 hod.	0,5–2,0 mg p. o. po 6 hod.

Doplňující komentář:

- palonosetron je mezi 5-HT₃ antagonisty upřednostněn pro vyšší účinnost proti oddálenému zvracení
- aprepitant je indikován především při léčbě platinovými deriváty, antracykliny a cyklofosfamidem, zejména při kombinaci cyklofosfamidu s doxorubicinem
- alprazolam je u starých a velmi oslabených pacientů doporučen v nižších dávkách

Profylaxe zvracení po chemoterapii s nízkou emetogenitou

Lék	Profylaxe akutního zvracení
kortikosteroid nebo D2 blokátor	dexametazon 12 mg p. o. nebo i.v. den 1 metoklopramid 20–40 mg p. o. nebo i. v. po 4–6 hod. nebo prochlorperazin 10 mg p. o. po 4–6 hod.
± benzodiazepin	alprazolam 0,5–2,0 mg p. o. po 6 hod.

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-HT₃ antagonist 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-HT₃ 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. nebo granisetron 2 mg p. o. nebo dexametazon 2 mg p. o.	2x denně 1x denně 3x denně
celotělové ozáření	ondansetron 8 mg nebo granisetron 2 mg p. o. nebo granisetron 3 mg i. v. ± dexametazon 2 mg p. o.	2–3x denně 1x denně 1x denně 3x denně
ostatní místa	žádná profylaxe	léčbu začít při potížích

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-HT₃ 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 2–3x 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	20–40 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.
dronabinol	5–10 mg p. o.	3–6 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
- všobecně je doporučeno podat lék z jiné skupiny, s jiným mechanismem antiemetického účinku
- pokud byl k profylaxi akutního zvracení podán 5-HT₃ antagonist, 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 blokátorem kyselé žaludeční sekrece

26. LÉČBA BISFOSFONÁTY U SOLIDNÍCH NÁDORŮ

Úvod

Bisfosfonáty (BF) jsou součástí komplexní paliativní léčby kostní nádorové choroby. Vedou k redukci komplikací nádorového postižení skeletu (tzv. skeletal related events – SRE). Z klinických studií III. fáze vyplývá, že BF jsou účinné v léčbě nádorové hyperkalcémie, 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.

K léčbě kostní nádorové choroby jsou v ČR v roce 2008 registrovány: klodronát (KLO), pamidronát (PAM), ibandronát (IBA) a zolendronát (ZOL).

Při volbě preparátu je třeba zohlednit 4 základní kritéria

- Účinnost
- Aplikační forma
- Nežádoucí účinky
- Cena

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 myelomu, neexistuje další přímé srovnání jednotlivých preparátů (1). Není tedy dostupný přímý důkaz vyšší účinnosti novějších bisfosfonátů obsahujících dusík (PAM, IBA, ZOL) oproti preparátům nedusíkatým (KLO). Na základě publikovaných dat je stupeň evidence o 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).

Nádor 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 prokázáno u ZOL, PAM, IBA i.v. a KLO p.o. Statisticky a klinicky významný efekt na bolest skeletu byl prokázán u IBA p.o. a i.v., ZOL, PAM i KLO. Srovnání ZOL a PAM ukazuje 20% redukci relativního rizika SRE ve prospěch ZOL.

Na základě publikovaných dat mají z léčby BF prospěch všechny pacientky s metastatickým postižením skeletu prokázaným na RTG bez ohledu na přítomnost symptomů. Pozitivní nález na scintigrafii skeletu bez odpovídajícího korelátu při RTG, resp. CT vyšetření není indikací k zahájení léčby BF.

Nádor prostaty (4)

BF obecně snižují riziko SRE o 5,2% a vedou ke zmírnění bolesti o 6,8%. Nejvíce publikovaných dat se týká KLO a ZOL. V jedné studii bylo při podávání ZOL prokázáno ve srovnání s placebem snížení relativního rizika SRE o 36% (49% vs. 38%) a objevení prvního SRE oddáleno o více než 5 měsíců (5). Na základě publikovaných dat se jako nejúčinnější u nádoru prostaty jeví ZOL.

Nemalobuněčný 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 (6). Účinnost ostatních BF nebyla u pacientů s NSCLS testována.

Světlobuněčný nádor ledvin 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 20 % a to především oddálením nástupu prvních SRE o několik měsíců (7).

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 compliance pacientů k léčbě. Při léčbě BF se jedná o cílovou skupinu pokročile onkologicky nemocných, kteří často trpí závažnými potížemi různého druhu. Praktické aspekty perorální léčby (velikost tablet, užívání nalačno, vestoje a povinný interval do nejbližšího jídla a nežádoucí účinky: dyspepsie a průjem) mohou pro některé pacienty představovat závažný problém. V evropských doporučených postupech je upřednostňováno parenterální užití BF (8). Při léčbě hyperkalcémie je jednoznačně indikované podání intravenózní. Perorální formy by měly být voleny u pacientů, kteří jim sami dávají přednost a pro které je zatěžující pravidelné docházení do nemocnice. Dobrá informovanost pacienta, 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 pacientů při léčbě. Doporučené dávkování bisfosfonátů v léčbě kostní nádorové choroby uvádí tab. č. 1.

Tabulka č. 1**Obvyklé dávkování bisfosfonátů (9)**

<i>Bisfosfonát</i>	<i>Intravenózní infúzní podání</i>	<i>Perorální podání</i>
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 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 podání a frekvenci podání. Snížení dávky a zpomalení rychlosti podání snižuje akutní toxicitu, prodloužení intervalu mezi jednotlivými aplikacemi snižuje chronickou toxicitu (10). Významné zhoršení renálních funkcí se vyskytuje u pacientek s nádorem prsu léčených ZOL v 8 %, u pacientek léčených PAM ve 4 % (11). U pacientek léčených IBA se významná renální toxicita nevyskytla (12). Tabulka č. 2 uvádí doporučenou redukci dávek nebo úpravu rychlosti aplikace BF při zhoršení renálních parametrů.

Tabulka č. 2

Redukce dávky a rychlosti podání BF při renální dysfunkci (13)

<i>Clearance kreatininu (ml/h)</i>	<i>pamidronát</i>	<i>zoledronát</i>	<i>ibandronát</i>
> 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 ibandronátu 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 amino-BF (PAM, ZOL, IBA), nejčastěji po aplikaci první dávky. Při opakovaném podání se vyskytují výjimečně. Nejedná se o komplikaci život ohrožující, ale pro pacienty může být tak nepříjemná, že žádá přerušení léčby. Symptomy většinou odeznívají do 48 hod. a obvykle dobře reagují na nesteroidní antiflogistika. Frekvence tohoto syndromu je kolísavá, pohybuje se v rozmezí 20–30% (14). Některá data naznačují, že u IBA se tato reakce vyskytuje méně často (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 současném příjmu tekutin a potravy. Proto je nutné BF užívat nalačno, zapíjet dostatečným množstvím vody (150-250 ml) a stravu přijímat nejdříve za 30-60 minut. Z publikovaných studií vyplývá, že klinicky významné nežádoucí účinky na GIT (především průjem) se vyskytují v 3-10% při léčbě klodronátem (16) a v < 7% při léčbě ibandronátem (17).

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 (18). 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 (19).

Tabulka č. 3

Nejčastější nežádoucí účinky BF jsou shrnuty v tabulce č. 3 (20)

Preparát	Způsob podání	Renální toxocita	Reakce akutní fáze	Dyspepsie	Průjem	Osteonekroza čelisti
Klodonát 1500 mg	i.v.	+	0	0	0	0
Klodonát 800 mg (2x)	p.o.	0	0	+	++	0
Klodonát 520 mg (2x)	p.o.	0	0	+	++	0
Ibandronát 6mg	i.v.	0	+	0	0	+
Ibandronát 50 mg	p.o.	0	0	+	0	0
Zoledronát 4 mg	i.v.	++	++	0	0	++
Pamidronát 90 mg	i.v.	++	++	0	0	++

Zahájení a trvání léčby

Podání BF by mělo být u výše uvedených typů nádorů zahájeno bezprostředně po zjištění metastatického poškození 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 (21). Ukončit léčbu je třeba při výrazném zhoršení celkového stavu.

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 přesvědčivá data o účinnosti u všech uvedených BF (KLO, PAM, ZOL, IBA). Účinnost jednotlivých preparátů se zdá být rámcově srovnatelná. Při volbě preparátu je třeba zohlednit praktické a organizační aspekty péče (2 hodinová infuze u PAM, 15 minutová infuze u ZOL), přání pacientky a v neposlední řadě i cenu přípravku. V praxi tedy budou nejčastěji užívány intravenózní preparáty ZOL a PAM a spíše výjimečně IBA. Z perorálních preparátů se poměr účinku a ceny jeví nejpriznivější u KLO.
- U pacientů s nádorem prostaty, NSCLC 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 zvážovat 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 zvážit přechod na méně nefrotoxický preparát (především IBA ale také KLO p.o.)

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 complications in 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 mezinárodního 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) Yenn, 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) 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.
- 6) Rosen, L.S., Gordon, D., Tchekmedyian, S. et al. Long term efficacy and safety of zoledronic acid in the treatment of skeleton metastases in patients with NSCLC and other solid tumors: a randomised, phase III, double blind, placebo controlled trial. *Cancer* 2004; 100: 2613-2621.
- 7) Viz op.cit sub 6)
- 8) Op. cit. sub 2 str.1 obvykle by měla být dána přednost i.v. podání BF" („i.v. administration is most often preferable“).
- 9) 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.
- 10) Diel, I.J., Bergner, M.D., Grotz, K.A. Adverse effects of bisphosphonates: current issues. *J Support Oncol* 2007; 5: 475-482.
- 11) 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 (185): 564.
- 12) 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.
- 13) Volně podle Moos, R. Bisphosphonates treatment recommendations for oncologists, *The Oncologists* 2005; 100 (suppl 1): 19-24 a dále podle SPC jednotlivých preparátů.
- 14) Op. cit sub 1)
- 15) Bergstrom, B., Lichinitser, M., Body, J.J. Intravenous and oral Ibandronate safety and tolerability profiles: evidence from comparative phase III trials. *Bone* 2006; 38. Suppl 1.
- 16) 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.
- 17) Body, J.J., Diel, I.L. et al. Oral ibandronate reduces the risk of skeletal complications in breast cancer patients with metastatic bone disease: results from two randomised, placebo controlled phase III studies. *Br J cancer*; 90: 1133-1137.
- 18) Durie, B.M.G., Katz, M., Crowley, J. Osteonecrosis of the jaw and bisphosphonates. *N Eng J Med* 2005; 23: 8580-8587.
- 19) Viz např. op.cit sub 2).
- 20) Volně podle op.cit sub 10).
- 21) Viz např. op.cit. sub 2).

