

ZÁSADY CYTOSTATICKÉ LÉČBY MALIGNÍCH ONKOLOGICKÝCH ONEMOCNĚNÍ

9. vydání

Česká onkologická společnost ČLS JEP

Platnost od 1. 7. 2009

NEPLATNÉ

NEPLATNÉ

Vážení přátelé, kolegyně a kolegové,

dostává se vám do rukou další, již deváté 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 změní 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 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. Vnímejte rovněž, že cytostatická schémata nemusí být zaměnitelná, proto uvádíme výsledky některých klinických studií.

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

Vážené kolegyně a kolegové,

dovolte mi, abych vám, za autorský tým, předložil další verzi zásad cytostatické léčby a to opět v tištěné podobě. Zapracovány byly četné vaše připomínky, příspěvky, doplňky, někdy celé kapitoly. Novinkou bezesporu je celá kapitola o neuroendokrinních nádorech a pak souhrnné tabulky výsledků vybraných klinických studií u některých diagnóz. Klinická praxe v onkologii stále více klade nároky na rozhodnutí, které cytostatické schéma je pro daného pacienta optimální. Jsme si vědomi této náročnosti, která bude jistě narůstat s uzavíráním dalších a dalších klinických studií. S tím souvisí i realita, že pro dané stadium onemocnění a linii léčby máme k dispozici několik vhodných cytostatických schémat, která navíc nemusí být vzájemně zaměnitelná u daného pacienta. Správně zvolená strategie na začátku onemocnění je mnohdy naprosto zásadní pro prognózu pacienta.

Jsme si vědomi i toho, že mnohá cytostatická schémata jsou v této publikaci uváděna v tzv. indikaci „off label“. Jedná se většinou o léčivé přípravky, které jsou již dlouho onkologům k dispozici, jejichž SPC se od počátku registrace nezměnilo, ale jsou známé „evidence based medicine“, které jejich podávání eticky i odborně umožňuje. Pokusili jsme se je označit, aby předepisujícímu lékaři bylo jasné, že se jedná o výjimečnou indikaci, kterou si musí obhájit především sám.

Snahou České onkologické společnosti je, aby naši pacienti měli rovnocenné možnosti k získání moderní onkologické léčby v celé republice. Navzdory tomu, že ČOS vyjednal s plátcí optimální podmínky k úhradě inovativních léčivých přípravků, tzv. biologické nebo cílené léčby, tak jejich použití neodpovídá předpokladům, které má onkologická společnost k dispozici. Údaje o použití specifické léčby jsou známé z klinických databází, které jsou pravidelně doplňovány a zveřejňovány. Jsme přesvědčeni, že většina takto léčených pacientů je zařazena do těchto databází, ale u většiny diagnóz nedosahují předpokládaného množství. Je možné, že predikce je nereálná. Je možné, že ne všechna komplexní onkologická centra zařazují všechny pacienty do databází, ale je také možné, že ne všichni indikovaní pacienti jsou odesíláni do KOC k započítání této léčby. Proto se na vás všechny obracím s prosbou o reálné, smysluplné zvážení biologické léčby při stanovení strategie léčby.

Zásady jsou dnes opět dílem rozsáhlého, celostátního týmu, který plánujeme od příštího vydání odtajnit, a věříme, že odrážejí reálnou situaci v možnostech moderní cytostatické léčby maligních onkologických onemocnění v České republice. Pochopitelně jsou mnohdy uvedené indikace i inovativních léčiv, která ještě nemají úhradu, ale každopádně jsou v EU již registrovaná. Je třeba vždy pečlivě zvažovat i tuto stránku a všimnout si možnosti aplikace i z hlediska úhrady léku. Závěrem děkuji celému týmu, za náročnou a hlavně rychlou snahu při novelizaci.

prof. MUDr. Rostislav Vyzula, CSc.
Masarykův onkologický ústav, Brno
vedoucí autorského týmu

Obsah

1. ZHOUBNÝ NOVOTVAR PRSU (C50).....	7
2. ZHOUBNÝ NOVOTVAR BRONCHU A PLÍCE (C34)	29
3. ZHOUBNÝ NOVOTVAR JÍCNU (C15)	34
4. ZHOUBNÝ NOVOTVAR ŽALUDKU (C16).....	35
5. ZHOUBNÝ NOVOTVAR KOLOREKTA (C18-20)	37
6. ZHOUBNÝ NOVOTVAR ŘITI A ŘITNÍHO KANÁLU (C21).....	48
7. ZHOUBNÝ NOVOTVAR JATER A ŽLUČOVÝCH CEST (C22-24)	48
8. ZHOUBNÝ NOVOTVAR SLINIVKY BŘIŠNÍ (C25)	51
9. ZHOUBNÝ NOVOTVAR OVARIÍ A TUBY (C56-57)	53
10. ZHOUBNÝ NOVOTVAR HRDLA DĚLOŽNÍHO (C53)	56
11. ZHOUBNÝ NOVOTVAR VULVY (C51).....	57
12. ZHOUBNÝ NOVOTVAR POCHVY (C52).....	57
13. ZHOUBNÝ NOVOTVAR TĚLA DĚLOŽNÍHO (C54).....	58
14. GESTAČNÍ TROFOBLASTICKÁ NEMOC (C58)	59
15. ZHOUBNÝ MELANOM KŮŽE (C43)	60
16. ZHOUBNÝ NOVOTVAR LEDVINY (C64)	61
17. ZHOUBNÝ NOVOTVAR MOČOVÉHO MĚCHÝŘE (C67)	68
18. ZHOUBNÝ NOVOTVAR VARLETE (C62)	71
19. ZHOUBNÝ NOVOTVAR PROSTATY (C61)	77
20. ZHOUBNÉ NOVOTVARY HLAVY A KRKU (C00-14, C30-32).....	79
21. ZHOUBNÝ NOVOTVAR KOSTI (C40-41).....	84
22. ZHOUBNÝ NOVOTVAR MĚKKÝCH TKÁNÍ (C48-49).....	85
23. ZHOUBNÝ NOVOTVAR MOZKU (C71).....	90
24. ZHOUBNÉ NOVOTVARY LYMFATICKÝCH TKÁNÍ (C81-85).....	93
25. NEUROENDOKRINNÍ NÁDORY.....	104
26. ZÁSADY PREVENCE A LÉČBY NEVOLNOSTI A ZVRACENÍ PO PROTINÁDOROVÉ LÉČBĚ.....	106
27. LÉČBA BISFOSFONÁTY U SOLIDNÍCH NÁDORŮ	111
28. VÝŽIVA ONKOLOGICKY NEMOCNÝCH	117
29. DOPORUČENÍ PRO LÉČBU HEMATOLOGICKÝCH TOXICIT	123
30. PREDIKTIVNÍ VYŠETŘENÍ SOLIDNÍCH NÁDORŮ.....	132
31. DIGITÁLNÍ KNIHOVNA CHEMOTERAPEUTICKÝCH REŽIMŮ – VERZE II	133
32. SLEDOVÁNÍ NÁKLADNÉ PROTINÁDOROVÉ TERAPIE ČESKOU ONKOLOGICKOU SPOLEČNOSTÍ ČLS JEP A SÍTÍ KOMPLEXNÍCH ONKOLOGICKÝCH CENTER ČR	136

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)

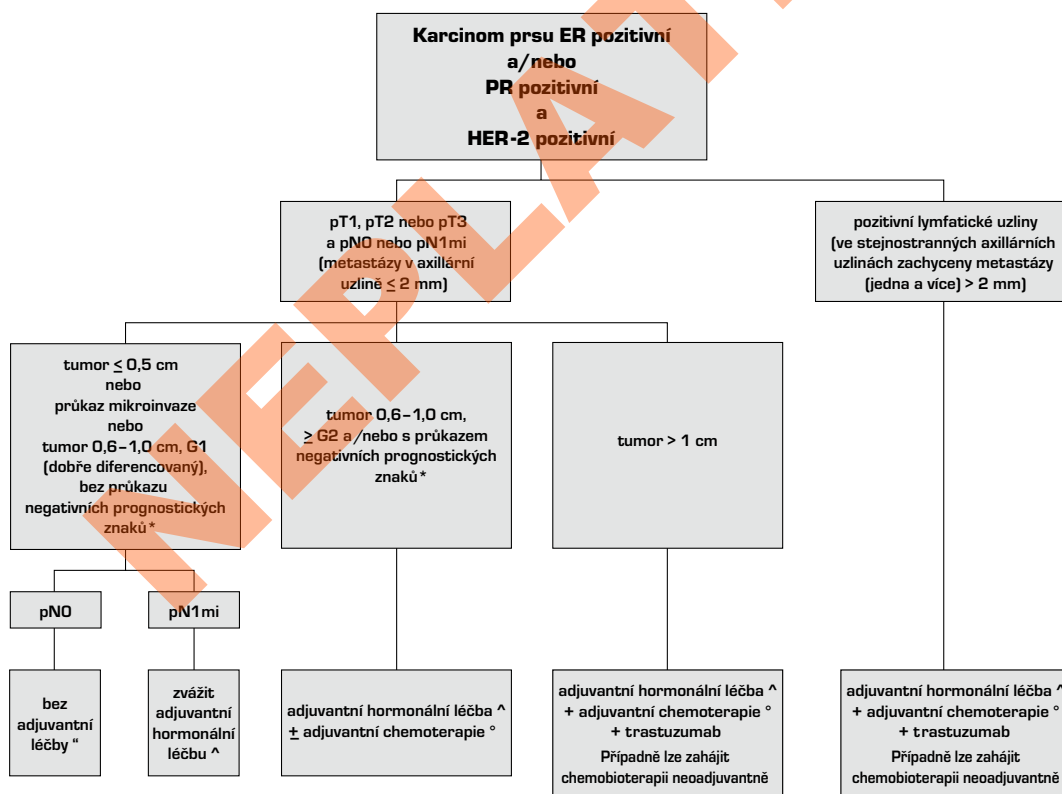
Léčebné možnosti LCIS

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), IIIB (T4, N0-2, M0; T1-4, N3, 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 ($\geq V1$), lymfangioinvaze (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.

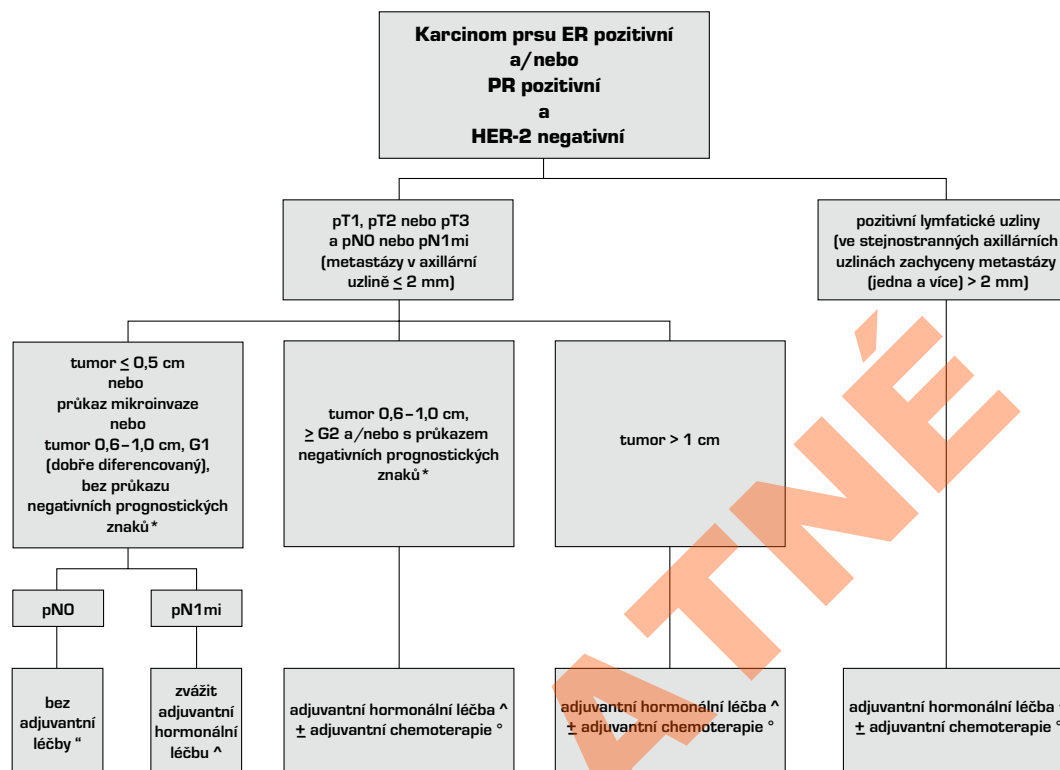
° U ER pozitivních pacientek je možné zvážit adjuvantní hormonální léčbu.

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), lymfangioinvaze (L1), grade ≥ G2, výraznější nukleární pleiomorfie

^ Kombinace ovariální ablace/suprese a hormonální terapie může mít aditivní účinek ve srovnání se samotnou ablací/supresí

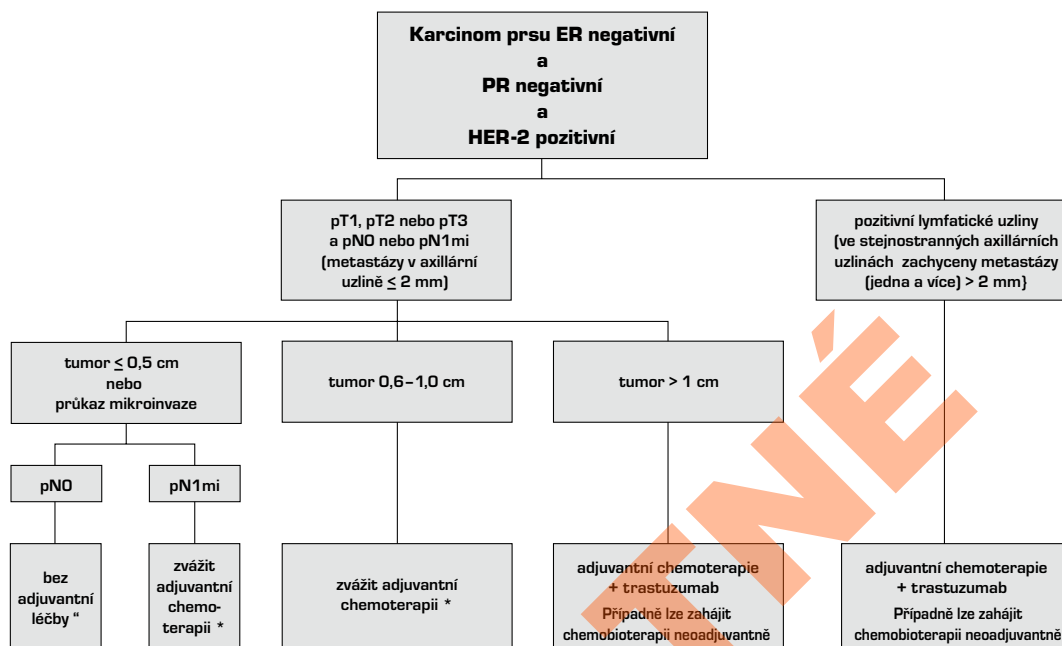
(s ohledem na stav hormonálního cyklu ženy). Principy adjuvantní hormonální léčby přináší samostatné schéma

° 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

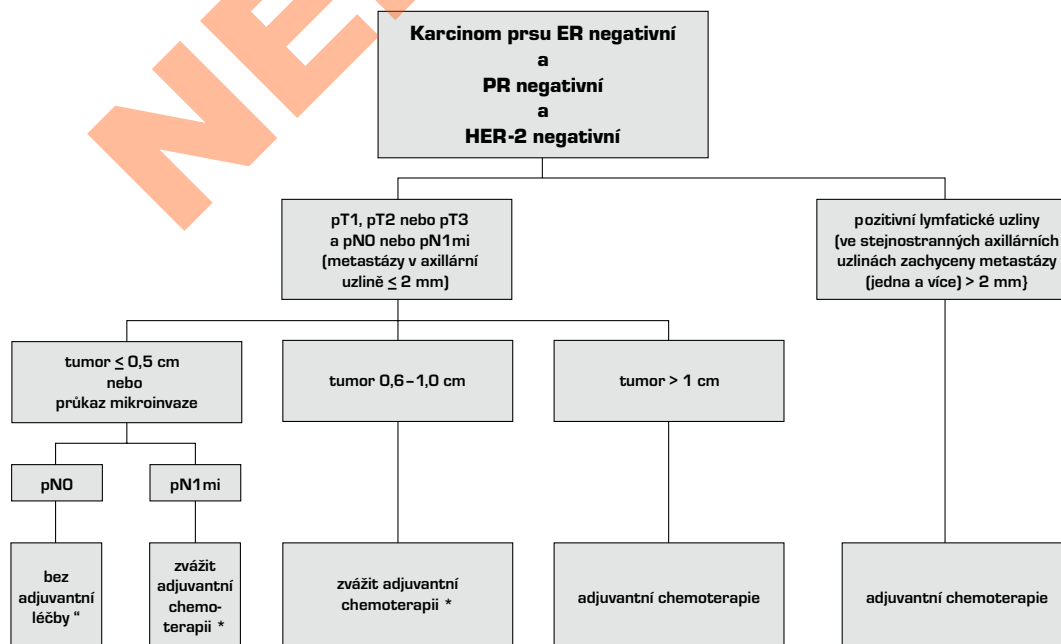


POZNÁMKY:

* 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)



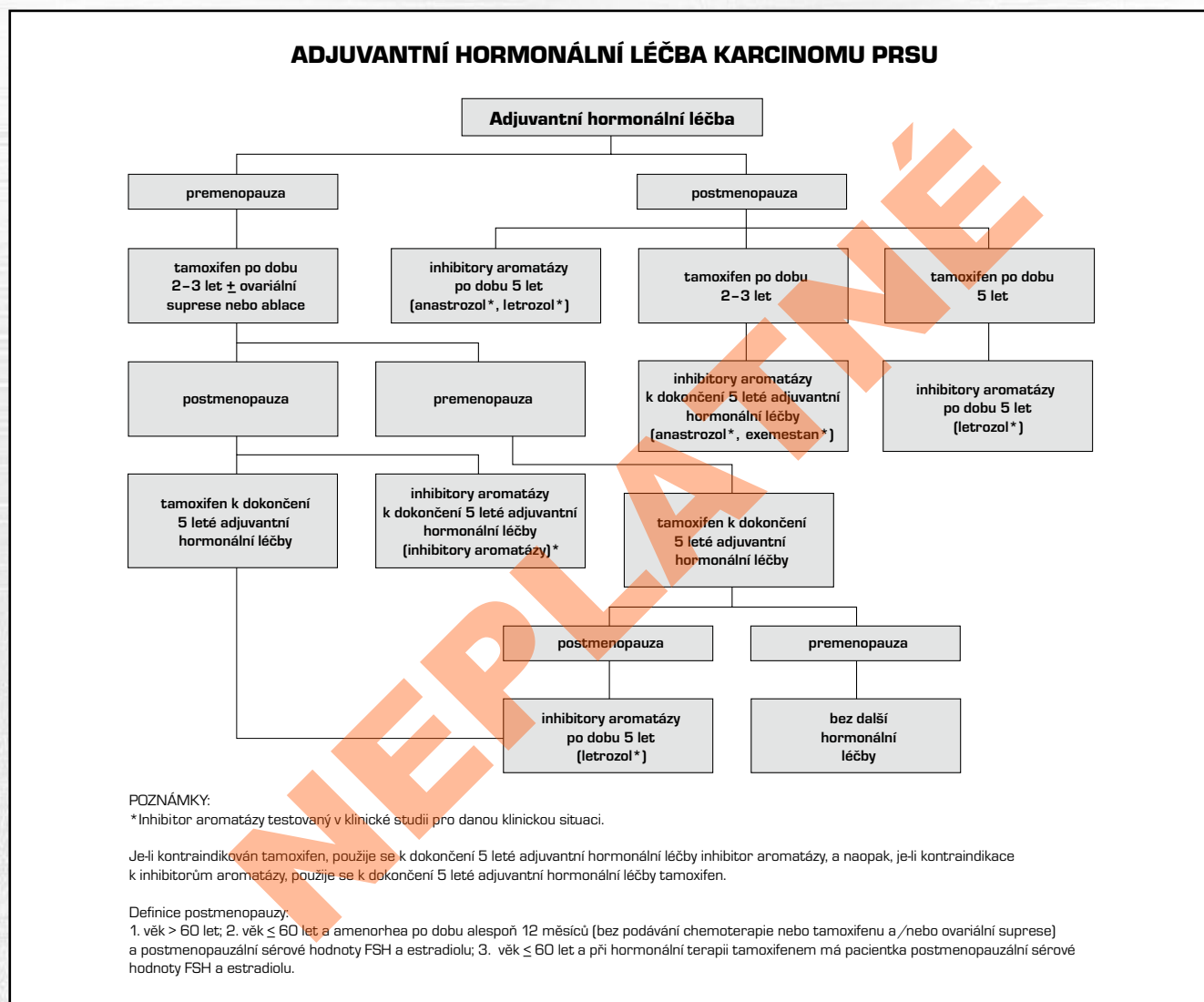
POZNÁMKY:

* 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.

- primárně zvažujeme tamoxifen po dobu 5 let. Se středním a vysokým rizikem relapsu dle definice St. Gallen (viz strana 20) lze zvážit iniciální léčbu inhibítorem aromatázy nebo sekvenční léčbu inhibítorem aromatázy po 2–3 letech adjuvantní léčby tamoxifenem nebo prodlouženou adjuvantní léčbu inhibítorem aromatázy po dobu 5 let u pacientek léčených 5 let tamoxifenem
- v indikovaných případech ovariální ablace (radiční, chirurgická, chemická - goserelin). Pokud chemická, pak po dobu 2–5 let s nebo bez tamoxifenu



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 (viz 1.3.1 a léčebná schémata). Sledovat kardiální funkce dle doporučení „Cardiac Guidelines Consensus Committee“.

Tab. č. 1: Adjuvantní terapeutické režimy pro stadia IB-IIIB a neoadjuvantní léčbu stadia IIB-IIIB

	dávka (mg/m ²)	způsob podání	den	opakování cyklu
trastuzumab	8 mg/kg nasyovací dávka následovaná 6 mg/kg	à 21 dní	po dobu 52 týdnů	
CMF (Bonadonna)				
cyklofosfamid	100	p. o.	1.–14.	
metotrexát	40	i. v.	1., 8.	
fluorouracil	600	i. v.	1., 8.	à 4 týdny
CMF				
cyklofosfamid	600	i. v.	1.	
metotrexát	40	i. v.	1.	
fluorouracil	600	i. v.	1.	à 3 týdny
CMF				
cyklofosfamid	600	i. v.	1., 8.	
metotrexát	40	i. v.	1., 8.	
fluorouracil	600	i. v.	1., 8.	à 4 týdny
AC (Fisher)				
doxorubicin	60	i. v.	1.	
cyklofosfamid	600	i. v.	1.	à 3 týdny
FAC (Buzdar)				
fluorouracil	500	i. v.	1. (8.)	
doxorubicin	50	i. v.	1.	
cyklofosfamid	500	i. v.	1.	à 3 (4) týdny
FEC				
fluorouracil	500	i. v.	1. (8.)	
epirubicin	50–75	i. v.	1.	
cyklofosfamid	500	i. v.	1.	à 3 (4) týdny
FEC (100)				
fluorouracil	500	i. v.	1.	
epirubicin	100	i. v.	1.	
cyklofosfamid	500	i. v.	1.	à 3 týdny
CEF (kanadský)				
cyklofosfamid	75	p. o.	1.–14.	
epirubicin	60	i. v.	1., 8.	
fluorouracil	500	i. v.	1., 8.	à 4 týdny
CAF (americký)				
cyklofosfamid	100	p. o.	1.–14.	
doxorubicin	30	i. v.	1., 8.	
fluorouracil	500	i. v.	1., 8.	à 4 týdny

	dávka (mg/m ²)	způsob podání	den	opakování cyklu
TC - TXT/CFA				
docetaxel	75	i. v.	1.	
CFA	600	i. v.	1.	à 3 týdny
AC/Taxol (Henderson)				
doxorubicin	60	i. v.	1.	
cyklofosfamid	600	i. v.	1.	à 3 týdny, podat 4 série následně
paklitaxel	175	i. v. 3 hodinová infuze	1.	à 3 týdny, podat celkem 4 série
TAC (Nabholtz 2002)				
docetaxel	75	i. v.	1.	
doxorubicin	50	i. v.	1.	
cyklofosfamid	500	i. v.	1.	à 3 týdny, celkem 6x
AC/Taxotere (Minckwitz)				
doxorubicin	60	i. v.	1.	
cyklofosfamid	600	i. v.	1.	à 3 týdny, celkem 4x následně
docetaxel	100	i. v.	1.	à 3 týdny, celkem 4x
FEC/Taxotere (PACS 001)				
fluorouracil	500	i. v.	1.	
epirubicin	100	i. v.	1.	
cyklofosfamid	500	i. v.	1.	à 3 týdny x 3 následně
docetaxel	100	i. v.	1.	à 3 týdny x 3
goserelin inj.	3,6 mg	s. c.	à 28 dní	po dobu 2–5 let
<i>Indikace podání goserelinu: premenopauzální pacientka odmítající trvalou kastraci pro plánovanou graviditu u st. I a II, s pozitivními steroidními receptory, po dobu max. 2–5 let</i>				

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

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. Cytostatické režimy s trastuzumabem a antracykliny, současně nebo separovaně, je třeba pečlivě zvážit z hlediska rizika kardiotoxicity. Neoadjuvantní režimy jsou součástí tab. 1 a dále v tab. č. 2.

Tab. č. 2: Neoadjuvantní terapeutické režimy

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

	dávka (mg/m ²)	způsob podání	den	opakování cyklu
AC/TH				
doxorubicin	60	i. v.	1.	
cyklofosfamid	600	i. v.	1.	à 3 týdny, podat 4 série
paklitaxel	80	i. v. inf. 1 hod.	1.	týdně, 12 týdnů

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

1.2.2 Stadium IV – metastatické onemocnění

Možnosti systémové paliativní léčby:

1.2.2.1 Bisfosfonáty (klodronát, ibandronát, zoledronát, pamidronát)

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

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

Z důvodu zvyšující se incidence osteonekrózy čelisti při dlouhodobém podávání některých bisfosfonátů je u těchto nutno zvážit benefit terapie trvající déle než 2 roky. Indikace, způsob podání, dávka, viz kapitola 27 – Bisfosfonáty.

1.2.2.2 Hormonoterapie

1. Tamoxifen pro nové pacientky v případě pozitivních ER/PR nebo více než 1 rok po ukončení antiestrogenní léčby.
2. Inhibitory aromatázy v případě jasné kontraindikace tamoxifenu, dle SPC, nebo do 1 roku po skončení jeho léčby.
3. Fulvestrant – u postmenopauzálních pacientek s hormonálně dependentním karcinomem prsu po vyčerpání léčby tamoxifenem nebo inhibítorem aromatázy.
4. Ovariální ablace – radiokastrace, chirurgická kastrace, chemická v indikovaných případech.

