

ZÁSADY CYTOSTATICKÉ LÉČBY MALIGNÍCH ONKOLOGICKÝCH ONEMOCNĚNÍ

11. vydání

Česká onkologická společnost ČLS JEP

Platnost od 1. 8. 2010

NEPLATNÉ

NEPLATNÉ

SEZNAM AUTORŮ

prof. MUDr. Jitka Abrahámová, DrSc.
 MUDr. Dagmar Adámková Krákorová
 prof. MUDr. Petr Arrenberger, DrSc., MBA
 prof. MUDr. Marek Babjuk, CSc.
 MUDr. David Belada, Ph.D.
 MUDr. Beatrix Bencsíková
 MUDr. Tomáš Büchler, Ph.D.
 MUDr. Michaela Čabiňáková
 doc. RNDr. Ladislav Dušek, Ph.D.
 doc. MUDr. Jindřich Fínek, Ph.D.
 doc. MUDr. Marián Hajdúch, CSc.
 MUDr. Petr Karásek
 MUDr. Igor Kiss, Ph.D.
 MUDr. Jana Kleinová
 RNDr. Daniel Klimeš
 MUDr. Ivo Kocák, Ph.D.
 MUDr. Ilona Kocáková, Ph.D.
 prof. MUDr. Vítězslav Kolek, CSc.
 MUDr. Radek Lakomý
 MUDr. Zuzana Lovasová
 MUDr. Zdeněk Mechl
 as. MUDr. Jan Novotný, Ph.D.

MUDr. Radka Obermannová
 MUDr. Markéta Palácová
 prof. MUDr. Miloš Pešek, CSc.
 MUDr. Katarína Petráková
 prof. MUDr. Luboš Petruželka, CSc.
 prof. MUDr. Lukáš Rob, CSc.
 MUDr. Eva Sedláčková, MBA
 prof. MUDr. Jana Skříčková, CSc.
 MUDr. Ondřej Sláma, Ph.D.
 MUDr. Marek Svoboda, Ph.D.
 doc. MUDr. Petra Tesařová, CSc.
 MUDr. Věra Tomancová
 MUDr. Jiří Tomášek
 doc. MUDr. Miroslav Tomiška, CSc.
 prof. MUDr. Marek Trněný, CSc.
 MUDr. Ingrid Vášová
 prof. MUDr. Jiří Vorlíček, CSc.
 prof. MUDr. Rostislav Vyzula, CSc.
 prof. MUDr. Petr Zatloukal, CSc.
 MUDr. Milada Zemanová
 MUDr. Martina Zimovjanová
 MUDr. Mária Zvaríková

V Brně 9. července 2010

Vážení přátelé, kolegyně a kolegové,

dostává se vám do rukou jedenácté číslo tzv. Modré knihy, doporučených postupů internistické léčby onkologicky nemocných. Opět plánujeme další úpravu této knihy po 6 měsících, i když jen v elektronické podobě. Všechny informace a doporučení, která jsem vám napsal v úvodu desátého vydání Modré knihy platí a nic zásadního se na nich nezměnilo, nebudu je tedy na tomto místě opakovat.

Stále platí i důležité pravidlo – vnímejme osudy onkologicky nemocných jako výzvu k naší kvalitní práci.

Přeji vám pevné zdraví a hodně sil k vaší každodenní těžké, ale smysluplné práci.

prof. MUDr. Jiří Vorlíček, CSc.
předseda České onkologické společnosti ČLS JEP

NEPLATÍ

V Brně 1. srpna 2010

Milé kolegyně a vážení kolegové,

předkládáme vám 11. vydání Zásad cytostatické léčby maligních onkologických onemocnění. Tentokrát, jako obvykle v letním čase, v tištěné podobě. Opět s četnými úpravami, které jsou v oblasti renálního karcinomu, výživy pacientů aj. Nově je zařazena kapitola screeningového programu v ČR. Tato publikace se trvale zdokonaluje a rozšiřuje. Děkuji všem, kteří mi píší a připomínají každé vydání. Je to důkazem vašeho zájmu o potřebnou odbornou pomůcku v dennodenní praxi. Celý tým autorů, nyní vyjmenován a publikován, je vděčný za vaše náměty a připomínky. Publikace se již stala významnou celostátní autoritou v oblasti klinické onkologie a je uznávána i státními orgány. Jako obvykle upozorňuji na to, že v publikaci jsou uvedeny všechny registrované postupy a léčivé přípravky, které ale nemusí mít ještě stanovenou úhradu v ČR. Dbejte, prosím, různých upozorňujících odkazů.

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

NEPLATNÉ

Obsah

1. ZHOUBNÝ NOVOTVAR PRSU (C50).....	9
2. ZHOUBNÝ NOVOTVAR BRONCHU A PLÍCE (C34)	32
3. ZHOUBNÝ NOVOTVAR JÍCNU (C15)	37
4. ZHOUBNÝ NOVOTVAR ŽALUDKU (C16).....	38
5. ZHOUBNÝ NOVOTVAR KOLOREKTA (C18-20)	42
6. ZHOUBNÝ NOVOTVAR ŘITI A ŘITNÍHO KANÁLU (C21).....	54
7. ZHOUBNÝ NOVOTVAR JATER A ŽLUČOVÝCH CEST (C22-24)	54
8. ZHOUBNÝ NOVOTVAR SLINIVKY BŘÍŠNÍ (C25)	59
9. ZHOUBNÝ NOVOTVAR OVARIÍ A TUBY (C56-57)	61
10. ZHOUBNÝ NOVOTVAR HRDLA DĚLOŽNÍHO (C53)	65
11. ZHOUBNÝ NOVOTVAR VULVY (C51).....	66
12. ZHOUBNÝ NOVOTVAR POCHVY (C52).....	66
13. ZHOUBNÝ NOVOTVAR TĚLA DĚLOŽNÍHO (C54).....	67
14. GESTAČNÍ TROFOBLASTICKÁ NEMOC (C58)	68
15. ZHOUBNÝ MELANOM KŮŽE (C43)	69
16. ZHOUBNÝ NOVOTVAR LEDVINY (C64)	70
17. ZHOUBNÝ NOVOTVAR MOČOVÉHO MĚCHÝŘE (C67)	77
18. ZHOUBNÝ NOVOTVAR VARLETE (C62)	80
19. ZHOUBNÝ NOVOTVAR PROSTATY (C61)	86
20. ZHOUBNÉ NOVOTVARY HLAVY A KRKU (C00-14, C30-32).....	88
21. ZHOUBNÝ NOVOTVAR KOSTI (C40-41).....	93
22. ZHOUBNÝ NOVOTVAR MĚKKÝCH TKÁNÍ (C48-49).....	95
23. ZHOUBNÝ NOVOTVAR MOZKU (C71).....	100
24. ZHOUBNÉ NOVOTVARY LYMFATICKÝCH TKÁNÍ (C81-85).....	104
25. NEUROENDOKRINNÍ NÁDORY.....	115
26. ZÁSADY PREVENCE A LÉČBY NEVOLNOSTI A ZVRACENÍ PO PROTINÁDOROVÉ LÉČBĚ.....	117
27. LÉČBA BISFOSFONÁTY U SOLIDNÍCH NÁDORŮ	122
28. INDIKACE NUTRIČNÍ PODPORY ONKOLOGICKY NEMOCNÝCH	128
29. DOPORUČENÍ PRO LÉČBU HEMATOLOGICKÝCH TOXICIT	132
30. FARMAKOTERAPIE NÁDOROVÉ BOLESTI	141
31. DOPORUČENÍ PRO LÉČBU KOŽNÍCH ZMĚN V DŮSLEDKU TERAPIE INHIBITORY EGFR.....	147
32. PREDIKTIVNÍ VYŠETŘENÍ SOLIDNÍCH NÁDORŮ.....	149
33. RADIOLOGICKÉ ONKO-INTERVENČNÍ METODY.....	151
34. SCREENINGOVÝ PROGRAM V ČR	154
35. DIGITÁLNÍ KNIHOVNA CHEMOTERAPEUTICKÝCH REŽIMŮ – VERZE II	157
36. SLEDOVÁNÍ NÁKLADNÉ PROTINÁDOROVÉ TERAPIE ČESKOU ONKOLOGICKOU SPOLEČNOSTÍ ČLS JEP A SÍTÍ KOMPLEXNÍCH ONKOLOGICKÝCH CENTER ČR	159

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)

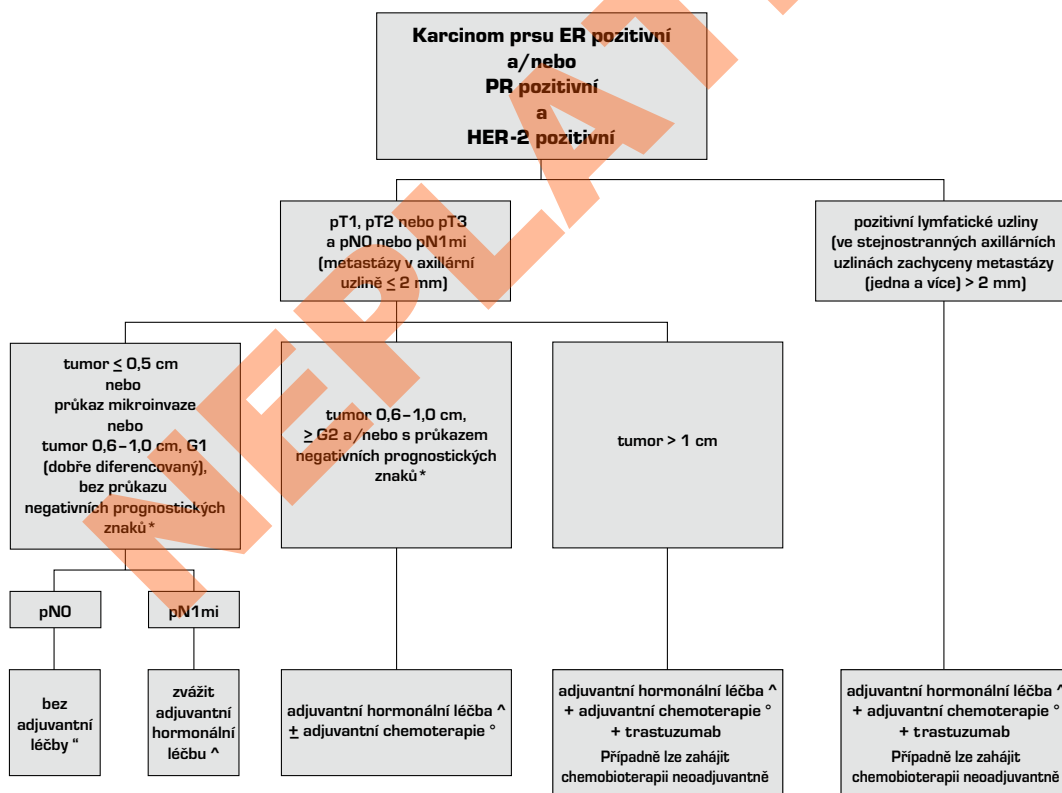
Léčebné možnosti LCIS

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 nebo progesteronového receptoru a s negativní expresí HER-2 receptoru (závěry konference St.Gallen 2009)