27. VÝŽIVA ONKOLOGICKY NEMOCNÝCH

Špatný nutriční stav pacienta je faktorem, který negativně ovlivňuje celkový výsledek léčby nádoru. Pacient s významným zhubnutím, nízkým indexem tělesné hmotnosti nebo výrazně sníženým příjmem stravy má v kterékoliv fázi nádorového onemocnění horší zdravotní vyhlídky, což se projevuje sníženou tolerancí protinádorové léčby, která je pak nezdárka redukována nebo oddalována, vyšším rizikem komplikací, horší odpovědí na protinádorovou léčbu a sníženou kvalitou života, zejména v důsledku snížené výkonnosti a celkové slabosti.

Podvýživa není nevyhnutelným projevem nádorového onemocnění. Včas poskytnutá a systematicky prováděná nutriční podpora může významně zvýšit přívod živin a zmírnit hubnutí a jako podpůrná léčba umožnit plný efekt protinádorové léčby.

Problémem však je, že při rutinní péči v onkologické ambulanci nezbyvá na péči o výživu pacienta dostatek času. Podvýživa může v časně fázi zůstat nerozpoznána, pokud není posuzována standardním způsobem u každého nemocného. Navíc se podvýživa často dále prohlubuje v průběhu onkologické léčby. Proto je optimálním přístupem automatické hodnocení rizika podvýživy u každého nově diagnostikovaného pacienta.

Předkládané nástroje zapojují do nutriční péče samotného pacienta a také zdravotní sestru.

Prvním nástrojem je patientský leták „Úvod do stravování při nádorovém onemocnění“, pomocí něhož se nemocný seznamuje s problémem podvýživy a lékaři poskytuje orientační údaje o zhubnutí a příjmu stravy. Druhý díl letáku slouží při onkologických kontrolách k hodnocení domácího příjmu stravy v průběhu léčby. Druhým nástrojem je „Nutriční rizikový screening“, tzv. NRS, který je modifikací evropského doporučení pro nutriční screening v nemocnici z roku 2002 (NRS 2002). Umožňuje hodnocení rizika podvýživy se standardním vyjádřením ve škále 0-6 bodů. V podstatě využívá jednoduchých údajů o hmotnosti a příjmu

stravy, které jsou ve většině případů již nyní běžně zjišťovány, ne však ve strukturované a jasně definované podobě. NRS modifikované pro onkologické ambulance je v současné době k dispozici v elektronické formě v programu Excel, může být nainstalován na plochu počítače a používán zdravotní sestrou. Pro údaj o riziku vyplývajícím z pokročilosti nádoru a plánované léčby se sestra dotazuje lékaře. Vstupní vyšetření u každého nového pacienta je vytištěno na zvláštním listu a stává se součástí dokumentace.

Riziko 3 body nebo vyšší znamená potřebu stanovení nutričního plánu, což v nejjednodušší podobě představuje doporučení **výživné stravy** a **motivaci nemocného k udržení tělesné hmotnosti**. V indikovaných případech by NRS měl být dokladem pro správnou indikaci nutričních přípravků pro **sipping k částečné úhradě zdravotní pojišťovnou**. Nemocní s vysokým rizikem podvýživy mohou být odkazováni do **péče nutričních ambulancí**, jejichž síť je v současné době rozšiřována.

Založení jednoduché vstupní **nutriční dokumentace** umožňuje při kontrolách (v průběhu onkologické léčby nejpozději po dvou měsících) spolehlivě zachytit změny nutričního stavu. Nutriční dokumentace může mít i forenzní význam.

Pro používání obou nástrojů jsou k dispozici jednoduché návody. Optimálním postupem je používat v onkologické ambulanci pravidelně oba dva navzájem se doplňující nástroje, a to pro každého pacienta, který podstupuje onkologickou léčbu.

Doporučený způsob použití letáku

„Úvod do stravování při nádorovém onemocnění“

1. Leták předá zdravotní sestra pacientovi při prvním kontaktu s nemocným (při jeho první návštěvě v onkologické ambulanci).
2. V případě potřeby pacientovi nebo jeho blízkým pomůže pochopit, co a jak se má v dotazníku a tabulce vyplňovat.
3. Pacient před vlastním vyšetřením vyplní stranu č. 1 (dotazník) a při vyšetření ji odevzdá lékaři.
3. Lékař při vstupním vyšetření leták s nemocným prodiskutuje, na problémy reaguje. Pak oddělí prvou stranu s dotazníkem a založí ji do dokumentace.
4. Pacient si odnáší zbylou polovinu letáku s tabulkou. Je poučen o způsobu vyplňování.
5. Při každé další kontrole pacient tuto část předkládá lékaři.
6. Po zaplnění tabulky nebo při skončení péče se tato tabulka stává součástí dokumentace. Pokud péče pokračuje, pacient dostane nový leták, aby ve vedení tabulky mohl pokračovat.
7. Takto získaná data slouží lékaři ke stanovení nutričního rizika pacienta a k doporučení nutriční péče.

Manuál k používání nutričního rizikového screeningu na onkologické ambulanci NRS 2002

Charakteristika a význam

- riziko podvýživy je u daného pacienta ohodnoceno jedním číslem ve škále 0-6 bodů
- čím vyšší je toto bodové skóre, tím vyšší je riziko rozvoje podvýživy
 - 0-2 b. bez rizika nebo nízké riziko podvýživy
 - 3-6 b. významné riziko podvýživy, potřeba stanovení nutričního plánu
- interpretace vysokého rizika podvýživy (4-6 b.)
 - onkologická léčba je možná jen spolu s nutriční podporou
 - jako minimum je doporučena výživná strava a pečlivé sledování váhy
 - v mnoha případech je potřebná déletrvající systematická nutriční podpora
 - podle stavu a možností odeslání do nutriční ambulance
 - předpis výživy formou sippingu na recept s částečnou úhradou pojišťovny
- nebo doporučení konkrétního přípravku s úhradou pacientem
 - v některých případech pacient nemusí být schopen onkologické léčby

- do dokumentace se dostává doklad, že se lékař zabýval výživou
- vstupní údaje umožňují kontrolu nutričního stavu v budoucnosti
- možnost vědeckého zpracování dat (jak dopadne onkologická léčba u pacientů s velkým předcházejícím zhubnutím a těžkou podvýživou)
- NRS 2002 (vytvořený v roce 2002) byl doporučen Evropskou společností umělé klinické výživy a metabolické péče, ESPEN, pro rutinní používání v nemocnicích; zde je předložen upravený model pro pacienty onkologických ambulancí (u obou těchto skupin nemocných, tedy u hospitalizovaných pacientů a u ambulantních onkologických pacientů, je společnou charakteristikou vysoké riziko vzniku a prohlubování podvýživy).

Proč zavádět NRS 2002 pro onkologické pacienty?

- proteino-energetická malnutrice (podvýživa) se týká poloviny nemocných, kteří mají nádorové onemocnění a podstupují protinádorovou léčbu
- podvýživa však není nevyhnutelnou součástí nádorového onemocnění
- rozvinutá pokročilá podvýživa u pacienta s nádorem je již těžko ovlivnitelná, i když je podávána kvalitní výživa
- pokud však je nutriční podpora onkologického pacienta, který má vysoké riziko podvýživy, započata včas a je prováděna systematicky po delší dobu, je její účinnost podstatně vyšší
- udržení nutričního stavu se u mnoha nemocných projeví menší toxicitou protinádorové léčby, lepší odpovědí nádoru na onkologickou léčbu, lepším celkovým výsledkem léčby a vyšší kvalitou života
- u skupiny nemocných s tak častým vznikem významné podvýživy, jako jsou nemocní s nádory, je nejlepším řešením provádět nutriční screening automaticky u každého pacienta, který zahajuje onkologickou léčbu
- většina údajů používaných v NRS je zjišťována již dnes, ale chybí jim praktická interpretace
- čas potřebný pro nutriční screening se významně zkrátí, pokud se jeho provádění stane rutinou, pokud je do jeho provádění vtažena onkologická sestra a pokud je ke spolupráci motivován i sám pacient; k tomu slouží související nástroj „Pacientský leták“.
- mnoho onkologických nemocných klade lékaři otázky, týkající se stravy, hubnutí i alternativních diet; rutinní nutriční screening může odstranit řadu pochybností a zvýšit důvěru pacienta
- nutriční screening by měl být otevřen možnostem konzultovat lékaře a nutriční terapeutky v nutriční ambulanci, jejichž síť je v současné době rozšiřována
- nejen nádor, ale i onkologická léčba často narušují nutriční stav; je proto profesionální věnovat se tomuto problému a řešit ho standardním způsobem; pacient to od nás očekává.

Provedení a způsob vyplňování NRS 2002

- každý pacient zahajující onkologickou léčbu by měl mít založenou nutriční dokumentaci, vedenou na jednom samostatném listu papíru, vloženém do karty pacienta
- nutriční dokumentace, schválená ČOS, je vytvořena v programu Excel
 - přední strana A obsahuje údaje pacienta, zadní strana B je pouze návodem
- nutriční dokumentace je uzpůsobena tak, že ji po zacvičení může vést onkologická sestra
 - s pomocí lékaře, který sdělí plán onkologické léčby
- doporučeným způsobem je nainstalovat malý program v Excelu na plochu počítače
 - tabulka obsahuje vzorce pro automatický výpočet BMI a % zhubnutí
- při vstupním vyšetření je doporučeno vložit údaje do tabulky na straně A a vytisknout ji
- strana B tvoří zadní stranu listu a obsahuje pomocné tabulky k vyhodnocení rizika
 - není nutné ji pro každého pacienta zvlášť tisknout
- kontroly nutričního stavu je navrženo provádět po dobu onkologické léčby nejméně 1x za 2 měsíce, u hubnoucích pacientů jsou však vhodné častější kontroly
- při kontrolách je možno pokračovat ručním vpisováním do tabulky

– je však také možno vést nutriční databázi pacientů v počítači

Co je třeba vložit?

- 1) Hlavičku při vstupním vyšetření (některé údaje jsou fakultativní a nemusí se vyplnit)
- 2) Datum vyšetření (ve formátu dd.mm.rr)
- 3) Tělesnou výšku v cm
- 4) Původní=obvyklou tělesnou hmotnost v kg
- 5) Kdy naposledy ještě pacient měl původní hmotnost (ve formátu mm/rr)
- 6) Aktuální tělesnou hmotnost (zjištěnou vážením)
- 7) Přítomnost otoků, které zkreslují tělesnou hmotnost (ve škále 0-3 body)
- 8) Odhad skutečného příjmu stravy v procentech původního 100% množství
- 9) Ohodnocení nutričního stavu (NS): ve škále 0-3 body
- 10) Ohodnocení rizika podvýživy vlivem základní choroby a plánované léčby (R): 0-3 body
- 11) Součet bodů NS + R = NRS ve škále 0-6 bodů

Po závěru je hodnocení zvláště jednoduché

- zkušený lékař (nebo i sestra) používající NRS brzy dokáže rychle odhadnout skóre na levé a pravé straně tabulky a jejich součet = bodové skóre NRS
- aktuální nutriční stav NS = 2-3 b. vyjadřuje, že pacient už hodně zhubnul, nebo už je hodně hubený nebo velmi málo jí a nelze předpokládat, že se toto rychlelepší
- riziko vyplývající z léčby R = 2-3 b. vyjadřuje, že pacienta čeká nebo už probíhá náročná onkologická léčba, která často vede k problémům s příjmem stravy a k hubnutí a nebo už došlo ke komplikacím, které významně narušují nutriční stav a tím i onkologickou léčbu.