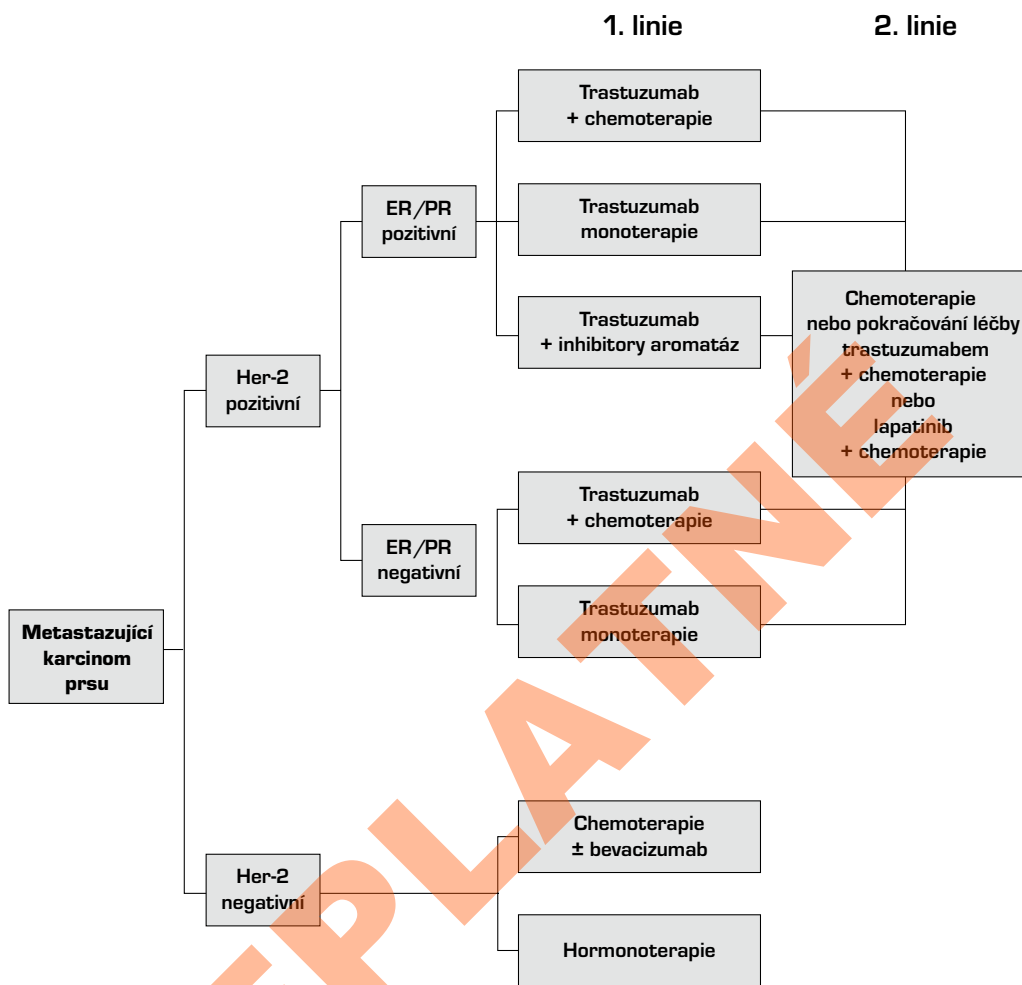
1.2.2.3 Biologická léčba

Trastuzumab je možné použít pouze u pacientek s prokázanou overexpresí HER-2. Výsledek IHC 3+ z referenční laboratoře se hodnotí jako pozitivní, IHC 2+ jako nejistý a je nutné došetření FISH v referenční laboratoři. Vhodná je kombinace s taxany, vinorelbinem, kapecitabinem, 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, nebo u senzitivních nádorů pokračovat v chemoterapii. Výčet kombináčních režimů udává tabulka č. 3. 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 i 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 alergie na složky přípravku a gravidita.

O úhradě přípravku AVASTIN v indikaci ze zdravotního pojištění nebylo k 30. 6. 2009 rozhodnuto.

MOŽNOSTI CÍLENÉ LÉČBY POKROČILÉHO A METASTATICKÉHO KARCINOMU PRSU



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

1.2.2.4 Chemo(bio)terapie

Indikovaná paliativní chemoterapie:

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

Lze rovnocenně použít následující látky v intravenózní i perorální formě, v různých kombinacích, které jsou uvedeny v tab. č. 3 – doxorubicin, epirubicin, cyklofosfamid, 5-fluorouracil, paklitaxel, docetaxel, vinorelbine, kapecitabin, gemcitabin, trastuzumab, bevacizumab. Přednostně se používají kombinace s taxany. Pokud je vyčerpaná kumulativní dávka antracyklinů, lze zvážit liposomální doxorubicin, který ale nemá stanovenou úhradu pro tuto diagnózu.

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

Lze rovnocenně použít následující látky v intravenózní i perorální formě, v různých kombinacích, které jsou uvedeny v tab. č. 3 – doxorubicin, epirubicin, cyklofosfamid, 5-fluorouracil, paklitaxel, docetaxel, vinorelbine, kapecitabin, gemcitabin, trastuzumab, lapatinib. Přednostně se používají kombinace s taxany. Pokud je vyčerpaná kumulativní dávka antracyklinů, lze zvážit liposomální doxorubicin (viz 1. linie). 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. 3: Chemoterapeutické režimy pro metastatické onemocnění (paliativní režimy)

	dávka (mg/m ²)	způsob podání	den	opakování cyklu
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.	à 1 týden
nebo				
trastuzumab	8 mg/kg	infuze 90 minut	1.	
	další dávky 6 mg/kg			à 3 týdny
<i>Pokud nedošlo k nežádoucím účinkům během podání trastuzumabu, lze v dalším podání zkrátit aplikaci na 30 minut</i>				
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.	à 1 týden
<i>Pokud nedošlo k nežádoucím účinkům během podání trastuzumabu, lze v dalším podání zkrátit aplikaci na 30 minut</i>				
trastuzumab/docetaxel				
docetaxel	100	i. v. infuze	1.	
trastuzumab	8 mg/kg	i. v. infuze 90 minut		
	další dávky 6 mg/kg		1.	à 3 týdny
<i>Pokud nedošlo k nežádoucím účinkům během podání trastuzumabu, lze v dalším podání zkrátit aplikaci na 30 minut</i>				

	dávka (mg/m ²)	způsob podání	den	opakování cyklu
trastuzumab/inhibitor aromatázy				
trastuzumab	první dávka 4 mg/kg			
	další dávky 2 mg/kg	i. v. infuze 90 minut	1.	à týden
nebo				
trastuzumab	8 mg/kg			
	další dávky 6 mg/kg	i. v. infuze 90 minut	1.	à 3 týdny
inhibitor aromatázy podle příslušné SPC				
<i>Pokud nedošlo k nežádoucím účinkům během podání trastuzumabu, lze v dalším podání zkrátit aplikaci na 30 minut</i>				
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.	à 3 týdny
bevacizumab/paklitaxel				
bevacizumab	10 mg/kg	i. v. infuze	1., 15	
paklitaxel	90	i. v. infuze	1., 8., 15	à 4 týdny
<i>První infuze bevacizumabu se podává 90 minut, při dobré snášenlivosti druhá infuze 60 minut a další 30 minut</i>				
lapatinib/capecitabin				
lapatinib	1250 mg/den	per. os. 5 tablet		denně
capecitabin	2000	na den, ve 2 dávkách	D1-14	à 3 týdny
paklitaxel à 3 týdny				
paklitaxel	175	i. v. 3 hod. infuze	1.	à 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	à 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.	à 3 týdny
<i>Premedikace: dexametazon 8 mg p. o. à 12 hodin, celkem 6 dávek, začít večer před podáním docetaxelu</i>				

	dávka (mg/m ²)	způsob podání	den	opakování cyklu
docetaxel à 1 týden				
docetaxel	35–40	i. v. 30 min. infuze	1.	à 1 týden, celkem 6–8 podání, potom 2 týdny pauza

Premedikace: dexametazon 8mg p. o. večer a ráno před aplikací CHT a večer po aplikaci CHT

gemcitabin				
gemcitabin	800–1200	i. v.	1., 8., 15.	à 4 týdny

AT (docetaxel)

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

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

AT (paklitaxel)

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

Premedikace: dexametazon 20mg i. v., ranitidin 50mg i. v., prothazin 50mg 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.	à 3 týdny

Premedikace: jako u docetaxelu, event. den 15 vinorelbine 60 mg/m² p. o.

NVLB/epirubicin

vinorelbine	25	i. v. krátká infuze	1., 8.	
5-fluorouracil	90	i. v.	1.	à 3 týdny

Event. vinorelbine 60 mg/m² p. o.

NVLB týdenní podání

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

nebo

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

nebo

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

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

ADM/NVLB

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

	dávka (mg/m ²)	způsob podání	den	opakování cyklu
gemcitabin/paklitaxel				
gemcitabin	1250	i. v. infuze	1., 8.	
paklitaxel	175	i. v. infuze 3 hod.	1.	à 3 týdny
kapecitabin monoterapie				
kapecitabin	2000–2500	p. o. ve 2 denních dávkách	1.–14.	à 3 týdny
kapecitabin/vinorelbine				
kapecitabin	2000	p. o. ve 2 denních dávkách	1.–14.	
vinorelbine	60	p. o. ve 2 denních dávkách	1., 8.	à 3 týdny
kapecitabin/vinorelbine				
kapecitabin	2000	p. o. ve 2 denních dávkách	1.–14.	
vinorelbine	60	p. o. ve 2 denních dávkách	týdně	à 3 týdny
kapecitabin/docetaxel				
kapecitabin	2000–2500	p. o. ve 2 denních dávkách	1.–14.	
docetaxel	60–75	i. v. infuze	1.	à 3 týdny
gemcitabin/docetaxel				
gemcitabin	800	i. v. infuze	1., 8., 15.	
docetaxel	35	i. v. infuze	týdně	à 4 týdny
gemcitabin/docetaxel				
gemcitabin	1000	i. v. infuze	1., 8.	
docetaxel	75	i. v. infuze	1.	à 3 týdny
EC - Epi/CFA				
epirubicin	75	i. v.	1.	
cyclofosfamid	600	i. v.	1.	à 3 týdny
gemcitabin/vinorelbine				
gemcitabin	1000	i. v. infuze	1., 8.	
vinorelbine	25	i. v. infuze	1., 8.	à 3 týdny
*liposomální antracyklin				
pegylovaný liposomální doxorubicin	50	i. v. inf.	1.	à 4 týdny
nepegylovaný liposomální doxorubicin	60–75	i. v. inf.	1.	à 3 týdny
liposomální doxorubicin	60–75	i. v. inf.	1.	à 3 týdny
cyklofosfamid	600	i. v. inf.	1.	

*** O úhradě přípravku v této indikaci ze zdravotního pojištění nebylo k 30. 6. 2009 rozhodnuto.**

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

Pouze v případě, že vyšetření FISH technicky nelze provést (málo materiálu), lze léčit pacientky na základě výsledků IHC. V případě indikace k léčbě trastuzumabem se výsledek IHC 3+, IHC 2+ potvrzuje v referenční laboratoři.

Časný karcinom prsu

Trastuzumab je indikován u nemocných s HER-2 pozitivním nádorem. Léčba se zahajuje po ukončení standardní adjuvantní léčby (popř. při nebo po neoadjuvantní léčbě), výjimečně až po ukončení radioterapie (pokud byla indikována). Trastuzumab se podává po dobu jednoho roku. Dřívější ukončení jen v případě projevů nesnášenlivosti.

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

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 taxany, vinorelbinem a kapecitabinem. 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 inhibitorem aro-

matázy. 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) a stabilizované metastázy v CNS nejsou kontraindikací léčby trastuzumabem. Retrospektivní analýzy prokazují, že nemocné s mozkovými metastázami léčené trastuzumabem přežívají déle než nemocné bez trastuzumabu.

Sledování srdečních funkcí

Před zahájením léčby je nutné vyšetření ejekční frakce levé srdeční komory (LVEF), trastuzumab je možno podat v případě hodnoty LVEF $\geq 50\%$, 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 karcinodem prsu, jejichž nádory ve zvýšené míře exprimují ErbB2 (HER2), a u kterých došlo k progresi onemocnění po předchozí léčbě, která musí zahrnovat antracykliny a taxany a dále léčbu trastuzumabem pro metastazující onemocnění.

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 30. 6. 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.

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 této indikaci ze zdravotního pojištění nebylo k 30. 6. 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, Cirrincione 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 Antracycline-Pretreated Patients With Advanced Breast Cancer: Phase III Trial Results.
13. O'Shaughnessy J, *Oncology*, 2002 Oct^o16(10 Suppl 12):17-22: Capecitabine and Docetaxel in Advanced Breast Cancer: Analyses of a Phase III Comparative Trial.
14. Slamon D.J. et al. *N Eng J Med* 2001; Vol 344, No 11 (March 15), 783 - 792. Use of Chemotherapy plus a Monoclonal Antipody against HER2 for Metastatic Breast Cancer that Overexpresses HER2.
15. Burstein H. J. et al. *J Clin Oncol* 2: Vol 21, No 15 (August 1), 2003: pp 2889 - 2895. Trastuzumab and Vinorelbine as First-Line Therapy for HER2-Overexpressing Metastatic Breast Cancer: Multicenter Phase II Trial With Clinical Outcomes, Analysis of Serum Tumor Markers as Predictive Factors, and Cardiac Surveillance Algorithm.
16. Vogel C L, Cobleigh M A, Tripathy D, et al. *J Clin Oncol*: Vol 20: 719 - 26. Efficacy and Safety of Trastuzumab as a single agent in First - Line Treatment of HER2 overexpressing Metastatic Breast Cancer.
17. Piccard - Gebhart M J et al. *N Eng J Med* 2005; 353: 1659-71. Trastuzumab after Adjuvant Chemotherapy in HER2 - Positive Breast Cancer
18. Romond 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, Carmichel 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.

Vybrané klinické studie u metastatického karcinomu prsu

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

Docetaxel 60 + vinorelbin 20 i. v. D1 + 60 p.o D15	3	II	49	49	5,5	33,2						13
Docetaxel 75 + vinorelbin 25	3	II	41	51	6,2*	14						14
Vinorelbin 60 p.o D1, 8 + kapecitabin 2000 D1-14	3	II	115	56,5	10,5	17,5						15
Vinorelbin 25 týdně + trastuzumab (4) 2 mg/kg týdně	3	II	52	58	7*	26						16
Vinorelbin 25 D1, 8 + kapecitabin 2000 D1-14	3	II	31	49	7,6*	27,2						17
Vinorelbin 30 D1, 8 + trastuzumab (8) 6 mg/kg	3	II	50	50	9,6	22,7						18
Vinorelbin 30 D1, 8	3	III	126	26	4,0	16,4						19
Vinorelbin 30 D1, 8 + gemcitabin 1200 D1, 8	3	III	125	36	0,093	0,003						19
Vinorelbin 30 týdně + trastuzumab (4) 2 mg/kg týdně	3	II	69	69,2	6,0	15,9						20
Epirubicin 90 D1 + vinorelbin 25 i. v. D1 + 60 p.o. D8	3	II	49	51	8	20						21
Epirubicin 100 + vinorelbin 25 D1, 5	3	II	97	70,6	10*	26						22
5-FU 500 + doxorubicin 50 + cyklofosfamid 500	3	III	85	74	9*	17,3						23
Vinorelbin 25 D1, 8 + doxorubicin 50	3	III	85	75	NS	0,21						23
Kapecitabin 2510 D1-14	3	II	62	30	4,1	19,6						24
Cyklofosfamid 600 + metotrexat 40 + 5-FU 600	3	II	33	16	3	17,2						24
Kapecitabin 2500 D1-14 + docetaxel 75	3	III	255	42	6,1*	14,5						25
Docetaxel 100	3	III	256	30	4,2*	11,5						25
Kapecitabin 2000 D1-14 nebo 1300 D1-21	3	III	325	21	HR 0,86	22						26
Cyklofosfamid 100 p.o. D1-14 + 5-FU 600 D1, 8 + metotrexat 40 D1, 8	4	III	78	18	0,8	18						26
Kapecitabin 2500 D1-14 + trastuzumab 6 mg/kg	3	III	78	48,1	8,2*	25,5						27
Kapecitabin 2500 D1-14	3	III	78	27	5,6*	20,4						27
Kapecitabin 2000 D1-14 + lapatinib 1250 mg/den	3	III	198	13,9	6,2*	15,6						28
Kapecitabin 2500 D1-14	3	III	201	23,7	4,3*	15,3						28

Vybrané klinické studie u metastatického karcinomu prsu - pokračování

REŽIM	Název studie	interval fáze n (týdny)	ORR (%)	PFS, *TTP (měsíce)	p	OS (měsíce)	p	poznámka	citace
Trastuzumab (4) 2 mg/kg týdně		1	114	3,5		22,9		**ORR 35% při IHC 3+ a 0% při IHC 2+	29
Trastuzumab (8) 4 mg kg týdně		1	26**	3,8		25,8			
Paklitaxel 175 + trastuzumab (4) 2 mg/kg týdně		3	92	6,9*	<0,001	22,1		** V této studii byly paklitaxelem (± trastuzumabem) léčeny nemocné předléčené antracykliny v adjuvanci, dalších 281 nemocných bylo léčeno režimem AC ± trastuzumab. V celé populaci 469 nemocných ve studii dosaženo signifikantního rozdílu přežití 25,1 vs 20,3 měsíce, p=0,046	30
Paklitaxel 175		3	96	3,0*		18,4			
Docetaxel 100 + trastuzumab (4) 2 mg/kg týdně	M77001	3	92	11,7*		31,2		53/94 nemocných v rameni se samotným docetaxelem bylo léčeno trastuzumabem v další linii (OS 30,3 měs.) a 41/94 trastuzumab v další linii nedostalo (OS 16,6 měs.)	31
Docetaxel 100		3	94	6,1	0,000	22,7			
Anastrozol 1 mg/den + trastuzumab (4) 2 mg/kg týdně	TANDEM		103	4,8	0,018	28,5			32
Anastrozol 1 mg/den			104	2,4	0,002	23,9			
Trastuzumab (8) 6 mg/kg		3	105	3,4*		nedosažen		Součástí studie byla farmakokinetická analýza se závěrem: 3-týdenní režim neovlivnil účinnost a bezpečnost, průměrná expozice byla stejná jako při týdenním režimu	33

Literatura

- Cassier PA et al. A phase-III trial of doxorubicin and docetaxel versus doxorubicin and paclitaxel in metastatic breast cancer: results of the ERASME 3 study. *Breast Cancer Res Treat.* 2008 May;109(2):343-50.
- Bontenbal M et al. Phase II to III study comparing doxorubicin and docetaxel with fluorouracil, doxorubicin, and cyclophosphamide as first-line chemotherapy in patients with metastatic breast cancer: results of a Dutch Community Setting Trial for the Clinical Trial Group of the Comprehensive Cancer Centre. *J Clin Oncol.* 2005 Oct 1;23(28):7081-8.
- Jones SE et al. Randomized phase III study of docetaxel compared with paclitaxel in metastatic breast cancer. *J Clin Oncol.* 2005 Aug 20;23(24):5542-51.
- Nabholtz JM et al. Docetaxel and doxorubicin compared with doxorubicin and cyclophosphamide as first-line chemotherapy for metastatic breast cancer: results of a randomized, multicenter, phase III trial. *J Clin Oncol.* 2003 Mar 15;21(6):968-75.
- Chan S et al. Phase III study of gemcitabine plus docetaxel compared with capecitabine plus docetaxel for anthracycline-pretreated patients with metastatic breast cancer. *J Clin Oncol.* 2009 Apr 10;27(11):1753-60.
- Rivera E et al. Phase 3 study comparing the use of docetaxel on an every-3-week versus weekly schedule in the treatment of metastatic breast cancer. *Cancer.* 2008 Apr 1;112(7):1455-61.
- Albain KS et al. Gemcitabine plus Paclitaxel versus Paclitaxel monotherapy in patients with metastatic breast cancer and prior anthracycline treatment. *J Clin Oncol.* 2008 Aug 20;26(24):3950-7.
- Seidman AD et al. Randomized phase III trial of weekly compared with every-3-weeks paclitaxel for metastatic breast cancer, with trastuzumab for all HER-2 overexpressors and random assignment to trastuzumab or not in HER-2 nonoverexpressors: final results of Cancer and Leukemia Group B protocol 9840. *J Clin Oncol.* 2008 Apr 1;26(10):1642-9.
- Miller K et al. Paclitaxel plus bevacizumab versus paclitaxel alone for metastatic breast cancer. *N Engl J Med.* 2007 Dec 27;357(26):2666-76.

10. Langley RE et al. Phase III trial of epirubicin plus paclitaxel compared with epirubicin plus cyclophosphamide as first-line chemotherapy for metastatic breast cancer: United Kingdom National Cancer Research Institute trial AB01. *J Clin Oncol.* 2005 Nov 20;23(33):8322-30.
11. Zielinski C et al. Gemcitabine, epirubicin, and paclitaxel versus fluorouracil, epirubicin, and cyclophosphamide as first-line chemotherapy in metastatic breast cancer: a Central European Cooperative Oncology Group International, multicenter, prospective, randomized phase III trial. *J Clin Oncol.* 2005 Mar 1.
12. Vici P et al. A phase II trial of docetaxel and vinorelbine in patients with advanced breast cancer previously treated with anthracyclines. *Oncology.* 2008;75(3-4):175-81.
13. Campone M et al. Phase II study of vinorelbine (alternating intravenous and oral) in combination with docetaxel as first-line chemotherapy in metastatic breast cancer. *Cancer Chemother Pharmacol.* 2009 Apr;63(5):937-43.
14. Savio G et al. Treatment of metastatic breast cancer with vinorelbine and docetaxel. *Am J Clin Oncol.* 2006 Jun;29(3):276-80.
15. Finek J et al. A phase II trial of oral vinorelbine and capecitabine in anthracycline pretreated patients with metastatic breast cancer. *Anticancer Res.* 2009 Feb;29(2):667-70.
16. Bayo-Calero JL et al. A phase II study of weekly vinorelbine and trastuzumab in patients with HER2-positive metastatic breast cancer. *Clin Breast Cancer.* 2008 Jun;8(3):264-8.
17. Estévez LG et al. A phase II study of capecitabine and vinorelbine in patients with metastatic breast cancer pretreated with anthracyclines and taxanes. *Clin Breast Cancer.* 2008 Apr;8(2):149-54.
18. De Maio E et al. Vinorelbine plus 3-weekly trastuzumab in metastatic breast cancer: a single-centre phase 2 trial. *BMC Cancer.* 2007 Mar 20;7:50.
19. Martín M et al. Gemcitabine plus vinorelbine versus vinorelbine monotherapy in patients with metastatic breast cancer previously treated with anthracyclines and taxanes: final results of the phase III Spanish Breast Cancer Research Group (GEICAM) trial. *Lancet Oncol.* 2007 Mar;8(3):219-25.
20. Chan A et al. Vinorelbine plus trastuzumab combination as first-line therapy for HER 2-positive metastatic breast cancer patients: an international phase II trial. *Br J Cancer.* 2006 Oct 9;95(7):788-93.
21. Serin D et al. Vinorelbine alternating oral and intravenous plus epirubicin in first-line therapy of metastatic breast cancer: results of a multicentre phase II study. *Br J Cancer.* 2005 Jun 6;92(11):1989-96.
22. Vici P et al. First-line treatment with epirubicin and vinorelbine in metastatic breast cancer. *J Clin Oncol.* 2002 Jun 1;20(11):2689-94.
23. Blajman C et al. A prospective, randomized Phase III trial comparing combination chemotherapy with cyclophosphamide, doxorubicin, and 5-fluorouracil with vinorelbine plus doxorubicin in the treatment of advanced breast carcinoma. *Cancer.* 1999 Mar 1;85(5):1091-7.
24. O'Shaughnessy JA et al. Randomized, open-label, phase II trial of oral capecitabine (Xeloda) vs. a reference arm of intravenous CMF (cyclophosphamide, methotrexate and 5-fluorouracil) as first-line therapy for advanced metastatic breast cancer. *Ann Oncol.* 2001 Sep;12(9):1247-54.
25. O'Shaughnessy J et al. Superior survival with capecitabine plus docetaxel combination therapy in anthracycline-pretreated patients with advanced breast cancer: phase III trial results. *J Clin Oncol.* 2002 Jun 15;20(12):2812-23.
26. Stockler MR et al. A randomized trial of capecitabine given intermittently rather than continuously compared to classical CMF as first-line chemotherapy for advanced breast cancer. *J Clin Oncol* 25 (Suppl) (2007) [abstract 1031].
27. von Minckwitz G et al. Trastuzumab beyond progression in human epidermal growth factor receptor 2-positive advanced breast cancer: a german breast group 26/breast international group 03-05 study. *J Clin Oncol.* 2009 Apr 20;27(12):1999-2006.
28. Cameron D et al. A phase III randomized comparison of lapatinib plus capecitabine versus capecitabine alone in women with advanced breast cancer that has progressed on trastuzumab: updated efficacy and biomarker analyses. *Breast Cancer Res Treat.* 2008 Dec;112(3):533-43.
29. Vogel CL et al. Efficacy and safety of trastuzumab as a single agent in first-line treatment of HER2-overexpressing metastatic breast cancer. *J Clin Oncol.* 2002 Feb 1;20(3):719-26.
30. Slamon DJ et al. Use of chemotherapy plus a monoclonal antibody against HER2 for metastatic breast cancer that overexpresses HER2. *N Engl J Med.* 2001 Mar 15;344(11):783-92.
31. Marty M et al. Randomized phase II trial of the efficacy and safety of trastuzumab combined with docetaxel in patients with human epidermal growth factor receptor 2-positive metastatic breast cancer administered as first-line treatment: the M77001 study group. *J Clin Oncol.* 2005 Jul 1;23(19):4265-74.
32. Kaufman, B: On behalf of the TAnDEM investigators. Trastuzumab + anastrozole in postmenopausal women with HER2-positive, HR-positive MBC: results of the TAnDEM study. *Ann Oncol* 17: LBA2, 2006.
33. Baselga J et al. Phase II study of efficacy, safety, and pharmacokinetics of trastuzumab monotherapy administered on a 3-weekly schedule. *J Clin Oncol.* 2005 Apr 1;23(10):2162-71.