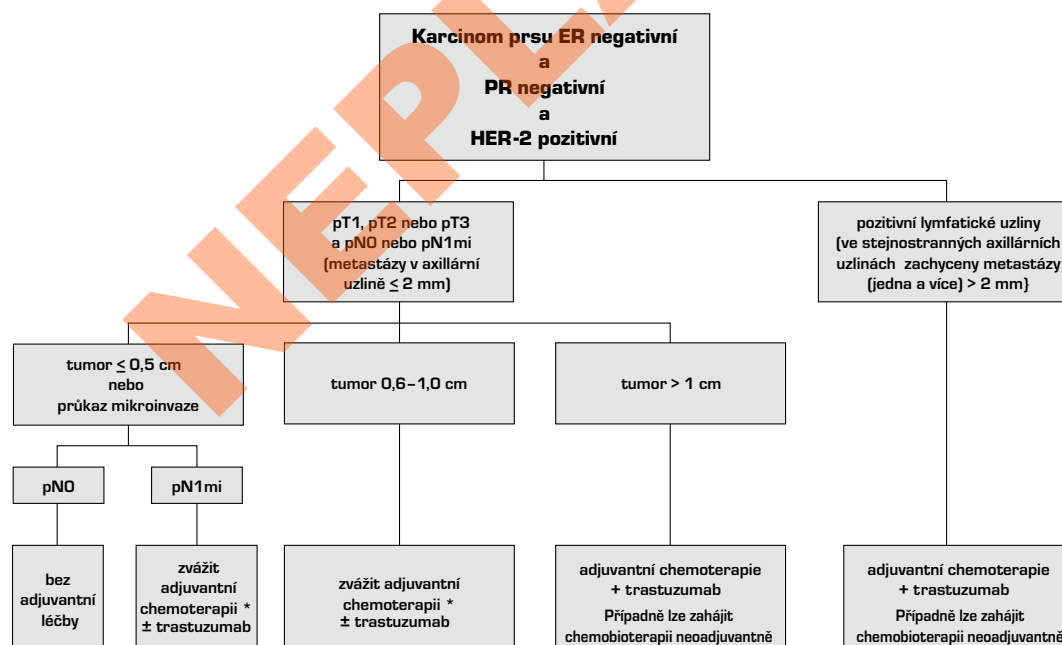
Klinicko-patologické znaky	Relativní indikace ke kombinaci CHT a HT	Faktory bez váhy při rozhodování	Relativní indikace pro samotnou HT
ER a PgR	nízké ER a PgR		vysoké ER a PgR
Histologický grade	Grade 3	Grade 2	Grade 1
Proliferace ¹	vysoká	střední	nízká
uzliny	N pozitivní (≥ 4)	N pozitivní (1–3)	N negativní
PVI	přítomnost extenzivní PVI		nepřítomnost PVI
pT velikost	> 5 cm	2,1–5 cm	≤ 2 cm
Preference pacienta	použít veškerou dostupnou léčbu		odmítavý postoj k CHT
Gene signature	vysoké skóre	střední skóre	nízké skóre

Poznámky:

CHT – chemoterapie; HT – hormonální léčba; PVI – perivaskulární invaze;

1) konvenční měření proliferace pomocí indexu Ki67 (vysoká > 30 %, střední 16–30 %, nízká ≤ 15 %)

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



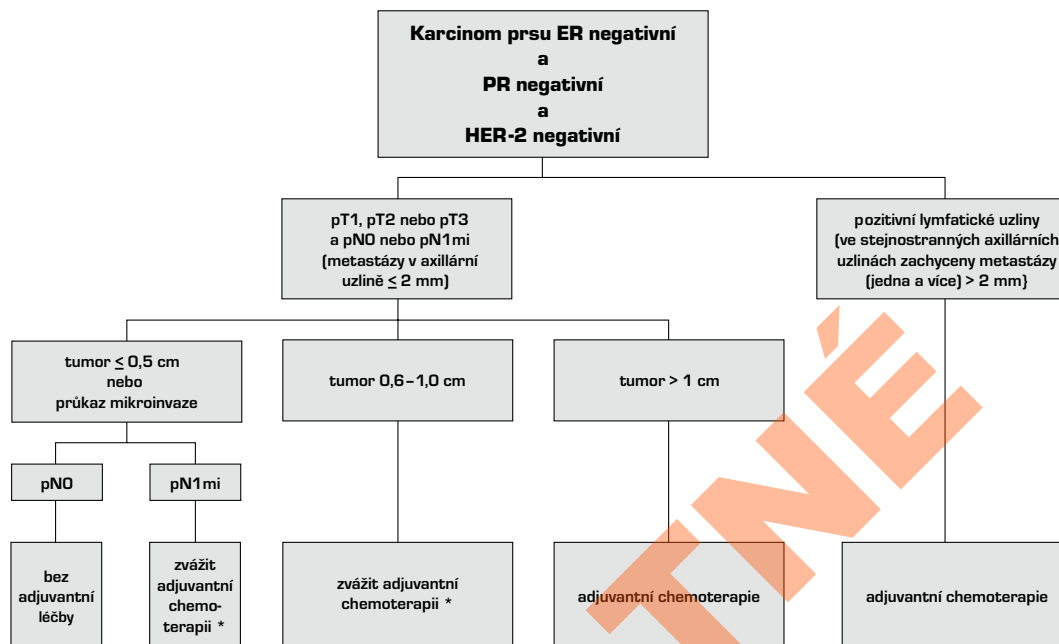
POZNÁMKY:

* 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.

Nutno zvážit individuálně s ohledem k dalším rizikovým faktorům onemocnění a možným rizikům vyplývajících z léčby.

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



POZNÁMKY:

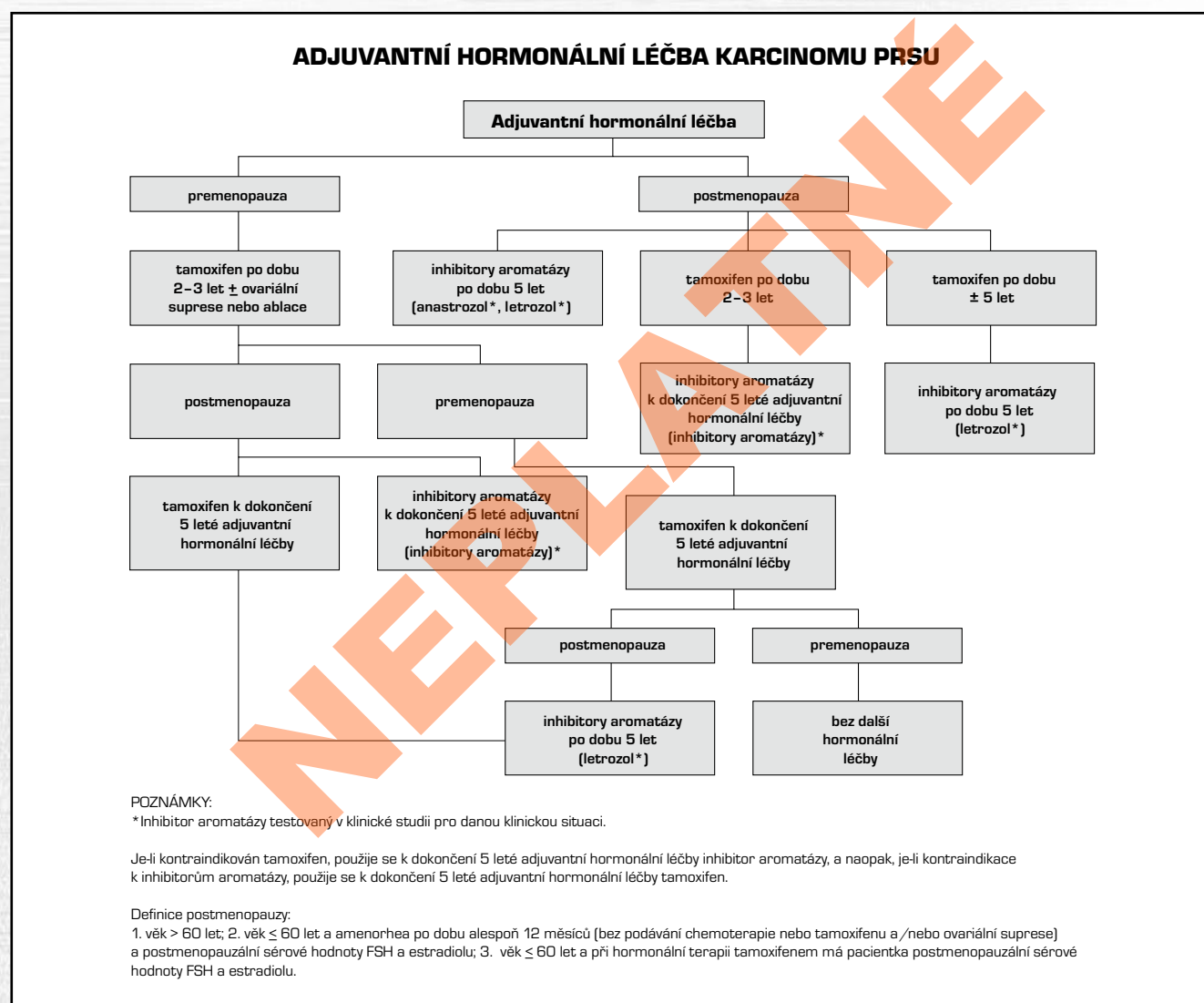
* Zvažte adjuvantní chemoterapii s ohledem na přidružené choroby pacientky a na potenciálně vysokou agresivitu tohoto typu karcinomu.

1.2.1.1 Adjuvantní hormonální léčba

Premenopauzální pacientky: indikován je Tamoxifen na 5 let nebo kombinace Tamoxifen + ovariální ablace na 5 let. V případě ovariální ablace je možno zvážit LH-RH analoga (Zoladex) nebo kastraci chirurgickou. V případě chemické kastrace – LH-RH analog je doporučená doba podávání 5 let, samostatná ovariální ablace je akceptována pouze výjimečně. Podávání samotných inhibitorů aromatáz je kontraindikováno. V případě kontraindikace Tamoxifenu je akceptovatelná kombinace inhibitor aromatázy + ovariální ablace.

Postmenopauzální pacientky:

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



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 režimu – 3x FEC 100 a 3x docetaxel.