Nutriční plán

- u nemocných s vysokým rizikem podvýživy navazuje nutriční plán
- v nejjednodušší podobě to znamená, že je nemocnému doporučena výživná strava spolu s motivací k udržení tělesné hmotnosti a k pravidelnému přesnému vážení
- velmi vhodné je využití tištěných materiálů, které jsou již připravovány
- významnou formou nutriční podpory je sipping; přitom je třeba systematicky využívat širokou paletu přípravků umělé výživy různého složení a chuťových vlastností
 - cílem je dosáhnout úhrady sippingu zdravotními pojišťovnami pro nemocné s vysokým rizikem podvýživy
- u části nemocných s vysokým rizikem podvýživy je indikována umělá výživa, buď enterální podávaná sondou, nebo parenterální.

Komentář k hodnocení NRS

Body	Nutriční stav = NS	Body	Riziko vyplývající ze základní choroby a léčby = R
0	bez známek podvýživy	0	nádor v remisi
1	zhubnutí o 5–10% za 1–3 měsíce příjem stravy 80–60% BMI jakékoliv	1	aktivní nádorové onemocnění mimo horní GIT protinádorová léčba bez většího rizika komplikací běžná operace, běžná chemoterapie
2	zhubnutí o 10–15% za 3 měsíce příjem stravy 59–30% BMI 20,5–18,5 kg/m ² BMI u > 65r.: 22–20 kg/m ²	2	nádor horního GIT včetně žaludku a slinivky protinádorová léčba s vysokým rizikem komplikací konkomitantní chemo/radioterapie velký operační výkon, horní břišní chirurgie autologní transplantace krvetvorných buněk závažná komplikace (závažná pneumonie aj.) pokročilé nebo relabující nádorové onemocnění
3	zhubnutí o více než 15% za 3 m. příjem stravy méně než 30% BMI méně než 18,5 kg/m ² BMI u > 65r.: méně než 20 kg/m ²	3	multimodální léčba (operace/chemo/radio) závažná komplikace s nutností intenzivní péče alogenní transplantace krvetvorných bb.

Vysvětlení k levé části tabulky (NS):

Pro bodové ohodnocení nutričního stavu v levé části tabulky je rozhodující nejvíce narušený parametr.

Při velké rozdílnosti jednotlivých parametrů (izolované narušení jediného parametru a ostatní tomu neodpovídá) se přihlíží k následujícím faktorům:

- zhubnutí je významné tehdy, pokud stále pokračuje a je provázeno celkovou slabostí, únavností (úbytkem funkcí)
- snížený příjem stravy je významný, pokud trvá nejméně týden a nedá se předpokládat rychlá úprava
- samotné snížení BMI u velmi mladých jedinců nemusí být závažné, nejsou-li žádné další potíže
- BMI a zhubnutí jsou falešně zlepšeny, pokud má pacient současně otoky!

Ve sporných případech rozhoduje subjektivní názor vyšetřujícího.

Pokud nemocného nelze zvážit, je možné místo BMI sledovat obvod střední části volně svěšené nedominantní paže.

Vysvětlení k pravé části tabulky (R):

Riziko podvýživy významně závisí na stavu nádorového onemocnění a na probíhající nebo i plánované léčbě; v případě definitivně naplánované léčby se s tímto rizikem počítá již několik dnů až 1 týden před jejím zahájením!

Možnosti nutričního plánu

- 1 sledování nutričního stavu (častější přesné vážení nalačno a po vymočení, případně antropometrie)
- 2 objektivizace příjmu stravy (energie, bílkoviny, riziko karence mikronutrientů)-retrospektivní 24 hod. recall
- 3 prospektivní záznam příjmu stravy podle přesných instrukcí (3-denní, 7-denní)
- 4 léčba symptomů, které omezují příjem stravy - léčba bolesti, nevolnosti, zácpy
- 5 podrobná systematická dietní rada - výživná strava
- 6 sipping
- 7 farmakologická léčba anorexie - megestrol-acetát nebo kortikoidy

- 8 léčba dysfagie - úprava diety, instantní zahušťovadla usnadňující polykání (Nutilus, Resource Thicken-up)
- 9 dilatace jícnu nebo zavedení jícnového stentu
- 10 sondová enterální výživa - nasogastrická sonda
- 11 založení dlouhodobého enterálního přístupu - PEG
- 12 založení dlouhodobého enterálního přístupu - operační nutriční jejunostomie nebo gastrostomie
- 13 krátkodobá doplňková parenterální výživa
- 14 krátkodobá úplná parenterální výživa
- 15 dlouhodobá domácí parenterální výživa - po schválení pojišťovnou a založení intravenózního přístupu
- 16 odeslání do nutriční poradny
- 17 nutriční intervence zrušena lékařem-onkologem
- 18 jiný způsob intervence

Hodnocení příjmu stravy a dietní intervence jsou v optimálním případě prováděny nutriční terapeutkou.

Jméno pacienta:

Rodné číslo:

Datum	Hmotnost (kg)	Snídaně	Předstávká	Oběd	Svačina	Večeře	II. večeře	Problém	
Příklad	76,4	51,5	chléb s máslem	1/2 Nudlinku	1/2 sýrové bez masa	1/2 chleba se sardinkami	1/2 zeleninového rožku	1/2 Nudlinku	přenos

Vlastní sledování

Do tabulky zapisuje 1x týdně svojí hmotnost a množství jídla, které jíte snídli.

Výchozí hmotnost: kg, dne



Úvod do stravování při nádorovém onemocnění

Jméno pacienta:

Rodné číslo:

Pracoviště:

Materiál byl schválen
Českou onkologickou společností

4
1

Vážená paní, vážený pane,

dosud bylo stravování jen otázkou Vašeho životního stylu a mělo vliv nejvýše na Váš vzhled. Po dobu nemoci se ale výživa stává Vaším společníkem; může Vám například pomoci v boji s infekcemi nebo zlepšit hojení operačních ran. Naopak hubnutí při onkologické léčbě není žádoucí a může narušit její průběh. Pro udržení dobrého stavu výživy je nezbytná Vaše spolupráce s lékařem.

Jak poznám, že mám s výživou problém?

Odhadněte, o kolik klesla Vaše hmotnost za poslední půlrok proti hmotnosti obvyklé. Za významný je považován pokles o více než 10 %. Pokud trvá hubnutí kratší dobu, je varující i menší úbytek hmotnosti, například 5 % za 1 měsíc. V těchto případech uveďte svého lékaře.

Vyplňte: Před půlrokem jsem vážil odhadem kg.
Nyní vážím kg.
Zhubl jsem tedy o kg za měsíců.

(Výpočet: hmotnost dnes dělená hmotností dřívější, to celé krát 100; například dnes 63 kg, dříve 70 kg, tedy $63:70 \times 100 = 90$; zhubl na 90 %, tj. snížil hmotnost o 10 %).

Problémem také je, žije-li méně než 1/3 dříve obvyklé porce.
Poslední týdný jím proti svým zvyklostem (zaškrtněte jednu z možností):

☐ Vše ☐ Tři čtvrtiny ☐ Polovinu ☐ Méně než polovinu

Jak mám sledovat svoji hmotnost?

Vážíte se 1x týdně, na stejné váze, ráno po toaletě, nalačno.

Co mi nejvíce brání v jídle?

- trpím nechutenstvím (mám odpor k jídlu) ☐
- nemám pocit hladu ☐
- jsem hned sytý ☐
- mívám žaludeční nevolnost nebo pocit na zvracení ☐
- vnímám jinou chuť jídla než obvykle ☐
- mám sucho v ústech, bolí mě ústa a hrdlo ☐
- mám problém s polykáním ☐
- trpím nadýmáním nebo průjmami ☐

Datum vyplnění:

Vyplněné odevzdejte lékaři.

2

Základní rady pro stravování při nádorovém onemocnění.

- Jezte pestrou stravu bohatou na bílkoviny, energii a vitaminy.

Pokud máte problémy s jídlem nebo hubnete, řiďte se následujícími radami:

- Vybírejte si kaloricky bohatá jídla a pochutiny, jako například plnotučné mléko a jogurty, plnotučné sýry, omáčky, majonézu, smetanu, máslo, cukr, čokoládovo-oreškové krémy a jiné sladkosti. Tato jídla obsahují dostatek energie. Protože udržení nebo zvýšení Vaší hmotnosti je nyní důležitější než zásady „zdravé výživy“, nevyhýbejte se oblíbeným „hříchům“: zmrzlíně, bramborovým lupínkům apod.
- Je lépe dát si pro začátek jen malou porci. Pohled na plný talíř může u někoho vyvolat pocit plnosti, ačkoli ještě nezačal jíst.
- Vzhledem k možným potížím s většími porcemi je vhodné jíst častěji menší porce a dát si navíc dvě až tři svačinky.
- Využijte vysoké výživové hodnoty přípravků klinické výživy k popíjení (např. Nutridrinky) a pochutiny mezi hlavními jídly a nebojte se, že již nebudete mít chuť v čase jídla.
- V době probíhající chemoterapie se raději vyhněte svým nejoblíbenějším pokrmům, abyste si k nim nevytvořili odpor.
- Nehovořte během jídla o tom, jak má člověk jíst a kolik váží.
- Krátká procházka venku v době vaření zvýší Vaši chuť k jídlu a sníží nevolnost z kuchyňského pachu.
- Nevadíte, dopřejte-li si před jídlem malou skleničku alkoholu (pivo, víno, aperitiv), pokud ji ovšem Váš lékař povolí. Při přípravě masa je vhodné zkusit různá koření.

V tabulce na zadní straně letáku pravidelně sledujte svoji hmotnost. Tuto část ukazujte při každé kontrole svému lékaři.

Ptejte se lékaře, jak výsledek hodnotí a co Vám doporučuje. Můžete získat například brožurku „Výživa při nádorovém onemocnění“ s podrobnějšími radami k jednotlivým potížím, kontakt na nutričního terapeuta, může Vám doporučit popíjení přípravků klinické výživy. Pro některé nemocné mohou být vhodné léky na podporu chuti k jídlu, pro jiné umělá výživa.

3

Nutriční rizikový screening pro ambulantní onkologické pacienty

Pacient	Rodné číslo	Diagnóza	stanovena mm/rr
Bydliště	Pojišťovna	Významná komorbidita	
Výška cm	Obvyklá (dřívější) hmotnost kg	BMI kg/m ²	Kdy naposledy mm/rr
Poznámka			

Nutriční stav

Datum dd.mm.rr	Aktuální hmotnost kg	BMI kg/m ²	Zhubnutí %	Otoky 0-3	Příjem stravy % dřív.mn.