Vybrané studie hormonoterapie karcinomu prsu

Studie Autor	N	Design	Schéma	DFS	OS	Systémové DFS (přežití bez výskytu vzdálených metastáz)		
Up front adjuvance (BIG 1-98) Primary core analysis 25,8 měsíců Thurlimann B, NEJM 2005	8010	Studie f. III, multicentr. random., dvojitě slepá	Letrozol 2,5 mg denně vs tamoxifen 20 mg denně po dobu 5 let	5letý DFS: 84% (letro) vs 81,4% (tam) Letro ↓ riziko vzniku recidivy o 19% HR = 0,81 p = 0,003	Letro má trend ↓ riziko úmrtí o 14% HR = 0,86; p = 0,16	Letro ↓ riziko vzniku vzdál. metastáz o 27% HR = 0,73; p = 0,001		
Prodloužená adjuvance MA.17 5,3 roku Goss PE, JCO 2008	5187	Studie f. III, random, multicentr, dvojitě slepá, placebem kontrolovaná	5let tamoxifen → letrozol vs placebo ↓ analýza plac. - letro (n = 1579) vs placebo-placebo (n = 804)	5letý DFS 97,4% (letro) oproti 93,4% (tam) Letro ↓ riziko vzniku recidivy o 63% HR 0,37; p<0,0001	5leté OS 98,3% (letro) vs 93,8% (tam) Letro ↓ riziko úmrtí o 70% HR 0,3; p <0,0001	5letý sDFS 98,2% (letro) vs 96,2% (tam) Letro ↓ riziko vzniku vzdál. metastáz o 61% HR 0,39; p <0,004		
Studie Autor	N	Design	Schéma	Čas do progrese onemocnění (TTP)	Čas do selhání léčby (TTF)	Četnost odpovědi (ORR)	Klinický přínos (CB)	Sek. cíl: Celkové přežití (OS)
První linie lokálně pokročilého nebo metastatického HR+ karcinomu prsu (32 měsíců) Mouridsen H, JCO 2003	939	Multicentrická, randomizovaná, dvojitě slepá studie fáze III v první linii léčby lokálně pokročilého nebo metastatického karcinomu prsu	Letrozol 2,5mg denně vs tamoxifen 20mg denně	9,4 měsíce vs 6 měsíců; p < 0,0001	9 měsíců vs 5,7 měsíců p < 0,0001	32% vs 21% p = 0,0002	50% vs 38% p = 0,0004	34 měsíců vs 30 měsíců, p = NS

2. ZHOUBNÝ NOVOTVAR BRONCHU A PLÍCE (C34)

2.1 Nemalobuněčný karcinom

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)

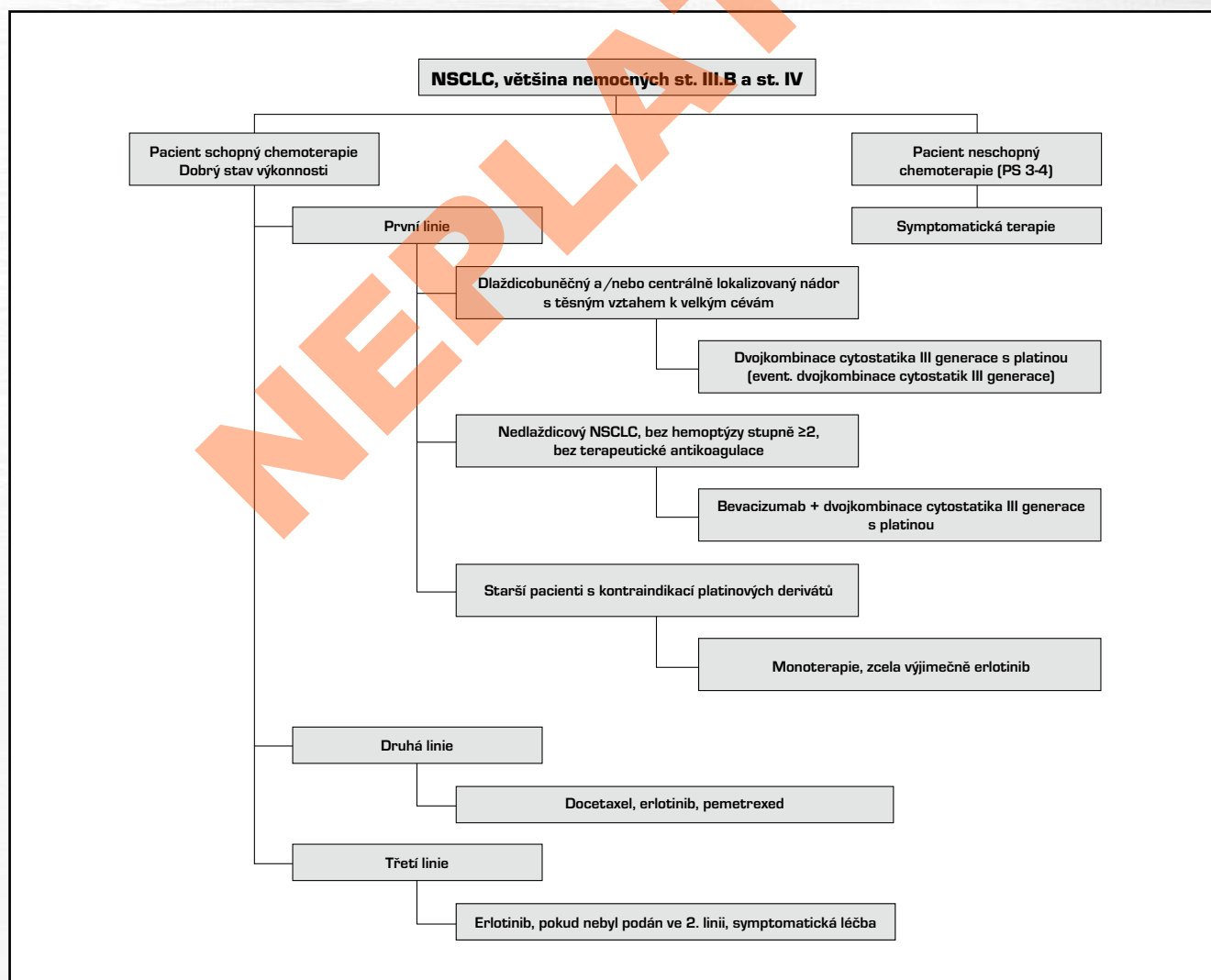
Nádory klinického stádia IIIA – neoadjuvantní chemoterapie (před operací)

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

Nádory 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 stádia IB, IIA, IIB a IIIA indikovaná adjuvantní chemoterapie.

2.1.4 Většina nemocných stádia IIIB a nemocní stádia 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 prokázáno 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 chemosenzitivě 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 přehodnocení 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, paklitaxelem, gemcitabinem.

Tam, kde je špatný žilní systém se doporučuje podat perorální léčbu vinorelbinem v kombinaci s platinovým derivátem nebo monoterapii.

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 gravidita a alergie na složky přípravku. Pacienti by neměli mít v anamnéze hemoptýzu stupně 2 a vyšší, neměli by být v době zahájení léčby léčeni antikoagulancii.

O úhradě přípravku v této indikaci ze zdravotního pojištění nebylo k 30. 6. 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 cytostatické 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 přidaný k chemoterapeutickému režimu s platinou je indikován k léčbě první linie nemocných s neresekabilním pokročilým, metastatickým nebo rekurentním nemalobuněčným plicním karcinomem jiného histologického typu než predominantně z dlaždicových buněk.

Kontraindikace

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

Upozornění

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

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

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

Dávkování

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

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

Bevacizumab se podává spolu s chemoterapeutickým režimem s platinou, a to až po 6 léčebných cyklů, po nichž se podává bevacizumab samotný až do 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 této indikaci ze zdravotního pojištění nebylo k 30. 6. 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

150mg 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 trávající 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 i. v. tam, kde je špatný i. v. přístup, možno podat topotecan perorálně

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. *Hematom Oncol Clin Nam* 19, 2005, 1117-1136.
7. Kumar A., Wakelee H.: Second- and Third-Line Treatments in Non-Small Cell Lung cancer. *Current Treatment Options in Oncology* 2006, 7:37-49.
8. 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, Vollssl/ 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.
17. Sculier J Pand Moro, Sibilot D. First-and second-line therapy for advanced non-small cell lung cancer. *Eur Respir J* 2009, 33: 915-930.
18. Tisseo M, Ardizzoni A. Current Status of Second-Line Treatment and Novel Therapies for Small Cell Lung Cancer. *J Thorac Oncol*, 2007, 2: 764-772.
19. Fukoaka M, Wu YL, Thongorasert S, Yang ChH, Chu D. et al: Phase III, randomised, open-label, first-line study of gefitinib vs carboplatin/paclitaxel in clinically selected patients with advanced non-small-cell lung cancer (IPASS: IRESSA Pan Asia Study), *ASCO* 2009, abstrakt No. 8006

3. ZHOUBNÝ NOVOTVAR JÍCNU (C15)

3.1 Stadium I (T1N0M0)

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

3.2 Stadium II. (II.A = T2-3N0M0, II.B = T1-2 N1M0)

- Radikální chirurgický výkon. Bez pooperační léčby u dlaždicobuněčného karcinomu. V případě adenokarcinomu distálního jícnu a gastroezofageální junkce se doporučuje adjuvantní chemoradioterapie u high risk T2N0 (G3, lymfovaskulární invaze, neurovaskulární invaze, mladý věk), T3N0, T1-2N1, nebo perioperační chemoterapie ECF (3 cykly před operací, 3 cykly po operaci).
- Definitivní chemoradioterapie je preferována v případě krční lokalizace karcinomu jícnu, který je technicky neoperabilní.
- Ve vybraných případech operaci předchází neoadjuvantní chemoradioterapie založená na cisplatině a 5FU.

3.3 Stadium III. (T3N1M0, T4N 0-1M0)

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

3.4 Stadium IV (IVA, IVB)

Indikována je paliativní chemoterapie založená na cisplatině a fluoropyrimidinu .

Léčba další linie, individualizované paliativní chemoterapie, je založená na cisplatině, a 5-FU; cytostatika s prokázanou aktivitou, převážně studie f.II: docetaxel, paklitaxel, irinotecan, oxaliplatin.

Příklady léčebných schémat

	dávka (mg/m ²)	způsob podání	den	opakování cyklu
konkomitantní chemoradioterapie				
cisplatina	80	inf.	1.	à 3 týdny
5-FU*	1000	kont. inf.	1.-5.	à 3 týdny
*celková dávka nesmí přesáhnout 1500 mg/m ² /den				

paliativní léčba 1. linie

cisplatina	80	inf.	1.	à 3 týdny
5FU*	1000	kont. inf.	1.-5.	à 3 týdny
*celková dávka nesmí přesáhnout 1500 mg/m ² /den				

Literatura:

- NCCN Practice Guidelines in Oncology –v.1.2009
- Cunningham D, et al. Perioperative Chemotherapy versus Surgery Alone for resectable gastroesophageal Cancer. *N Engl J Med.* 2006;355(1):11-20.
- Shah et al. Treatment of Metastatic esophageal And Gastric Cancer. *Seminars in Onc.*2004;31(4):574-587.
- ESMO Clinical Recommendations. *Annals of Oncology (Supplement 4):*32-33,2009
- Stahl et al Chemoradiation with and without surgery in patients with locally advanced squamous cell carcinoma of the esophagus. *J Clin Onc* 2005;23:2310-2317.
- Bedenne L, et al. Randomised phase III trial in locally advanced esophageal cancer: radiochemotherapy followed by surgery versus radiochemotherapy alone (FFCD 9102). *Proc Am Soc Clin Oncol*;21:130a(Abstr 519).

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	opakování cyklu
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.	à 4 týdny

Poznámka: první cyklus před zahájením radiace, cykly 2–3 v jejím průběhu, cykly 4–5 po jejím skončení

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.	à 3 týdny

	dávka (mg/m ²)	způsob podání	den	opakování cyklu
epirubicin	50	15 min i. v. infuze	1.	
cisplatina	60	i. v. infuze	1.	
5-FU	200	kont. i. v. infuze	do progrese onemocnění, nejvíce 24 týdnů	à 3 týdny
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.	à 8 týdnů
*kapecitabin	1000	p. o. 2x denně	1.–14.	
cisplatina	80	i. v. infuze	1.	à 3 týdny
*kapecitabin	625	p. o. 2x denně	1.–14.	
cisplatina	60	i. v. infuze	1.	
epirubicin	50	i. v. bolus	1.	à 3 týdny
*docetaxel	75	i. v. infuze 1 h	1.	à 3 týdny
cisplatina	75	i. v. infuze 1–3 h	1.	à 3 týdny
5-FU	750	kont. i. v. infuze	1.–5.	à 3 týdny
cisplatina	80	i. v. infuze	1.	à 3 týdny
*irinotekan	200	i. v. infuze	2.	à 3 týdny

***O úhradě přípravku v této indikaci ze zdravotního pojištění nebylo k 30. 6. 2009 rozhodnuto.**

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

Léčba metastazujícího karcinomu žaludku – 1. linie – Klinické studie

režim	název studie	fáze	RR (%)	PFS/TTP (měsíce)	OS (měsíce)	citace
kapecitabin + cisplatina (XP)		III	46	5,6	10,5	1
kapecitabin + cisplatina + epirubicin (ECX)	REAL	III	46,4	6,7	9,9	2

Literatura:

1. Kang Y. K. et al, *Ann Oncol* 2009.
2. Cunningham D et al., *N Engl J Med* 2008;358:36-46.

5. ZHOUBNÝ NOVOTVAR KOLOREKTA (C18-20)

5.1 Stadium 0 (Tis, N0, M0)

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

5.2 Stadium I (T1-2, N0, M0, Dukes´A)

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

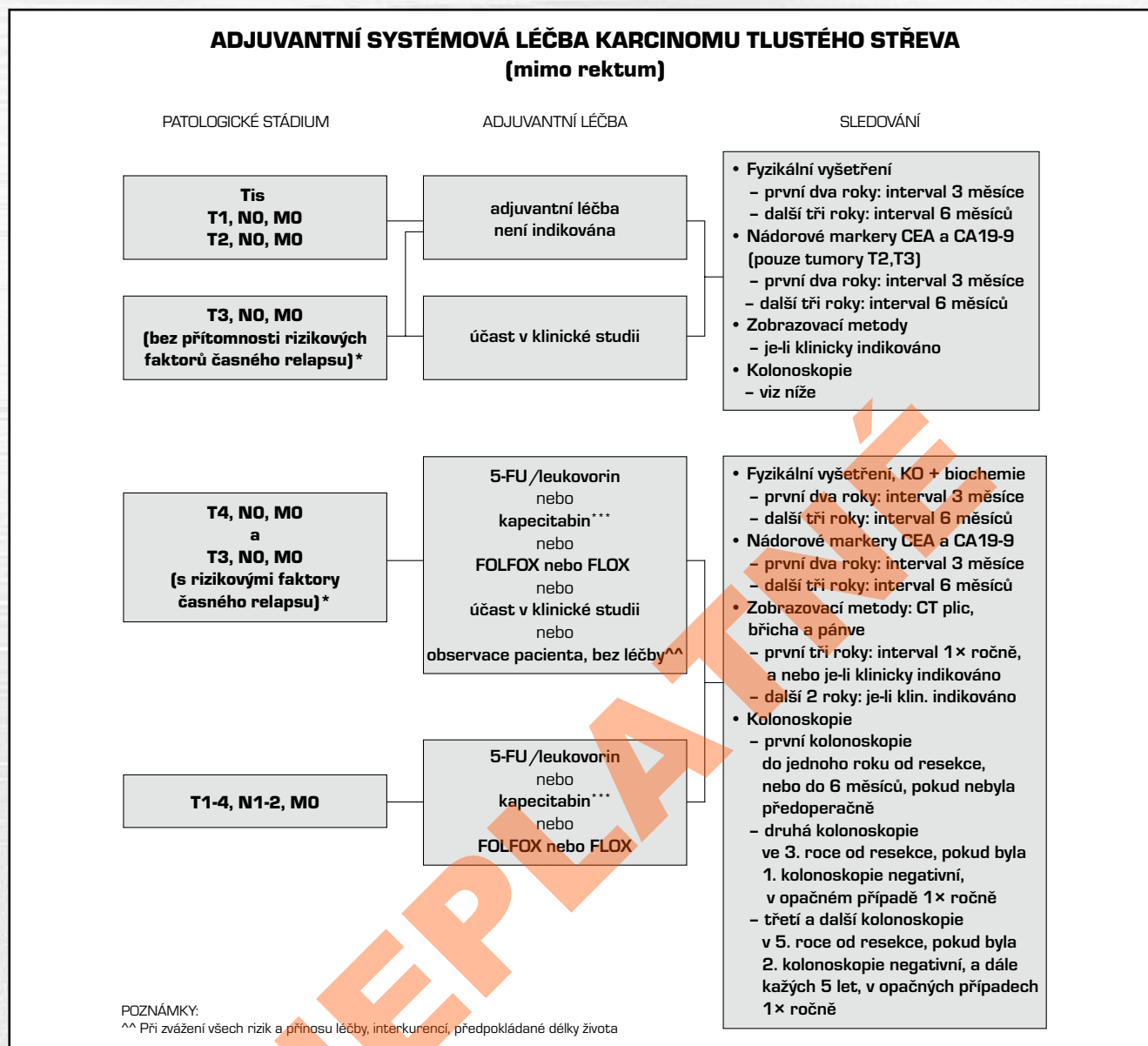
5.3 Stadium II (T3-4, N0, M0, Dukes´B)

- chirurgie: široká excize s anastomózou
- adjuvantní chemoterapie: (6 měsíců)
 - kolon: pT3, N0, M0 – není indikována (sledování)
pT4, N0, M0 a pT3, N0, M0 high risk podskupina*: bolusový nebo kont. 5-FU+/-LV nebo kapecitabin nebo FOLFOX nebo FLOX
 - rektum: chemoterapie s bolusovým nebo kontinuálním podáním 5-FU/LV nebo kapecitabin + radioterapie
- neoadjuvantní** chemoterapie + radioterapie:
 - rektum: 5-FU nebo kapecitabin

5.4 Stadium III (jakékoliv T, N1, 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

O úhradě oxaliplatin v adjuvantní indikaci u kolorektálního karcinomu nebylo k 30. 6. 2009 rozhodnuto.



Vysvětlivky:

* High risk skupina: neznámé resekcí 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 nebo MRI pánve) je indikována neoadjuvantní chemoterapie s bolusovým nebo kontinuálním podáním 5-FU nebo kapecitabinem v kombinaci s RT na oblast pánve s cílem downstagingu a zvýšení procenta sfinkter šetřících operací.

*** Předem plánovaná multivariátní 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

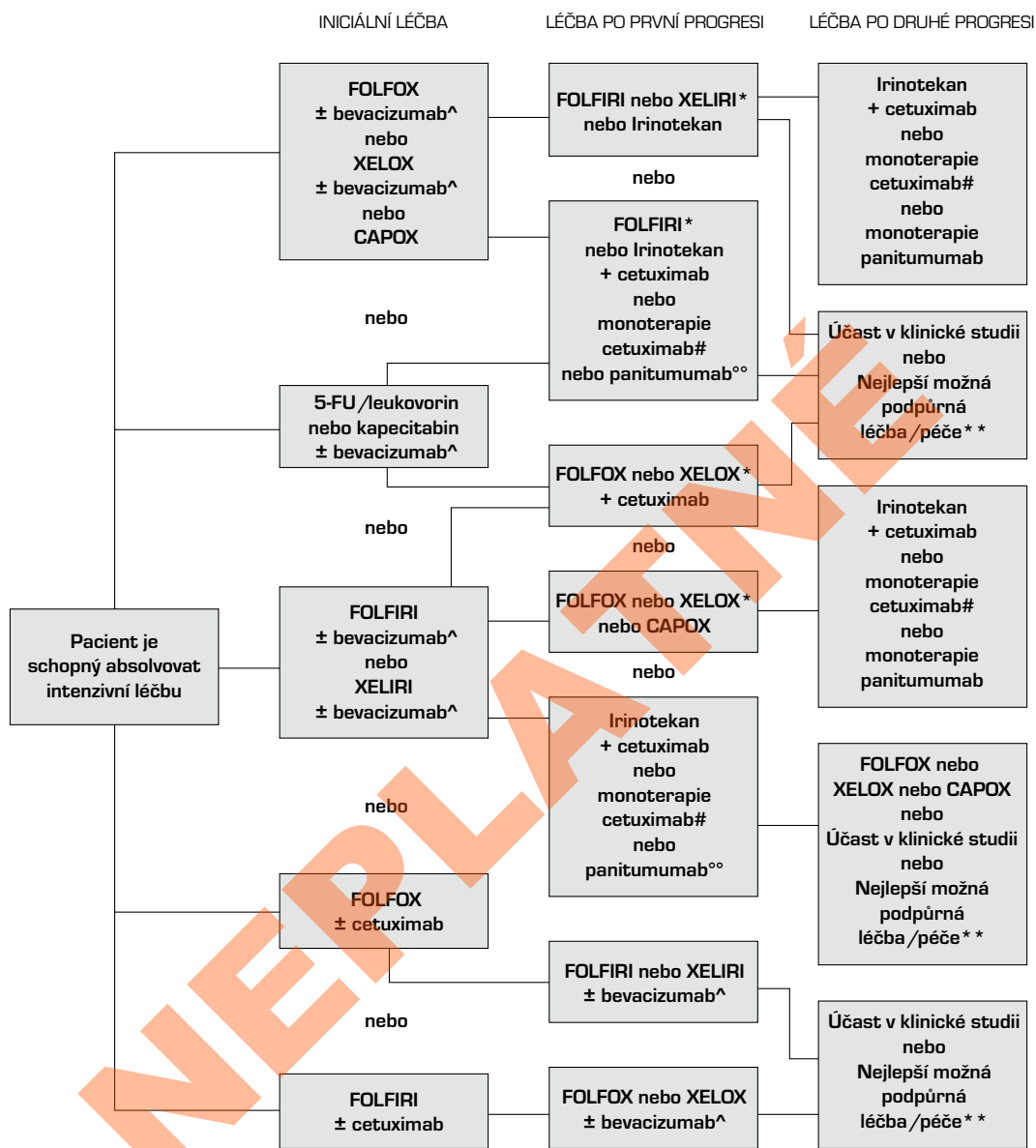
5.5.1 Systémová paliativní chemoterapie:

• 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 schopný absolvovat intenzivní léčbu



POZNÁMKA:

[^] Kontraindikace k podání bevacizumabu jsou: alergie na bevacizumab, těhotenství a kojení.

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

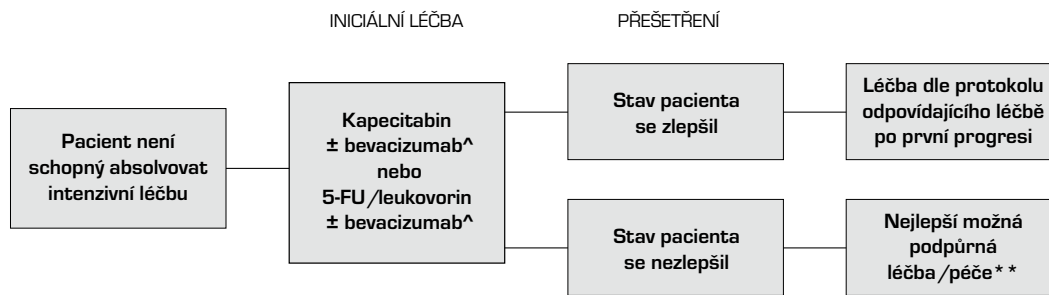
Monoterapie cetuximabem připadá v úvahu u pacientů, kteří netolerují irinotekan.

^{oo} Monoterapie panitumumabem je možná až po selhání chemoterapie na bázi fluoropyrimidinů, oxaliplatin, irinotekanu.

☒ Použití cetuximabu a panitumumabu je podmíněno pozitivitou EGFR a vyloučením mutací k-ras. Laboratorní prediktor pro léčbu bevacizumabem není.

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

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



POZNÁMKA:

^Kontraindikace k podání bevacizumabu jsou: alergie na bevacizumab, těhotenství a kojení

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

– pro 1. linii lze rovnocenně použít cytostatika v intravenózní i perorální formě: 5-FU, irinotekan, kapecitabin, oxaliplatinu (výjimečně raltitrexed) a biologickou léčbu.

• 2. linie

– léčbu druhé linie je třeba posoudit individuálně s ohledem na PS (<2), rozsah onemocnění, předchozí odpověď na léčbu, výskyt nežádoucích účinků, komorbidity. V léčbě se pokračuje do progresu onemocnění.

– přešetření účinnosti léčby vždy po 2–3 měsících.

Níže uvedená schémata jsou jen orientační, vycházející ze současných trendů léčby ve světě. Kombinované režimy FOLFIRI/XELIRI, FOLFOX/XELOX/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 K-ras mutací, tak K-ras divokým typem.

Vyšetření exprese K-ras by mělo být provedeno v laboratoři s odpovídajícími zkušenostmi a používající validovanou metodu.

***O úhradě cetuximabu v této indikaci nebylo k 30. 6. 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 v této indikaci nebylo k 30. 6. 2009 rozhodnuto.**

Bevacizumab

Je určen k terapii nemocných s metastazujícím karcinomem tlustého střeva nebo rektu v kombinaci s chemoterapeutickým režimem obsahujícím fluoropyrimidin. Je tedy možné bevacizumab kombinovat jak s „šetrnými“ režimy (5FuLV, capecitabin), tak s režimy s oxaliplatinou či irinotekanem (FOLFOX, XELOX, FOLFIRI,

XELIRI, aj.). Bevacizumab je registrován pro první i další linie léčby*. Příklad léčby bevacizumabem byl prokázán 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 resektabilitu 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 K-ras 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 K-ras (Kirsten rat sarcoma viral oncogene homolog), u kterých selhala léčba chemoterapeutickými režimy zahrnujícími fluoropyrimidin, oxaliplatinu a irinotekan.

Pacienta je třeba pravidelně sledovat, zda u něj nedochází k vývoji hypomagnezémie a s ní související hypokalcémie. Sérové hladiny hořčiku 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 a naopak.

5.5.3 Léčba jaterních metastáz

5.5.3.1 Resekabilní jaterní metastázy

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

- resekce metastáz nebo neoadjuvantní chemoterapie (2–3 měsíce). Režimy CHT na bázi oxaliplatinu nebo irinotekanu ± bevacizumab nebo cetuximab*
- pooperační chemoterapie:
 - režimy na bázi oxaliplatinu nebo irinotekanu nebo jen 5-FU

5.5.3.2 Neresekabilní jaterní metastázy

- předoperační léčba:
 - neoadjuvantní chemoterapie: lze použít u hraničně resektabilních metastáz s cílem downstagingu a následné resekce metastáz (individuální posouzení). Restaging do 8–10 týdnů od zahájení.
 - použitelná cytostatika:
 - FOLFIRI (fluorouracil, leukovorin, irinotekan) / XELIRI (kapecitabin, irinotekan) ± bevacizumab
 - 5-FU/LV nebo kapecitabin ± bevacizumab
 - IFL ± bevacizumab
 - FOLFOX (fluorouracil, leukovorin, oxaliplatin) / XELOX (kapecitabin, oxaliplatin) ± bevacizumab
 - chemoterapie na bázi oxaliplatinu nebo irinotekanu ± cetuximab
 - regionální intraarteriální CHT s 5-FU

- pooperační léčba:
 - systémová paliativní chemoterapie
 - systémová paliativní chemoterapie a biologická léčba (bevacizumab)
 - regionální CHT s 5-FU do a. hepatica

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

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
bevacizumab (v kombinaci s chemoterapií)				
bevacizumab	5 mg/kg	i. v. inf. 90 min, 2. dávka 60 min, dále 30 min	à 2 týdny	do progresu i při ukončení chemoterapie
bevacizumab	7,5 mg/kg	i. v. inf. 90 min, 2. dávka 60 min, dále 30 min	à 3 týdny	do progresu i při ukončení chemoterapie
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	
FU/FA (Mayo)				
5-fluorouracil (5-FU)	425	i. v. bolus	1.–5.	à 4 týdny
leukovorin (FA)	20	i. v. bolus	1.–5.	

	dávka (mg/m ²)	způsob podání	den	opakování cyklu
FU/FA (DeGramont)				
leukovorin	200	i. v. inf. 120 min.	1., 2.	à 2 týdny
5-fluorouracil	400	i. v. bolus		
5-fluorouracil	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.	
leukovorin	200	i. v. inf. 120 min.	1.	
5-fluorouracil	400	i. v. bolus		
5-fluorouracil	600	i. v. inf. 22 hod.	1.–2.	à 2 týdny
FOLFOX 6				
oxaliplatina	85	i. v. inf. 120 min.	1.	
*leukovorin	200 nebo 400	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

	dávka (mg/m ²)	způsob podání	den	opakování cyklu
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 st. III a high risk skupiny st. II

*400 mg leukovorin (racemát) nebo 200 mg L-forma.