1.2.1.3 Adjuvantní 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“.

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

Tab. č. 1: Adjuvantní terapeutické režimy pro stadia I-IIIb a neoadjuvantní léčbu stadia IIB-IIIb

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

	dávka (mg/m ²)	způsob podání	den	opakování cyklu
CEF (kanadský)				
cyklofosfamid	75	p.o.	1.–14.	
epirubicin	60	i.v.	1., 8.	
fluorouracil	500	i.v.	1., 8.	à 4 týdny
CAF (americký)				
cyklofosfamid	100	p.o.	1.–14.	
doxorubicin	30	i.v.	1., 8.	
fluorouracil	500	i.v.	1., 8.	à 4 týdny
TC - TXT/CFA				
docetaxel	75	i.v.	1.	
CFA	600	i.v.	1.	à 3 týdny
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
doxorubicin	60	i.v.	1.	
cyklofosfamid	600	i.v.	1.	à 3 týdny podat 4 série poté
paklitaxel	80	i.v. inf. 1 hod	1.	týdně 12x

Trastuzumab týdně, nasycovací dávka 4 mg/kg v 90 minutové infuzi dále udržovací dávka 2 mg/kg v 30 minutové infuzi při dobré toleranci po dobu podávání paklitaxelu, potom trastuzumab 6 mg/kg v 30 minutové infuzi v intervalu 3 týdny celkem po dobu 40 týdnů (trastuzumab celkem po dobu 52 týdnů)

	dávka (mg/m ²)	způsob podání	den	opakování cyklu
doxorubicin	60	i.v.	1.	
cyclofosfamid	600	i.v.	1.	à 3 týdny podat 4 série poté
paklitaxel	170	i.v. inf. 3 hod	1.	celkem 4x
<i>Trastuzumab týdně, nasycovací dávka 4 mg/kg v 90 minutové infuzi dále udržovací dávka 2 mg/kg v 30 minutové infuzi při dobré toleranci po dobu podávání paklitaxelu, potom trastuzumab 6 mg/kg v 30 minutové infuzi v intervalu 3 týdny celkem po dobu 40 týdnů (trastuzumab celkem po dobu 52 týdnů)</i>				
doxorubicin	60	i.v.	1.	
cyclofosfamid	600	i.v.	1.	à 3 týdny podat 4 série poté
docetaxel	100	i.v. inf. 1 hod	1.	celkem 4x à 3 týdny
<i>Trastuzumab týdně, nasycovací dávka 4 mg/kg v 90 minutové infuzi dále udržovací dávka 2 mg/kg v 30 minutové infuzi při dobré toleranci po dobu podávání docetaxelu, potom trastuzumab 6 mg/kg v 30 minutové infuzi v intervalu 3 týdny celkem po dobu 40 týdnů (trastuzumab celkem po dobu 52 týdnů)</i>				
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, stadium IIA, IIB, IIIA, IIIB (T4, každé N, M0, každé T, N3, M0)

Nádor prsu klinického stadia IIA, IIB, IIIA, IIIB

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

	dávka (mg/m ²)	způsob podání	den	opakování cyklu
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-fluorouracil	500	i.v.	1.	
epirubicin	75	i.v.	1.	à 3 týdny, podat celkem 4x
cyklofosfamid	500	i.v.	1.	

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

NOAH studie - AT/CMF

doxorubicin	60	i.v.	1.	à 3 týdny, podat 3 série
paklitaxel	150	i.v.inf. 3 hod.	1.	
paklitaxel	225	inf. 3 hod.	1.	à 3 týdny, podat 4x

CMF

cyklofosfamid	600	i.v.	1., 8.	à 4 týdny, podat 3x
metotrexát	40	i.v.	1., 8.	
5-fluorouracil	600	i.v.	1., 8.	

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

AC/TH

doxorubicin	60	i.v.	1.	à 3 týdny, podat 4 série
cyklofosfamid	600	i.v.	1.	
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 patientek s hormonálně dependentním karcinomem prsu po vyčerpání léčby tamoxifenem nebo inhibitorem aromatázy.
4. Ovariální ablace – radiokastrace, chirurgická kastrace, chemická v indikovaných případech.

* Faslodex lze podle výsledku nových studií použít i v dávkování 500 mg jednou měsíčně s dodatečnou dávkou 500 mg po dvou týdnech od první (zahajovací) dávky.

Podle klinické studie FIRST a CONFIRM měly pacientky léčené vyšší dávkou lepší léčebné výsledky (delší dobu dogrese onemocnění a větší klinický benefit)^{38, 39}

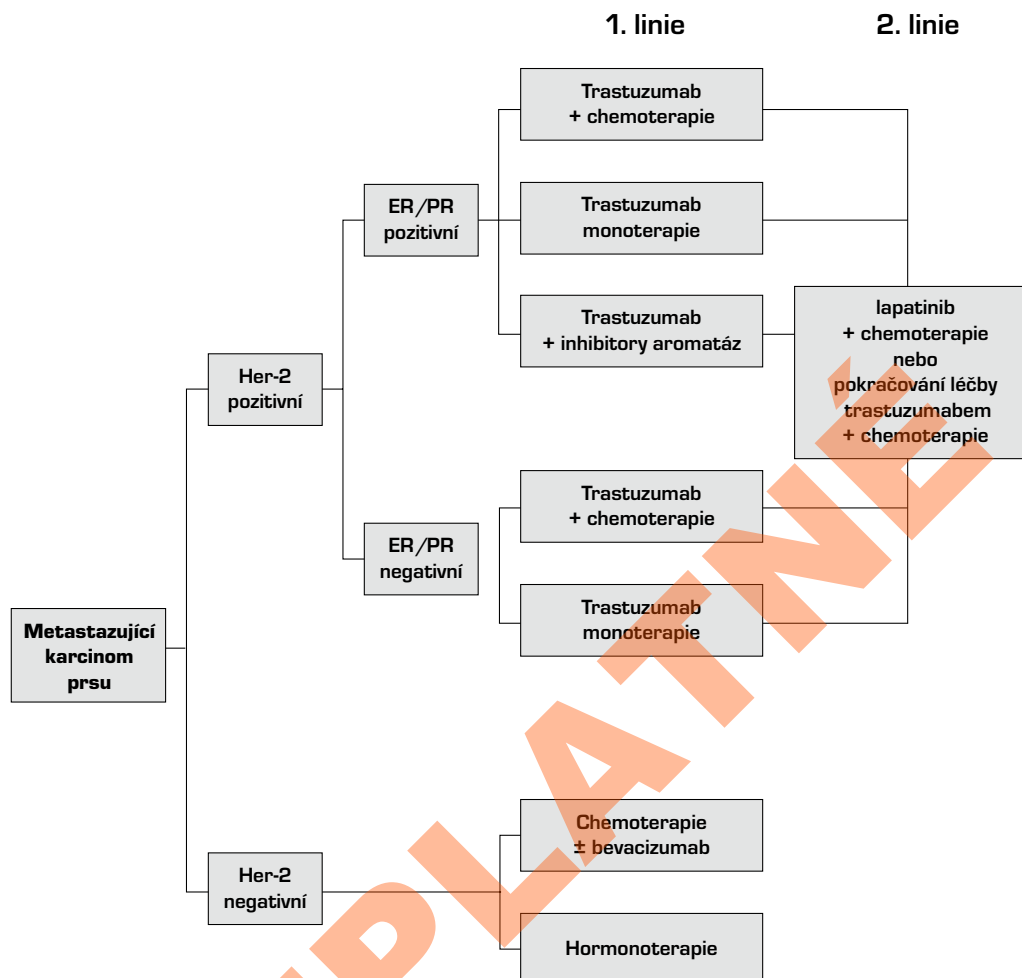
1.2.2.3 Biologická léčba

Trastuzumab je možné použít pouze u patientek s prokázanou overexpresí HER-2. Všichni pacienti musí mít validní laboratorní metodou v referenční laboratoři prokázanou HER2+ s výsledkem IHC3+ a/nebo ISH+. 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 kombinačních 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 taxanem. Vhodná je u patientek s HER-2 negativitou nebo HER-2 pozitivitou, které již byly léčeny trastuzumabem. Není k dispozici laboratorní marker pro výběr těchto patientek. Kontraindikací podání jsou alergie na složky přípravku a gravidita.

O úhradě přípravku Avastin ze zdravotního pojištění v této indikaci bylo rozhodnuto k 1. 3. 2010.

MOŽNOSTI CÍLENÉ LÉČBY POKROČILÉHO A METASTATICKÉHO KARCINOMU PRSU



POZNÁMKY:

K cílené terapii patří i možnost medikamentózní ovariální suprese pomocí LHRH analogů.

Kombinace ovariální ablace/suprese a hormonální terapie může mít aditivní účinek u premenopauzálních žen.

1.2.2.4 Chemo(bio)terapie

Indikovaná paliativní chemoterapie:**Léčba 1. linie:** monoterapie nebo kombinovaná léčba, záleží na komorbiditách.

Lze rovnocenně použít následující látky v intravenózní i perorální formě, v různých kombinacích, které jsou uvedeny v tab. č. 3 – doxorubicin, epirubicin, cyklofosfamid, 5-fluorouracil, paklitaxel, docetaxel, vinorelbine, kapecitabin, gemcitabin, liposomální doxorubicin, trastuzumab, bevacizumab. Přednostně se používají kombinace s taxany. U pacientek s kumulativní dávkou doxorubicinu 240mg/m² nebo epirubicinu 360mg/m² které podstoupily ozáření na oblast hrudníku nebo mají prokázané kardiální onemocnění a ejekční frakci levé komory ≤ 50% lze použít liposomální doxorubicin

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

Lze rovnocenně použít následující látky v intravenózní i perorální formě, v různých kombinacích, které jsou uvedeny v tab. č. 3 – doxorubicin, epirubicin, cyklofosfamid, 5-fluorouracil, paklitaxel, docetaxel, vinorelbine, kapecitabin, gemcitabin, trastuzumab, lapatinib. 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 zpravidla kombinace odlišné od předchozích linií. Účinek léčby se hodnotí po 3–4 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	i.v. infuze 90 minut		
	další dávky 2 mg/kg	i.v. infuze 30 minut	1.	à 1 týden
nebo				
trastuzumab	8 mg/kg	i.v. infuze 90 minut	1.	
	další dávky 6 mg/kg	i.v. infuze 30 minut		à 3 týdny
<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	i.v. infuze 90 minut		
	další dávky 2 mg/kg	i.v. infuze 30 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	i.v. infuze 30 minut	1.	à 3 týdny
<i>Pokud nedošlo k nežádoucím účinkům během podání trastuzumabu, lze v dalším podání zkrátit aplikaci na 30 minut</i>				
trastuzumab/inhibitor aromatázy				
trastuzumab	první dávka 4 mg/kg	i.v. infuze 90 minut		
	další dávky 2 mg/kg	i.v. infuze 30 minut	1.	à týden
nebo				
trastuzumab	8 mg/kg	i.v. infuze 90 minut		
	další dávky 6 mg/kg	i.v. infuze 30 minut	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>				