Nutriční rizikový screening

NS Nutr.stav 0-3 b.	R Riziko 0-3 b.	NRS= NS + R 0-6 b.

Nutriční intervence

Nutriční plán symboly viz.zadní strana

Způsob hodnocení NS, R a NRS a možnosti nutriční intervence viz. zadní strana.

Každý pacient s NRS 3 body a vyšším musí mít stanoven nutriční plán (možno psát číselným symbolem, viz.zadní strana).

Opakování je doporučeno nejpozději po 2 měsících.

28. DOPORUČENÍ PRO LÉČBU HEMATOLOGICKÝCH TOXICIT

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

Úvod

Příčina anémie u onkologicky nemocných je multifaktoriální. Před zahájením léčby ESP je proto nutné spolehlivě vyloučit jiné příčiny anémie, tj. akutní nebo chronické krvácení, hemolýzu, deficit vitamínu 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, vitamínu 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

28.1.1 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). Léčbu ESP je možné zahájit rovněž u asymptomatických pacientů s mírnou až střední anémií, u kterých se vyskytují některé z rizikových faktorů (ICHs s/bez anginy pectoris, arytmie, CHOPN, cévní onemocnění mozku). Léčba anémie u pacientů podstupujících radioterapii, která je uvedena v doporučeních EORTC, bude na základě nejčerstvějších studií předmětem přehodnocení. Podávání ESP z důvodu prevence anémie není doporučeno.

28.1.2 Suplementace železa

Při hodnotě ferritinu < 100 mg/l, a/nebo saturaci transferinu < 20 % je nutné zahájení suplementace preparáty železa. Perorální podávání preparátů železa nedosahuje takové účinnosti, jako intravenózní aplikace železa. Intravenózní aplikace železa je však spjata s rizikem nežádoucích účinků, včetně alergické reakce, a proto je preferována až po selhání perorálních přípravků nebo v případě nutnosti rychlého doplnění zásoby železa v organismu (absorpce Fe ze střeva činí maximálně 15 % podaného množství). Absorpce železa je dokonalejší, je-li preparát podáván na lačný žaludek a je potencována nápoji s obsahem kyseliny askorbové (vitamín C, 70–100 mg), citrónové a jablečné. V případě parenterální aplikace železa je nezbytné vypočítat celkovou chybějící dávku Fe, aby nedošlo k předávkování organismu. Potřebná dávka Fe (mg) = (150 – pacientův Hb g/l) × tělesná hmotnost (kg) × 3.

28.1.3 Léčebný cíl a cílová koncentrace Hb

Cílem podpůrné léčby je úprava anémie pro zvýšení kvality života a snížení potřeby krevních převodů. Aplikace ESP v této indikaci snižuje potřebu krevních transfúzí a zlepšuje kvalitu života nemocných (QOL). Hodnocení QOL by mělo být součástí dokumentace vedené při léčbě ESP. Cílová koncentrace hemoglobinu je 110–120 g/l a v tomto rozmezí by měla být udržována a neměla by přesáhnout 120 g/l.

28.1.4 Dávkování a způsob podání

Přehled registrovaných ESP a jejich dávkování. Data srovnávající jednotlivé preparáty s obsahem ESP neprokázala v souhrnu jednoznačnou přednost kteréhokoliv z přípravků v otázce účinnosti a bezpečnosti. Výběr přípravku je proto individuální záležitostí.

Název léčiva	Způsob podání	Úvodní dávkování
epoetin alfa	s.c.	150 IU/kg $\approx$ 10 000 IU 3x týdně [^]
Eprex®		450 IU/kg $\approx$ 30 000–40 000 IU 1x týdně ^{^^}
epoetin beta	s.c.	150 IU/kg $\approx$ 10 000 IU 3x týdně [^]
NeoRecormon®		450 IU/kg $\approx$ 30 000 IU 1x týdně [^]
darbepoetin alfa	s.c.	6,75 μ g/kg $\approx$ 500 μ g à 3 týdny
Aranesp®		2,25 μ g/kg $\approx$ 150 μ g 1x týdně [^]

POZNÁMKY:

* účinnost srovnatelnou s dávkováním 10 000 IU 3x týdně prokázala až dávka 600 IU/kg » 40 000 IU 1x týdně

[^] uvedené dávkování je vypočteno pro pacienty o hmotnosti 67 kg. Při zahájení léčby ESP je nutné postupovat individuálně. Dle ECAS (European Cancer in Anemia Society) více než 50 % pacientů léčených ESP má hmotnost nad 70 kg.

28.1.5 Obecné principy postupu léčby ESP

Léčebná odpověď by měla být v závislosti na zvoleném přípravku zkontrolována nejpozději po 4 (u ESP aplikovaných 1x týdně) až 6 (u ESP aplikovaných 1x 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 1x za 3 týdny se doporučuje změnit léčbu na aplikaci darbepoetinu 1x týdně s dávkou 4,5 μ g/kg $\approx$ 300 μ g. 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 120 g/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 přerušением léčby ESP.

Další kontrola efektu léčby by měla v závislosti na zvoleném přípravku proběhnout nejpozději po 8–12 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.

Léčba může pokračovat v závislosti na zvoleném přípravku přibližně 3–4 týdny po dokončení protinádorové léčby. V zásadě se však léčba ESP ukončuje při dosažení cílové hladiny Hb.

28.1.6 Bezpečnost podání

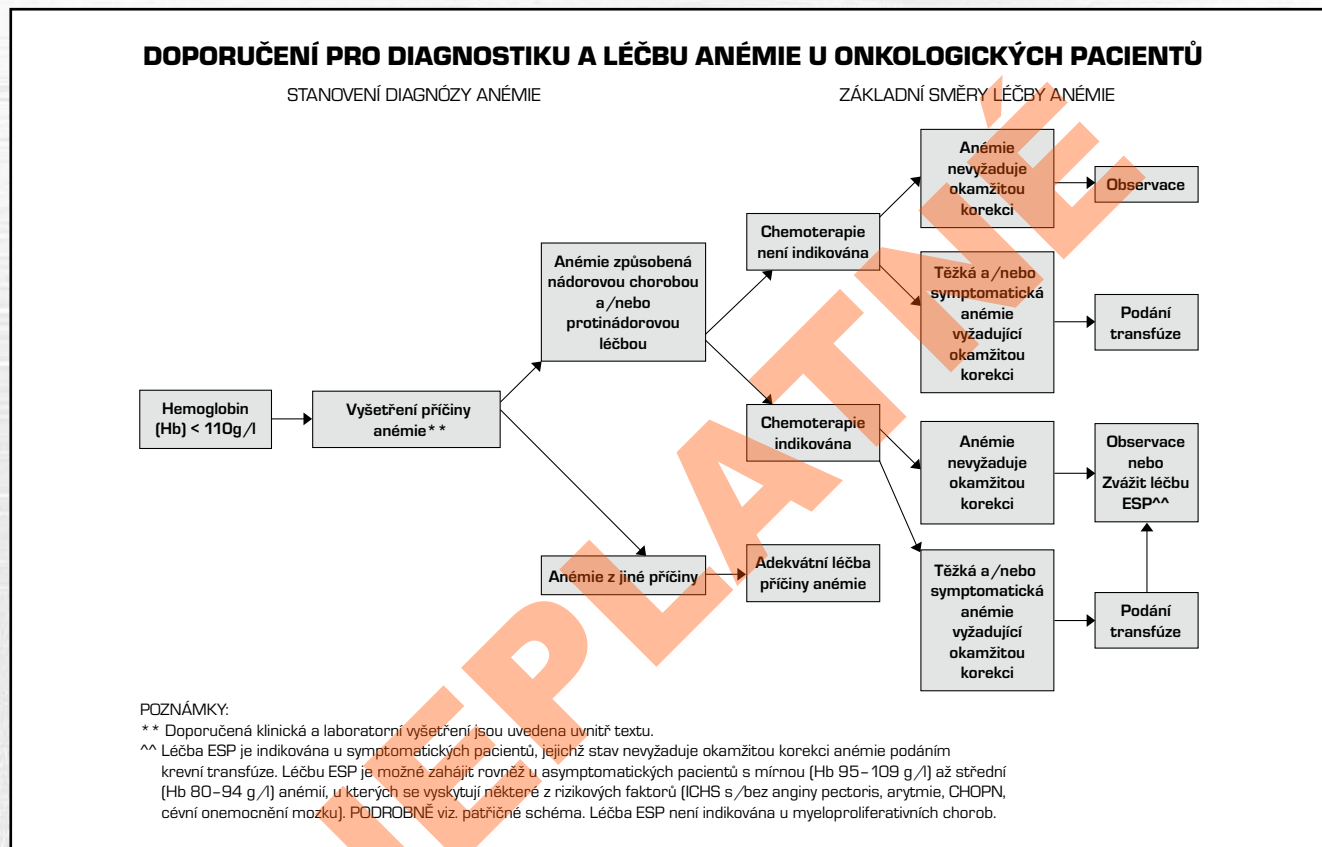
Léčba ESP není indikována u myeloproliferativních onemocnění.

FDA provedla na základě nejnovějších studií, které vzbudily obavy ohledně bezpečnosti léčby ESP (progrese choroby, celková mortalita), přehodnocení bezpečnosti preparátů registrovaných v USA (epoetin alfa, darbepoetin alfa). Tyto nové studie zahrnovaly onkologické pacienty, kteří a) nepodstupovali onkologickou léčbu nebo b) byli léčeni pouze radioterapií nebo c) byla cílová hladina (150–155 g/l) mimo registrované

rozmezí (130 g/l) nebo d) se jednalo o dosud neregistrovaný ESP. Výsledkem zkoumání FDA je varování před používáním ESP mimo schválené indikace a cílovou hladinu Hb. Podávání ESP může být u onkologických pacientů se solidními nádory, kteří nejsou léčeni chemoterapií, spojeno se zvýšením morbidity a mortality. V souvislosti s terapií ESP je popisováno zvýšené riziko trombembolických příhod.

Literatura:

- 1) Bokemeyer C, Aapro MS, et al.: EORTC guidelines for use of erythropoietic proteins in anaemic patients 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 - neoplasmiologická hematologie*. Grada 2001, 1. vydání, 201 stran, str. 18-19.