5.6 Vybrané informace k biologické léčbě

5.6.1 Bevacizumab v léčbě kolorektálního karcinomu

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

Kontraindikace

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

Upozornění

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

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

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

Dávkování

5 mg na kilogram tělesné hmotnosti každé 2 týdny nebo 7,5 mg/kg každé 3 týdny.

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 30. 6. 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 kontraindikován 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.

K-ras onkogen

Onkogen K-ras kóduje protein, který hraje významnou roli v signální cestě spouštěné EGFR, významné pro vývoji a progresi nádorových onemocnění. Regulační onkogen K-ras se v nádorech objevuje ve dvou různých typech, jednou jako „normální“ nemutovaný K-ras protein, známý jako onkogen divokého typu – wild type K-ras, nebo abnormální – mutovaný K-ras. V nádorech s mutovanou verzí K-ras je tento permanentně „zapnut“ bez aktivace cestou EGFR, kdežto v nádorech s divokým typem K-ras je tento protein pouze přechodně aktivován přes EGFR. Stav receptoru K-ras (mutovaný x nemutovaný – divoký) je indikátorem prognózy a prediktorem odpovědi na některé léky. U nemocných s kolorektálním karcinomem jich 65% má nádor s K-ras genem divokého typu, 35% má mutovanou verzi. U nemocných s dlaždicobuněčným karcinomem hlavy a krku jich 95% má nádor s nemutovaným K-ras genem divokého typu. Průkaz nemutovaného genu – divokého wild typu K-ras je podmínkou pro indikaci léčby cetuximabem a panitumumabem kolorektálního karcinomu. Vyšetření mutace K-ras 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 30. 6. 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 K-ras (Kirsten rat sarcoma viral oncogene homolog), u kterých selhala léčba chemoterapeutickými režimy zahrnujícími fluoropyrimidin, oxaliplatinu a irinotekan.

Kontraindikace

Přecitlivělost na složky přípravku, intersticiální pneumonitida nebo plicní fibróza.

Upozornění

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

Literatura:

- 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.
- Hurwitz HI, Fehrenbacher L, Hainsworth JD, et al. Bevacizumab in Combination With Fluorouracil and Leucovorin: An Active Regimen for First-Line Metastatic Colorectal Cancer. *J Clin Oncol.* 2005;23(15):3502-3508.
- Kabbinavar FF, Hambleton J, Mass RD, Hurwitz HI, Bergsland E, Sarkar S. Combined Analysis of Efficacy: The Addition of Bevacizumab to Fluorouracil/Leucovorin Improves Survival for Patients With Metastatic Colorectal Cancer. *J Clin Oncol.*2005;23(16):3706-3712.
- 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.*
- 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.*
- 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.*
- NCCN Practise Guidelines in Oncology, v. 2:2006, www.nccn.org.
- Twelves C. et al. *N Eng J Med* 2005;352:2696-704. Capecitabine as Adjuvant Treatment for Stage III Colon Cancer.
- 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.
- 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.
- 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.
- 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.
- 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.
- 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.
- 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.
- 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.
- Kocakova I, Lakomy R, Spelda S, Kocak I, Vyzula R: Capecitabine plus irinotecan in comb.
- 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.
- 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.*
- 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.*
- 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.

Vybrané klinické studie u metastatického kolorektálního karcinomu

Léčba metastatického kolorektálního karcinomu – 1. linie												
režim	název studie	fáze	RR (%)			PFS/TTP (měsíce)			OS (měsíce)			citace
			všichni	K-ras wild	K-ras mut	všichni	K-ras wild	K-ras mut	všichni	K-ras wild	K-ras mut	
kapecitabin		III	26			4,6			12,9			1
XELOX	NO16966	III	37			7,3			19,8			2
XELIRI	CAIRO	III				7,8			17,4			3
XELOX/FOLFOX + bevacizumab	NO16966	III	38			10,4			21,3		17,1	4
XELOX + bevacizumab	AIO 0604	II, rand	53			10,4			26,7			5
	BEAT	IV				11			23			6
	český registr	registr				13,8			Nre			
XELIRI + bevacizumab	český registr	registr				11,5			27,8			
mXELIRI + bevacizumab	AIO 0604	II rand	55			12,1			Nre			7
FOLFOX + bevacizumab	PACCE	III	48	56	44	11,4	11,5	11	24,5	24,5	19,8	8
	BEAT	IV				11,2			25,9			9
	český registr	registr				12,5			29,5			
FOLFIRI + bevacizumab	PACCE	III	40	48	38	11,7	12,5	11,9	20,5	19,8	20,5	10
	BICC-C		57,9			11,2			Nre			11
	AVIRI	II	53,1			11,1			22,2			12
	BEAT	IV				11,6			23,7			13
	český registr	registr				14,6			29,1			
IFL+ bevacizumab	AVF 2107	III	44,8	60	43	10,6	13,5	9,3	20,3	27,7	19,9	14
5-FU/LV + bevacizumab		II a III	34			8,7			17,9			15
5-FU/LV/kapcitabin + beva	BEAT	IV				8,6			18			16
Léčba metastatického kolorektálního karcinomu – 2. linie												
režim	název studie	fáze	RR (%)			PFS (měsíce)			OS (měsíce)			četnost R0 resekcí
			všichni	K-ras wild	K-ras mut	všichni	K-ras wild	K-ras mut	všichni	K-ras wild	K-ras mut	
XELOX	NO16967	III	20			4,7			11,9			17
FOLFOX4 + bevacizumab	E3200	III	22,7			7,3			12,9			18
Adjuvantní léčba kolorektálního karcinomu												
režim	název studie	fáze	DFS (%)		OS (%)							
			v 5 letech	v 5 letech	v 5 letech	v 5 letech						
Xeloda	X-ACT	III	60,8	71,4								

Poznámka: Nre – not reached – dosud nedosaženo

Literatura: 1. Twelves C et al. *Eur J Cancer* 2002;38(Suppl. 2):S15–S20. 2. Cassidy J et al. *J Clin Oncol* 2008, vol 26; No 12. 3. Punt J et al. *ASCO* 2007, abstr 4012. 4. Saltz LB et al. *J Clin Oncol* 2013 – 2019. 5. Reinacher - Schick et al. *J Clin Oncol*, (Meeting Abstract)26:4030. 6. Berry, et al. *ASCO GI* 2008; *ASCO* 2008 Berry et al, Abstract 4025. 7. Reinacher - Schick et al. *J Clin Oncol*, (Meeting Abstract)26:4030. 8. Hecht et al. *J Clin Oncol* 27:672 – 680. 9. Berry, et al. *ASCO GI* 2008; *ASCO* 2008 Berry et al, Abstract 4025. 10. Hecht et al. *J Clin Oncol* 27:672 – 680. 11. Fuchs Ch et al. *J Clin Oncol* 2007; vol 25 4779-4786. 12. Ackland, et al. *ASCO GI* 2008. 13. Berry, et al. *ASCO GI* 2008; *ASCO* 2008 Berry et al, Abstract 4025. 14. Hurwitz H et al. *N Engl J Med* 2004; 350:2335-42; Hurwitz et al. *WGCIC* 2008. 15. Kabbinnar et al. *J Clin Oncol* 23:3706 – 3712. 16. Berry, et al. *ASCO GI* 2008; *ASCO* 2008 Berry et al, Abstract 4025. 17. Rothenberg et al. *Ann Oncol* 19:1720 – 1726. 18. Giantonio et al. *J Clin Oncol* 25: 1539 – 1544. 19. Twelves, *ASCO GI* 2008

	dávka (mg/m ²)	způsob podání	den	opakování cyklu
FU/FA (DeGramont)				
leukovorin	200 mg/m ²	infuze na 2 hodiny	den 1., 2.	
5-fluorouracil	400 mg/m ²	i. v. bolus	den 1., 2.	
5-fluorouracil	600 mg/m ²	infuze na 22 hodin	den 1., 2.	à 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 a B.

Kontraindikace

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

Lékové interakce

Nepodávat s preparáty snižujícími aciditu, induktory metabolických enzymů.

Nežádoucí účinky

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

Dávkování

2 tablety po 200 mg 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 této indikaci ze zdravotního pojištění nebylo k 30. 6. 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.

V léčbě inoperabilních karcinomů se uplatňuje také kapecitabin a gemcitabin. O jejich úhradě ze zdravotního pojištění nebylo k 30. 6. 2009 rozhodnuto.

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 4 týdny 6 cyklů
5-FU	425	i. v. bolus	1.–5. den	à 4 týdny 6 cyklů
paliativní chemoterapie				
leukovorin	25	i. v. bolus	1.–5. den	à 4 týdny
5-FU	425	i. v. bolus	1.–5. den	à 4 týdny
nebo				
leukovorin	200	2 hod. infuze	1. den	à 2 týdny
5-FU	400	i. v. bolus	1. den	à 2 týdny
5-FU	2400	46 hod. kont. inf.	1., 2. den	à 2 týdny

Literatura:

- 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 1. *J Clin Onc* 2007, Vol 25, No18S (June 20 Supplement), 2007: LBA 1.
- 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 4 týdny , 6x
5-FU	425	i. v. bolus	1.–5. den	à 4 týdny , 6x
gemcitabin	1000 mg/m ²	i. v. 30 min.	1., 8., 15. den	1x za 4 týdny, 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. den	à 4 týdny do progresu

	dávka (mg/m ²)	způsob podání	den	opakování cyklu
gemcitabin	1000	30 min infuze	1., 8., 15., 22. den	à 4 týdny do progresu
+ erlotinib	100	per os	denně 1x	

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 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 induktry CYP3A4 (např. rifampicin, fenytoin, karbamazepin, barbituráty, přípravky obsahujícími třezalku tečkovanou) mohou snižovat účinnost erlotinibu, zatímco silné inhibitory CYP3A4 (např. azolové antifungální látky [ketokonazol, itrakonazol, vorikonazol], inhibitory proteáz, erytromycin nebo klaritromycin) mohou navodit jeho zvýšenou toxicitu. Je třeba se vyvarovat současné léčby látkami tohoto typu. Retrospektivní analýza registrační studie PA.3 ukazuje, že pro nemocné s příznivým klinickým stavem při vstupu do studie (nízká intenzita bolesti, dobrá kvalita života a dobrá tělesná kondice) může být léčba erlotinibem více prospěšná. Pro prospěšnost léčby je většinou určujícím faktorem nízké skóre intenzity bolesti. Retrospektivní analýza také ukázala, že pacienti, u kterých se objevila vyrážka, měli delší dobu celkového přežití než nemocní bez projevů vyrážky. U nemocných, u kterých se během prvních 4–8 týdnů léčby neobjeví vyrážka, je nutno znovu zvážit léčbu přípravkem erlotinib.

Dávkování

100 mg denně v kombinaci s gemcitabinem, při projevech toxicity redukce na 50 mg denně.

O úhradě přípravku v této indikaci ze zdravotního pojištění nebylo k 30. 6. 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.
- Burriss 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.

Vybrané klinické studie metastazujícího karcinomu slinivky břišní

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

Literatura:

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

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

9.1 Epiteliální

9.1.1 Chemoterapie jako součást primární léčby

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

Chirurgický staging a chirurgická léčba by měla být prováděna s cílem maximální cytoredukce nádorových hmot. Přítomnost nádorového rezidua po chirurgické léčbě je nejvýznamnějším negativním prognostickým faktorem.

Podmínkou potenciaálně 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

Doporučená schémata

	dávka (mg/m ²)	den aplikace	opakování cyklu
paklitaxel	175	1.	
+ CBDCA (karboplatina)	AUC 5–7	1.	à 3 týdny
paklitaxel	175	1.	
cisplatina	75	1.	à 3 týdny
paklitaxel	135–175	1.	
doxorubicin	25–35	1.	
cisplatina	75	2.	à 3 týdny
paklitaxel	135–175	1.	
doxorubicin	25–35	1.	
CBDCA	AUC 5–7	2.	à 3 týdny

	dávka (mg/m ²)	den aplikace	opakování cyklu
Standardní dávkování PAC a alternativní režimy			
PAC			
cisplatina	50–75–100	1.	
doxorubicin	35–50	1.	
CFA (cyklofosfamid)	500–800	1.	à 24–28 dnů
PFC			
cisplatina	75–100	1.	
epirubicin	50–60	1.	
CFA	500–800	1.	à 24–28 dnů
PC			
cisplatina	75–100	1.	
CFA	500–800	1.	à 21–24 dnů
CBDCA+C			
CBDCA	AUC 5–7	1.	
CFA	500–800	1.	à 21–24 dnů
P			
cisplatina	75–100	1.	à 3 týdny
CBDCA			
karboplatina	AUC 6,0–7,5	1.	à 3 týdny

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

- podmínkou potenciálně 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	opakování cyklu
paklitaxel	175	1.	
CBDCA (karboplatina)	AUC 5–7	1.	à 3 týdny
alternativní režimy			
paklitaxel	175	1.	
cisplatina	75	1.	à 3 týdny
GEM+DDP			
gemcitabin	500–1000	1., 8., 15.	
cisplatina	75	1.	à 4 týdny
DOCE+DDP			
docetaxel	50–100	1.	
cisplatina	75	1.	à 3 týdny
DDP+C			
cisplatina	75–100	1.	
CFA	500–800	1.	à 3 týdny
CBDCA+C			
CBDCA	5–7 AUC	1.	
CFA	500–800 mg/m ²	1.	à 3 týdny
režimy pro monoterapii			
	dávka (mg/m ²)	den aplikace	opakování cyklu
topotecan	1,5	1., 2., 3., 4., 5.	à 3 týdny
etoposid p. o.	25–50 mg/m ² /den	1. až 14.	à 3 týdny
gemcitabin	750–1000	1., 8., 15.	à 3 týdny
CBDCA	5–7 AUC	1.	à 3 týdny
cisplatina	75	1.	à 3 týdny
pegylovaný lipozomální doxorubicin (Caelyx)	50	1.	à 4 týdny

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	opakování cyklu
BEP (cisplatina, etoposid, bleomycin)			
DDP	20	1.–5.	
etoposid	100	1.–5.	
bleomycin	30 IU	2., 9., 16. nebo 1., 8., 15.	à 3 týdny

Neexistuje standardní doporučení pro rekurentní onemocnění, zejména „salvage“ terapii. Lze zvážit léčbu jako u testikulárních a/nebo extragonadálních germinativních nádorů (režimy na bázi cisplatiny, ifosfamid, paklitaxel: VeIP, 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	opakování cyklu
DDP (cisplatina)	35–50	1.	1× týdně

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

	dávka (mg/m ²)	den aplikace	opakování cyklu
DDP (cisplatina)	75	1. den	
ifosfamid	à 1 g/m ²	1.–4. den	à 3–4 týdny

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	opakování cyklu
DDP (cisplatina)	75	1.	
ifosfamid	à 1g/m ²	1.–4.	à 3–4 týdny
DDP (cisplatina)	50	1.	
topotecan	0,75	1.–3.	à 3–4 týdny
DDP (cisplatina)	50–75	1.	à 3 týdny

10.2 Chemoterapie jako součást primární léčby sarkomů

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

- podmínkou potencionálně kurativní chemoterapie je performance status ECOG 0, 1, 2
- předpokládaná délka života více než 6 měsíců
- interkurentní onemocnění umožňující dodržet kurativní dávku chemoterapie

	dávka (mg/m ²)	den aplikace	opakování cyklu
DDP (cisplatina)	60–75 mg/m ²	1.	à 3 týdny
ifosfamid	3–5 g/m ²	1.	à 4 týdny
Mesna	800mg/m ²	6 hod. a 12 hod. po IFO	

Ifosfamid se používá v různých dávkových a časových schématech.

11. ZHOUBNÝ NOVOTVAR VULVY (C51)**11.1 Chemoterapie jako součást recidivy onemocnění**

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

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 potenciálně 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)	den aplikace	opakování cyklu
PAC			
cisplatina	75–100	1.	
doxorubicin	35–50	1.	
CFA	500–800	1.	à 24–28 dnů

Alternativně dvojkombinaci

cytostatikum	dávka (mg/m ²)	den aplikace	opakování cyklu
cisplatina	75–100	1.	
doxorubicin	35–50	1.	à 24–28 dnů, 3–6 serií
karboplatina	5–7 AUC	1.	
paklitaxel	175	1.	à 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 potenciálně 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)	den aplikace	opakování cyklu
PAC			
cisplatina	75–100	1.	
doxorubicin	35–50	1.	
CFA	500–800	1.	à 24–28 dnů 6–10 serií*
PFC			
cisplatina	75–100	1.	
epirubicin	50–60	1.	
CFA	500–800	1.	à 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)	den aplikace	opakování cyklu
DDP (cisplatina)	75	1.	
ifosfamid	3–5 g/m ²	1.	3–4 týdny

Ifosfamid se používá v různých dávkových schématech.

13.3.2 Další sarkomy vycházející z ženských pohlavních orgánů

Leiomyosarkom těla děložního

- neúčinnější 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)	den aplikace	opakování cyklu
doxorubicin	70–75	1.	à 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.

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 ve středních dávkách.

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

Ve stádiu III je možno pro vysoce rizikovou skupinu pacientů využít vysokodávkovaný interferon alfa.

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

15.2 Neoadjuvantní léčba

Neoadjuvantní chemo či imunoterapie u melanomu není indikována.

15.3 Paliativní léčba

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

Příklady léčebných paliativních schémat

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

	dávka	den aplikace	opakování cyklu
Vysokodávkovaný dakarbazin (HD DTIC)			
DTIC	1200–1500 mg/m ²	1.	à 4 týdny
kombinace DBD			
DDP	25 mg/m ²	1.–3.	à 3 týdny
DTIC	200 mg/m ²	1.–3.	à 3 týdny
BCNU	150 mg/m ²	1.	à 3 týdnů
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.	à 4 týdny

	dávka	den aplikace	opakování cyklu
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 MIU/m ² s. c.	1.-5. a dále obden	
IL-2	9 MIU/m ² s. c.	1.-4.	à 3 týdny
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 MIU/m ² s. c.	3x týdně, po dobu léčby	à 4 týdny
CVD			
DDP	20mg/m ²	1.-4.	
VBL	1,5mg/m ²	1.-4.	
DTIC	800mg/m ²	1.	à 3 týdny
*temozolomid			
temozolomid	150-200 mg/m ²	1.-5.	à 4 týdny
fotemustin			
fotemustin	100 mg/m ²	1., 8., 15.	4-5 týdnů interval bez terapie s následnou udržovací fází den 1., 22.

*** O úhradě přípravku v této indikaci ze zdravotního pojištění nebylo k 30. 6. 2009 rozhodnuto.**

16. ZHOUBNÝ NOVOTVAR LEDVINY (C64)

16.1 Léčba lokalizovaného onemocnění

Základem léčby je léčba chirurgická.

Do současnosti nebyl prokázán klinický přínos neoadjuvantní ani adjuvantní léčby nádorů ledvin, proto není doporučována.

16.2. Léčba generalizovaného onemocnění

16.2.1 Chirurgická léčba metastazujícího karcinomu ledviny

- paliativní nefrektomie je indikována v případě výskytu konzervativně neřešitelných lokálních příznaků, jako je například neztížitelné krvácení
- cytoredukční nefrektomii jako zahájení léčby indikujeme individuálně v závislosti na celkovém stavu pacienta a rozsahu onemocnění. Bylo prokázáno prodloužené přežití po cytoredukční nefrektomii před systémovou imunoterapií u pacientů: s operabilním nádorem, při limitovaném rozsahu onemocnění (nefrektomie odstraní >75 % celkového objemu tumoru), bez mozkových a jaterních metastáz, v dobrém celkovém stavu (ECOG 0-1), při absenci duktálního karcinomu nebo sarkomatoidního tumoru

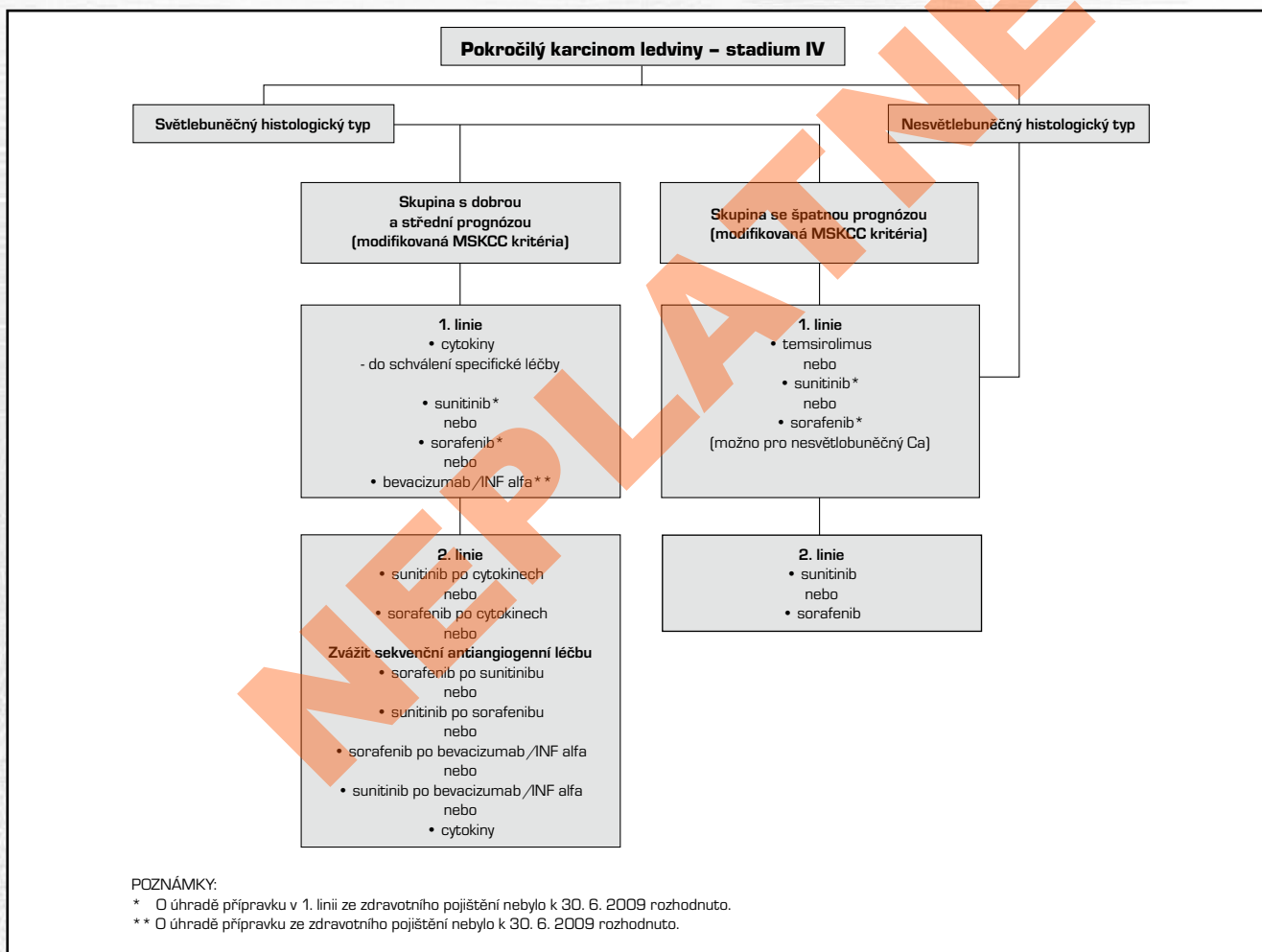
- v případě omezeného počtu metastáz a za podmínky jejich operability je indikováno jejich chirurgické odstranění. Chirurgické odstranění metastáz je doporučováno při postižení maximálně ve dvou orgánových lokalizacích

16.2.2 Systémová léčba metastazujícího karcinomu ledviny

Modifikovaná MSKCC kritéria

- LDH > 1,5 násobek horní hranice normy
- hemoglobin < dolní hranice normy
- sérové kalcium > 2,5 mmol/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



16.2.2.1 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 dobré a střední prognózy imunoterapií interferon-alfa nebo IL-2. Při progresi pak pokračovat biologickým lékem 2. linie podle schématu Doporučený algoritmus léčby.

U pacientů se špatnou prognózou zahájit léčbu temsirolimem.

Možnosti imunoterapie:

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

16.2.3 Biologická léčba

16.2.3.1 Bevacizumab v kombinaci s interferonem alfa*

První linie léčby pokročilého či metastatického renálního karcinomu. Kontraindikací podání bevacizumabu je gravidita a alergie na složky přípravku. Podává se 10 mg/kg tělesné hmotnosti po 14 dnech + interferon alfa 9MIU s.c. 3x týdně. Ve studii Avoren bylo zjištěno, že snížení iničiálních dávek interferonu alfa v kombinaci s bevacizumabem během léčby nevedlo ke zhoršení efektivity kombinace.

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

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

16.2.3.3 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.

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 redukcí dávky interferonu alfa-2a došlo k výraznému zlepšení tolerancce 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 této indikaci ze zdravotního pojištění nebylo k 30. 6. 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 30. 6. 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 erytrodysézie).

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 30. 6. 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 nepříjemné 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.

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

NEPLATNĚ

Vybrané klinické studie u metastatického karcinomu ledvin 1. linie

preparát	dávkování	studie/fáze	n pacientů	linie mRCC	design	RR + SD biol (%)	RR + SD IFN (%)	PFS nebo TTP (měs)	OS (měs)	rizikové skupiny
Sunitinib	intermit 4/2 1 x D p.o.	Motzer/ III f	750 pac.	1. linie	Su vs IFN	47 (+40)	12 (+54)	11 vs 5(IFN)	26,4 vs 21,8(IFN) 28,1 vs 14,1(IFN)	nízké, střední, vysoké
Bevacizumab	1 x /2T i. v.	AVOREN/III f	649 pac.	1. linie	Av+IFN vs IFN	31	12	10,4 vs 5,5 (IFN)	23,3 vs 21,3 (IFN)	
Bevacizumab	CALGB 90206/III f		732 pac.	1. linie	Av+IFN vs IFN	25,5	13	8,4 vs 4,9 (IFN)	18,3 vs 17,4 (IFN) 13,1 vs 9,1	
Temsirolimus	1 x T i. v. inf	Hudes/ III. f	626 pac.	1. linie vysokorizikovní	Tor vs IFN	9 + 32	5 + 10	5,5 vs 3,1(IFN)	11 vs 7,3	jen vysokorizikovní
Sorafenib	2 x D p.o.	Szczylik/ II f	189 pac.	1. linie-->2. linie	Nex vs IFN-->Nex	5 (+74)	8 (+64)	5,7 vs 5,6(IFN)	N/A	N/A

RR = response rate; SD = stabilizace onemocnění; PFS = progression free survival; TTP = time to treatment progression, OS = celkové přežití; IFN = rameno s IFN alfa; N/A = data nejsou k dispozici; D = den; T = týden

Vybrané klinické studie u metastatického karcinomu ledvin 2. linie

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

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

17. ZHOUBNÝ NOVOTVAR MOČOVÉHO MĚCHÝŘE (C67)

17.1 Stádium 0a (TaN0M0), stádium I (T1N0M0)

17.1.1

Základem léčby je transuretrální resekce (TUR).

Doporučována je jednorázová intravezikální aplikace chemoterapeutika po TUR v den výkonu (optimálně do 6 hodin).