	dávka (mg/m ²)	způsob podání	den	opakování cyklu
trastuzumab/kapecitabin				
trastuzumab	první dávka 8 mg/kg	i.v. infuze 90 minut	1.	
	další dávky 6 mg/kg	i.v. infuze 30 minut		
kapecitabin	2500	p.o. ve 2 denních dávkách	1.–14.	à 3 týdny
bevacizumab/docetaxel				
bevacizumab	15 mg/kg	i.v. infuze	1.	
docetaxel	100	i.v. infuze	1.	à 3 týdny
<i>První infuze bevacizumabu se podává 90 min., při dobré snášenlivosti druhá infuze 60 minut a další 30 min.</i>				
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/kapecitabin				
lapatinib	1250 mg/den	p.o. 5 tbl.		denně
kapecitabin	2000	na den, ve 2 dávkách	1.–14.	à 3 týdny
lapatinib/letrozol				
lapatinib	1250 mg/den	p.o. 5 tbl.		denně
letrozol	2,5 mg/den	p.o.		denně
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.	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>				
docetaxel à 1 týden				
docetaxel	35–40	i.v. 30 min. infuze	1.	à 1 týden, celkem 6–8 podání, potom 2 týdny pauza
<i>Premedikace: dexametazon 8 mg p.o. večer a ráno před aplikací CHT a večer po aplikaci CHT</i>				

	dávka (mg/m ²)	způsob podání	den	opakování cyklu
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
<i>Jako první podat doxorubicin, premedikace: setrony, kortikoidy jako u docetaxelu</i>				
AT (paklitaxel)				
doxorubicin	50	i.v.	1.	
paklitaxel	175	i.v. 3 hodinová 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, setrony</i>				
docetaxel/NVLB				
vinorelbine	20	i.v. krátká infuze	1., 15.	
docetaxel	60	i.v. hodinová infuze	1.	à 3 týdny
<i>Premedikace: jako u docetaxelu, event. den 15 vinorelbine 60 mg/m² p.o.</i>				
NVLB/epirubicin				
vinorelbine	25	i.v. krátká infuze	1., 8.	
5-fluorouracil	90	i.v.	1.	à 3 týdny
<i>Event. vinorelbine 60 mg/m² p.o.</i>				
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
<i>3 podání, pak v případě normálního krevního obrazu 80 mg/m² týdně</i>				
ADM/NVLB				
vinorelbine	25	i.v. krátká infuze	1., 8.	
doxorubicin	50	i.v.	1.	à 3 týdny
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

	dávka (mg/m ²)	způsob podání	den	opakování cyklu
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				
peglylovaný liposomální doxorubicin (Caelyx)	50	i.v. infuze	1.	à 4 týdny
nepeglylovaný liposomální doxorubicin (Myocet)	60–75	i.v. infuze	1.	à 3 týdny
nepeglylovaný liposomální doxorubicin (Myocet)	60–67	i.v. infuze	1.	
cyklofosfamid	600	i.v. infuze	1.	à 3 týdny
trastuzumab/docetaxel/kapecitabin				
docetaxel	75	i.v. infuze	1.	à 3 týdny
kapecitabin	1900	p.o. ve dvou denních dávkách po 950 mg/m ²	1.–14.	
trastuzumab	první dávka 8 mg/kg	i.v. infuze 90 minut		
	další dávky 6 mg/kg	i.v. infuze 30 minut		

***O úhradě přípravku ze zdravotního pojištění v této indikaci nebylo k 31. 7. 2010 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 nebo SISH (fluorescenční in situ hybridizace nebo silver in situ hybridizace).

Všichni pacienti musí mít validní laboratorní metodu v referenční laboratoři prokázanou HER2+ s výsledkem IHC3+ a/nebo ISH+.

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. Dřívejší ukončení jen v případě projevů nesnášenlivosti.

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

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

Rizikové skupiny pacientek s nádorem prsu podle závěrů konference v St Gallen 2007

Prognostický faktor	Nízké riziko	Střední riziko		Vysoké riziko	
N	N0 a všechna následující kritéria	N0 a aspoň jedno z následujících kritérií	N1–3 a všechna následující kritéria	N1–3 a všechna následující kritéria	N $\geq$ 4
pT	pT $\leq$ 2cm	pT > 2cm	-	-	-
Grade	G1	G2–3	-	-	-
ER ¹ , PgR ²	ER+ a/nebo PgR+	ER- a PgR-	ER+ a/nebo PgR+	ER- a PgR-	-
HER2 ³	HER2 -	HER2+	HER2 -	HER2+	-
Věk	$\geq$ 35 let	věk < 35 let	-	-	-

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

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 inhibitory aromatázy. 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 lapatinibu

- v kombinaci s kapecitabinem k léčbě pacientů s pokročilým nebo metastazujícím karcinomem prsu, jejichž nádory ve zvýšené míře exprimují ErbB2 (HER2), a u kterých došlo k progresi onemocnění po předchozí léčbě, která musí zahrnovat antracykliny a taxany a dále léčbu trastuzumabem pro metastazující onemocnění.
- v kombinaci s inhibítorem aromatázy k léčbě žen po menopauze s metastazujícím karcinomem prsu s pozitivními hormonálními receptory, u kterých se neuvažuje o chemoterapii. Pacientky zařazené do registrační studie nebyly dříve léčeny trastuzumabem nebo inhibítorem aromatázy

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 Tyverb ze zdravotního pojištění v kombinaci s kapecitabinem bylo k 31. 7. 2010 rozhodnuto na dobu 12 měsíců.

O úhradě přípravku Tyverb ze zdravotního pojištění v kombinaci s letrozolem nebylo k 31. 7. 2010 rozhodnuto.

1.3.3 Bevacizumab v léčbě karcinomu prsu

Bevacizumab v kombinaci s paklitaxelem nebo docetaxelem 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 Avastin v této indikaci ze zdravotního pojištění bylo rozhodnuto k 1. 3. 2010.

Literatura:

1. Howell A, Cuzick J, Baum M et al. Results of the ATAC (Arimidex, Tamoxifen, Alone or in Combination) trial after completion of 5 years adjuvant treatment for breast cancer. *Lancet* 2005, 365, 60-62.
2. International Breast Cancer Study Group (IBCSG), on behalf of the Breast International Group (BIG). Letrozol vs. Tamoxifen as adjuvant endocrine therapy for postmenopausal women with rwcwptor-positive breast cancer. BIG 1-98: A prospective randomised double-blind phase III study. The Primary Therapy of Early Breast cancer 9th International Conference in St.Gallen, Switzerland, 26 January 2005. Also available as: Thurliman BJ, Keshaviah A, Mouridsen H et al BIG 1-98: Randomised double-blind phase III study to evaluate letrozol (L) vs. Tamoxifen(T) as adjuvant endocrine therapy for postmenopausal women with receptor-positive breast cancer (Abstract) *J Clin Oncol (Annual Meeting Proceedings)* 2005, 23, 511.
3. Boccardo F, Rubagotti A, Amoroso D et al. Anastrozol appears to be superior to tamoxifen in women already receiving adjuvant tamoxifen treatment. *Breast Cancer Res Treat* 2003, 82, 6-7.
4. Coombes RC, Hall E, Gibson LJ et al A randomised trial of exemestan after two to three years of tamoxifen therapy in postmenopausal women with primary breast cancer. *N Engl J Med* 2004, 350, 1081-1092.
5. Jakesz R, Kaufmann M, Ginant M et al. Benefits of switching postmenopausal women with hormone-sensitive early breast cancer to anastrozol after 2 years adjuvant tamoxifen: combined results from 3123 women enrolled in the ABCSG Trial 8 and the ARNO 95 Trial. *Breast Cancer Res Treat* 2004, 88, 7.
6. Goldhirsch A, Glick J.H, Gelber R.D, Coates A.S. Meeting Highlights: International Expert Consensus on the Primary Therapy of Early Breast Cancer 2005. *Annals of Oncology* 2005, 16, 10, 1569-1583.
7. Goss PE, Ingle JN, Martino S et al. A randomised trial of letrozol in postmenopausal women after five years of tamoxifen therapy for early-stage breast cancer. *N Engl J Med* 2003, 349, 1793-1802.
8. Citron ML, Berry DA, Cirincione C et al Randomised trial of dose-dense versus conventionally scheduled and sequential versus concurrent combination chemotherapy as postoperative adjuvant treatment of node-positive primary breast cancer: first report of Intergroup Trial C9741/ Cancer and Leukemia Group B Trial 9741. *J Clin Oncol* 2003, 21, 1431-1439.
9. Roche H, Fumoleau P, Spielman M et al Five years analysis of PACS 01 trial: 6 cycles of FEC100 vs 3 cycles of FEC 100 followed by 3 cycles of docetaxel (D) for the adjuvant treatment of node positive breast cancer. *Breast cancer res Treat* 2004, 88, 27.