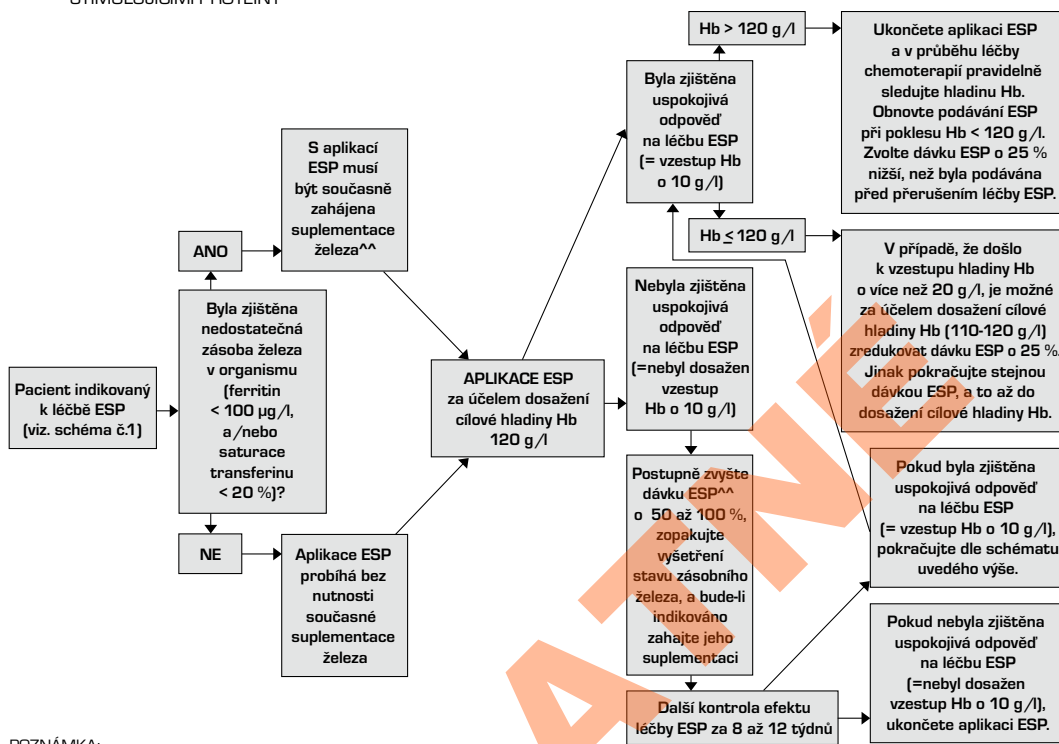


DOPORUČENÍ PRO LÉČBU ANÉMIE, ZPŮSOBENÉ NÁDOROVOU CHOROBOU A/NEBO CHEMOTERAPIÍ, ERYTROPOEZU STIMULUJÍCÍMI PROTEINY (ESP)

ZAHÁJENÍ LÉČBY ERYTROPOEZU
STIMULUJÍCÍMI PROTEINY

DÁVKOVÁNÍ ESP

KONTROLA EFEKTU LÉČBY



POZNÁMKA:

^^ Podrobnosti jsou uvedeny uvnitř textu

28.2 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 neutrofilů v rozmezí $1,9\text{--}1,5 \times 10^9/l$
- G2 neutrofilů v rozmezí $< 1,5\text{--}1,0 \times 10^9/l$
- G3 neutrofilů v rozmezí $< 1,0\text{--}0,5 \times 10^9/l$
- G4 neutrofilů v rozmezí $< 0,5 \times 10^9/l$

I) Febrilní neutropenie je potenciálně život ohrožující stav, neboť může být komplikována rozvojem závažné infekce, sepse a orgánového selhání. Ale i nekomplikovaná FN může nepříznivě ovlivnit onkologickou léčbu, pokud jsou v důsledku FN přijata opatření, která vedou ke snížení RDI (viz. níže). 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 $0,5 \times 10^9/l$ (nebo $1,0 \times 10^9/l$ s předpokladem dalšího poklesu). Teplotou se rozumí vzestup tělesné teploty na nejméně $38,3^\circ\text{C}$ (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 = $\text{mg}/\text{m}^2/\text{týden}$, relativní intenzita (%) je poměr mezi dosaženou (skutečnou) intenzitou dávky a plánovanou intenzitou dávky.

28.2.1 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 pacienta nebo dobu do progresu 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. Odkaz na vhodný informační materiál o režimových opatřeních pro pacienty s neutropenií naleznete na konci této kapitoly v seznamu literatury.

28.2.2 Primární profylaxe febrilní neutropenie

Riziko vzniku FN je individuální, výrazně však narůstá s výskytem rizikových faktorů, které mohou být spojeny 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 incidence FN snížena až o 50 %. 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 spojené s použitím G-CSF.

28.2.3 Rozhodnutí o zahájení primární profylaxe FN pomocí G-CSF

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 vedoucí ke vzniku FN ze strany pacienta, následně rizikové faktory spojené s plánovanou léčbou a jako poslední rizikové faktory predikující komplikace průběhu FN. Obecně platí, že primární profylaxe FN pomocí G-CSF je doporučena pro pacienty mající zvýšené riziko vzniku FN 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 $\geq 40\%$ (nebo neutropenie G4 $\geq 70\%$). Naopak primární profylaxe FN pomocí G-CSF se nedoporučuje u nerizikových pacientů nebo při aplikaci chemoterapie s nízkým výskytem FN. Vztah mezi incidencí FN u daného chemoterapeutického režimu a doporučením k zahájení primární profylaxe FN pomocí G-CSF je relativní a vychází z farmakoekonomických studií, které jsou závislé na podmínkách jejich vzniku. 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 i jiné prostředky, např. redukcí dávky chemoterapie nebo její odklad.

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 spojené s plánovanou léčbou (myelotoxický potenciál a incidence febrilní neutropenie spojená s uvedeným režimem), následně rizikové faktory vzniku FN.

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 $\geq 40\%$ (nebo neutropenie G4 $\geq 70\%$). 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 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 $<0,5 \times 10^9/l$ a k délce trvání neutropenie G4 > 5 dní (pravděpodobnost vzniku teploty stoupá o přibližně 10% s každým dnem, kdy je hodnota neutrofilů $<0,5 \times 10^9/l$)
- předpokládaný pokles neutrofilů $<0,1 \times 10^9/l$
- samostatným rizikovým faktorem je nadir neutrofilů $0,25 \times 10^9/l$ a lymfocytů $0,7 \times 10^9/l$
- konkomitantní radioterapie
- závažné poškození slizničních a kožních bariér

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 skeletu, primární imunodefekt)
- věk ≥ 65 let
- přítomnost otevřené rány a/nebo akutní infekce
- sepse/závažná infekce v období uplynulých 4 týdnů
- vznik FN v průběhu hospitalizace
- nedostatečná compliance pacienta

Poznámka k NCCN, EORT a ASCO doporučeným postupům pro použití růstových faktorů myelopoézy. Recentní doporučení uvedených společností definují pouze tři kategorie rizika vzniku febrilní neutropenie ($<10\%$, $10-20\%$, $\geq 20\%$). Vymezení nových kategorií bylo provedeno na základě několika skutečností: 1. existence studií, které prokazují, že profylaktické použití G-CSF snižuje riziko vzniku FN i u režimů s výskytem FN v rozmezí $10-20\%$ (např. Vogel CL, JCO 2005) ; 2. nárůst ekonomických výdajů souvisejících s hospitalizací pacientů s FN. Naše kategorizace ($<10\%$, $10-19\%$, $20-40\%$, $>40\%$) vychází z předchozího doporučení ASCO z roku 2000, kde bylo indikované použití G-CSF u režimů s incidencí FN $\geq 40\%$, a z kritického pohledu na skutečnosti, které vedly k vymezení nových kategorií: 1. studie, na kterých byla nová kategorizace rizika provedena, v řadě případů nestratifikovaly pacienty na základě obecně platných rizik (věk, diseminace onemocnění, a další), používaly pegfilgrastim, který má v některých studiích prokázanou vyšší efektivitu ve srovnání s filgrastimem, nebo kombinovaly použití G-CSF s antibiotickou profylaxi. 2. stanovení meze výskytu FN, pro kterou je racionální profylaktické použití G-CSF vychází rovněž z farmakoekonomických studií, které jsou závislé na podmínkách jejich vzniku (rozdíl v nákladech na hospitalizaci pacienta mezi jednotlivými zeměmi (např. USA 2,500 USD / den hospitalizace pac. s FN v roce 2005), systémy zdravotního pojištění apod.). Některé evropské farmakoekonomické studie stále nepovažují rutinní použití G-CSF v profylaxi FN při riziku vzniku FN pod 20% za opodstatněné (Doorduijn JK, Haematologica 2004).

28.2.4 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. U paliativní léčby (výše charakterizované) je použití G-CSF možné až po komplexním zvážení situace, kdy bereme v úvahu dobu do restituce myelopoézy, komorbiditu pacienta, možnosti další protinádorové léčby, včetně zodpovězení si otázky, zda lze od redukce dávky hematotoxického cytostatika reálně očekávat zkrácení délky trvání a závažnosti neutropenie. S ohledem na cíl a možnosti onkologické léčby je racionálním řešením využít v sekundární profylaxi FN u paliativní léčby redukcí dávky chemoterapie nebo její změnu za režim s nižší myelotoxicitou.

28.2.5 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 selháváním při septickém syndromu
- kardiopulmonálním selháváním
- generalizovanou mykotickou infekcí
- zánětlivým plicním infiltrátem.

2) rizikovými faktory morbiditu a mortality FN (v době vzniku/v průběhu FN):

a) související s protinádorovou léčbou:

- protrahovaná (≥ 10 dnů) neutropenie $< 0,5 \times 10^9/l$
- pokles neutrofilů $< 0,1 \times 10^9/l$
- pokles CD4+ lymfocytů $\leq 0,2 \times 10^9/l$.

c) 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 ≥ 65 let
- vznik FN v průběhu hospitalizace
- přítomnost otevřené rány a/nebo akutní infekce
- závažné poškození slizničních bariér (toxicity G3 a G4)
- respirační selhávání
- renální selhání
- hemodynamická nestabilita (hypotenze, arytmie)
- krvácení, DIC

28.2.6 Použití G-CSF v primární a sekundární profylaxi snížení relativní intenzity dávky aplikované chemoterapie (RDI)

Odpověď nádorového onemocnění na aplikovanou léčbu je determinována multifaktoriálně a závisí především na: charakteru a rozsahu onemocnění, stavu molekulárních mechanismů podmiňujících primární

a sekundární chemorezistenci a na charakteru protinádorové léčby. V případě vybraných nádorových onemocnění (např. karcinom prsu, difúzní velkobuněčný lymfom z B-lymfocytů) byl prokázán vyšší benefit z kurativní léčby, která byla aplikována v původně stanovených časových intervalech a dávkách cytostatik (= 100 % RDI), ve srovnání s léčbou s redukcí RDI o více než 15 %. Stejně tak existují i diagnózy s prokázanou vyšší účinností kurativní léčby probíhající dávkově-denzními režimy.

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 progresu 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.

Podrobnější informace o projektu DIOS naleznete na straně 84, v kapitole číslo 28.