Používaná cytostatika: mitomycin-C, epirubicin

17.1.2

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

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

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

17.1.3

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

Konkrétní postup:

- U pacientů s nízkými rizikovými tumory (primární, solitární TaG1 menší než 3 cm) pouze kontroly.
- U pacientů se středně rizikovými tumory (TaM1, TaG2, T1G1-2) další intravezikální chemoterapie nebo intravezikální imunoterapie BCG vakcínou.
- U pacientů s vysokými rizikovými tumory (mnohočetné nebo recidivující T1G2, Ta-1G3) intravezikální imunoterapie BCG vakcínou. V případě selhání léčby BCG vakcínou je indikována cystektomie

Používaná cytostatika:

mitomycin-C, epirubicin

Schéma: 4 aplikace s týdenním intervalem, další aplikace s 4-týdenním intervalem do celkové doby 6 měsíců

Používaná imunoterapie:

BCG vakcína

Schéma: indukční fáze: 6 instilací v týdenních intervalech

udržovací fáze: 3 instilace v týdenních intervalech vždy ve 3, 6, 12 měsících,
fakultativně dále 3 instilace v týdenních intervalech vždy a 6 měsíců
do celkové doby 3 let

17.2 Stádium 0is (TisN0M0)

Intravezikální instilace BCG vakcínou.

Schéma: indukční fáze: 6 instilací v týdenních intervalech

udržovací fáze: 3 instilace v týdenních intervalech vždy ve 3, 6, 12 měsících,
fakultativně dále 3 instilace v týdenních intervalech vždy a 6 měsíců
do celkové doby 3 let

17.3 Stádium II a III

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

Možnosti neoadjuvantní a adjuvantní systémové léčby:

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

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

Používaná cytostatika:

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

Použité režimy:

MVAC, gemcitabin/DDP.

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

Záchovné režimy:

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

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

17.4 Stadium IV lokálně pokročilý karcinom či metastatické onemocnění

17.4.1 Lokoregionálně pokročilé nádory TxN1-3M0

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

Možnosti neoadjuvantní a adjuvantní systémové léčby:

Neoadjuvantní systémová chemoterapie před cystektomií s cílem dosažení down-stagingu

Adjuvantní systémová chemoterapie po cystektomii.

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

17.4.2 Generalizované nádory TxNxM1

Systémová chemoterapie dle celkového stavu pacienta.

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

Používaná chemoterapie:

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

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	opakování cyklu
M-VAC			
metotrexát	30	1., 15., 22.	
vinblastin	3	1., 15., 22.	
doxorubicin	30	2.	
cisplatina	70	2.	à 4–5 týdnů
gemcitabin/cisplatina			
gemcitabin	1000	1., 8., 15.	
DDP	70	2.	à 4 týdny
gemcitabin/cisplatina			
gemcitabin	1200	1., 8., 15.	
DDP	75	1.	à 4 týdny
gemcitabin/karboplatina			
gemcitabin	1000	1., 8.	
CBDCA	AUC 5–6	za 4 hod. po aplikaci gemcitabinu, à 3 týdny	

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

Režimy 2. linie – paliativní chemoterapie dle individuálního přístupu

	dávka	den aplikace	opakování cyklu
gemcitabin monoterapie			
gemcitabin	1200	1., 8., 15.	à 4 týdny
*paklitaxel/CBDCA			
paklitaxel	175	1. ve 3 hodinové infuzi	
CBDCA	AUC 6	1.	à 3–4 týdny
<i>přešetření po 3 cyklech, pokud PD, pak ukončit</i>			
*paklitaxel/DDP			
paklitaxel	135	1. ve 3 hodinové infuzi	
DDP	70	1.	à 3 týdny
CISCA			
cisplatina	60	2.	

	dávka	den aplikace	opakování cyklu
CFA	400	1.	
doxorubicin	40	1.	à 3 týdny
MCV			
cisplatina	100	2.	
vinblastin	3	1., 8.	
metotrexát	30	1., 8.	à 3 týdny

***O úhradě přípravku v této indikaci ze zdravotního pojištění nebylo k 30. 6. 2009 rozhodnuto.**

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 < 1,5x 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 ≥ 1,5x N a ≤ 10x 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 > 10x 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) – 1x–2x 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 angioinvasze, 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

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

18.1.4 Stadium IIB

- a) orchiektomie a kurativní radioterapie paraaortálních + ipsilaterálních iliackých uzlin – 35–40 Gy.
- b) orchiektomie a kurativní chemoterapie – 3×BEP nebo 4×EP.

18.1.5 Stadium IIC a III – primární léčba

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

Stadium IIC a III – řešení residua po primární léčbě

- a) není residuum a normální nádorové markery (TM) – sledování
- b) přítomno residuum a normální TM
 - PET vyš. (4–6 týdnů týdnů po CHT – pro snížení četnosti falešně pozitivních výsledků po chemoterapii)
 - PET scan negativní – sledování.
 - PET scan pozitivní – 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) – 4×VeIP nebo 4×TIP
 - při nedosažení CR – high-dose chemoterapie (HD CHT) a/nebo resekce při solitárním postižení nebo best supportive care (BSC)
 - nepříznivá prognóza (vysoké TM, velká nádorová masa, nedosažení CR po 1. linii CHT, extratestikulární primum, pozdní relaps) – HD CHT nebo konvenční CHT (4×VeIP nebo 4×TIP) a/nebo resekce solitárního postižení nebo BSC
 - při další progresi – paliativní CHT jako u neseminomů nebo paliativní RT

18.2 Neseminomy**18.2.1 Stadium IA, IB**

- a) adjuvantní CHT- 2×BEP, CHT má v Evropě přednost před primární nerve-sparing RPLND (kromě teratomů varlete).
- b) primární nerve-sparing RPLND (retroperitoneální lymfadenektomie)
 - pNO – sledování, pN1 – CHT (2×EP nebo 2×BEP), sledování jen v případě teratomu.
- c) sledování – při KI adjuvantní CHT, operace nebo při odmítnutí pacientem, spíše jen pro pacienty IA stadia.

Watchful waiting (surveillance), metoda přísného dohledu. Metoda není doporučována u nemocných s pozitivními prediktory relapsu (vaskulární invaze - cév nebo lymfatik, přítomnost komponent embryonálního

karcinomu a T3-T4 rozsah nádoru) a u nekompliantních pacientů.

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

18.2.2 Stadium IS

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

18.2.3. Stadium IIA a IIB

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

a) kurativní CHT – 3×BEP nebo 4×EP (při KI bleomycinu).

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

b) primární nerve-sparing RPLND

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

2) pozitivní TM (po OE)

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

- po CHT – viz. výše

18.2.4 Stadium IIC, IIIA,B,C

1) IIC, IIIA (good risk) – 3×BEP nebo 4× EP (při KI bleomycinu).

2) IIIB (intermediate risk) – 4×BEP nebo 4× VIP (při KI bleomycinu).

3) IIIC (poor risk) – 4x BEP nebo 4x VIP (při KI bleomycinu) nebo klin. studie (probíhají klinické studie fáze III s HD CHT již v rámci indukční léčby).

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 residuum <3cm (PET je zde doporučováno ale není obligatorní) a residuum > 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 (2×EP nebo 2×VeIP nebo 2×TIP).

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

Chemoterapie 2. linie

- VeIP × 4 nebo TIP × 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 (CBDCAVP ± 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	opakování cyklu
BEP (1. linie)				
bleomycin	30 mg t.d.	i. v.	1., 8., 15. (2., 9., 16.)	à 3 týdny
etoposid	100	i. v.	1.–5.	à 3 týdny
cisplatina	20	i. v.	1.–5.	à 3 týdny
EP (1. linie)				
etoposid	100	i. v.	1.–5.	à 3 týdny
cisplatina	20	i. v.	1.–5.	à 3 týdny
VIP (1. linie) při kontraindikaci bleomycinu				
etoposid	75	i. v.	1.–5.	à 3 týdny
ifosfamid	1200	i. v.	1.–5.	à 3 týdny
mesna	1200 s IFO	i. v.	1.–5.	à 3 týdny
cisplatina	20	i. v.	1.–5.	à 3 týdny
VeIP (2. linie)				
vinblastin	0,11 mg/kg	i. v.	1., 2.	à 3 týdny
ifosfamid	1200	i. v.	1.–5.	à 3 týdny
mesna	400 à 8 hod.	i. v.	1.–5.	à 3 týdny
cisplatina	20	i. v.	1.–5.	à 3 týdny
TIP (2. linie)				
paklitaxel	175	i. v.	1.	à 3 týdny
ifosfamid	1200	i. v.	2.–6.	à 3 týdny
mesna	800 s IFO	i. v.	2.–6.	à 3 týdny
cisplatina	20	i. v.	2.–6.	à 3 týdny
CBDCA (seminomy st. I)				
karboplatina	AUC 7–1–2 série	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	opakování cyklu
Paklitaxel/gemcitabin				
paklitaxel	175	i. v.	1.	à 3 týdny
gemcitabin	1000	i. v.	1., 8.	à 3 týdny
GEMOX				
gemcitabin	1000–1250	i. v.	1., 8.	à 3 týdny
oxaliplatin	130	i. v.	1.	à 3 týdny
etoposid				
etoposid	50 tot. dávka	p. o.	1.–14.	à 3 týdny (vysoce paliativní)

Literatura:

1. Bosl GJ, Motzer RJ. Testicular germ-cell cancer. *N Engl J Med* 1997;337:242-253.7. Jones RH, Vasey PA. Part I: Testicular cancer management of early disease. *The Lancet Oncology* 2003a;4(12):730-737.
2. Gospodarowicz M, Sturgeon JFG, Jewitt MAS. Early stage and advanced seminoma: Role of radiation therapy, surgery, and chemotherapy. *Semin Oncol* 1998;25:160-173.
3. Puc HS, Heelan R, Mazumdar M, et al. Management of residual mass in advanced seminoma: Results and recommendations from the Memorial Sloan-Kettering Cancer Center. *J Clin Oncol* 1998;14:454-460.
4. Hoskin P, Dilly S, Easton D et al. Prognostic factors in stage I non-seminomatous germ-cell testicular tumors managed by orchiectomy and surveillance: Implications for adjuvant chemotherapy. *J Clin Oncol* 1986; 4: 1031-1036.
5. Sheinfeld J, Herr H. Role of surgery in management of germ-cell tumors. *Semin Oncol* 1998;25:203-209.
6. Foster R, Bihrl R. Current status of retroperitoneal lymph node dissection and testicular cancer: When to operate. *Cancer control* 2002;9(4):277-83.
7. International Germ Cell Cancer Collaborative Group: International germ-cell consensus classification: A prognostic factorbased staging system for metastatic germ-cell cancers. *J Clin Oncol* 1997;15:594-603.
8. Oldenburg J et al. Postchemotherapy retroperitoneal surgery remains necessary in patients with nonseminomatous testicular cancer and minimal residual tumor masses. *Journal of Clinical Oncology* 2003;21(17):3310-3317.
9. Jones RH, Vasey PA. Part I: Testicular cancer management of early disease. *The Lancet Oncology* 2003b;4(12): 738-47.
10. Toner GC, Motzer RJ. Poor prognosis germ-cell tumors: Current status and future directions. *Semin Oncol* 1998;25:194-202.
11. McCaffrey JA, Mazumdar M, Bajorin DF et al. Ifosfamide + cisplatin regimens as first-line salvage therapy in germ-cell tumors: Response and survival (abstract). *Proc Am Soc Clin Oncol* 1996;14:250.
12. Loehrer PJ, Gonin R, Nichols CR et al. Vinblastine plus ifosfamide plus cisplatin as initial salvage therapy in recurrent germcell tumor. *J Clin Oncol* 1998;16:2500-2504.
13. Beyer J, Kramer A, Mandanas R et al. High-dose chemotherapy as salvage treatment in germ-cell tumors: A multivariate analysis of prognostic factors. *J Clin Oncol* 1996;14:2638-2645.
14. Rick O, Kollmannsberger C, Hartmann JT, et al. The role of high-dose chemotherapy in relapsed germ cell tumors. *World J Urol (Germany)*, Apr 2004;22(1) p25-32.
15. Kollmannsberger Ch., Nichols C., Bokemyer C., Recent advances in management of patients with platinum-refractory testicular germ cell tumors, *Cancer* 2006;106:1217-26 .
16. Hinton S., Catalano Pj, Einhorn L., Phase II trial of paklitaxel and gemcitabine in refractory germ cell tumors, *J Clin Okol* 2001;20:1859-1963.
17. Kollmannsberger C., Beyer J., Liersch R et al, Combination chemotherapy with gemcitabine plus oxaliplatin in patients with intensively pretreated or refractory germ cell cancer:A study of the German Testicular Cancer Study Group, *J Clin Oncol.* 2004; 22:108-114.
18. Pectasides D., Pectasides M., Farmakis D et al., Gemcitabine and oxaliplatin (GEMOX) in patients with cisplatin-refractory germ cell tumors: a phase II study. *Ann Oncol* 2004;15:493-497.
19. Oliver RT, Mason M, Mead GM et al, Radiotherapy versus single dose carboplatin in adjuvant treatment of stage I seminoma, a randomized trial, *Lancet* 2005;366:293-300.
20. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology, Testicular Cancer v. 2. 2009.
21. European Association of Urology (EAU), Guidelines on Testicular Cancer 2009.

19. ZHOUBNÝ NOVOTVAR PROSTATY (C61)

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

Léčba dle preference informovaného pacienta

- Radikální prostatektomie (RP)
 - nemocní s předpokládanou dlouhou dobou dalšího života (nad 10 let)
 - PSA < 20 ng/ml, vyšší hladina PSA však není absolutní kontraindikací RP
 - stagingová pánevní lymfadenektomie (obligatorně při PSA > 10 ng/ml, GS ≥7 nebo cT2b,c)
 - v indikovaných případech nervy šetřící operační postupy
- Radioterapie s kurativním záměrem viz standard SROBF (www.srobf.cz)
 - teleradioterapie – 3D konformní radioterapie nebo IMRT (intensity modulated RT)
 - radioterapie s neoadjuvantní, konkomitantní či adjuvantní hormonální supresí (u pacientů s vysoce rizikovým karcinomem)
 - brachyterapie (intersticiální – trvalá nebo dočasná)
 - kombinovaná zevní radioterapie a brachyterapie
- Watchful waiting (= pečlivé sledování, aktivní sledování)
 - vhodný pacient s nízkou hodnotou PSA, nízkým grade a GS
 - významným faktorem je celkový zdravotní stav pacienta
 - léčbu zahajujeme při známkách aktivity onemocnění (např. progresse GS v rebiopsii po 4–6 měsících, při PSA doubling time < 3 roky, při známkách lokální progresse)

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

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

Androgenní deprivace může být podávána kontinuálně nebo ve vybraných případech intermitentně

19.2.1 Adjuvantní léčba po RP

- je zvažována u pacientů s rizikovými faktory (Gleason skóre ≥ 7, pozitivní chirurgické okraje, pT3, pN1)
- androgenní deprivace (bicalutamid 150 nebo LHRH analoga nebo orchiektomie, v případě pN1 LHRH analoga nebo orchiektomie)
- radioterapie

19.2.2 Selhání lokální léčby

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

Zvažované možnosti léčby:

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

19.3. Léčba metastatického karcinomu prostaty (Tx Nx M1)**19.3.1 Hormonální léčba metastatického karcinomu prostaty**

- androgenní deprivace (primárně monoterapie – LHRH analoga nebo orchiektomie)
 - časná
 - odložená
- sekundární hormonální manipulace po selhání primární léčby
 - nasazení antiandrogenu
 - syndrom vysazení antiandrogenu

19.3.2 Léčba metastatického hormonálně refrakterního karcinomu prostaty

Hormonálně refrakterní karcinom je definován kontinuálním nárůstem PSA (tři následné vzestupy hodnot v intervalu minimálně 2 týdnů) při kastročních hladinách testosteronu a minimálně 4 týdny po vysazení antiandrogenů

Léčbou 1. volby je chemoterapie docetaxel + prednison, u které 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 (mg/m ²)	den aplikace	opakování cyklu
estramustin tbl	420–840 mg per os	2x denně	
nebo			
mitoxantron	12 mg/m ² i. v.	1.	à 3 týdny
prednison	5 mg per os	2x denně	
nebo			
docetaxel	75 mg/m ² i. v.inf.	1.	à 3 týdny
prednison	5 mg per os	2x denně	
nebo			
estramustin tbl	15 mg/kg/den per os	1.–21.	
etoposid	50 mg/m ² /den per os	1.–21.	à 4 týdny
nebo			
estramustin tbl	280 mg	3x denně, 1.–5.	
docetaxel	60 mg/m ² i. v.inf.	2.	à 3 týdny
nebo			
docetaxel	30 mg/m ²	týdně, celkem 5x	à 6 týdnů

	dávka (mg/m ²)	den aplikace	opakování cyklu
nebo docetaxel	75 mg/m ²	1.	à 3 týdny
nebo vinorelbin	30 mg/m ² i. v. inf.	1. a 8. den	à 3 týdny
hydrocortison	40 mg p. o.	denně	

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

Léčba nádorů hlavy a krku je velmi komplexní. Volba léčebné strategie závisí na lokalizaci primárního nádoru a jeho histologickém typu, přítomnosti regionálních a vzdálených metastáz, celkovém stavu pacienta, včetně nutrice, na přítomnosti komorbidit, věku a na preferencích pacienta. O způsobu léčby rozhoduje multidisciplinární tým složený z otorhinolaryngologa, radiačního a klinického onkologa, diagnostika, eventuálně plastického chirurga a jiných odborníků. Před zahájením radikální nebo pooperační radioterapie nebo chemoradioterapie nutno zvážit zavedení zajišťovací tracheostomie, případně perkutánní gastrostomie a v průběhu léčby pravidelné kontroly nutričního specialisty.

V uvedeném přehledu není diskutována problematika chirurgického výkonu.

Indikace indukční chemoterapie

- u operabilních spinocelulárních karcinomů hypofaryngu (preservace orgánu)

Indikace konkomitantní chemoradioterapie

- 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

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

20.1.1 Časné stádium

TNM klasifikace: T1, T2 N0 – v časných stádiích onemocnění je hlavní léčebnou modalitou chirurgická resekce respektive radioterapie. Volba konkrétní léčebné modality je závislá na anatomické lokalizaci, rozsahu nádoru, předpokládaném funkčním a kosmetickém efektu.

20.1.2 Lokálně pokročilé nádory

TNM klasifikace: T3-4, N0 nebo T jakékoliv, N1-3, M0

20.1.2.1 Operabilní

Multimodální přístup ve snaze o eliminaci mutilujícího operačního výkonu a s ohledem na komorbidity pacienta.

- chirurgická resekce +/- adjuvantní radioterapie
- chirurgická resekce +/- adjuvantní chemoradioterapie¹
- kurativní radioterapie²
- kurativní chemoradioterapie
- indukční chemoterapie+ chemoradioterapie³ – pouze u karcinomu hypofaryngu
- radioterapie + biologická léčba⁴

20.1.2.2 Inoperabilní

- kurativní konkomitantní chemoradioterapie
- radioterapie + biologická léčba⁴
- indukční chemoterapie + chemoradioterapie⁵
- radioterapie

Možné režimy chemoterapie**Konkomitantní chemoradioterapie (PS 0-1)**cisplatina 100 mg/m² i.v. inf. den 1., 22., 43.

– jednoznačně preferovaný režim

cisplatina 30–50 mg/m² i.v. inf. den 1, 1× týdněkarboplatina 25 mg/m² i.v. denně ve dnech RT* paklitaxel 100–175 mg/m² i.v. inf./3hod, den 1., 22., 43.* paklitaxel 80 mg/m² i.v. inf./1hod, den 1, 1× týdně**biologická léčba + radioterapie**cetuximab v kombinaci s radioterapií (PS 0–1), úvodní dávka 400mg/m² i.v. inf. 120 min. týden před zahájením RT, následně 250mg/m² i.v. inf. 60 min.**indukční chemoterapie**

TP(C)F

docetaxel 75mg/m² i. v. den 1cisplatina 75 mg/m² i. v. den 15-fluorouracil kontinuálně 750 mg/m² i. v. inf., den 1–5, à 3 týdny, 3 cykly***O úhradě přípravku v této indikaci ze zdravotního pojištění nebylo k 30. 6. 2009 rozhodnuto.**Literatura:

- 1 Indikace konkomitantní chemoradioterapie: přítomnost hlavních negativních prognostických faktorů (R1, R2 resekce; ECE) nebo kombinace více vedlejších negativních prognostických faktorů dle zvážení multidisciplinární komise (pN2, pN3, perineurální, lymfatická, vaskulární invaze, pT3, pT4, N+ v regio IV a V,..)
2. Alterované frakcionační režimy: hyperfrakcionace 1,2 Gy na frakci dvakrát denně, celková dávka 81,6 Gy v sedmi týdnech; concomitant boost 72,0 Gy za 6 týdnů (30x 1,8 Gy velký objem, 1,5 Gy boost na tumor v posledních 12 frakcích ve druhé denní frakci).
3. Indikace indukční chemoterapie je kategorie 1 doporučení pouze u nádorů hypofaryngu. Rozsah eventuálního chirurgického výkonu indukční CHT odpovídá iniciální velikosti tumoru!
4. Bioradioterapie je indikována nejen u pacientů, u kterých je kontraindikováno podání chemoterapie (cisplatina) z důvodu komorbidit. Aplikace je podložena jednou studií fáze III. U pacientů s KI ≤ 80% a starších 65 let nebyl prokázán přínos.
5. Indukční chemoterapie v kombinaci TPF pouze u přísně vybraných případů nebo v rámci klinických studií.

20.1.3 Lokálně recidivující a metastatické nádory

- chirurgie a/nebo chemoradioterapie (včetně možnosti reradiace)
- paliativní chemoterapie
- paliativní chemoterapie + biologická léčba⁷
- best supportive care

Paliativní chemoterapie

Je preferována single agent chemoterapie. Dosud nejčastěji používanými cytostatiky jsou: methotrexát, 5-fluorouracil, cisplatina, bleomycin. Taxany, respektive paklitaxel v rámci režimu PP (paklitaxel/cisplatina) je lépe tolerován stran hematologické toxicity než fluorouracil. Kombinovaná chemoterapie nepřináší benefit ve smyslu prodloužení OS, ale je vyhrazena v léčbě symptomatických či mladších pacientů, neboť dosahuje větší léčebné odpovědi a lepší kontroly onemocnění.

Randomizovaná studie III. f. EXTREME prokázala benefit kombinace cytostatické terapie a biologické léčby (cetuximab) jak v TTP(2,3M) , tak v OS(2,7M).

Možné režimy chemoterapie

kombinovaná léčba (PS 0 nebo 1)

5-fluorouracil/cisplatina

5-fluorouracil 1000 mg/m² i.v. kontin. den 1.– 4.
cisplatina 100 mg/m² i.v. inf. den 1. à 4 týdny

5- fluorouracil/karboplatina

5-fluorouracil 1000 mg/m² i.v. kontin. den 1.–4.
karboplatina AUC 5–6 i.v. inf. den 1 à 4 týdny

***cisplatina/paklitaxel**

cisplatina 75 mg/m² i.v. inf. den 1.
paklitaxel 175 mg/m² i.v. inf./3hod den 1 à 3–4 týdny

***karboplatina/paklitaxel**

karboplatina AUC 5–6 i.v. inf. den 1
paklitaxel 175 mg/m² i.v. inf./3hod den 1 à 3–4 týdny

cisplatina/docetaxel

cisplatina 75 mg/m² i.v. inf. den 1
docetaxel 75 mg/m² i.v. inf./1hod den 1 à 3–4 týdny

karboplatina/docetaxel

karboplatina AUC 5–6 i.v. inf. den 1
docetaxel 75 mg/m² i.v. inf./1hod den 1 à 3–4 týdny

monoterapie (PS 1 nebo 2)

methotrexat 40–60 mg/m² i.v. 1× týdně
(eskalace dávky o 10 mg/m² po týdnu při dobré toleranci na 60 mg/m²)

docetaxel (PS1) 40 mg/m² i.v. inf. 1× týdně
cisplatina 100 mg/m² i.v. inf. den 1 à 4 týdny

karboplatina AUC 6–7 i.v. inf. den 1 à 4 týdny

kombinovaná biochemoterapie

*cetuximab úvodní dávka 400mg/m² i.v. inf. 120 min. týden před zahájením radioterapie, následně 250 mg/m² i.v. inf. 60 min., ukončeno 1 hodinu před aplikací chemoterapie, dále při minimálním efektu SD po 6 cyklech pokračovat v monoterapii do progresu

cisplatina 100mg/m² i.v. nebo karboplatina AUC 5 i.v. den 1

5-fluorouracil 1000mg/m²/kont./24hod. inf. den 1–4 à 3 týdny 6 cyklů

***O úhradě přípravku v této indikaci ze zdravotního pojištění nebylo k 30. 6. 2009 rozhodnuto.**

20.2 Léčebná strategie nádorů nosohltanu

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

20.2.1 Časné stádium

– kurativní radioterapie

20.2.2 Lokálně pokročilé nádory

– konkomitantní kurativní chemoradioterapie + adjuvantní chemoterapie

Možné režimy chemoterapie

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

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

*** O úhradě přípravku v této indikaci ze zdravotního pojištění nebylo k 30. 6. 2009 rozhodnuto.**

20.2.3 Lokálně recidivující a metastatické nádory

– chirurgie a/nebo chemoradioterapie (včetně možnosti reradiace)

– paliativní chemoterapie

– best supportive care

Možné režimy chemoterapie

- * paklitaxel+karboplatina+gemcitabin
- nebo
- * karboplatina+cetuximab
- nebo
- * gemcitabin +- cisplatina

***O úhradě přípravku v této indikaci ze zdravotního pojištění nebylo k 30. 6. 2009 rozhodnuto**

Literatura:

1. Forastiere AA, Goepfert H, Maor M, et al. Concurrent chemotherapy and radiotherapy for organ preservation in advanced laryngeal cancer. *N Engl J Med* 2003;349:2091-8.
2. Bernier J, Dornier C, Ozsahin M, et al. Postoperative radiation with or without concomitant chemotherapy for locally advanced head and neck cancer. *N Engl J Med* 2004;350:1945-52.
3. Vermorken JB, Remenar E, van Herpen C, et al.;EORTC 24971/TAX 323 Study Group. Cisplatin, fluorouracil, and docetaxel in unresectable head and neck cancer. *N Engl J Med*, 2007;357(17):1695-1704.
4. Posner MR, Herschock DM, Blajman CR, et al. Cisplatin and fluorouracil alone or with docetaxel in head and neck cancer. *N Engl J Med* 2007;357(17):1705-1715.
5. Al-Sarraf M, LeBlanc M, Giri PG, et al. Chemoradiotherapy versus radiotherapy in patients with advanced nasopharyngeal cancer: phase III randomized Intergroup study 0099. *J Clin Oncol* 1998;16: 1310-1317.
6. Bonner JA, Harari PM, Giralt J, et al. Radiotherapy plus cetuximab for squamous cell carcinoma of the head and neck. *N Eng J Med* 2006;354:567-78.
7. Vermorken JB, Mesia R, Rivera F, et al. Platinum-based chemotherapy plus cetuximab in head and neck cancer. *N Engl J Med* 2008;359: 1116-1127.
8. Posner MR, Norris CM, Wirth LJ, et al. Sequential therapy for the locally advanced larynx and hypopharynx cancer subgroup in TAX 324: survival, surgery and organ preservation. *Ann Oncol* 2009; 20; 923-928.
9. Lefebvre JL. Larynx, hypopharynx, state of the art lecture. *2nd European Perspectives in Head and Neck Cancer. Prague, April 2009.*
10. Pivot X, Felip E. Squamous cell carcinoma of the head and neck: *ESMO Clinical Recommendations for diagnosis, treatment and follow up. Ann Oncol* 2008; 19 (Suppl 2),79-80.
11. Hitt R, Grau JJ, Polez-Pousa SA, et al. Final results of a randomized phase III trial comparing induction chemotherapy with cisplatin/5-FU or docetaxel/cisplatin followed by chemoradiotherapy versus CRT alone as first-line treatment of unresectable locally advanced head and neck cancer. *ASCO* 2009; Abst 6009.
12. Leong SS, Wee J, Tay MH, et al. Paclitaxel, carboplatin, and gemcitabine in metastatic nasopharyngeal carcinoma: a Phase II trial using a triplet combination. *Cancer* 2005;103:569-575.
13. Chan AT, Hsu MM, Goh BC, et al. Multicenter, phase II study of cetuximab in combination with carboplatin in patients with recurrent or metastatic nasopharyngeal carcinoma. *J Clin Oncol* 2005;23:3568-3576.
14. Zhang L, Zhang Y, Huang PY, et al. Phase II clinical study of gemcitabine in the treatment of patients with advanced nasopharyngeal carcinoma after the failure of platinum-based chemotherapy. *Cancer Chemother Pharmacol* 2008;61(1):33-38. Epub 2007 Mar 20.