10. Miller K. *J Clin Oncol* 23: 792-799, 2005: Randomized phase III trial of capecitabine compared with bevacizumab + capecitabine in patients with previously treated metastatic breast cancer.
11. O'Shaughnessy J et al. *Ann Oncol* 2001;12:1247-54: Randomized, Open Label, Phase III Trial of Oral Capecitabine (Xeloda) vs. a Reference Arm of Intravenous CMF (Cyclophosphamide, Methotrexate and 5-Fluorouracil) As First Line.
12. O'Shaughnessy J et al. *J Clin Oncol* 2002;20:2812-23: Superior Survival With Capecitabine Plus Docetaxel Combination Therapy in Anthracycline-Pretreated Patients With Advanced Breast Cancer: Phase III Trial Results.
13. O'Shaughnessy J, *Oncology*, 2002 Oct 16(10 Suppl 12):17-22: Capecitabine and Docetaxel in Advanced Breast Cancer: Analyses of a Phase III Comparative Trial. .
14. Slamon D.J. et al. *N Eng J Med* 2001; Vol 344, No 11 (March 15), 783 - 792. Use of Chemotherapy plus a Monoclonal Antipody against HER2 for Metastatic Brest Cancer that Overexpresses HER2.
15. Burstein H. J. et al. *J Clin Oncol* 2: Vol 21, No 15 (August 1), 2003: pp 2889 - 2895. Trastuzumab and Vinorelbine as First-Line Therapy for HER2-Overexpressing Metastatic Breast Cancer: Multicenter Phase II Trial With Clinical Outcomes, Analysis of Serum Tumor Markers as Predictive Factors, and Cardiac Surveillance Algorithm.
16. Vogel C L, Cobleigh M A, Tripathy D, et al. *J Clin Oncol*: Vol 20: 719 - 26. Efficacy and Safety of Trastuzumab as a single agent in First - Line Treatment of HER2 overexpressing Metastatic Breast Cancer.
17. Piccard - Gebhart M J et al. *N Eng J Med* 2005; 353: 1659-71. Trastuzumab after Adjuvant Chemotherapy in HER2 - Positive Breast Cancer
18. Romond EH, Perez EA, Bryant J, et al: Trastuzumab plus Adjuvant Chemotherapy for Operable HER2-Positive Breast Cancer. *N Engl J Med* 353 (16): 1673-1684, 2005.
19. E2100: Miller KD, et al. *BCRT* 2005;94:Abstract 3.
20. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19535820?tool=EntrezSystem2.PEntrez.Pubmed.Pubmed_ResultsPanel.Pubmed_RVDocSum&ordinalpos=2 Thresholds for therapies: highlights of the St Gallen International Expert Consensus on the primary therapy of early breast cancer 2009. Goldhirsch A, Ingle JN, Gelber RD, Coates AS, Thürlimann B, Senn HJ; Panel members. *Ann Oncol*. 2009 Aug;20(8):1319-29. Epub 2009 Jun 17.
21. Von Minckwitz G et al. Capecitabine vs. capecitabine + trastuzumab in patients with HER2-positive metastatic breast cancer progressing during trastuzumab treatment: The TBP phase III study (GBG 26/BIG 3-05). *J Clin Oncol* 26: 2008 (May 20 suppl; abstr 1025 - ASCO 2008).
22. Gianni L et al. Neoadjuvant trastuzumab in locally advanced breast cancer (NOAH): Antitumour and safety analysis. *J Clin Oncol*, 25: 2007 (June 20 suppl. - ASCO 2007).
23. Baselga J et al. Efficacy of neoadjuvant trastuzumab in patients with inflammatory breast cancer: data from the NOAH (NeOAdjuvant Herceptin) Phase III trial. *Eur J Cancer Supplements*, Vol 5 No 4, Page 193 (ECCO 2007, Abstract: 2030).
24. Jones et al. *Breast Cancer Res Treat*. 2007;106(suppl 1):S5. Abstract 12.
25. Kaufmann M, von Minckwitz G, Bear HD et al. Recommendation from an international expert panel on the use of neoadjuvant (primary) systemic treatment of operable breast cancer: new perspectives 2006. *Ann Oncol*. 2007;18(12):1927-1934.
26. De-Maio E et al.: Vinorelbine plus 3-weekly trastuzumab in metastatic breast cancer: a single-centre phase 2 trial. *BMC Cancer*, 20 Mar 2007 vol 7, no. 1, p. 50.
27. Jones SE, Savin MA, Holmes FA et al. Phase III Study Comparing Doxorubicin plus Cyclophosphamide with docetaxel plus cyclophosphamide as Adjuvant Therapy for operable breast cancer *J Clin Oncol* 24; 2006, 5381-5387.
28. Langley RE, Carmichael J, Jones AL, et al.:Phase III trial of epirubicin plus paclitaxel compared with epirubicin plus cyclophosphamide as first-line chemotherapy of metastatic breast cancer: United Kingdom Cancer research Institute. *J Clin Oncol*. 23: 8322-8330, 2005.
29. Von Minckwitz G, Zielinski C, et al. Capecitabine vs. capecitabine plus trastuzumab in patients with HER2-positive metastatic breast cancer progressing during trastuzumab treatment: The TBP phase III study (GBD 26/BIG 3-05). *J Clin Oncol*. 26 (May 20 suppl): Abstract 1025, 2008.
30. Seidman AD: Gemcitabine as single-agent therapy in the management of advanced breast cancer. *Oncology* 15 (Suppl 3): 11-14, 2001.
31. Bear HD, et al. The effect on tumor response of adding sequential preoperative docetaxel to preoperative doxorubicin and cyclophosphamide:Preliminary results from National Surgical 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.
36. Wardley MA et al. Randomized Phase II Trial of First-Line Trastuzumab Plus Docetaxel and Capecitabine Compared With Trastuzumab Plus Docetaxel in HER2-Positive Metastatic Breast Cancer. *J Clin Oncol*. 2009 Dec 28.
37. Robert NJ, Eirmann W, Pienkowski T, et al: BCIRG 006: Docetaxel and trastuzumab-based regimens improve DFS and OS over AC-T in node positive and high risk node negative HER2 positive early breast cancer patients: Quality of life (QOL) at 36 months follow-up. *J Clin Oncol* (meeting Abstracts) 2007 25: 19647.
38. Di Leo A, Jerusalem G, Petruzella L, et al. CONFIRM: a phase III, randomized, parallel-group trial comparing fulvestrant 250 mg vs fulvestrant 500 mg in postmenopausal women with estrogen receptor-positive advanced breast cancer. Program and abstracts of the 32nd Annual San Antonio Breast Cancer Symposium; December 9-13, 2009; San Antonio, Texas. Abstract 25.
39. Mauriac L, Piplej JE, Quaresma Albano J et al. Fulvestrant (Faslodex) versus anastrozol for the second-line treatment of advanced breast cancer in subgroups of postmenopausal women with visceral and non-visceral metastases combined results from two multicentric trials. *Eur J Cancer* 2003;39:1228-1233.
40. Goldhirsch A,Ingle JN, Gelber RD, et al. Thresholds for therapies:highlights of the St Gallen International Expert Konsensus on the Primary Therapy of Early Breast Cancer 2009. *Ann Oncol* 2009; 20:1319-1329.
41. Johnson S, Piplej J, Pivot X, et al. Lapatinib combined with letrozole versus letrozole and placebo as first-line therapy for postmenopausal hormone receptor-positive metastatic breast cancer.*JCO: J Clin Oncol* 2009; 28:1-11.

Vybrané klinické studie u metastatického karcinomu prsu

REŽIM	Název studie	interval (týdny)	fáze	n	ORR (%)	p	PFS, *TTP (měsíce)	p	OS (měsíce)	p	poznámka	citace
	Doxorubicin 50 + docetaxel 75	3	III	107	39,6	0,774	8,7	0,977	21,4	0,081	QoL bez rozdílu, 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	III	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	III	225	32	0,1	5,7	<0,0001	15,4	0,03	QoL bez rozdílu, u docetaxelu vyšší hematologická toxicita	3
	Paklitaxel 175	3		224	25		3,6		12,7			
	Doxorubicin 50 + docetaxel 75	3	III	214	65	0,04	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		8,05		19,29		65 % v první linii, 35 % druhá linie, cílem studie bylo prokázat superioritu režimu docetaxel + gemcitabin	5
	Docetaxel 75 + 2500 D1-14	3	III	152	32	NS	7,98	0,121	21,45	NS		
	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	III	59	20,3		5,5		18,6			
	Gemcitabin 1250 D1, 8 + paklitaxel 175	3	III	266	41,4	0,000	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	III	753	29	0,000	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	III	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	III	353	65	0,015	7,0	0,41	13	0,8	G3/4 mukozitida 6 % vs 2 %, G3/4 neutrotoxicita 5 % vs 1 %	10
	Epirubicin 75 + cyklofosfamid 600	3		352	55		7,1		14			
	Gemcitabin 1000 D1, 4 + epirubicin 90 + paklitaxel 175	3	III	124	62,3	0,093	9,1*	0,557	29,5	předběžná data	V rameni s gemcitabinem a paklitaxelem častěji G3/4 hematologická toxicita, stomatitida, neurotoxicita	11
	5-FU 500 + epirubicin 90 + cyklofosfamid 500	3		135	51,2		9,0*		24,9			
	Docetaxel 75 + vinorelbin 25	3	II	43	37,2		7,7*		28,7		50 % první linie, 33 % 2. linie	12

Vybrané klinické studie u metastatického karcinomu prsu - pokračování

REŽIM	Název studie	interval fáze (týdny)	n	ORR (%)	p	PFS, *TTP (měsíce)	p	OS (měsíce)	p	poznámka	cítace
Docetaxel 60 + vinorelbin 20 i.v.D1 + 60 p.o D15		3	II	49	49	5,5		33,2			13
Docetaxel 75 + vinorelbin 25		3	II	41	51	6,2*		14		50 % ≥ 2. linie	14
Vinorelbin 60 p.o D1, 8 + kapecitabin 2000 D1-14		3	II	115	56,5	10,5		17,5		49,6 % 1. linie, 50,4 % 2. linie	15
Vinorelbin 25 týdně + trastuzumab (4) 2 mg/kg týdně			II	52	58	7*		26		max 18 týdnů, 42 % 1. linie, 58 % 2. linie	16
Vinorelbin 25 D1, 8 + kapecitabin 2000 D1-14		3	II	31	49	7,6*		27,2		max. 6 cyklů, 77 % ≥ 2. linie	17
Vinorelbin 30 D1, 8 + trastuzumab (8) 6 mg/kg		3	II	50	50	9,6		22,7		1 předchozí chemoterapie (vč. [neoadjuvance) 52 %, 2 linie 30 %	18
Vinorelbin 30 D1, 8	GEICAM- NCT00128310	3	III	126	26	4,0	0,003	16,4		G3/4 neutropenie 44 % vs 61 %, febrilní neutropenie 6 % vs 11 %	19
Vinorelbin 30 D1, 8 + gemcitabin 1200 D1, 8		3		125	36	6,0		15,9			20
Vinorelbin 30 týdně + trastuzumab (4) 2 mg/kg týdně			II	69	69,2	9,9		23,7			21
Epirubicin 90 D1 + vinorelbin 25 i.v.D1 + 60 p.o. D8		3	II	49	51	8		20		max. 6 cyklů	22
Epirubicin 100 + vinorelbin 25 D1, 5		3	II	97	70,6	10*		26		max. 8 cyklů	23
5-FU 500 + doxorubicin 50 + cyklofosfamid 500		3		85	74	9*		17,3		V rameni s vinorelbinem častěji	24
Vinorelbin 25 D1, 8 + doxorubicin 50		3	III	85	75	7,5	0,21	17,8		zácpa (27 %) a neuropatie (18 %), v rameni FAC 11 % kardiálních příhod (G1/2)	25
Kapecitabin 2510 D1-14		3		62	30	4,1		19,6			26
Cyklofosfamid 600 + metotrexat 40 + 5-FU 600		3	II	33	16	3		17,2		nemocné ≥ 55 let	27
Kapecitabin 2500 D1-14 + docetaxel 75		3		255	42	6,1*		14,5		1. linie 35 vs 31 %, 2. linie 48 vs 53 %, vyšší linie 17 vs 16 %	28
Docetaxel 100		3	III			0,006	0,000	11,5	0,013	Při redukcí dávky kapecitabinu a/nebo docetaxelu pro toxicitu byla zachována účinnost	29
Kapecitabin 2000 D1-14 nebo 1300 D1-21		3		256	30	4,2*		22		Mezi oběma režimy kapecitabinu nenalezen rozdíl v žádném z parametrů (p>0,4), proto hodnoceny společně	30
Cyklofosfamid 100 p.o. D1-14 + 5-FU 600 D1, 8 + metotrexat 40 D1, 8		4	III	325	21	HR 0,86	0,2	18	0,02		31
Kapecitabin 2500 D1-14 + trastuzumab 6 mg/kg	GBG-26	3		78	48,1	8,2*		25,5		Nemocné s progresí při režimu s trastuzumabem. Studie ukončena předčasně po průběžné analýze při splnění primárního cíle (TTP), původní plán 482 nemocných	32
Kapecitabin 2500 D1-14		3		78	27	5,6*	0,034	20,4	0,257		33