28.2.7 Dávkování a způsob podání G-CSF

Filgrastim: 0,5 MU (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: 6 mg/cyklus chemoterapie. U osob s hmotností 45 kg a vyšší je doporučena jednorázová podkožní aplikace pegfilgrastimu 6 mg na jeden cyklus chemoterapie. Pegfilgrastim by neměla být podána dříve než za 24 hodin po cytotoxické chemoterapii a zároveň ne později než 14 před zahájením dalšího cyklu léčby.

28.2.8 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).

28.2.9 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.

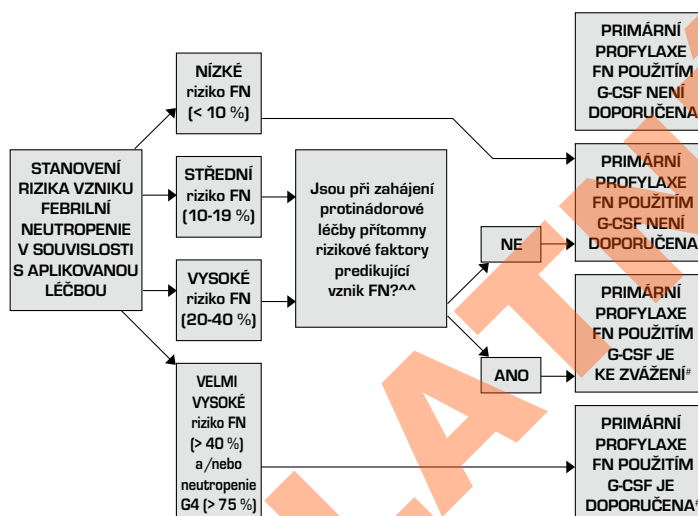
Bezpečnost a účinnost podávání filgrastimu a pegfilgrastimu pacientům s myelodysplastickým syndromem nebo chronickou myelogenní leukémií nebyla dosud stanovena. Filgrastim a pegfilgrastim nejsou k léčbě těchto onemocnění indikovány.

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 patients 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) Tomiška 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 Opin Inf Disease 2001;14:415-422.
- 9) NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology™, Myeloid Growth Factors, V.1.2007.
- 10) Doporučený postup léčby febrilní neutropenie v Masarykově onkologickém ústavu v Brně, verze z 10. března 2007.
http://www.mou.cz/moulupload/Rubriky/pro_odborniky/protokoly/neutropenie.pdf.
- 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)

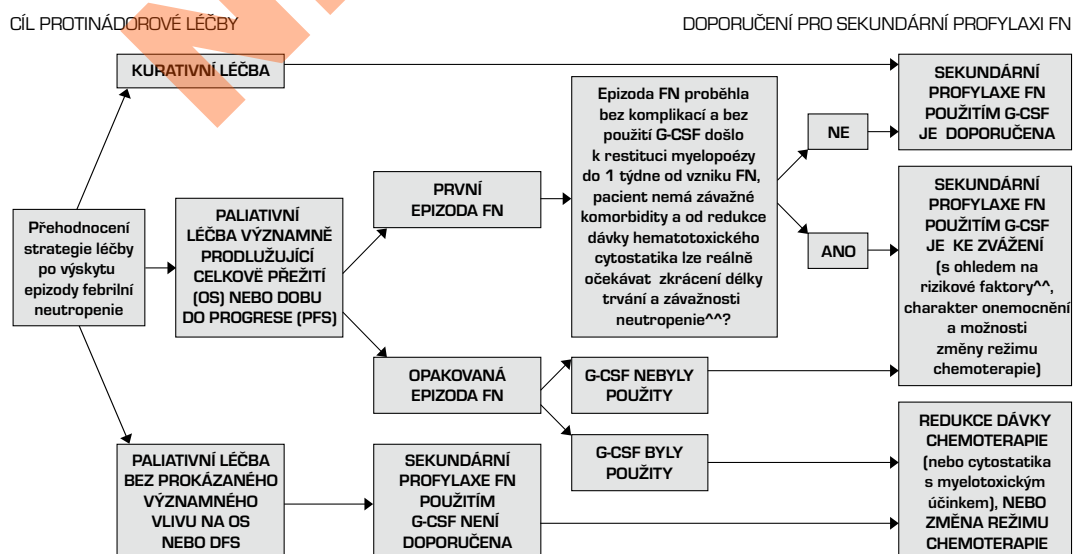


POZNÁMKY:

^^ Rizikové faktory vzniku febrilní neutropenie, případně rozvoje závažných komplikací jejího průběhu, které jsou determinovatelné před zahájením protinádorové léčby, jsou podrobně rozvedeny uvnitř textu.

Profylaktické použití G-CSF je racionální pouze v případě protinádorové léčby s kurativním záměrem nebo paliativní léčby prokazatelně prodlužující celkovou přežití pacienta nebo dobu do progresu onemocnění.

DOPORUČENÍ PRO SEKUNDÁRNÍ 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.

29. NÁVRH DOPORUČENÝCH PREDIKTIVNÍCH VYŠETŘENÍ NÁDORŮ

Antihormonální léčba karcinomu prsu

Nepodkročitelné minimum:

- IHC vyšetření ER a PR v nádorové tkáni, doporučená nukleární pozitivita 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, pozitivita 2+ nebo 3+, confirmovat FISH.
- Anebo FISH pozitivní nádor s poměrem kopií genu Her-2/neu k chromozómu 17 >1.8, pozitivitu confirmovat 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 antiracyklinovým 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) u nemalobuněčného plicního karcinomu

Doporučená vyšetření:

- Amplifikace EGFR1 nebo vysoká polyzomie chromozómu 7 – pacienti mají preferenční odpověď na erlotinib.
- 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 horší prognózu onemocnění a kratší trvání klinické odpovědi na inhibitory EGFR1.

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

Nepodkročitelné minimum:

- Expres 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:

- 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: EGFR – receptor pro epidermální růstový faktor, 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 plátcí 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, Oddělení onkologické a experimentální onkologie, 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

30. ON-LINE DOSTUPNÁ DIGITÁLNÍ KNIHOVNA CHEMOTERAPEUTICKÝCH REŽIMŮ PROJEKT DIOS (DOSE INTENSITY AS ONCOLOGY STANDARD)

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 nový 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. Posílení možností hodnocení dodržování chemoterapeutických režimů, digitální verze je plně interaktivní a umožňuje i modelové modifikace 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 dokoňován na jednotlivé elementy, které jsou přepsány do struktur XML jazyka. Základní elementy režimu jsou popsány v tabulce:

Element	Popis
Hlavička režimu	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 intenzity dávky.

Vyhledávání umožňuje listovat 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 intenzity dávky nabízí možnost vypočítat intenzitu dávky jak standardního (stoprocentně dodržného) režimu, tak reálné 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.

Digitální knihovna režimů je volně dostupná prostřednictvím internetu na stránkách <https://dios.registry.cz>. V první fázi byly digitalizovány režimy publikované v oficiální publikaci České onkologické společnosti. Doplněny byly o režimy v publikované v knize J. Novotný a kol. Jednotlivé režimy jsou vkládány centrálně na základě podnětu garanta pro danou onkologickou diagnózu. V současnosti knihovna obsahuje více než 130 digitalizovaných režimů a je postupně doplňována. Jejich celkový počet bude nadále stoupat, neboť knihovna bude sloužit také jako archiv, starší režimy nebudou mazány, bude pouze ukončena jejich platnost. Nová verze portálu, která bude spuštěna v roce 2008, přinese i on-line zpravodajství zaměřené na bezpečnost významných CHT režimů.

Autorský kolektiv

D. Klimeš¹, L. Dušek¹, M. Kubásek¹, J. Koptíková¹, R. Vyzula², J. Fínek³, J. Abrahámová⁴, L. Petruželka⁵, J. Novotný⁵, D. Schwarz¹, L. Šnajdrová¹

1. Institut biostatistiky a analýz, Lékařská a Přírodovědecká fakulta MU, Brno; 2. Masarykův onkologický ústav, Brno; 3. Onkologické a radioterapeutické oddělení FN Plzeň; 4. Fakultní Thomayerova nemocnice, Praha; 5. Všeobecná fakultní nemocnice, Praha

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. Vývoj portálu probíhá průběžně a 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. Validace chemoterapeutických režimů je částečně podporována grantem IGA NR8442-3/2005 (2005 – 2007).

- NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology™ NCCN, [accessed 1.10.2006]. Available from http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/f_guidelines.asp.
- Zásady cytostatické léčby maligních onkologických onemocnění: Česká onkologická společnost ČLS JEP, 2006.
- Jan Novotný, Pavel Vítek, Luboš Petruželka: Klinická a radiační onkologie pro praxi, TRITON 2005.

- David S. Fischer, Henry J. Durivage, M. Tish Knobf, Nancy Beaulieu (Editor): The Cancer Chemotherapy Handbook (Mosby's Cancer Chemotherapy Hadbook),, 6th edition, 2003.
- Physicians' Cancer Chemotherapy Drug Manual 2006 (Physicians' Cancer Chemotherapy Drug Manual) (Spiral-bound) Edward, M.D. Chu (Editor), Vincent T. Devita (Editor), 2006
- W3C Recommendation : SOAP Version 1.2, <http://www.w3.org/TR/soap12-part0/>



DIOS

Česká onkologická společnost CLS JEP

IBA

MU

Portál DIOS

Dose Intensity as Oncology Standard

Digitální knihovna chemoterapeutických režimů

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.

<http://dios.registry.cz>

Cíle

- informovat
- vzdělávat
- analyzovat
- asistovat

Proč webové řešení?

- Softwarové nástroje jsou on-line dostupné a pravidelně aktualizovány.
- Není potřeba instalovat žádný software na lokální počítač.
- Portálové řešení je otevřeno pro nové nápady, další data a nové nástroje. Díky on-line řešení odpadá uživatelům starost o aktualizaci a údržbu programu.

31. SLEDOVÁNÍ ÚČINNOSTI PROTINÁDOROVÉ LÉČBY V KLINICKÝCH REGISTRECH ČESKÉ ONKOLOGICKÉ SPOLEČNOSTI ČLS JEP

Správná indikace léčby, hodnocení její účinnosti a dostupnosti jsou stále častěji zdůrazňované atributy moderní medicíny. Je všeobecně žádoucí, aby tyto parametry byly sledovány a jejich hodnoty zlepšovány. I přes svou obsahovou různorodost mají ovšem tyto ukazatele jedno společné, nelze je smysluplně používat bez dat. Data se tak stávají základním nástrojem, bez kterého nelze o kvalitě péče hovořit.

Česká onkologická společnost ČLS JEP (ČOS) si tento fakt uvědomuje a již několik let systematicky buduje datovou základnu, kterou využívá pro hodnocení a prezentaci vlastních výsledků. Koncepte budovaného informačního systému zahrnuje predikce léčebné zátěže i retrospektivní hodnocení klinických dat s cílem postihnout dosažené výsledky. Tento přístup mimo jiné umožnil navázání spolupráce s plátcí zdravotní péče a dosažení racionální dohody o plánování nákladů v klíčových oblastech protinádorové léčby.