20.3 Vybrané informace k biologické léčbě

20.3.1 Cetuximab v léčbě karcinomu hlavy a krku

Cetuximab je indikován v kombinaci s radiační terapií k léčbě pacientů s lokálně pokročilým spinocelulárním karcinomem hlavy a krku. Zde se vyšetření EGFR nepožaduje 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 akneformní vyrážka, pruritus, suchá kůže, deskvamace, hypertrichóza. Byla pozorována korelace mezi intenzitou kožní reakce (akné) a dobrým efektem léčby.

Dávkování

U pacientů s lokálně pokročilým spinocelulárním karcinomem hlavy a krku se cetuximab používá souběžně s radiační terapií. Doporučuje se zahájit terapii cetuximabem jeden týden před radiační terapií a pokračovat v terapii cetuximabem do konce období radiační terapie.

Cetuximab se podává jednou týdně. První dávka cetuximabu je 400 mg/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.

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 histiocytm (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)
- dediferencovaný chondrosarkom - zvážení adjuvantní chemoterapie (doxorubicin, 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 používané kombinace cytostatik – 1. linie

	dávka	den aplikace	opakování cyklu
doxorubicin			
doxorubicin	60–75 mg/m ² bolus	1.	à 3 týdny
ifosfamid/doxorubicin			
doxorubicin	50–60 mg/m ² bolus	1.	
ifosfamid	5 g/m ² na 24-hod. kontinuální infuze	1.	à 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	1.	à 3–4 týdny
2. linie – individuální přístup			
CYVADIC:			
cyklofosfamid	500 mg/m ²	1.	
vinkristin	1,5 mg	1.	
doxorubicin	50 mg/m ²	1.	
dakarbazin	250 mg/m ²	1.–5.	à 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.	à 3 týdny

Po selhání antracyklinu a ifosfamidu nebo u pacientů, u kterých léčba těmito přípravky není vhodná, především pro léčbu liposarkomu a leiomyosarkomu, je možné použít trabektedin.

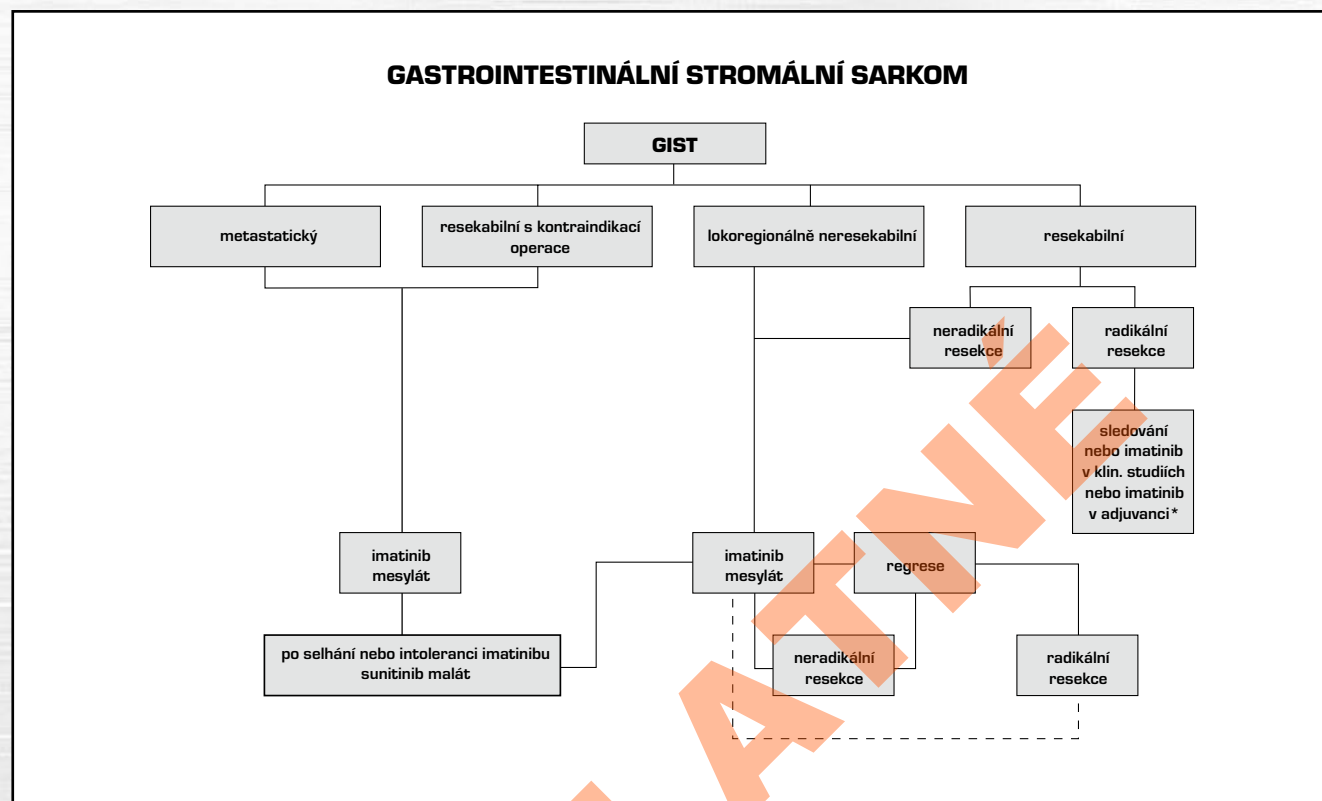
trabektedin	1,5 mg/m ²	i. v. infuze 24 hodin, centrální žilní katetr	à 3 týdny
-------------	-----------------------	---	-----------

Premedikace a postmedikace kortikoidy

low dose etoposid	35mg/m ² /den	p. o., den 1.–21.	à 4 týdny
low dose cyklofosfamid	35mg/m ² /den	p. o., den 1.–21.	à 4 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 morbidity a mortality
- ke zvážení je adjuvantní podání IM u pacientů po kompletní resekci GIST po předchozí efektivní terapii IM v neoadjuvanci (dosud není registrace pro tuto indikaci)
- ke zvážení je adjuvantní podání IM u pacientů po kompletní resekci GIST s vysokým rizikem relapsu podle kritérií AFIP (dosud není registrace pro tuto indikaci)

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 600–800 mg/den za předpokladu dobré tolerance. Dávka 600–800 mg/den je doporučeno také u pacientů s prokázanou mutací exonu 9 KIT.

Doporučená léčebná schémata

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

22.5 Vybrané informace k biologické léčbě

22.5.1

Kontraindikace

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

Vedlejší účinky

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

Dávkování

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

Předepsaná dávka by měla být podávána perorálně s jídlem a zapíjena velkou sklenicí vody, aby se minimalizovalo riziko gastrointestinálního podráždění. 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.

Trvání léčby

Léčba pacientů s imatinibem probíhá do progrese 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.

* Adjuvantní léčba GIST

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

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

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

Adjuvantní léčba imatinib mesylatem po kompletní chirurgické resekci GIST prodlužuje interval přežití bez známek recidivy onemocnění.

Tento závěr vyplývá z výsledků multicentrické randomizované, dvojitě zaslepené, placebem kontrolované studie fáze III, do které bylo zařazeno celkem 713 pacientů s primárním GIST velikosti minimálně 3 cm a pozitivitou proteinu KIT, kteří podstoupili radikální operaci. Z celkového počtu pacientů bylo 359 randomizováno do skupiny dostávající 400 mg imatinibu denně po dobu jednoho roku po resekci a 354 pacientů bylo zařazeno do placebové skupiny. Pacienti v placebové skupině byli při známkách recidivy indikováni k léčbě imatinibem. Při střední délce sledování 19,7 měsíce došlo u 30 (8%) pacientů ve skupině s imatinibem k recidivě onemocnění nebo úmrtí v porovnání se 70 (20%) nemocnými v placebové skupině. Imatinib signifikantně prodloužil interval přežití bez známek recidivy onemocnění (95% vs 83%, $p < 0,0001$) v porovnání s placebem a tento benefit byl při retrospektivní analýze pozorován v každé ze tří zvolených kategorií nádoru (3 až < 6 cm, 6 až < 10 cm, > 10 cm). Celkové přežití však bylo mezi oběma skupinami podobné, což lze vysvětlit, jak komentoval hlavní autor studie dr. DeMatteo, relativně krátkou sledovací periodou a cross-over uspořádáním studie, kdy pacienti v placebové skupině byli při známkách recidivy převedeni na imatinib. Ve studii se počítá s dobou sledování deset let od zařazení, aby bylo možno posoudit, zda adjuvantní léčba imatinibem bude mít pozitivní vliv na celkovou délku přežití.

Důsledky pro praxi

Prozatím autoři výše zmíněné studie konstatují, že největší benefit byl ve studii prokázán u nádorů větších než 10 cm a adjuvantní léčba imatinibem by měla být zvažována u pacientů s reálně vysokým rizikem podle kritérií AFIP.

Ref.: Ronald P. DeMatteo, Karla V. Ballman, Cristina R. Antonescu, et. al. *Adjuvant imatinib mesylate after resection of localised, primary gastrointestinal stroma tumor: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial*, *Lancet* 2009, 373: 1058-1060

O úhradě přípravku v této indikaci ze zdravotního pojištění nebylo k 30. 6. 2009 rozhodnuto.

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

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

Dávkování

Doporučená dávka přípravku sunitinib 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 tolerance 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)
- u oligodendrogliomu vyšetřovat delecí 1p/19q (marker příznivé prognózy)
- *temozolomid v monoterapii

23.1.3 Paliativní chemoterapie

- u recidivy onemocnění – indikace po vyčerpání možností chirurgie a radioterapie, zvažovat u symptomatických onemocnění nebo při známkách anaplastického zvratu
- PCV (prokarbazin, CCNU, vinkristin) - nebo nitrosurea v monoterapii
- *temozolomid v monoterapii, 150–200 mg/m² D1–5, cyklus 28 dní, 6 cyklů nebo do progresse onemocnění
- ostatní režimy paliativní chemoterapie (viz níže)

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

U anaplastického oligodendrogliomu vyšetřovat delecí 1p/19q (marker příznivé prognózy)

23.2.1 Adjuvantní chemoradioterapie

- indikováno u glioblastoma multiforme
- indikace u AA a AO není podložena klinickými studiemi fáze III, dle NCCN kategorie 3
- temozolomid 75 mg/m² denně p. o. po celou dobu ozařování D1–42 (včetně víkendů), pro indikaci je rozhodující:
 - KI ≥ 70

23.2.2 Adjuvantní chemoterapie

- po provedené konkomitantní chemoradioterapii s temozolomidem nebo po radioterapii nebo jen po operaci (u AO s delecí 1p/19q)
 - * temozolomid 150–200 mg/m² p. o. D 1.–5. (po pauze 28 dní od radioterapie), cyklus 28 dní, celkem 6 cyklů nebo do progresse onemocnění
- režim PCV (prokarbazin, CCNU, vinkristin) – alternativa u anaplastických oligodendrogliomů a astrocytomů
- karmustin (BCNU) v monoterapii
- lomustin (CCNU) 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, PCV.

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

**Poznámka:* Indikace dle SPC: léčba dospělých pacientů s nově diagnostikovaným multifonním glioblastomem souběžně s radioterapií a následně jako monoterapie.

Léčba dětí od 3 let, dospívajících a dospělých pacientů s maligním gliomem, jako je multifonní glioblastom nebo anaplastický astrocytom, u nichž se po standardní léčbě projevují recidivy nebo progresse.

O úhradě přípravku v této indikaci ze zdravotního pojištění nebylo k 30. 6. 2009 rozhodnuto, nutno žádat revizního lékaře.

- irinotekan + bevacizumab - po registraci v EU 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	opakování cyklu
PCV (oligodendrogliomy)				
				à 6 týdnů, 6 cyklů
prokarbazin	75	p. o.	8.–21.	
CCNU – lomustin	130	p. o.	1.	
vinkristin	1,4 (max. 2 mg)	i. v.	8., 29.	
PCV (anaplastický astrocytom)				
				à 6 týdnů, 6 cyklů
prokarbazin	60	p. o.	8.–21.	
CCNU – lomustin	110	p. o.	1.	
vinkristin	1,4 (max. 2 mg)	i. v.	8., 29.	
BCNU v monoterapii				
BCNU – karmustin	210	i. v.	1.	à 6 týdnů, 6 cyklů
BCNU – karmustin	80	i. v.	1.–3.	à 6 týdnů, 6 cyklů
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	150–200	p. o.	1.–5.	à 4 týdny, 6 cyklů nebo do progresse onemocnění
temozolomid (po samostatné RT nebo operaci)				
temozolomid	150–200	p. o.	1.–5.	à 4 týdny 6 cyklů nebo do progresse onemocnění

Paliativní chemoterapeutické režimy

režim	dávka (mg/m ²)	způsob podání	den	opakování cyklu
PCV				
				à 6–8 týdnů
prokarbazin	60	p. o.	8.–21.	4–6 cyklů dle efektu a tolerance

režim	dávka (mg/m ²)	způsob podání	den	opakování cyklu
CCNU – lomustin vinkristin	110 1,4 (max. 2 mg)	p. o. i. v.	1. 8., 29.	
CCNU v monoterapii				
CCNU–lomustin	110	p. o.	1.	à 6–8 týdnů 4–6 cyklů dle efektu a tolerance
BCNU v monoterapii				
BCNU – karmustin	80	i. v.	1.–3.	à 6–8 týdnů 4–6 cyklů dle efektu a tolerance
temozolomid v monoterapii				
temozolomid	150–200	p. o.	1.–5.	à 4 týdny dle efektu a tolerance
PEI				
ifosfamid	750–1200	i. v.	1.–3.	à 4 týdny 4–6 cyklů dle efektu a tolerance
karboplatina	75	i. v.	1.–3.	
etoposid	75	i. v.	1.–3.	
EP				
karboplatina	400	i. v.	1.	à 4 týdny 4–6 cyklů dle efektu a tolerance
etoposid	100	i. v.	1.–3.	
fotemustin v monoterapii				
fotemustin – nasycovací fáze	100	i. v.	1., 8., 15.	poté pauza 4–5 týdnů
fotemustin – udržovací fáze	100	i. v.	1., 22.	interval aplikace 21 dnů dle efektu a tolerance

23.3 Ependymomy

Možno zvážit paliativní chemoterapii na 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.

režim	dávka (mg/m ²)	způsob podání	den	opakování cyklu
vinkristin konkomitantně s RT a následným režimem s DDP/CCNU/VCR				à 6 týdnů, celkem 8 cyklů
vinkristin	1,5 (max. 2 mg)	i. v.	1., 8., 15.,	

režim	dávka (mg/m ²)	způsob podání	den	opakování cyklu
			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 zvážít 4 cykly HD chemoterapie

v režimu DDP/vinkristin/cyklofosamid 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, 2009.
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.
12. Stupp R., Hegi M.E., Mason W.P. et al., *Effects of radiotherapy with concomitant and adjuvant temozolomide versus radiotherapy alone on survival in glioblastoma in a randomised phase III study: 5-year analysis of the EORTC-NCIC trial*, *Lancet* 2009 DOI:10.1016/S1470-2045(09)70025-7
13. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology, Central Nervous System Cancers, v. 1. 2009.

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 v některém centru CIHP. Stručný přehled studií je rovněž uveden na www.lymphoma.cz.

U každého nemocného musí být diagnóza stanovena na základě histologického vyšetření reprezentativního vzorku tkáně a je naléhavě doporučeno histologicky ověřit i relaps onemocnění tam, kde je to možné

(včetně CD20 positivity). 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

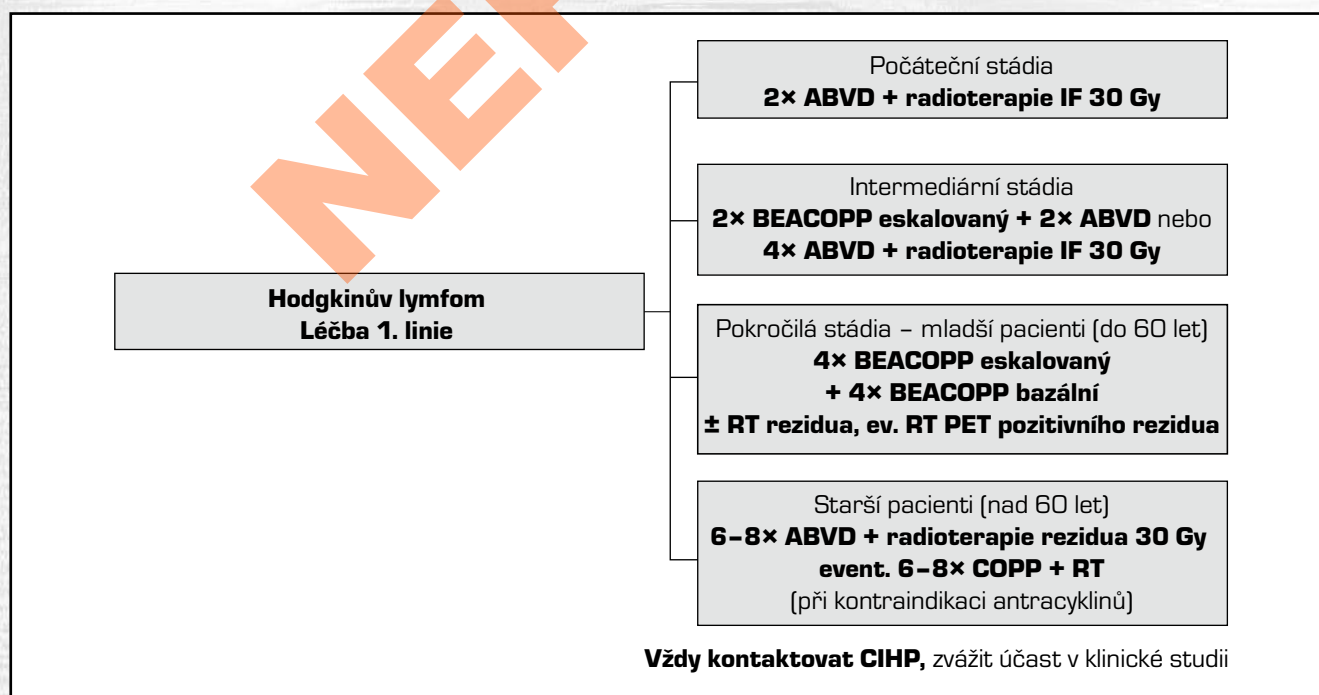
Intermediární stádia (stádium I A, I B, II A s RF, ale II B jen s rizikovými faktory c, d)

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
- cytopenie z útlaku kostní dřeně
- zjevná progresse 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 progresse 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 relapsu nebo léčba při nedosažení kompletní remise v 1. linii

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 nehodgkinský 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 aaIPI (věkově upravený mezinárodní prognostický index).

IPI Mezinárodní prognostický index	aaIPI věkově upravený (pod 60 let) Mezinárodní prognostický index
věk nad 60 let	–
Ann Arbor stádium III/IV	Ann Arbor stádium III/IV
extranodální postižení 2 a více oblastí	–
zvýšená hladina LDH	zvýšená hladina LDH
špatný celkový stav (ECOG \geq 2)	špatný celkový stav (ECOG \geq 2)

Riziko	IPI skóre	aaIPI skóre
nízké	0–1	0
nižší střední	2	1
vyšší střední	3	2
vysoké	4–5	3

24.3.1.1 Principy léčby 1. linie

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

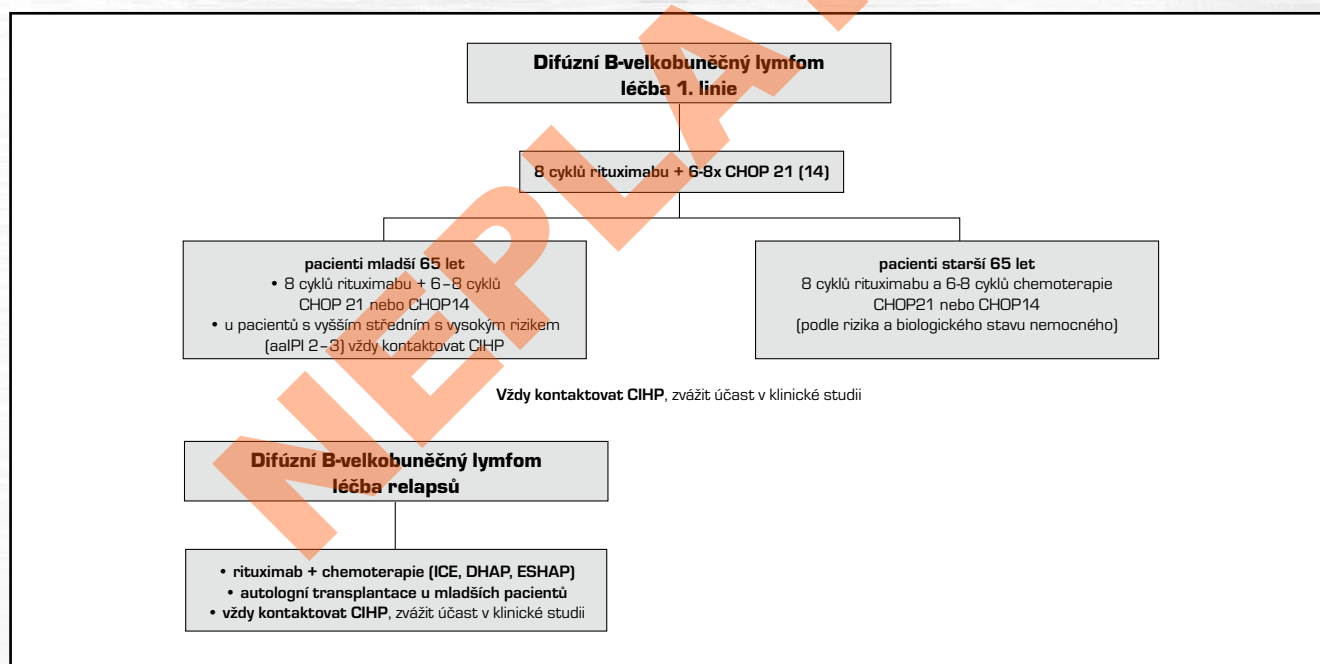
Starší pacienti (nad 65 let)

- 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 plášťových buněk (MCL)

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

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 alternativou rituximab s jinou chemoterapií (např. R-CHOP, R.-COP), event. alkylační cytostatika (chlorambucil).

24.3.6 B-lymfomy z buněk marginální zóny typu MALT

- chirurgický zákrok má pouze diagnostický význam (nikoliv kurativní)
- léčba je analogická s ostatními indolentními lymfomy (jako například FL)
- základem je chemoterapie, rituximab, event. radioterapie
- u *Helicobacter pylori* pozitivního MALT lymfomu žaludku nutná eradikaci 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 4×10⁹/l
nebo

pegfilgrastim 6 mg 1 ampule 2. den cyklu jednorázově s. c.

režim	dávka (mg/m ²)	způsob podání	den
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 ifosfamidu) – zahájit 30 minut před podáním ifosfamidu, podávat po celou dobu infúze ifosfamidu			
G-CSF obligatorně			
filgrastim	5 µg/kg	od 6. dne chemoterapie do vzestupu leukocytů nad 4×10 ⁹ /l	
nebo			
pegfilgrastim	6 mg	1 amp. s. c.	4. den jednorázově
R-DHAP při podání bez rituximabu zůstávají ostatní léky beze změny, interval à 3 týdny			
cisplatina	100	i. v. 24 hod	1. den
cytarabine	2000	i. v.	2. den
dexametazon	40	i. v.	1.–4.den
rituximab	375	i. v.	1. den

režim	dávka (mg/m ²)	způsob podání	den
G-CSF obligatorně			
filgrastim 5 µg/kg od 9. dne chemoterapie do vzestupu leukocytů nad 4×10 ⁹ /l			
nebo			
pegfilgrastim 6 mg 1 amp. 5. den jednorázově s.c.			
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
methylprednisolon	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 4×10 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 2×10 ⁹ /l			
pacienti nad 75 kg: filgrastim 48 MU s.c. od 9. dne chemoterapie do vzestupu leukocytů nad 2×10 ⁹ /l			
nebo			
pegfilgrastim 6 mg s. c. jednorázově 4. den cyklu. (další cyklus podat, až klesne počet leukocytů pod 15×10 ⁹ /l)			

Literatura:

1. McLaughlin P, Grillo-Lopez AJ, Link BK et al. Rituximab chimeric anti-CD20 monoclonal antibody therapy for relapsed indolent lymphoma: half of patients respond to a four-dose treatment program. *J Clin Oncol.* 1998;16:2825-2833.
2. Marcus R, Imrie K, Belch A et al. CVP chemotherapy plus rituximab compared with CVP as first-line treatment for advanced follicular lymphoma. *Blood.* 2005;105:1417-1423.
3. Hiddemann W, Kneba M, Dreyling M et al. Frontline therapy with rituximab added to the combination of cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine, and prednisone (CHOP) significantly improves the outcome for patients with advanced-stage follicular lymphoma compared with therapy with CHOP alone: results of a prospective randomized study of the German Low-Grade Lymphoma Study Group. *Blood.* 2005;106:3725-3732.
4. Fossard C, Mounier N, Van Hoof A et al. Update of the FL2000 randomized trial combining rituximab to CHVP-Interferon in follicular lymphoma (FL) patients (pts). *J Clin Oncol (Meeting Abstracts).* 2006;24:7508.
5. Herold M, Pasold R, Srock S et al. Results of a Prospective Randomised Open Label Phase III Study Comparing Rituximab Plus Mitoxantrone, Chlorambucile, Prednisolone Chemotherapy (R-MCP) Versus MCP Alone in Untreated Advanced Indolent Non-Hodgkin's Lymphoma (NHL) and Mantle-Cell-Lymphoma (MCL). *ASH Annual Meeting Abstracts.* 2004;104:584.
6. Van Oers MHJ, Klasa R, Marcus RE et al. Rituximab maintenance improves clinical outcome of relapsed/resistant follicular non-Hodgkin lymphoma in patients both with and without rituximab during induction: results of a prospective randomized phase 3 intergroup trial. *Blood.* 2006;108:3295-3301.
7. Coiffier B, Lepage E, Briere J et al. CHOP chemotherapy plus rituximab compared with CHOP alone in elderly patients with diffuse large-B-cell lymphoma. *N Engl J Med.* 2002;346:235-242.
8. Feugier P, Van Hoof A, Sebban C et al. Long-term results of the R-CHOP study in the treatment of elderly patients with diffuse large B-cell lymphoma: a study by the Groupe d'Etude des Lymphomes de l'Adulte. *J Clin Oncol.* 2005;23:4117-4126.
9. Sehn LH, Donaldson J, Chhanabhai M et al. Introduction of combined CHOP plus rituximab therapy dramatically improved outcome of diffuse large B-cell lymphoma in British Columbia. *J Clin Oncol.* 2005;23:5027-5033.
10. Michael Pfreundschuh, Lorenz Trümper, Anders Österborg, Ruth Pettengell, Marek Trnety, 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. NEUROENDOKRINNÍ NÁDORY

Neuroendokrinní nádory mohou vznikat v neuroendokrinních žlázách, jako je epifýza, příštitná tělíska, paraganglia a dřeň nadledvin. Tyto nádory jsou extrémně vzácné a tudíž prakticky neexistují randomizované klinické studie stran jejich terapie. Častěji se vyskytují neuroendokrinní nádory vycházející z difúzních neuroendokrinních buněk disseminovaných v různých orgánech a systémech, jako je respirační, gastrointestinální, biliární a urogenitální trakt, pankreas, štítná žláza, kůže aj.