Kapecitabin 2000 D1-14 + lapatinib 1250 mg/den	EGF100151	3	198	13,9	6,2*	<0,001	15,6	Nemocné s progresí při režimu s trastuzumabem. Studie ukončena předčasně po průběžné analýze při splnění primárního cíle (TTP)	0,177	28
Kapecitabin 2500 D1-14		3	201	23,7	4,3*		15,3			
Trastuzumab (4) 2 mg/kg týdně		1	114	26**	3,5		22,9	**ORR 35% při IHC 3+ a 0% při IHC 2+		29
Trastuzumab (8) 4 mg/kg týdně		1			3,8		25,8			
Paklitaxel 175 + trastuzumab (4) 2 mg/kg týdně		3	92	17	6,9*		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	0,17**	30
Paklitaxel 175		3	96	41	3,0*		18,4			
Docetaxel 100 + trastuzumab (4) 2 mg/kg týdně	M77001	3	92	61	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.)	0,033	31
Docetaxel 100		3	94	34	6,1		22,7			
Anastrozol 1 mg/den + trastuzumab (4) 2 mg/kg týdně	TAnDEM		103	20,3	4,8		28,5			32
Anastrozol 1 mg/den			104	6,8	2,4		23,9			
Trastuzumab (8) 6 mg/kg		3	105	23	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
Docetaxel 100 + trastuzumab (8) 6 mg/kg		3	112	72,7	12,8		OS-2 roky 66%	V rameni s kapecitabinem méně často febrilní neutropenie (15 vs 27%) a neutropenie stupně 3/4 (54 vs 77%)		34
Docetaxel 75 + kapecitabin 950 2x denně D1-14 + trastuzumab (8) 6 mg/kg	CHAT	3	113	40,5	17,9	0,045	OS-2 roky 75%	a častěji „hand-foot syndrom“ stupně 3 (17 vs <1%) a průměr stupně 3/4 (11 / 4%)		

Literatura

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

6. Rivera E et al. Phase 3 study comparing the use of docetaxel on an every-3-week versus weekly schedule in the treatment of metastatic breast cancer. *Cancer*. 2008 Apr 1;112(7):1455-61.
7. Albain KS et al. Gemcitabine plus Paclitaxel versus Paclitaxel monotherapy in patients with metastatic breast cancer and prior anthracycline treatment. *J Clin Oncol*. 2008 Aug 20;26(24):3950-7.
8. Seidman AD et al. Randomized phase III trial of weekly compared with every-3-weeks paclitaxel for metastatic breast cancer, with trastuzumab for all HER-2 overexpressors and random assignment to trastuzumab or not in HER-2 nonoverexpressors: final results of Cancer and Leukemia Group B protocol 9840. *J Clin Oncol*. 2008 Apr 1;26(10):1642-9.
9. Miller K et al. Paclitaxel plus bevacizumab versus paclitaxel alone for metastatic breast cancer. *N Engl J Med*. 2007 Dec 27;357(26):2666-76.
10. Langley RE et al. Phase III trial of epirubicin plus paclitaxel compared with epirubicin plus cyclophosphamide as first-line chemotherapy for metastatic breast cancer: United Kingdom National Cancer Research Institute trial A801. *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*. 2007 (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., dvojítě slepá	Letrozol 2,5mg denně vs tamoxifen 20mg 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, dvojítě 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, dvojítě slepá studie fáze III v první linii léčby lokálně pokročilého nebo metastatického karcinomu prsu	Letrozol 2,5mg denně vs tamoxifen 20mg denně	9,4 měsíce vs 6 měsíců; p < 0,0001	9 měsíců vs 5,7 měsíců p < 0,0001	32% vs 21% p = 0,0002	50% vs 38% p = 0,0004	34 měsíců vs 30 měsíců, p = NS

2. ZHOUBNÝ NOVOTVAR BRONCHU A PLÍCE (C34)

2.1 Nemalobuněčný karcinom

1. linie:

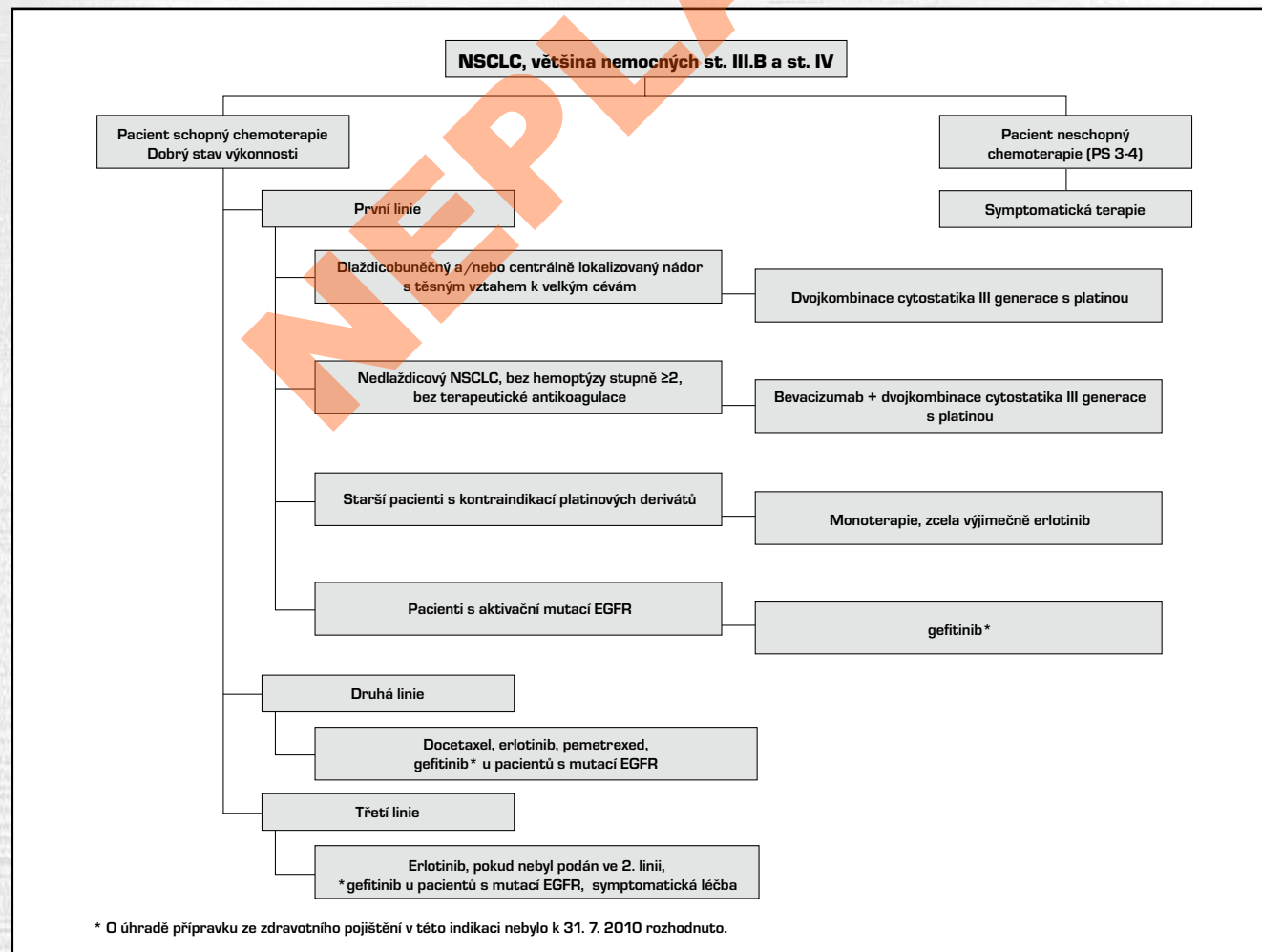
2.1.1 Nádory klinického stadia IIA a IIB – pokud jsou kontraindikace chirurgické léčby. U těchto nemocných se chemoterapie kombinuje s radioterapií konkomitantně nebo sekvenčně. Výjimečně možno zvažovat neoadjuvantní chemoterapii.

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

- nádory klinického stadia IIIA – neoadjuvantní chemoterapie (před operací)
- nádory klinického stadia IIIA, které nejsou vhodné k radikální resekci – neoadjuvantní chemoterapie (před radioterapií), nebo konkomitantní radiochemoterapie
- nádory klinického stadia IIIB - v kombinaci s radioterapií. Výjimečně u indikované skupiny nemocných zvažovat i podávání chemoterapie event. chemoradioterapie s neoadjuvantním záměrem.
- u nemocných s nádorovým pleurálním výpotkem nebo z jiného důvodu nevhodných k radikální radioterapii se podává chemoterapie samostatně

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

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



2. linie:

2.1.5 U vhodně k chemoterapii indikovaných nemocných je prokázáno prodloužení přežití. Doporučená je monoterapie, vhodné léky v této indikaci jsou docetaxel nebo pemetrexed nebo erlotinib. U nemocných s adenokarcinomem a velkobuněčným karcinomem je vhodný pemetrexed, u nemocných s epidermoidním karcinomem docetaxel. Dvojkombinace platinového derivátu s cytostatikem III. generace se používá jen pokud byl v 1. linii použit gefitinib nebo erlotinib

3. linie:

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

Použitá cytostatika

2.1.7 Léky s prokázanou účinností u nemalobuněčného karcinomu plic. Obvykle platinový derivát + preparát III. generace. Počet cyklů 4 – 6, v neoadjuvantní indikaci 2 – 4. Po 2. cyklu je nutné přehodnocení k posouzení efektu léčby.

Příklady chemoterapeutických kombinací:

- karboplatina + paklitaxel
- cisplatina + paklitaxel
- karboplatina + docetaxel
- cisplatina - docetaxel
- cisplatina + vinorelbin
- karboplatina + vinorelbin
- karboplatina + gemcitabin
- cisplatina + gemcitabin
- cisplatina + pemetrexed* (u nemocných s NSCLC jiného histologického typu než dlaždicobuněčného)
- karboplatina + paklitaxel + bevacizumab
- cisplatina + gemcitabin + bevacizumab

V indikaci adjuvantní chemoterapie se doporučují schémata:

- vinorelbin + platinový derivát
- paclitaxel + platinový derivát

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

2.1.8 Postavení biologické léčby

Pro biologickou léčbu lze použít erlotinib, bevacizumab a gefitinib*.

Bevacizumab v 1. linii u NSCLC jiného histologického typu než predominantně dlaždicobuněčného v kombinaci s chemoterapeutickým režimem založeným na platinovém derivátu (pro kombinaci s bevacizumabem nejsou vhodné režimy s vysokým rizikem trombocytopenie). Po skončení chemoterapie se pokračuje v monoterapii bevacizumabem do progresu nemoci.

Inhibitory tyrozinkinázy EGFR, gefitinib* a erlotinib, je možno použít u nemocných s prokázanou aktivační mutací EGFR ve kterékoliv linii, včetně první linie. U nemocných bez prokázané aktivační mutace EGFR lze zcela výjimečně použít erlotinib i v 1. linii, pokud jsou jednoznačné kontraindikace konvenční cytostatické léčby a jsou předpoklady léčby ambulantní.

Erlotinib v monoterapii prokázal účinnost u nemocných s nemalobuněčným karcinomem plic po selhání konvenční cytostatické léčby. U těchto nemocných je vhodné podání erlotinibu za předpokladu ambulantní léčby.

Současné podávání chemoterapie a erlotinibu nebo gefitinibu* není vhodné.

***O úhradě přípravku ze zdravotního pojištění v této indikaci nebylo k 31. 7. 2010 rozhodnuto.**

2.1.9 Udržovací léčba

Podávání udržovací léčby po ukončení plánovaného počtu cyklů kombinované chemoterapie je možno (kromě bevacizumabu) zvážit i u pemetrexedu, erlotinibu, popřípadě i u docetaxelu.