Kvalitní a dostupná populační data = základ úspěchu

Léčit lze pouze žijícího pacienta a chceme-li posuzovat celkovou léčebnou zátěž v kterékoli oblasti medicíny, musíme být schopni počty žijících pacientů predikovat. V onkologii je situace nadto komplikována tím, že pacient se k léčbě dostává při primární diagnóze a také v důsledku pozdějších relapsů nebo progresí onemocnění. ČOS plně využívá informační zázemí Národního onkologického registru ČR, jehož data umožňují věrohodnou analýzu dynamiky všech podstatných epidemiologických parametrů. V kombinaci s demografickými daty a s údaji databáze zemřelých vzniká unikátní systém umožňující predikci incidence, prevalence a pravděpodobného počtu onkologických pacientů léčených v určitém roce. Výstupy modelování dokládá na příkladu kolorektálního karcinomu tabulka 1.

Tabulka 1. Ukázka prediktivního hodnocení epidemiologie zhoubných nádorů v ČR – pravděpodobné počty pacientů s kolorektálním karcinomem, kteří budou léčeni v roce 2008 (Predikované počty pacientů jsou v závorkách doplněny 90% intervalem spolehlivosti).

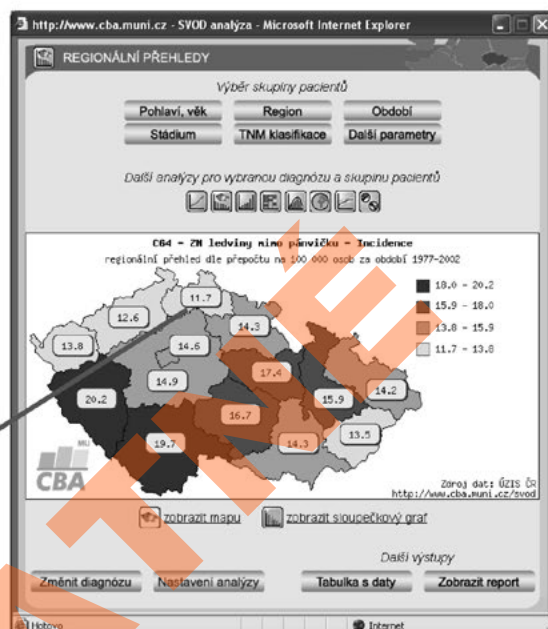
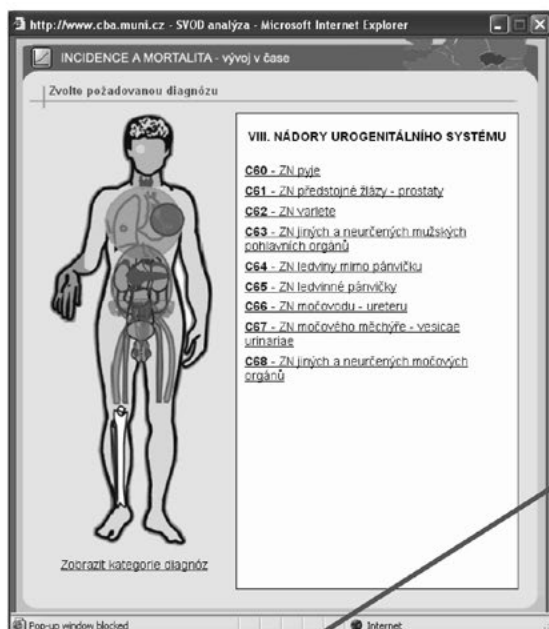
Karcinom tlustého střeva a konečníku C18–C20	Nově diagnostikovaní pacienti v roce 2008 (klinické stadium I–III)		Počty pacientů pravděpodobně léčených v roce 2008 v klinickém stadiu IV	
			Nově diagnostikovaní pacienti ve stadiu IV	Relapsy a progresy u pacientů diagnostikovaných v minulosti
	Stadium I	1 147 (1 014; 1 280)	1 703 (1 566; 1 840)	2 059 (1 954; 2 165)
	Stadium II	1 912 (1 733; 2 091)		
	Stadium III	1 691 (1 549; 1 833)		
CELKEM	4 750 (4 296; 5 204)		3 762 (3 520; 4 005)	
	8 512 (7 816; 9 209)			

Data ukazují na značnou léčebnou zátěž, se kterou se musí onkologická pracoviště v ČR potýkat. Počty pacientů u nejčastějších onkologických diagnóz nadto setrvale narůstají a značný podíl pacientů je stále zachytáván ve stádiu velmi pokročilého onemocnění. Výjimkou není bohužel ani zde dokumentovaný kolorektální karcinom. Prezentovaná data jsou jistě i výzvou pro programy sekundární protinádorové prevence.

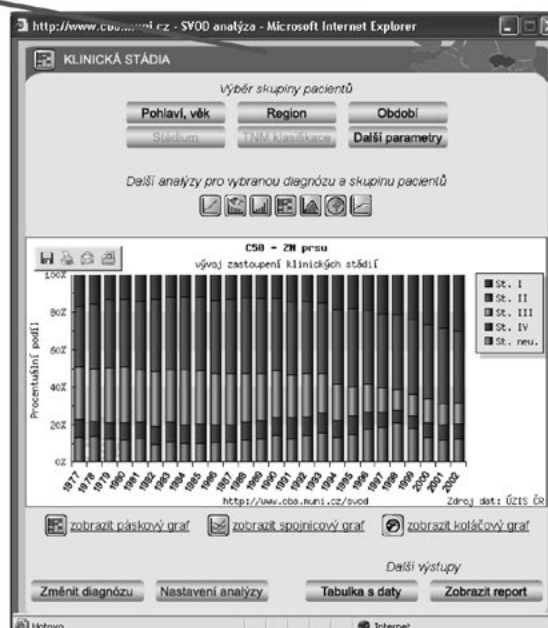
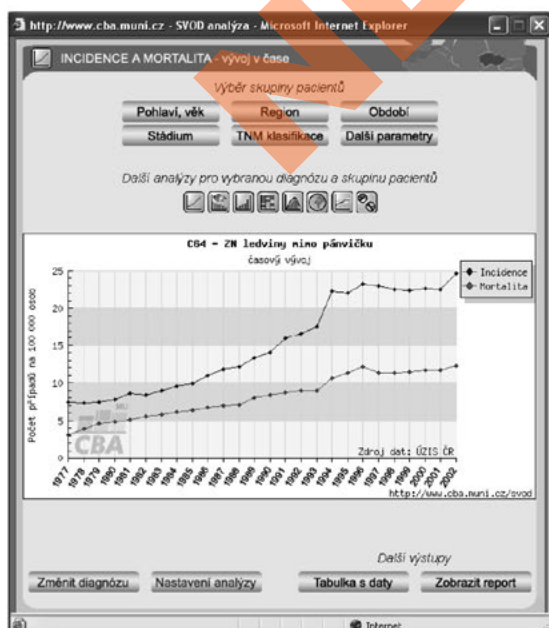
Přesnost odhadů postupně roste, neboť jsou prováděny a korigovány již třetí rok. Pro rok 2008 a 2009 budou klíčové údaje hodnoceny i v jednotlivých regionech ČR a umožní tak analyzovat léčebnou zátěž, distribuci a dostupnost péče na regionální úrovni. Nově připravovaná podoba prognóz zahrnuje všechny modalit protinádorové terapie a budou z ní čerpat všechny odborné sekce ČOS. Základní přehled epidemiologických údajů lze nalézt na portálu www.svod.cz (Obrázek 1).

Obrázek 1. Informační základna ČOS se opírá o Národní onkologický registr ČR

Národní onkologický registr ČR a populační data dostupná na portálu www.svod.cz



Onkologická
pracoviště a
regiony ČR



Není reality bez reálných klinických dat

Česká onkologická společnost věnuje rostoucí pozornost také průběžnému sledování reálných klinických dat, na požadavek plátců zdravotní péče především u tzv. nákladných pojištěnců. Vznikla tak řada klinických registrů zaměřených na hodnocení následujících ukazatelů léčebné péče:

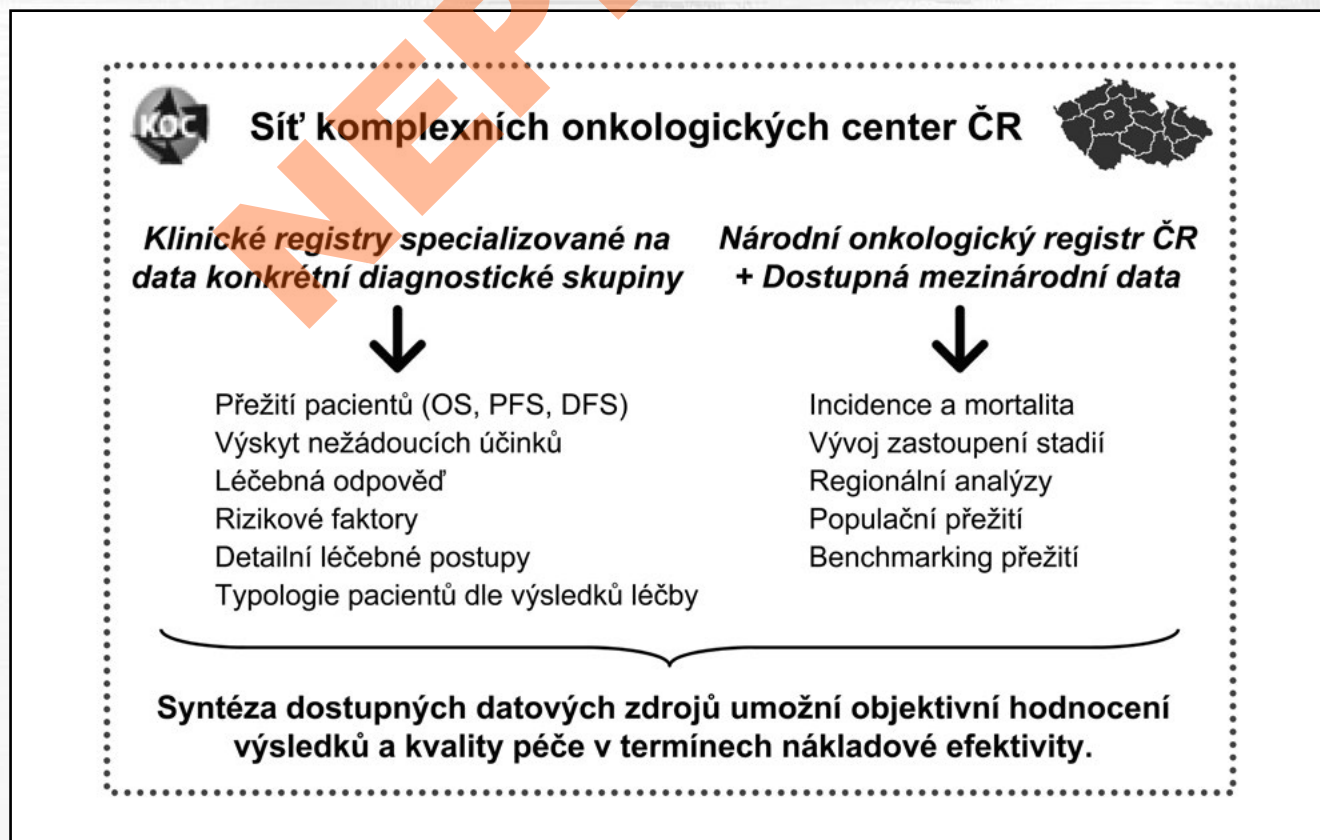
1. Sledování celkového počtu pacientů léčených biologickou léčbou v České republice
2. Hodnocení bezpečnosti biologické léčby ve smyslu výskytu různých nežádoucích účinků
3. Hodnocení výsledků biologické léčby