Bližší informace na www.neuroendokrinni-nadory.cz, kde jsou i kontakty na specializovaná pracoviště.

25.1 Gastroenteropankreatické neuroendokrinní nádory

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

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

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

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

25.1.2.1 Dobře diferencované neuroendokrinní karcinomy:

Radikální chirurgický výkon je metodou volby, adjuvantní léčba se nepodává. U generalizovaných metastazujících nádorů je snaha o maximální chirurgickou cytoredukcí, RFA nebo chemoembolizaci jaterních metastáz.

U funkčních nádorů (karcinoidový syndrom, glukagonomový syndrom, pankreatická cholera, Zollinger-Ellisonův sy, méně u insulinomu) je nutná bioterapie:

Analoga somatostatinu: octreotid (Sandostatin lar) nebo lanreotid (Somatulin autogel) à 4 týdny. Terapii je vhodné zahájit nedepotním Sandostatinem s.c., který je vhodný i při karcinoidové krizi v kont. infúzi. Dávky dle efektu.

Při nedostatečném tlumení symptomů je třeba zvýšit dávky (Sandostatin lar z 20 na 30 mg, Somatulin autogel z 60 na 90 a 120 mg). Po dosažení maximálních dávek, při nedostatečnosti léčby, je nutné zkrátit aplikační intervaly (ze 4 na 3 event. 2 týdny), event. přidat nedepotní Sandostatin.

Antiproliferativní efekt analog somatostatinu se předpokládá. Dosud byl prokázán u Sandostatinu lar 30 mg (prodloužení TTP, dosažení SD a PR ve studii PROMID). Zatím však není registrace k podávání nemocným bez funkčních syndromů.

Interferon alfa 2a,2b: obvykle 5 mil. jednotek 3× týdně s.c., rovněž tlumí dobře hypersekreční syndromy, antiproliferativní efekt až po delším podávání.

V klinických studiích: imatinib, sunitinib, everolimus, bevacizumab, valatinib, thalidomid.

Systémová chemoterapie

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

U nádorů pankreatu *dobrá odpověď*, RR 20–30 %, medián OS 2 roky. U nádorů tenkého střeva horší výsledky, medián OS 11 měsíců. Chemoterapii rezervovat pouze pro rychle progredující nádory. Asymptomatické nádory často dlouhodobě stabilní i bez terapie.

Terapie radioizotopy

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

25.1.2.2 Špatně diferencované neuroendokrinní karcinomy:

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

25. 2 Plicní neuroendokrinní nádory

25.2.1 Typický karcinoid a atypický karcinoid

Terapie je obdobná jako u dobře diferencovaných neuroendokrinních karcinomů zažívacího traktu: radikální chirurgický výkon bez adjuvance, paliativní cytoredukční výkony včetně RFA a embolizace.

U karcinoidového syndromu bioterapie analogy somatostatinu a interferonem.

U rychle progredujících nádorů (více u atypického karcinoidu) chemoterapie streptozotocin, 5-fluorouracil, dacarbazin, doxorubicin, capecitabin, temozolomid a jejich kombinace.

25.2.2 Špatně diferencovaný neuroendokrinní karcinom (velkobuněčný a malobuněčný)

chemoterapie metodou volby: cisplatina + etoposid

Příklady léčebných schémat

	dávka(mg/m ²)	způsob podání	den podání	opakování cyklu
dacarbazin	800	inf.	1.	à 3 týdny
*kapecitabin	2500	p. o. ve 2 dávkách	1.-14.	à 3 týdny
FED				
5FU	500	i. v.	1.-3.	à 3 týdny
epirubicin	0	inf.	1.-3.	
dacarbazin	200	inf.	1.-3.	
5FU + streptozotocin				
5FU	400	i. v. bolus	1.-5.	à 6 týdnů
*streptozotocin	500	i. v. inf.	1.-5.	
Etoposid + cisplatina				
etoposid	130	i. v.	1.-3.	à 4 týdny
cisplatina	45	i. v.	2.-3.	

Literatura:

1. Plockinger U., Wiedenmann B.: Treatment of gastroenteropancreatic tumors. *Virchows Arch (451 (Suppl 1): 571-580, 2007.*
2. Righi L., Volante M., Rapa I., Scagliotti G.V., Papotti M.: Neuroendocrine tumours of the lung. A review of relevant pathological and molecular data. *Virchows Arch 451 (Suppl 1): 551-559, 2007.*
3. Arnold R., Rinke A. et al.: Placebo-controlled, double-blind, prospective, Randomized study on the effect of Octreotid LAR in the control of tumor growth in patients with metastatic neuroendocrine MIDgut tumors: a report from the PROMID Study Group, ENETS Conference, Granada 2009
4. ENETS Consensus Guidelines for the Diagnosis and Treatment of Neuroendocrine Gastrointestinal Tumors, *Neuroendocrinology 87(1) 1-64 (2008)*

***O úhradě přípravku v této indikaci ze zdravotního pojištění nebylo k 30. 6. 2009 rozhodnuto.**

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

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

Typy nevolnosti a zvracení

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

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

Principy profylaxe a léčby nevolnosti a zvracení

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

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

Vysoké (>90 %)	Střední (90–30 %)	Nízké (30–10 %)	Minimální (<10 %)
cisplatina > 50 mg/m ²	cisplatina <50 mg/m ²	5-fluorouracil	alemtuzumab
cyklofosfamid >1500 mg/m ²	cyklofosfamid <1500 mg/m ²	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
streptozotocin	ifosfamid	paklitaxel	busulfan
procarbazin p. o.	daunorubicin	docetaxel	chlorambucil
	epirubicin	pemetrexed	cladribin
	idarubicin	topotecan	decitabin
	cytarabin > 1000 mg/m ²	cytarabin 100–200 mg/m ²	dasatinib
	busulfan > 4 mg/kg	kapecitabin	erlotinib
	melphalan > 50 mg/m ²	doxorubicin liposomal	fludarabin
	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**

mladý pacient
žena
dřívější zvracení (po lécích, při kinetóze)
anxiózní pacient

Nižší riziko

starší pacient
muž
alkoholici

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.
± H2 blokátor nebo inhibitor protonové pumpy		

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 5-HT₃ antagonisty (setron) + dexametazon proti akutnímu i oddálenému zvracení; je indikován především při léčbě platinovými deriváty, antracykliny a cyklofosfamidem. Z veřejného zdravotního pojištění je v ČR v roce 2009 hrazen u pacientů s nauzeou a zvracením v souvislosti s vysoce emetogenní protinádorovou chemoterapií, založenou na bázi cisplatiny, v další linii po selhání léčby setrony.
- alprazolam je u starých a velmi oslabených pacientů doporučen v nižších dávkách

Profylaxe zvracení po středně emetogenní chemoterapii

Lék	Profylaxe akutního zvracení	Profylaxe oddáleného zvracení
5-HT ₃ 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.
± H2 blokátor nebo inhibitor protonové pumpy		

Doplňující komentář:

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

Profylaxe zvracení po chemoterapii s nízkou emetogenitou

Lék	Profylaxe akutního zvracení
kortikosteroid 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.
± H2 blokátor nebo inhibitor protonové pumpy	

Doplňující komentář:

- při chemoterapii s minimální emetogenitou není doporučena rutinní profylaxe

Principy antiemetické profylaxe při vícedenní chemoterapii

- od druhého dne protinádorové léčby mají nemocní riziko jak akutního, tak oddáleného zvracení, přičemž riziko obou se může překrývat
- riziko oddáleného zvracení často trvá i po skončení protinádorové léčby, přičemž závisí na emetogenním potenciálu cytostatik podaných poslední den
- 5-HT₃ antagonisty 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.	2× denně 1× denně 3× denně
celotělové ozáření	ondansetron 8 mg nebo granisetron 2 mg p. o. nebo granisetron 3 mg i. v. ± dexametazon 2 mg p. o.	2–3× denně 1× denně 1× denně 3× denně
ostatní místa ± H2 blokátor nebo inhibitor protonové pumpy	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 profylaxií 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.

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 H₂ blokátorem nebo inhibitorem protonové pumpy

27. LÉČBA BISFOSFONÁTY U SOLIDNÍCH NÁDORŮ

Úvod

Bisfosfonáty (BF) jsou součástí komplexní paliativní léčby kostní nádorové choroby. Vedou k redukcí komplikací nádorového postižení skeletu (tzv. skeletal related events – SRE). Z klinických studií III. fáze vyplývá, že BF jsou účinné v léčbě nádorové hyperkalcemie, vedou ke snížení rizika a oddálení rozvoje patologických fraktur obratlů, snižují riziko rozvoje míšní komprese, snižují nutnost chirurgického řešení kostních komplikací a nutnost paliativní radioterapie, zmírňují bolest působenou kostními metastázami a redukují potřebu analgetik. Výše popsané klinické účinky pacientům mohou přinést delší udržení mobility a funkční zdatnosti a zlepšení celkové kvality života.

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

Při volbě preparátu je třeba zohlednit tato základní kritéria

- účinnost
- aplikační forma
- nežádoucí účinky

Účinnost bisfosfonátů u jednotlivých typů nádorů

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

Karcinom prsu³

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%. Na základě metanalýzy Cochrane Review je snížení relativního rizika vzniku SRE ve srovnání s placebem pro jednotlivé BF následující:

ZOL: 41%, $p = 0,001$; PAM 23%, $p < 0,001$; IBA i. v.: 18%, $p = 0,04$; IBA p.o.: 14%, $p = \text{NS}$; KLO p.o.: 16%, $p = 0,03$. Statisticky významné prodloužení doby do první SRE bylo tedy prokázáno u ZOL, PAM, IBA i. v. a KLO p.o. Statisticky a klinicky významný efekt na bolest skeletu byl prokázán u všech BF. Srovnání ZOL a PAM ukazuje 20% redukcí 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 i skeletu bez odpovídajícího korelátu na RTG, resp. CT vyšetření není indikací k zahájení léčby BF.

Karcinom prostaty⁴

BF obecně snižují riziko SRE a vedou ke zmírnění kostní bolesti.⁴ V jedné studii bylo při podávání ZOL ve srovnání s placebem prokázáno snížení rizika SRE o 11% (49% vs. 38%) a objevení prvního SRE se oddálilo o více než 5 měsíců.⁵ Na základě publikovaných dat se jako nejúčinnější u nádoru prostaty jeví ZOL.

Bronchogenní karcinom

V jediné publikované studii fáze III bylo u pacientů s metastatickým postižením skeletu podáváním ZOL sníženo relativní riziko SRE o 31%. Snížení rizika se týkalo především hyperkalcémie, u ostatních SRE se jednalo o oddálení jejich nástupu.⁶ Účinnost ostatních BF nebyla u pacientů s bronchogenním karcinomem testována.

Renální karcinom a ostatní solidní nádory

V jediné publikované studii fáze III bylo u pacientů s metastatickým postižením skeletu podáváním ZOL sníženo relativní riziko SRE o cca 31% a to především oddálením nástupu prvních SRE o několik měsíců.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 zažívacími potížemi různého druhu. Praktické aspekty perorální léčby (velikost tablet, užívání nalačno a povinný interval do nejbližšího jídla, stejně tak GIT nežádoucí účinky – dyspepsie a průjemy) mohou pro některé pacienty představovat závažný problém. V evropských doporučených postupech je upřednostňováno parenterální užití BF.⁸ Při léčbě hyperkalcémie je jednoznačně indikované intravenózní podání. Perorální formy by měly být voleny u pacientů, kteří jim sami dávají přednost a pro které je zatěžující pravidelné docházení do nemocnice. Dobrá informovanost, postoj lékaře a jeho schopnost vyjít vstříc požadavkům pacienta a zapojit jej do rozhodování o léčebném postupu jsou hlavními body, které přispívají k dobré spolupráci. Doporučené dávkování bisfosfonátů v léčbě kostní nádorové choroby uvádí tab. č. 1.

Tabulka č. 1

Obvyklé dávkování bisfosfonátů⁹

<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 3–4 týdny	p. o. forma není k dispozici
ibandronát	6 mg/1h každé 3–4 týdny	50 mg/den

Nežádoucí účinky BF

Bisfosfonáty jsou obecně poměrně dobře snášeny. Přesto se při jejich užívání mohou vyskytnout některé klinicky významné nežádoucí účinky. Patří mezi ně renální toxicita, symptomy reakce akutní fáze, gastrointestinální symptomy a osteonekróza čelisti.

Renální toxicita

U perorálních BF klinicky významná renální toxicita nebyla popsána. Toxicita intravenózních BF závisí na druhu, dávce, rychlosti a frekvenci podání. Snížení dávky a zpomalení rychlosti aplikace snižuje akutní toxicitu, prodloužení intervalu mezi jednotlivými aplikacemi snižuje chronickou toxicitu.¹⁰ 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)

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

U zoledronátu a pamidronátu se doporučuje kontrola renálních funkcí před zahájením léčby a před každou aplikací.

U 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 dusíkatých BF (PAM, ZOL, IBA), nejčastěji po aplikaci první dávky. Při opakovaném podání se vyskytuje výjimečně. Symptomy většinou odeznívají do 48 h a obvykle dobře reagují na nesteroidní antiflogistika. Frekvence tohoto syndromu je kolísavá, pohybuje se v rozmezí 20–30%.¹⁴

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 (v závislosti na volbě preparátu). Z publikovaných studií vyplývá, že klinicky významné GIT nežádoucí účinky (především průjem) se vyskytují v 3–10% při léčbě klodronátem¹⁶ a v < 7% při léčbě ibandronátem¹⁷.

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. 3²⁰

Preparát	Způsob podání	Renální toxocita	Reakce akutní fáze	Dyspepsie	Průjem	Osteonekroza čelisti
klodronát 1500 mg	i. v.	+	0	0	0	0
klodronát 800 mg (2x)	p. o.	0	0	+	++	0
klodronát 520 mg (2x)	p. o.	0	0	+	++	0
ibandronát 6mg	i. v.	0	+	0	0	+
ibandronát 50mg	p. o.	0	0	+	0	0
zoledronát 4mg	i. v.	++	++	0	0	++
pamidronát 90 mg	i. v.	++	++	0	0	++

Zahájení a trvání léčby

Podání BF by mělo být u výše uvedených typů nádorů zahájeno bezprostředně po zjištění metastatického postižení skeletu na RTG nebo CT. Riziko nových SRE je prakticky trvalé, proto se doporučuje v léčbě pokračovat i při výskytu SRE. Optimální délka léčby není stanovena. Ve většině klinických studií byla léčba zkoumána po dobu 2 let. V individuálních případech je možné v léčbě pokračovat delší dobu. Rutinní vyšetřování markerů kostního metabolismu se pro hodnocení léčebné odpovědi nedoporučuje.²¹ Ukončit léčbu je třeba při výrazném zhoršení celkového stavu.

Současně se zahájením terapie BF je doporučováno zvážit suplementaci kalcia (1 g/d) a vitamínu D3 (800 IU/den).

Volba preparátu

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

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. Yuen, K.K., Shelley, M., Sze, W.M. et al. Bisphosphonates for advanced prostate cancer. *Cochrane Database Syst Rev* 2006; Oct 18; (4), 4-19.
5. 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 skeletal 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 (18S): 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/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).

NEPLATIT

Vybrané klinické studie

Název Autor	Typ studie	Indikace	Schéma studie	N	Četnost SRE	% pac. s ≥ 1 SRE	Čas do vzniku SRE	Multiple- event analýza	Analget. účinek
Kyselina zoledronová u karcinomu prsu Kohno JCO 2005	Random. multicentrická dvojité slepá, placebem kontrolovaná	Karcinom prsu s meta do kostí	zoledronát 4 mg vs placebo	228	Zol ↓ výskyt SRE v 1. roce o 39 % [HR = 0,61; p = 0,027]	Zol ↓ o 20 % (29,8% vs 49,6 %; p = 0,003)	Zol NA vs 364 dní u plac.; p = 0,007	Zol ↓ SRE o 41 %; [HR = 0,59; p = 0,027]	Zol ↓ BPI ve všech měřebných obdobích p < 0,05
Srovnání kyseliny zoledronové a pamidronátu Rosen LS, Cancer 2003 (studie 010)	Studie f. III, random. multicentrická, dvojité slepá	Karcinom prsu, mnohočet. myelom	zoledronát 4 mg vs pamidronát 90 mg	1130	Zol ↓ celkový roční výskyt SRE o 25 % p = 0,084	Zol celkově ↓ o 51 % vs pam 47 %; (SRE kromě hyperCa	Celkově podobně Zol 376 dní vs pam 356 dní, p = 0,151 Zol oddálil SRE u pacientek s karcinomem prsu o 20%, p = 0,025 U pacientek s karcinomem prsu a HR+; 415 dní vs 370 dní; p = 0,047	Zol oproti pam ↓ SRE: Celkem o 16 %, p = 0,03 U pacientek s karcinomem prsu o 20%, p = 0,025 U pacientek s karcinomem prsu a HR+ o 30 %, p = 0,009	NE
Kyselina zoledronová u metastatického hormon refrakterním ca prostaty Saad F, J Nat Cancer Institute 2004 (studie 039)	Studie f. III, random. multicentrická dvojité slepá	Karcinom prostaty	zoledronát 4 mg vs placebo	643	Zol ↓ celkový roční výskyt SRE (0,77/rok vs 1,47/rok; p = 0,005)	Zol ↓ % pacientů se SRE o 49% oproti placebu 38 %; p = 0,028	Zol 488 dní vs placebo 321 dní HR = 0,67; p = 0,009	Zol oproti placebu ↓ SRE o 36% HR = 0,64; p = 0,002	18 měsíců: 0,58 vs 0,95 p = 0,075 21 měsíců: 0,56 vs 1,07 p = 0,014 24 měsíců: 0,58 vs 1,05 p = 0,024
Kyselina zoledronová vs placebo v léčbě kostních metastáz u ca plic a jiných solidních nádorů Rosen LS, JCO 2003 (studie 011)	Studie f. III, random. multicentrická dvojité slepá	Ca plic (SCLC, NSCLC), ca ledvín, močového měchýře, št. žlázy, kolorekt. jícnu, žaludku, hlava/krk krkmelanom, jiné solid. nádory	zoledronát 4 mg vs placebo	773	Zol ↓ celkový roční výskyt SRE p = 0,017	Zol: 38 %, placebo: 47 %; p = 0,039 (včetně hyper Ca)	Zol: 230 dní vs placebo 163 dní; p = 0,023	Zol oproti placebu ↓ SRE o 27% HR = 0,732; p = 0,017	NE

28. 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 nezdědka 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 nezůstává 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.
4. Lékař při vstupním vyšetření leták s nemocným prodiskutuje, na problémy reaguje. Pak oddělí prvou stranu s dotazníkem a založí ji do dokumentace.
5. Pacient si odnáší zbylou polovinu letáku s tabulkou. Je poučen o způsobu vyplňování.
6. Při každé další kontrole pacient tuto část předkládá lékaři.
7. 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.
8. 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 ambulančí (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 zácvičení 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 rychle zlepší
- 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 krvevorných 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 krvevorných 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 svěřené 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

Vážená paní, vážený pane,

dodav bylo stravování jen otázkou Vašeho životního stylu a mělo vliv nejvýše na Váš vzhled. Po dobu nemoci se ale výživa stává Vaším spojencem; 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 uvědomte 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 63:70x100 = 90; zhubl na 90 %, tj. snížení hmotnosti o 10 %).

Problémem také je, jíte-li méně než 3/4 dříve obvyklé porce.
Poslední týdný jím proti svým zvyklostem (zaškrtněte jednu z možností):



Jak mám sledovat svoji hmotnost?

Važte 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.

Základní rady pro stravování při nádorovém onemocnění.

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

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-orškové 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 nevytvorili 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.
- Nevadí, dopřejete-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 ukazuje 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.

Zdroj: oděhová a zdravotní lékařka

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.

29. DOPORUČENÍ PRO LÉČBU HEMATOLOGICKÝCH TOXICIT

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

Úvod

Příčina anémie u onkologicky nemocných je multifaktoriální. Před zahájením léčby ESP je proto nutné společlivě 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

29.1.1 Zahájení léčby anémie

V úvodu léčby anémie je nezbytné vyhodnocení klinické symptomatologie a současně se vyskytujících komorbidit a určit, zda stav pacienta a/nebo závažnost anémie vyžadují její rychlou korekci krevní transfúzí. Pro léčbu symptomatické mírné až střední anémie pacientů s maligním onemocněním nemyeloidního typu, kteří podstupují chemoterapii, jsou v současnosti jako alternativa krevních převodů k dispozici tři ESP (epoetin alfa, epoetin beta a darbepoetin alfa). 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 pomocí ESP u pacientů podstupujících pouze radioterapii bez systémové léčby, se nedoporučuje. Podávání ESP z důvodu prevence anémie není doporučeno.

29.1.2 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.

29.1.3 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.

29.1.4 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 3× týdně [^]
Eprex [®]		450 IU/kg \approx 30 000–40 000 IU 1× týdně ^{^^}
epoetin beta	s.c.	150 IU/kg \approx 10 000 IU 3× týdně [^]
NeoRecormon [®]		450 IU/kg \approx 30 000 IU 1× 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 1× týdně [^]

Poznámky:

* účinnost srovnatelnou s dávkováním 10 000 IU 3× týdně prokázala až dávka 600 IU/kg \gg 40 000 IU 1× 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.

29.1.5 Obecné principy postupu léčby ESP

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

- Za uspokojivou časnou léčebnou odpověď se považuje vzestup hladiny Hb o 10 g/l a v daném případě se doporučuje pokračovat v zavedené léčbě ESP.
- V případě neuspokojivé (< 10 g/l) léčebné odpovědi je možno dávku postupně zvyšovat až do 100 % úvodní dávky. V případě aplikace darbepoetinu 1× za 3 týdny se doporučuje změnit léčbu na aplikaci darbepoetinu 1× týdně s dávkou 4,5 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 120g/l ukončete aplikaci ESP a v průběhu léčby chemoterapií pravidelně sledujte hladinu Hb. Obnovte podávání ESP při poklesu Hb < 120 g/l. Zvolte dávku ESP o 25% nižší, než byla podávána před přerušением léčby ESP.

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

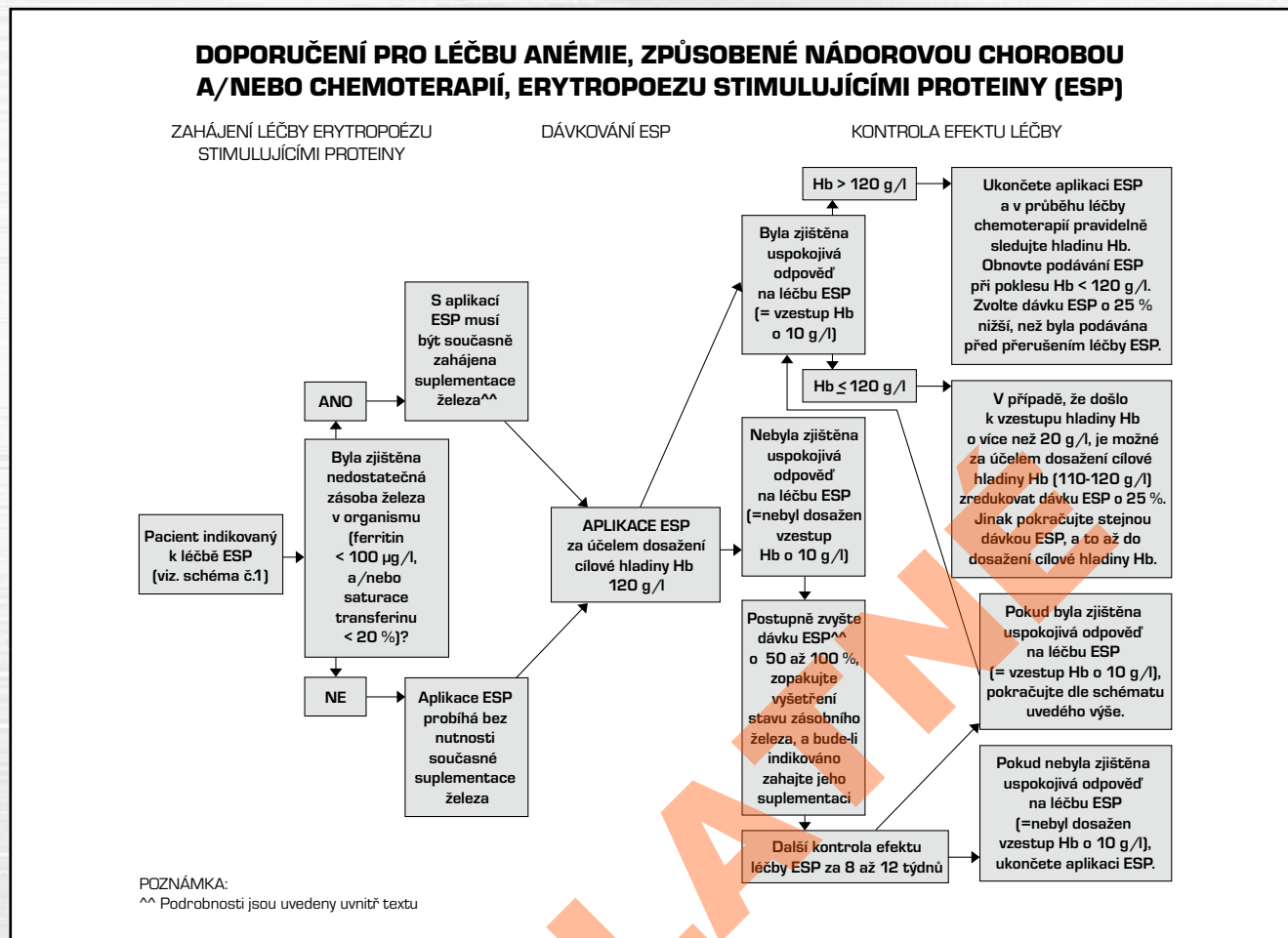
- Při uspokojivé léčebné odpovědi se doporučuje dávku snížit o 25 % a pokračovat do dosažení cílové hladiny Hb.
- Pokud bylo při první kontrole dosaženo uspokojivé odpovědi a dále již přetrvává stabilní hladina Hb během léčby chemoterapií, doporučuje se pokračovat v zavedené léčbě ESP.
- Při neuspokojivé 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.