2.1.10 Vybrané informace k biologické léčbě

2.1.10.1 Bevacizumab v léčbě NSCLC

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

Kontraindikace

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

Upozornění

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

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

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

Dávkování

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

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

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

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

O úhradě přípravku ze zdravotního pojištění v této indikaci bylo rozhodnuto k 1. 3. 2010.

2.1.10.2 Erlotinib v léčbě karcinomu NSCLC

Erlotinib je indikován k léčbě nemocných s lokálně pokročilým nebo metastazujícím nemalobuněčným karcinomem plic v případě, že alespoň jednou došlo k selhání předchozí chemoterapeutické léčby a k udržovací léčbě pacientů s lokálně pokročilým nebo metastazujícím nemalobuněčným karcinomem plic se stabilizací

nemoci po 4 cyklech standardní chemoterapie první linie s platinou. Erlotinib se podává vždy až do 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.

Kontraindikace

Vážná přecitlivělost na erlotinib nebo na kteroukoliv z pomocných látek.

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

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

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

Dávkování

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

2.2 Malobuněčný karcinom

2.2.1 Limitované onemocnění i extenzivní onemocnění

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

Použitá cytostatika a délka léčby

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

2.2.3 Volba léčby v II. linii:

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

2.2.4 Příklady standardních chemoterapeutických kombinací

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

2.2.5 Příklady chemoterapeutických použitelných až po selhání standardních kombinací

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

2.3 Maligní mezoteliom pleury

Standardní kombinace pro 1. linii je cisplatina + pemetrexed

Doporučení

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

Literatura:

1. Pfister DG, Johnson DH, Azzoli CG, et al. American Society of Clinical Oncology treatment of unresectable non-small cell lung cancer guideline: update 2003. *J. Clin. Oncol.* 2004; 22:330 – 363.
2. Ardizzone A, Hansen HH, Dombernowsky P et al. Topotecan, a new active drug in the second line treatment of small-cell lung cancer: A phase II study in patients with refractory and sensitive disease. *J.Clin.Oncol.* 1997; 15:2090-2096.
3. American Society of Clinical Oncology: Clinical Practice Guidelines for the Treatment of Unresectable Non-Small-Cell Lung Cancer. *Journal of Clinical Oncology*, 1997, 15:2996-3018.
4. Domont J., Soria J.Ch., and Le Chevalier T: Adjuvant Chemotherapy in Early -Stage Non-Small Cell Lung Cancer. *Semin Oncol* 2005;32:279-283.
5. Huisman, C., Postmus, P.E., Giaccone, G. et al.: Second-line chemotherapy and its evaluation in small cell lung cancer. *Cancer Treat. Rev.* 1999, 25: 99-206.
6. Krug L.M: An Overview of Chemotherapy for Mesothelioma. *Hematol Oncol Clin Nam* 19, 2005, 1117-1136.
7. Kumar A., Wakelee H.: Second- and Third-Line Treatments in Non-Small Cell Lung cancer. *Current Treatment Options in Oncology* 2006, 7:37-49.
8. Lara, P.N., Natale, R.B., Crowley, J. et al: Phase III Trial of Irinotecan/Cisplatin Compared With Etoposide/Cisplatin in Extensive-Stage Small-Cell Lung Cancer: Clinical and Pharmacogenomic Results From SWOG S0124. *J Clin Oncol*, 27, 2009; 15, 2530 - 2535.
9. Laskin J.J., Sander A.B.: State of the Art in Therapy for Non-Small Cell Lung Cancer. *Cancer Investigation*, 2005, 23:427-442.
10. Pawel J., Schiller J.H., Shepherd F.A. et al.: Topotecan Versus Cyclophosphamide, Doxorubicin, and Vincristin for the Treatment of Recurrent Small-Cell Lung Cancer. *Journal of Clinical Oncology*, 1999, 17: 658-667.
11. Perry, M.C., Herndon, J.E., Eaton, W.L. et al.: Thoracic radiation therapy added to chemotherapy for small-cell lung cancer: an update of Cancer and Leukemia Group B study 8083. *J. Clin. Oncol.* 1998, 16:2466-2467.
12. Porta R.R., Wittekind CH., Goldstraw P.: Complete resection in lung cancer surgery: proposed definition. *Lung Cancer* 2005, 49: 25-33.
13. Reck, M., von Pawel, J., Zatloukal, P. et al: Phase III Trial of Cisplatin Plus Gemcitabine With Either Placebo or Bevacizumab As First-Line Therapy for Nonsquamous Non-Small-Cell Lung Cancer: AVAiL. *J Clin Oncol.*, 2009, 28, 1227-1234.
14. Shepherd F.A., Pereira J.R., Ciuleanu T. et al.: Erlotinib in Previously treated Non-Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med* 2005, 353:123-132.
15. Scagliotti G.: An evaluation of pemetrexed in second-line treatment of non-small cell lung cancer. *Expert Opin. Pharmacother.* 2005, 6 (16): 2855-2866.
16. Scagliotti G V, Park K, Patil S et al: Survival without toxicity for cisplatin plus pemetrexed versus cisplatin plus gemcitabine in chemonaive patients with advanced non-small cell lung cancer: a risk-benefit analysis of a large phase III study. *Eur J Cancer* 2009; (45): 2298-2303.
17. Winton T., Livingston R., Johnson D. et al.: Vinorelbin plus Cisplatin vs. Observation in Resected Non-Small-Cell Lung Cancer. *N Engl j. Med* 2005, 352: 2589-2597.

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)

- a) Radikální chirurgický výkon. Bez pooperační léčby u dlaždicobuněčného karcinomu. Chemoradioterapie na bázi 5-FU po ezofagektomii v případě R1 nebo R2 resekce (alternativou při makroskopickém reziduálním onemocnění je paliativní chemoterapie). V případě adenokarcinomu distálního jícnu a gastroezofageální junkce se doporučuje adjuvantní chemoradioterapie u high risk T2N0 (G3, lymfovaskulární invaze, neurovaskulární invaze, mladý věk), T3N0, T1-2N1, nebo perioperační chemoterapie ECF (3 cykly před operací, 3 cykly po operaci).
- b) Definitivní chemoradioterapie je preferována v případě krční lokalizace karcinomu jícnu, který je technicky neoperabilní.
- c) Ve vybraných případech operaci předchází neoadjuvantní chemoradioterapie založená na cisplatině a 5FU.

3.3 Stadium 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.

Možnosti radiologických onko-intervenčních metod jsou rozebrány v samostatné kapitole č. 33 na straně 151.

Příklady léčebných schémat

	dávka (mg/m ²)	způsob podání	den	opakování cyklu
konkomitantní chemoradioterapie				
cisplatina	75	inf.	1.	à 4 týdny
5-FU*	1000	24 hod. kont. inf.	1.–4.	à 4 týdny
* týden 1., 5., 8., 11. celková dávka nesmí přesáhnout 1500 mg/m ² /den				

paliativní léčba 1. linie

cisplatina	100	inf.	1.	à 4 týdny
5FU*	1000	24 hod. kont. inf.	1.–5.	à 4 týdny
* celková dávka nesmí přesáhnout 1500 mg/m ² /den				

Literatura:

1. NCCN Practice Guidelines in Oncology –v.1.2010
2. Cunningham D, et al. Perioperative Chemotherapy versus Surgery Alone for resectable gastroesophageal Cancer. *N Engl J Med.* 2006;355(1):11-20.
3. Shah et al. Treatment of Metastatic esophageal And Gastric Cancer. *Seminars in Onc.*2004;31(4):574-587.
4. ESMO Clinical Recommendations. *Annals of Oncology (Supplement 4):*32-33,2009
5. Stahl et al Chemoradiation with and without surgery in patients with locally advanced squamous cell carcinoma of the esophagus. *J Clin Onc* 2005;23:2310-2317.
6. Bedenne L, et al. Randomised phase III trial in locally advanced esophageal cancer: radiochemotherapy followed by surgery versus radiochemotherapy alone (FFCD 9102). *Proc Am Soc Clin Oncol*;21:130a(Abstr 519).

4. ZHOUBNÝ NOVOTVAR ŽALUDKU (C16)

Tis, T1a, T1b NO, M0

- primární léčba je chirurgická, následně sledování.

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

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

Stadium IV (T1-4 N0-3 M1)

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

Chemoterapie 1. linie

ECF je základním referenčním režimem. DCF je pro výraznou toxicitu vyhrazen pro pacienty ve výborném výkonnostním stavu. **Kapcitabin** – efektivita a dobrá tolerance byla prokázána ve studiích fáze III (REAL-2 a ML17032). Recentní metaanalýza prokázala superioritu v přežívání ve srovnání s kontinuální 5-FU. Ve studii REAL2 byla prokázána také noninferiorita režimů ECF, ECX, EOX, EOF. Kombinace s oxaliplatinou EOX vs ECF prokázala prodloužení OS (11,2 vs 9,9mš, HR 0,80, 95% CI 0,66-0,97, p=0,02,) substituce oxaliplatinou vedla ke snížení počtu trombembolických příhod. Kombinace FLO vs FLP neprokázala prodloužení OS, ale signifikantně nižší toxicitu a ve skupině pacientů nad 65 let vyšší RR, PFS a prodloužení OS.

Přidání **trastuzumabu** u HER2-pozitivních karcinomů žaludku ke standardní chemoterapii fluorouracilu nebo kapcitabinu a cisplatiny (studie ToGA), prodloužila signifikantně median OS 13,8mš vs 11,1mš (P=0,0046), ORR 47,3 vs 34,5% p=0,0017.