Název „klinický registr“ zde vlastně není správný, neboť primárním cílem není „registrace“ konkrétních pacientů, data jsou v konečné podobě sbírána anonymně. Spíše mluvíme o klinických databázích, bez kterých je nemožné posuzovat dosahované výsledky a tedy i efektivitu vynaložených nákladů (Obrázek 2). Žádná mezinárodní data ani sebedokonalejší klinické studie nemohou nahradit reálný sběr dat z klinické praxe. V kombinaci s Národním onkologickým registrem představují klinické databáze ČOS celek umožňující hodnocení nejen nákladové efektivity, ale i populačních ukazatelů kvality léčebné péče včetně plošné a regionální dostupnosti. Tyto databáze jsou plně dostupné všem komplexním onkologickým centrům ČR (Obrázek 3).

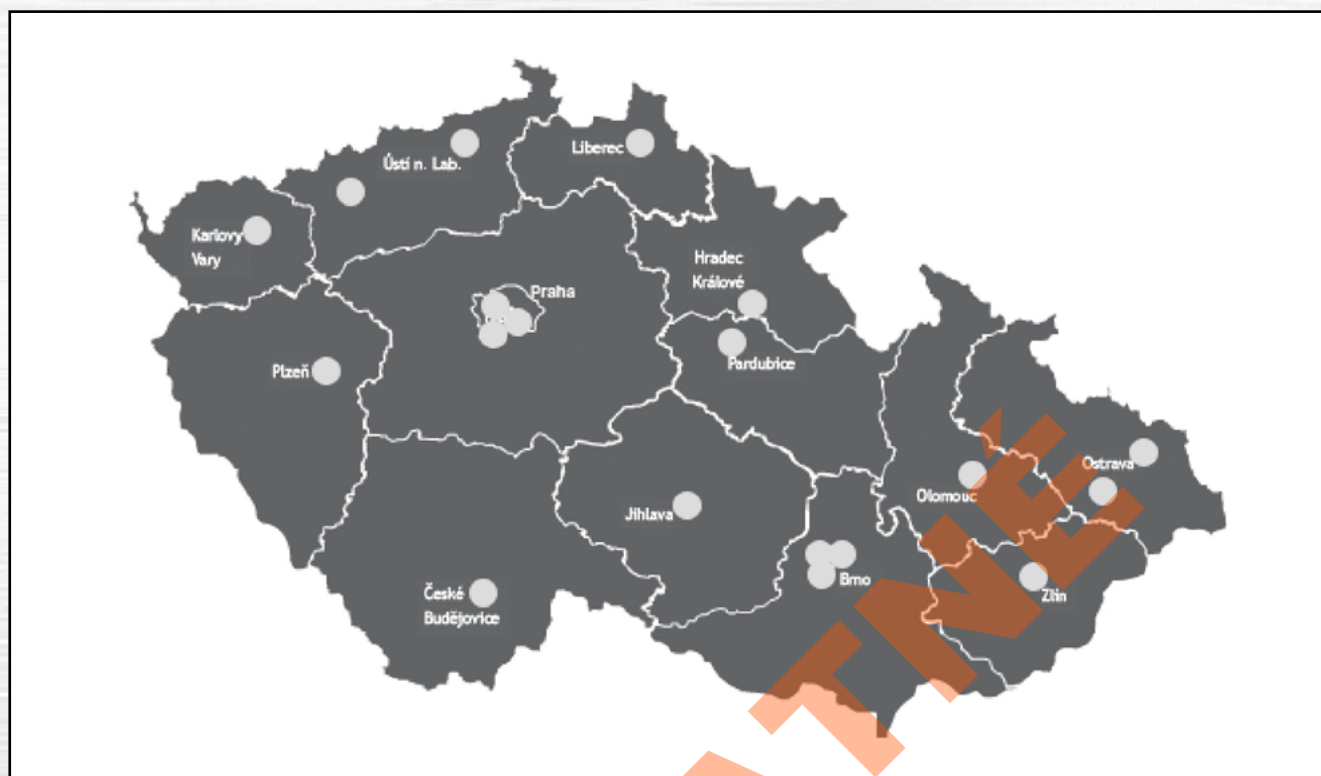
Databáze v nové podobě umožňují i sdílení záznamů o pacientech, a tak podporují komunikaci mezi regionálními zdravotnickými zařízeními, která o pacienta pečují. Je tak naplňováno základní motto Národního onkologického programu ČR: „správná péče správnému pacientovi“.

Bližší informace o klinických registrech České onkologické společnosti ČLS JEP lze najít na stránkách Národního onkologického programu on-line na adrese <http://www.onconet.cz/>, případně na portálu <http://www.registry.cz/>, která je věnována klinickým projektům řešeným Institutem biostatistiky a analýz Masarykovy univerzity.

Obrázek 2. Základní přehled parametrů sledovaných v informačním systému České onkologické společnosti



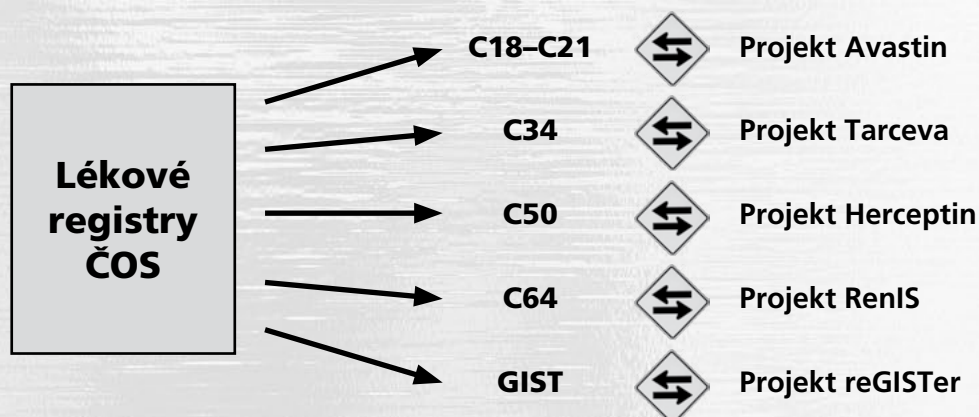
Obrázek 3. Provoz lékových registrů je zajišťován v síti komplexních onkologických center ČR.



Role klinických registrů v rámci Národního onkologického programu (NOP)

Primárním cílem onkologických klinických registrů je monitoring a odpovídající hodnocení výsledků a kvality péče a dále rovněž komunikace výsledků klinického a epidemiologického výzkumu. Registrační projekty pod hlavičkou NOP lze rozdělit do dvou skupin: lékové registry zaměřené v současnosti především na sledování bezpečnosti a efektivity biologické léčby a projekty implementující elektronickou parametrickou dokumentaci u vybrané onkologické diagnózy nebo skupiny diagnóz. Zmíněná data nelze ovšem sbírat samoučelně, proto jsou pro každý jednotlivý projekt jeho odbornými garanty z řad lékařů-onkologů jasně definovány klinické hypotézy a cíle. Všechny lékové registry jsou provozovány pod kontrolou a s garancí výboru ČOS ČLS JEP.

Lékové registry ČOS pokrývají v současnosti všechny hlavní onkologické diagnózy, u kterých je sledována nákladná biologická léčba.





Projekt Avastin je klinický registr pacientů s pokročilým kolorektálním karcinomem, karcinomem prsu nebo karcinomem plic, kteří jsou léčeni Avastinem. Díky spolupráci všech zapojených center se podařilo k polovině roku 2008 nasbírat data o více než 800 pacientech s pokročilým karcinomem kolorekta, což v rámci České republiky představuje klinicky významný a unikátní datový soubor. Podrobnější informace najdete na www stránkách projektu Avastin: <http://avastin.registry.cz/>.



Projekt Herceptin vznikl v roce 2005 jako klinický registr pacientek s metastatickým karcinomem prsu léčených Herceptinem. Od roku 2006, kdy byl Herceptin povolen také v léčbě karcinomu prsu nižších stadií, jsou však zaznamenávány také pacientky léčené Herceptinem v adjuvanci. K 30. 6. 2008 jsou v projektu zaznamenány údaje o více než 1000 pacientkách s karcinomem prsu léčených Herceptinem. Podrobnější informace najdete na www stránkách projektu Herceptin: <http://herceptin.registry.cz/>.



Projekt reGISTEr je neintervenční studie zaměřená na sběr dat o epidemiologii, diagnostice a léčbě pacientů s gastrointestinálním stromálním tumorem (GIST). Jedná se o mezinárodní multicentrický projekt, do něhož je v současné době zapojeno sedm klinických center v České republice a na Slovensku. Podrobnější informace najdete na www stránkách projektu reGISTEr: <http://gist.registry.cz/>.



Projekt RenIS je parametrická databáze a informační systém pro sběr a analýzu dat o terapii pacientů se zhoubným nádorem ledvin. Od začátku roku 2007, kdy projekt odstartoval, se podařilo nasbírat záznamy o více než 200 pacientech s touto diagnózou, tedy záznamy o diagnóze onemocnění včetně rizikových a prognostických faktorů a průběhu terapie zahrnující i popis výsledků a případných komplikací. Podrobnější informace najdete na www stránkách projektu RenIS: <http://renis.registry.cz/>.



Projekt Tarceva vznikl v lednu 2008 jako klinický registr zaměřený na sběr dat pacientů s pokročilým nemalobuněčným karcinomem plic léčených Tarcevou, jehož odbornými garanty jsou Česká onkologická společnost ČLS JEP a České pneumologická a ftizeologická společnost ČLS JEP. Podrobnější informace najdete na www stránkách projektu Tarceva: <http://tarceva.registry.cz/>.

Autoři by rádi touto cestou poděkovali všem zdravotnickým zařízením a zadavatelům dat, kteří se podílejí na výše uvedených projektech, často zcela nad rámec svých běžných pracovních povinností. Bez podpory a soustavné práce mnoha lékařů a zdravotníků by nebylo možné výše uvedené projekty realizovat.

NEPLATNÉ