29.1.6 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, dar-



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

Úvod a definice pojmů

Neutropenie je nejvýznamnější nežádoucí účinek systémové protinádorové léčby, limitující její podávání. Komplikace vzniklé v důsledku neutropenie jsou spojeny s nárůstem morbidity, mortality, finančních nákladů na podpůrnou léčbu a při kurativním záměru protinádorové léčby mohou nepříznivě ovlivnit její celkový výsledek. Za komplikace neutropenie považujeme: I) febrilní neutropenii (FN), II) snížení relativní intenzity dávky (RDI) chemoterapie. Za určitých okolností je vhodné těmto stavům předcházet použitím růstových faktorů myelopoézy (G-CSF). Cílem tohoto doporučení je definovat racionální použití G-CSF pro prevenci a léčbu neutropenie u pacientů léčených chemoterapií pro maligní nádorové onemocnění (mimo myeloproliferativní choroby).

Dle WHO se rozlišují čtyři stupně neutropenie:

- G1 neutrofilů v rozmezí $1,9-1,5 \times 10^9/l$
- G2 neutrofilů v rozmezí $< 1,5-1,0 \times 10^9/l$
- G3 neutrofilů v rozmezí $< 1,0-0,5 \times 10^9/l$
- 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°C (orální teplota); nebo teplota 38°C a vyšší, přetrvávající déle než 1 hodinu; nebo vzestup teploty na nejméně 38 °C dvakrát během 24 hodin.

II) Snížení relativní intenzity dávky (RDI) chemoterapie. Ke snížení RDI dochází v důsledku redukce intenzity dávky chemoterapie (i jednotlivých cytostatik) a/nebo prodloužení intervalů mezi jednotlivými aplikacemi chemoterapie oproti původnímu plánu. Intenzita dávky = mg/m²/týden, relativní intenzita (%) je poměr mezi dosaženou (skutečnou) intenzitou dávky a plánovanou intenzitou dávky.

29.2.1 Použití G-CSF v profylaxi a léčbě febrilní neutropenie

Profylaktické použití G-CSF je racionální pouze v případě protinádorové léčby s kurativním záměrem nebo paliativní léčby prokazatelně prodlužující celkové přežití 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.

29.2.2 Primární profylaxe febrilní neutropenie

Riziko vzniku FN je individuální, výrazně však narůstá s výskytem rizikových faktorů, které mohou být spjaté 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 spjaté s použitím G-CSF.

Rizikové faktory vzniku febrilní neutropenie:

Febrilní neutropenie vzniká nejčastěji (až 74 % epizod) v průběhu prvních dvou sérií chemoterapie. Rozhodnutí o zahájení primární profylaxe FN G-CSF je možné stanovit na základě algoritmu, který obsahuje schéma č. 1. Jako první krok zhodnotíme rizikové faktory spjaté s plánovanou léčbou (myelotoxický potenciál a incidence febrilní neutropenie spojená s uvedeným režimem), následně rizikové faktory související se stavem pacienta.

Obecně platí, že primární profylaxe FN pomocí G-CSF je doporučena pro pacienty mající zvýšené riziko vzniku FN, případně i riziko komplikací jejího průběhu, u kterých je plánována léčba s vysokou incidencí FN a/nebo neutropenie G4. Jedná se například o dávkově-denzní režimy, nebo i „standardní“ režimy s incidencí FN ≥ 40 % (nebo neutropenie G4 ≥ 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 <0,5×10⁹/l a k délce trvání neutropenie G4 > 5 dní (pravděpodobnost vzniku teploty stoupá o přibližně 10 % s každým dnem, kdy je hodnota neutrofilů < 0,5×10⁹/l)
- předpokládaný pokles neutrofilů < 0,1×10⁹/l
- samostatným rizikovým faktorem je nadir neutrofilů < 0,25×10⁹/l a lymfocytů < 0,7×10⁹/l

- konkomitantní radioterapie
- závažné poškození slizničních a kožních bariér (G3 a G4 toxicita)

b. související se stavem pacienta:

- přítomnost dvou a více závažných komorbidit (CHOPN, diabetes mellitus, srdeční selhávání nebo hemodynamicky nestabilní pacient (hypotenze, arytmie), špatný nutriční stav, přítomnost anemického syndromu, nízký PS – performance status, nedostatečné renální funkce (GFR < 30 ml/s), infiltrace kostní dřeně nebo předchozí radioterapie na rozsáhlou část osového skeletu, primární imunodefekt)
- věk ≥ 65 let
- přítomnost otevřené rány, dočasných katetrů a/nebo akutní infekce
- sepse/závažná infekce v období uplynulých 4 týdnů
- vznik FN v průběhu hospitalizace
- nedostatečná compliance pacienta

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%, ≥ 20 %). Definování těchto 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 ≥ 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), používali pegfilgrastim, který má v některých studiích prokázanou vyšší efektivitu ve srovnání s filgrastimem, nebo kombinovaly použití G-CSF s antibiotickou profylaxí. 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).

29.2.4 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.

29.2.5 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 morbidity 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 $\leq 0,2 \times 10^9/l$.

b) související se stavem pacienta:

- přítomnost dvou a více závažných komorbidit (CHOPN, diabetes mellitus, špatný nutriční stav, přítomnost anemického syndromu, nízký PS – performance status, primární imunodefekt, zmatenost)
- věk ≥ 65 let
- vznik FN v průběhu hospitalizace
- přítomnost otevřené rány, dočasných katetrů a/nebo akutní infekce
- závažné poškození slizničních bariér (toxicity G3 a G4)
- nedostatečná compliance
- renální selhání
- hemodynamická nestabilita (hypotenze, arytmie)
- krvácení, DIC

29.2.6 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 133, v kapitole číslo 31.

29.2.7 Dávkování a způsob podání G-CSF

Filgrastim: 0,5 MU (5 μ g)/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.

29.2.8 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).

29.2.9 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 antimetabolyty 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 antimetabolyty.

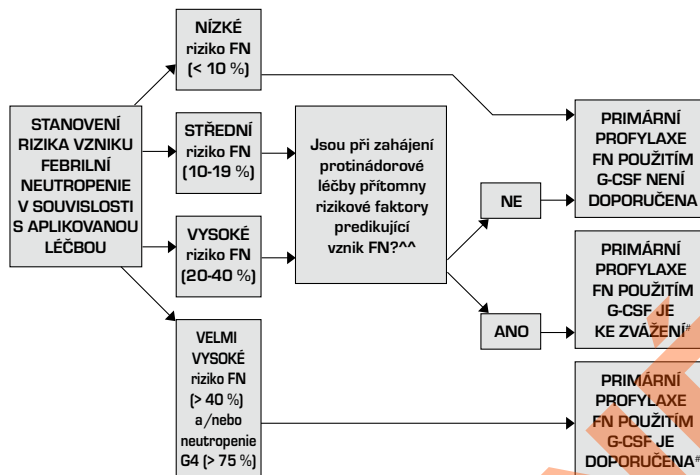
Samotný faktor stimulující kolonie granulocytů (G-CSF) může podporovat růst myeloidních buněk *in vitro* a podobné účinky lze pozorovat i u některých nemyeloidních buněk *in vitro*.

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/protokolyneutropenie.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, et al. First and Subsequent Cycle Use of Pegfilgrastim Prevents Febrile Neutropenia in Patients With Breast Cancer: A Multicenter, Double-Blind, Placebo-Controlled Phase III Study. *J Clin Oncol* 2005;23:1178-1184.

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



POZNÁMKY:

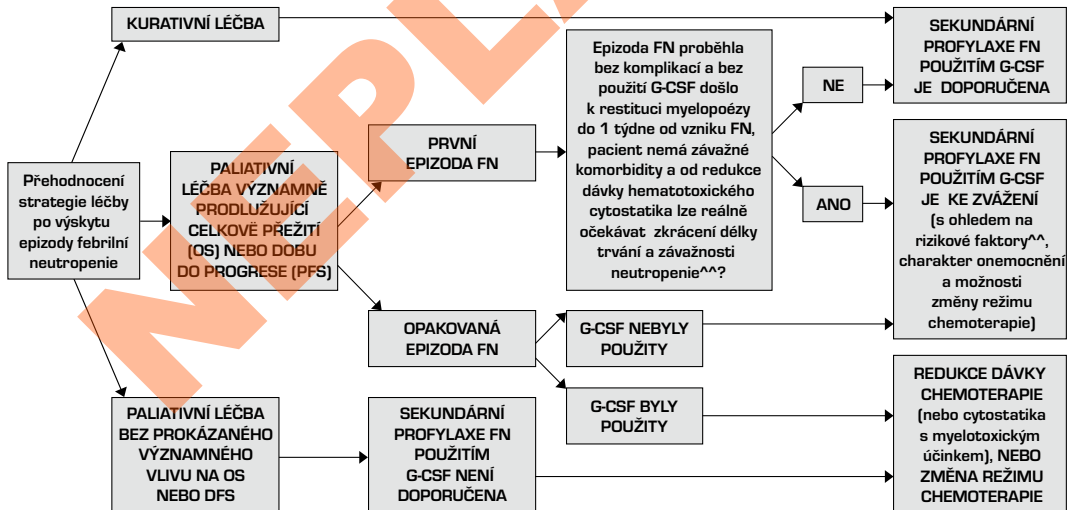
^^ Rizikové faktory vzniku febrilní neutropenie, případně rozvoje závažných komplikací jejího průběhu, které jsou determinovatelné před zahájením protinádorové léčby, jsou podrobně rozvedeny uvnitř textu.

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

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

CÍL PROTINÁDOROVÉ LÉČBY

DOPORUČENÍ PRO SEKUNDÁRNÍ PROFYLAXI FN



POZNÁMKY:

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

30. PREDIKTIVNÍ VYŠETŘENÍ SOLIDNÍCH 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 aromatazy

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 \geq 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, gefitinib v registračním řízení) u nemalobuněčného plicního karcinomu

Nepodkročitelné minimum:

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

Doporučená vyšetření:

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

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

Nepodkročitelné minimum:

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

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:

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

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, Patologicko-anatomické oddělení, Žlutý kopec 7, 656 53 Brno
5. Ústav patologie a molekulární medicíny 2. LF UK a FNM, V Úvalu 84, 150 00 Praha 5-Motol
6. Ústav patologie 1. LF UK a VFN, Studničkova 2, 128 00 Praha 2

31. DIGITÁLNÍ KNIHOVNA CHEMOTERAPEUTICKÝCH REŽIMŮ – VERZE

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

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

V současnosti jsou definice režimů dostupné buď v tištěné podobě formou knižních publikací a odborných

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

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

Tabulka 1

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

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

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

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

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

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

Druhá verze portálu DIOS a jeho elektronické knihovny chemorežimů přináší nové informace a nové nástroje týkající se problematiky toxicity chemoterapie. Jde především o problematiku febrilní neutropenie (FN) a její profylaktické léčby.

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

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

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

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

Digitální knihovna režimů je volně dostupná prostřednictvím internetu na stránkách <http://dios.registry.cz/> (verze I) a <http://dios.registry.cz/new> (verze II). Digitalizovány jsou režimy publikované v oficiální publikaci České onkologické společnosti a celá knihovna je pravidelně aktualizovaná. Další režimy jsou vkládány centrálně na základě podnětu garanta pro danou onkologickou diagnózu. V současnosti knihovna obsahuje více než 180 digitalizovaných režimů. Jejich celkový počet bude nadále stoupat, neboť knihovna slouží také jako archiv, překonané režimy nejsou mazány, je pouze ukončena jejich platnost.

Výzva ke spolupráci

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

Poděkování

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

Literatura:

1. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology™ NCCN, [accessed 1.10.2006]. Available from http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/f_guidelines.asp.
2. Zásady cytostatické léčby maligních onkologických onemocnění: Česká onkologická společnost ČLS JEP, 2006.
3. Aapro, M., et al., EORTC guidelines for the use of granulocyte-colony stimulating factor to reduce the incidence of chemotherapy-induced febrile neutropenia in adult patients with lymphomas and solid tumours. *EUROPEAN JOURNAL OF CANCER*, 2006. 42(15): p. 2433-2453.
4. Jan Novotný, Pavel Vítek, Luboš Petruželka: *Klinická a radiční onkologie pro praxi, TRITON 2005*
5. David S. Fischer, Henry J. Durivage, M. Tish Knobf, Nancy Beaulieu (Editor): *The Cancer Chemotherapy Handbook (Mosby's Cancer Chemotherapy Handbook)*
6. Edward, M.D. Chu: *Pocket Guide to Chemotherapy Protocols (Spiral-bound)*
7. W3C Recommendation: SOAP Version 1.2, <http://www.w3.org/TR/soap12-part0/>

32. SLEDOVÁNÍ NÁKLADNÉ PROTINÁDOROVÉ TERAPIE ČESKOU ONKOLOGICKOU SPOLEČNOSTÍ ČLS JEP A SÍTÍ KOMPLEXNÍCH ONKOLOGICKÝCH CENTER ČR

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. Jistě to platí i pro tzv. nákladnou protinádorovou terapii, jak bývá někdy nazývána specifická léčba monoklonálními protilátkami a inhibitory tyrozinkináz. Společným faktorem všech ukazatelů výsledků péče je, že je smysluplně nelze hodnotit bez dat. Data se 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. Koncepce postupně budovaného onkologického 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 postupné dosahování racionální dohody o plánování nákladů. Data již nejsou připravována pouze pro nákladnou farmakoterapii, je budována informační základna i pro ostatní modalitě protinádorové terapie.

Zdroje dat a nástroje ČOS ČLS JEP pro monitoring nákladné terapie

Základem systému jsou data sbíraná přímo v klinické praxi. Nelze přejímat pouze údaje z mezinárodní literatury, tyto nepomohou posoudit skutečnou realitu a dosahované výsledky v našem zdravotnickém systému. Níže citované zdroje dat jsou pro účely monitoringu vždy využívány v anonymizované podobě, tedy bez identifikátorů pacientů:

- **Zdroje demografických populačních dat.** Jako součást monitoringu české populace zpracovává Český statistický úřad (ČSÚ) data o demografické struktuře obyvatelstva ČR, které jsou k dispozici na webových stránkách ČSÚ (<http://www.czso.cz>). Tato data postihují zejména celkový počet obyvatel, detailní věkovou strukturu, charakteristiky očekávané délky života i např. predikci vývoje věkové struktury obyvatelstva ČR až do roku 2050. Zdrojem údajů o populační mortalitě zhoubných novotvarů v České republice je primárně databáze příčin úmrtí, kterou taktéž zpracovává Český statistický úřad dle mezinárodních metodik na základě údajů z listu o prohlídce mrtvého (ICD-10 klasifikace).
- **Národní onkologický registr ČR (NOR).** Registrace novotvarů je v České republice legislativně zakotvena a je povinná. V dnešní době je NOR nedílnou součástí komplexní onkologické péče a jako celoplošný registr s reprezentativním pokrytím 100 % české populace obsahuje za období 1976–2005 více než 1,4 milionu záznamů. Široké veřejnosti jsou data NOR zpřístupněná v agregované podobě na webovém portálu www.svod.cz.
- **Klinické registry ČOS ČLS JEP.** Klinické registry představují klíčový informační zdroj moderní medicíny. Pokud bychom při hodnocení léčby vycházeli pouze z oficiálně publikovaných klinických studií, pak by nám pro hodnocení chyběla až většinová kohorta pacientů a rizikových stavů, které do klinických studií nelze z různých důvodů zařadit. Název „registr“ zde vlastně není správný, neboť primárním cílem není „registrace“ konkrétních pacientů, data jsou sbírána anonymně. Spíše mluvíme o klinických databázích, bez kterých je nemožné posuzovat množství léčených pacientů, dosahované výsledky a tedy i efektivitu vynaložených nákladů. V kombinaci s NOR představují klinické databáze ČOS celek umožňující hodnocení výsledků a kvality péče včetně plošné a regionální dostupnosti.
- **Panel expertů ČOS ČLS JEP.** Některé informace používané v populačním modelování počtu onkologických pacientů a také v hodnocení výsledků léčebné péče nelze získat z dostupných dat. Jako příklad můžeme uvést časový vývoj pravděpodobnosti relapsu/progrese nádorového onemocnění u různých klinických stadií, pravděpodobnost nasazení vyšších linií protinádorové terapie u různě zatížených pacientů apod. V tomto případě jsou pro predikce a odhady využívány odborné posudky expertní skupiny ČOS. Data jsou získávána formou autorizovaných elektronických formulářů. Panel expertů každoročně zpracovává tyto podklady na základě jasně formulovaných a datově podložených otázek. Členové panelu vypracovávají

podklady individuálně, bez vzájemných konzultací. Členové expertů ČOS (abecedně): prof. MUDr. J. Abrahámová, DrSc.; prof. MUDr. M. Babjuk, CSc.; doc. RNDr. L. Dušek, Ph.D.; MUDr. D. Feltl, Ph.D.; doc. MUDr. J. Fínek, CSc.; doc. MUDr. M. Hajdúch, CSc.; doc. MUDr. J. Petera, CSc.; prim. MUDr. K. Petráková, CSc.; doc. MUDr. L. Petruželka, CSc.; prof. MUDr. J. Skříčková, CSc.; MUDr. M. Šalanda; doc. MUDr. V. Študent, CSc.; prof. MUDr. J. Vorlíček, CSc.; prof. MUDr. R. Vyzula, CSc.; prof. MUDr. Jan Žaloudík, CSc.

Hodnocení nákladné terapie – predikce počtu léčených pacientů

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. Lze prohlásit, že známe-li počty pacientů pravděpodobně léčených v určitém stavu na určitém místě, můžeme pro ně lépe alokovat zdroje a optimalizovat dostupnou terapii. I predikce počtu pacientů, ačkoli se týkají budoucnosti, tak přispívají ke kvalitě péče. Výstupy predikcí pro rok 2009 přináší na příkladu kolorektálního karcinomu a karcinomu prsu na rok 2009 tabulka 1.

Tabulka 1. Příklad výstupů informačního systému ČOS ČLS JEP – predikce počtu léčených pacientů v roce 2009

Diagnóza / klinické stadium (KS)		Predikované počty léčených pacientů v r. 2009 (95% intervaly spolehlivosti)
Karcinom prsu – nově diagnostikovaní pacienti		
	KS I	1854 (1533; 2175)
	KS II	1794 (1627; 1961)
	KS III	459 (408; 510)
	KS IV	400 (349; 451)
Karcinom prsu – diseminované relapsy a progresy dříve diagnostikovaných onemocnění		1490 (1367; 1613)
Karcinom kolorekta – nově diagnostikovaní pacienti		
	KS I	1149 (1022; 1276)
	KS II	1794 (1611; 1977)
	KS III	1608 (1443; 1773)
	KS IV	1622 (1478; 1766)
Karcinom kolorekta – diseminované relapsy a progresy dříve diagnostikovaných onemocnění		2269 (2053; 2485)

Hodnocení nákladné terapie – monitoring léčby v lékových registrech ČOS ČLS JEP

Dle dohody s plátcí zdravotní péče je monitoring primárně zaměřen na sledování léčby nově příchozími biologickými preparáty, nicméně průběžně je připravována informační základna pro sledování všech modalit protinádorové terapie. Parametrická data o průběhu léčby a o jejích výsledcích není ale v současnosti možné získat automatizovaně a proto je retrospektivní monitoring průběhu a výsledků péče zajišťovaný sadou klinických registrů. Tyto databáze umožňují typologii léčených pacientů, hodnocení výsledků a bezpečnosti léčby. Ke konci roku 2008 bylo do plného provozu uvedeno 9 registrů ČOS, ve kterých je v současnosti evido-

váno více než 4 400 záznamů. Do sběru reprezentativních klinických dat jsou zapojena všechna komplexní onkologická centra ČR.

Retrospektivně sbíraná klinická data umožňují hodnotit především následující aspekty léčby:

- správnou indikaci sledované terapie a typologii léčených pacientů
- průběh terapie a její bezpečnost
- četnost a příčiny předčasného ukončení léčby
- bezprostřední i dlouhodobé výsledky léčby.

Závěry zprávy o nákladné onkologické léčbě předložené plátcům ZP v r. 2008

Tato část sumarizuje závěry zprávy, která byla vypracována na žádost vedení Všeobecné zdravotní pojišťovny ČR na konci roku 2008. Zpráva předložená plátcům ZP v prosinci 2008 sumarizovala dostupná klinická data vypovídající o léčbě následujícími preparáty:

- HERCEPTIN (Trastuzumab) [L01XC03]: časný a metastatický karcinom prsu
- TYVERB (Lapatinib) [L01XE07]: metastatický karcinom prsu
- AVASTIN (Bevacizumab) [L01XC07]: metastatický karcinom kolorekta
- ERBITUX (Cetuximab) [L01XC06]: metastatický karcinom kolorekta
- TARCEVA (Erlotinib) [L01XE03]: pokročilý nemalobuněčný karcinom plic
- ALIMTA (Pemetrexed) [L01BA04]: pokročilý nemalobuněčný karcinom plic
- SUTENT (Sunitinib) [L01XE04]: pokročilý a/nebo metastatický renální karcinom
- NEXAVAR (Sorafenib) [L01XE05]: pokročilé zhoubné nádory ledvin
- ERBITUX (Cetuximab) [L01XC06]: pokročilé nádory hlavy a krku
- GLIVEC (Imatinib) [L01XE01]: maligní stromální nádory zažívacího traktu
- SUTENT (Sunitinib) [L01XE04]: maligní stromální nádory zažívacího traktu

Závěry zprávy lze stručně shrnout následovně:

1. Sledování indikačních kritérií nákladné léčby a typologie léčených pacientů

- Klinické registry ČOS dokládají, že nákladná biologická léčba je podávána kontrolovaně. Léčba je indikována pacientům s plně dokončenou diagnostikou a řádně verifikovaným nádorem, vždy v souladu s SPC a indikačními omezeními daných léků. Takto léčená subpopulace pacientů je významně mladší než populace všech onkologicky nemocných s danou diagnózou dle dat Národního onkologického registru ČR. Pacienti indikovaní na nákladnou terapii jsou v naprosté většině ve věku do 70 let, medián věku všech takto léčených pacientů leží v intervalu 60–65 let, u Herceptinu 55–60 let. Nákladná léčba je jen výjimečně podávána pacientům starším než 75 let (1–5 %).

2. Monitoring průběhu terapie a bezprostřední výsledky

- Data získaná na reálných klinických souborech dokládají, že dosud kategorizovaná biologická léčba je podávána pacientům, jejichž celkový stav umožňuje profitovat z léčby a dosáhnout výrazné léčebné odpovědi. Léčba je bezpečná, procento pacientů, kteří ukončili terapii z důvodu nežádoucích účinků a komplikací je nejvýše 10 % u ZN ledvin a plic, u ostatních diagnóz pod 5 %. Dosud získaná data dále indikují redukci nebo alespoň stabilizaci nádorového onemocnění u naprosté většiny pacientů (> 80 % všech záznamů s ukončenou léčbou). I u metastatických stadií karcinomu prsu a kolorekta je nejčastěji hodnocenou léčebnou odpovědí kompletní nebo parciální remise onemocnění. Bezprostřední léčebné výsledky korelují se známou morbiditou hodnocených diagnóz. U nádorů prsu, kolorekta, ledvin a GIST nastává progresse v průběhu léčby pouze u 5–12 % pacientů. U nemalobuněčného karcinomu plic je léčba ukončena progresí onemocnění u 22 % pacientů. Přesto i u této diagnózy vede léčba k částečné odpovědi nebo ke stabilizaci onemocnění u naprosté většině uzavřených případů (60–70 %), i když se jedná o léčbu II. a III. linie.

3. Monitoring dosahovaného přežití

- Analýza přežití vyžaduje dostatečně velké soubory dat a především dostatečně dlouhou dobu sledování hodnoceného souboru. Zanedbání těchto podmiňujících faktorů by vedlo k zavádějícím výsledkům. Z dosud iniciovaných klinických registrů ČOS tyto podmínky splňuje sledování výsledků léčby trastuzumabem u metastatického karcinomu prsu a léčby Imatinibem u GIST. V obou případech lze jednoznačně hovořit o prodloužení celkového přežití pacientů pod léčbou těmito preparáty, výsledky analýzy jsou ve shodě s publikovanými relevantními klinickými studiemi.
- U GIST léčených imatinibem dosud nebyl dosažen medián přežití a zjištěná pravděpodobnost 5letého přežití je více než 66 %. U primárně metastatického karcinomu prsu léčeného trastuzumabem je medián celkového přežití 30 měsíců, u metastatického onemocnění vyvinutého z primárně diagnostikovaného nižšího stadia potom 40 měsíců. Pravděpodobnost 1letého přežití u metastatického karcinomu prsu léčeného Herceptinem je 77–82 %. V případě pacientek léčených Herceptinem v adjuvanci nelze vzhledem ke krátké době sledování zatím celkové přežití hodnotit, neboť dosud nebylo zaznamenáno žádné úmrtí. U ostatních biologických preparátů umožní data reprezentativní analýzu přežití v roce 2009.

Pro rok 2009 je připraveno další srovnání dosahovaných výsledků z reálné klinické praxe s mezinárodními daty a daty registračních klinických studií. Rovněž bude k dispozici strukturovaný popis nákladů na jednotlivé modalitty protinádorové terapie. Dostupná data ale nelze použít na obhajobu samotné indikace léčby, neboť tyto analýzy nemohou nahradit kontrolované srovnávací studie. Rovněž není možné používat data z klinických registrů ke srovnání jednotlivých preparátů nebo k závazné analýze nákladové efektivity léčby. Předložené analýzy slouží především k posouzení celkového přínosu nákladné léčby v reálných podmínkách českého zdravotnictví. Pro relevantní hodnocení nákladové efektivity by musely být provedeny kontrolované klinické studie.

Celkové shrnutí

1. ČOS přistupuje k sledování nákladné terapie odpovědně. Pro všechny dosud kategorizované nákladné léky je založen a pravidelně aktualizován specifický lékový registr. ČOS lokalizovala potřebné populační zdroje dat pro retrospektivní i prospektivní sledování situace a počtů nákladně léčených pacientů.
2. Zde sumarizovaná zpráva dokládá připravenost ČOS dále tyto analýzy a zdroje dat kultivovat. Vedení ČOS navázalo kontakt se všemi plátcí zdravotní péče ČR a předpokládá další společný postup a spolupráci založenou na vzájemném sdílení dat. Velkým příslibem je v tomto směru právě probíhající projekt „Fúze dat NOR a dat plátců zdravotní péče“, jehož druhá etapa představí své výsledky v roce 2009.
3. Dosud získaná klinická data o průběhu a výsledcích léčby výše uvedenými preparáty ukazují odpovědné a kontrolované podávání nákladné léčby na komplexních onkologických centrech ČR. Průběžná data prokazují dobré výsledky této léčby. Analýza přežití je za rok 2008 proveditelná pouze u dvou indikací a rovněž ukazuje na vysoce nadprůměrné výsledky.
4. Česká onkologická společnost má plně pod kontrolou populační data ČR, sleduje vývoj epidemiologie zhoubných nádorů a je schopna předikovat počty léčených pacientů v následujících letech (včetně údajů o klinickém stadiu a případně i strategii léčby). Tyto údaje jsou předávány plátcům zdravotní péče.
5. Česká onkologická společnost bude usilovat o rozšíření hodnocení na všechny onkologické diagnózy a na všechny modalitty protinádorové terapie.

NEPLATNÉ

NEPLATNÉ

NEPLATNÉ