Chemoterapie 2. linie

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

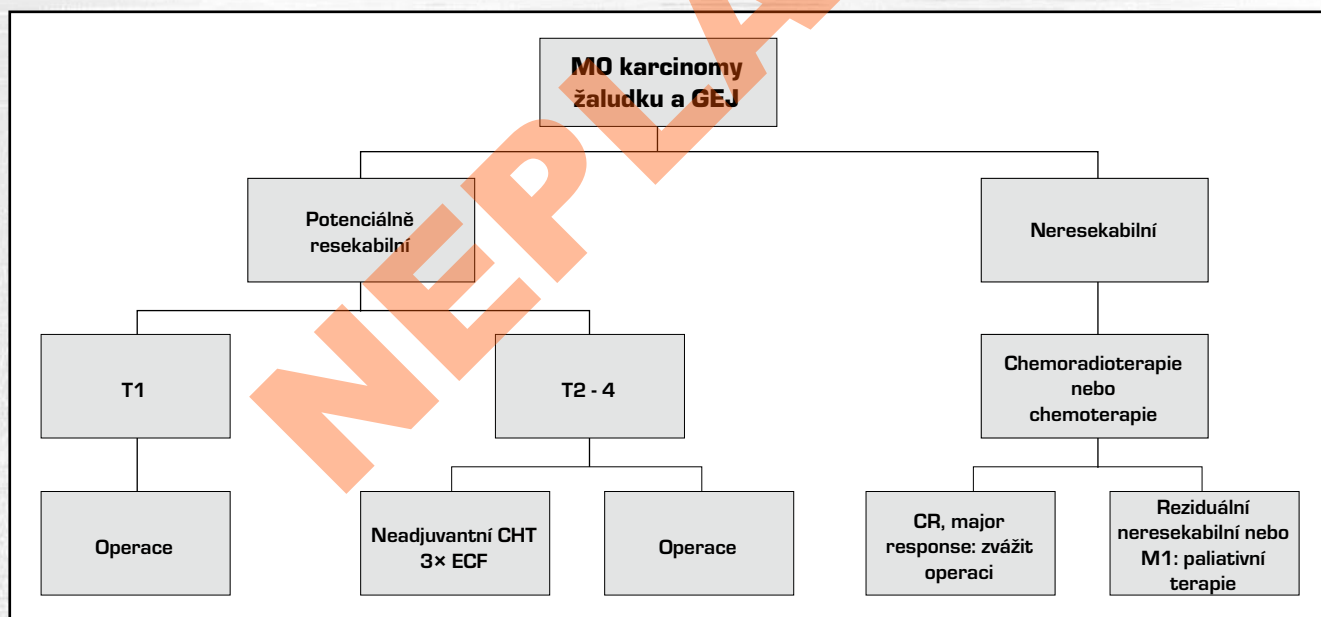
Adjuvantní chemoradioterapie – protokol SWOG – 9008

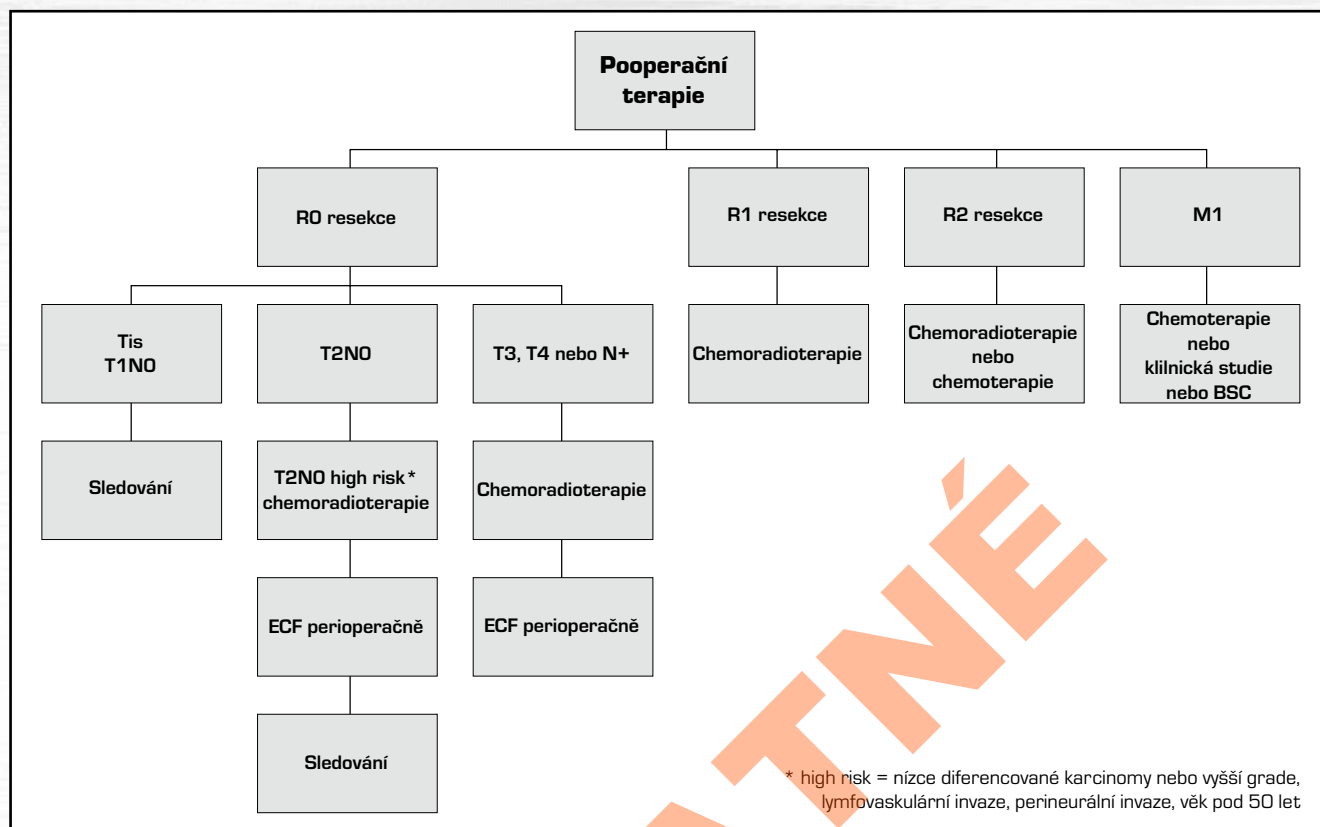
	dávka (mg/m ²)	způsob podání /INT - 0116	den	opakování cyklu
chemoradioterapie I., IV., V. cyklus chemoterapie				
leukovorin	20	i.v. bolus	1.–5.	před ozařováním
5-FU	425	i.v. bolus	1.–5.	a po jeho skončení

	dávka (mg/m ²)	způsob podání /INT - 0116	den	opakování cyklu
chemoterapie ke konkomitanci II. cyklus				
leukovorin	20	i.v. bolus	1.–4.	
5-FU	400	i.v. bolus	1.–4.	à 4 týdny
chemoterapie ke konkomitanci z radioterapií III. cyklus				
leukovorin	20	i.v.	1.–3.	
5-FU	400	i.v.	1.–3.	
<i>Poznámka: první cyklus před zahájením ozařování, cykly 2–3 v jejím průběhu, cykly 4–5 po jejím skončení</i>				
perioperační chemoterapie				
ECF - režim – viz níže				
3 cykly před a 3 cykly po operaci				
paliativní chemoterapie				
*trastuzumab	8 mg/kg nasyčovací dávka následovaná 6 mg/kg		à 21 dní	à 3 týdny
kapecitabin	1000mg/m ²	p.o. ve 2 denních dávkách	1.–14.	à 3 týdny
cisplatina	80 mg/m ²	i.v.		à 3 týdny
nebo				
5-FU	800mg/m ²	i.v. infuze		à 3 týdny
cisplatina	80mg/m ²	i. v.		à 3 týdny
ELF				
leukovorin	300	10 min i.v. infuze	1.–3.	
etoposid	120	50 min i.v. infuze	1.–3.	
5-FU	500	i.v. bolus	1.–3.	à 3 týdny
ECF				
epirubicin	50	15 min i.v. infuze	1.	
cisplatina	60	i.v. infuze	1.	
5-FU	200	kont. i.v. infuze	do progresse onemocnění, nejvíce 24 týdnů	à 3 týdny
XP				
*kapecitabin	1000	p.o. 2x denně	1.–14.	
cisplatina	80	i.v. infuze	1.	à 3 týdny
ECX				
*kapecitabin	625	p.o. 2x denně	kontinuálně	
cisplatina	60	i.v. infuze	1.	
epirubicin	50	i.v. bolus	1.	à 3 týdny

	dávka (mg/m ²)	způsob podání /INT - 0116	den	opakování cyklu
DCF				
*docetaxel	75	i.v. infuze 1 h	1.	
cisplatina	75	i.v. infuze 1–3 h	1.	
5-FU	750	kont. i.v. infuze	1.–5.	à 3 týdny
cisplatina	80	i.v. infuze	1.	
*irinotekan	200	i.v. infuze	2.	à 3 týdny
FLO				
oxaliplatina	85	i.v.	2 h	
leukovorin	200	i.v.	2 h	
5-FU	2600	24 h i.v.	1.	à 2 týdny
EOX				
epirubicin	50	i.v.	1.	
oxaliplatina	130	i.v.	1.	
kapecitabin	625	p.o.	1.–14.	à 3 týdny

***O úhradě přípravku ze zdravotního pojištění v této indikaci nebylo k 31. 7. 2010 rozhodnuto.**





studie	Fáze/linie	kombinace	RR%	PFS měs.	OS měs.	
ToGA HER 2 pozitivní	III/I.	FP+T vs FP p=0,0017	47,3 vs 34,5		13,8 vs 11,1 p=0,0046	VanCutsem.JCOMeeting Abstracts.2009;27:LBA4509
ML 17032	III/I.	XP vs FP	41 vs 29	5,6 vs 5	10,5 vs 9,3 p=NS	Kang,ASCO2006. Ann Oncol.2009;20:666-673
REAL2		ECF EOF ECX EOX			9,9 9,3 9,9 11,2	Cunningham.NEJM2008;358:36-46
		ECF vs FAMTX	45 vs 21		8,7 vs 5,7	JCO 1997;Br J Cancer 1999
AIO	III/I.	FLO vs FLP > 65 let	35 vs 25 41 vs 17	5,8 vs 3,9 6 vs 3	10,7 vs 8,8 13,9 vs 7,2 p=NS	Al-Batran, JCO2008; 26:1435-1442
V325	III/I.	DCF vs CF	37 vs 25		9,2 vs 8,6	VanCutsem,JCO2006;24:4991-4997
AIO	III/II.	Irinotecan vs BSC			4,1 vs 2,4 p=0,02	Thuss-Patience. ASCO2009, JCO Meeting Abstracts.2009;27:4540

Literatura:

1. NCCN Practice Guidelines in Oncology-v.2.2010. Gastric Cancer.
2. ESMO Clinical Recommendations, Annals of Oncology 20Suppl4,2009.
3. Macdonald JS, Smalley SR, Benedetti J: et al. Chemoradiotherapy after surgery compared with surgery alone for adenocarcinoma of the stomach or gastroesophageal junction.N Engl J Med 2001;345(10):725-730.
4. Cunningham D,Allum WH, Stenning SP et al. Perioperative chemotherapy versus surgery alone for resectable gastroesophageal cancer. N Engl J Med 2006;355(1):11-20.
5. Boige V, Pignon JP, Saint-Aubert et al.Final results of a randomized trial comparing preoperative 5-FU to surgery alone in adenocarcinoma of the stomach and Loir esofagus:FNLCC ACCORD07-FFCD 9703 trial.J Clin Oncol2007;25(18S):4510 abstract.
6. Okines AFC NA, McCloud P,Kang Y,Cunningham D.Meta-analysis of the REAL-2 and ML17032 trials comparing capecitabine with 5-FU in advanced oesofago-gastric cancer. Annals od Oncology 2008;19 suppl8:viii169(Abstr513PD).
7. Van Cutsem E, Van de Velde C, Roth A, Lordick F et al: EORTC-gastrointestinal group. Expert opinion on management of gastrin and gastro-oesophageal junction adenocarcinoma on behalf of the EORTC-gastrointestinal cancer group.Eur J Cancer.2008Jan;44(2):182-94.
8. Ajani J.Review of capecitabine as oral treatment of gastrin, gastroesophageal cancers. Cancer.2006;107:221-231.

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)

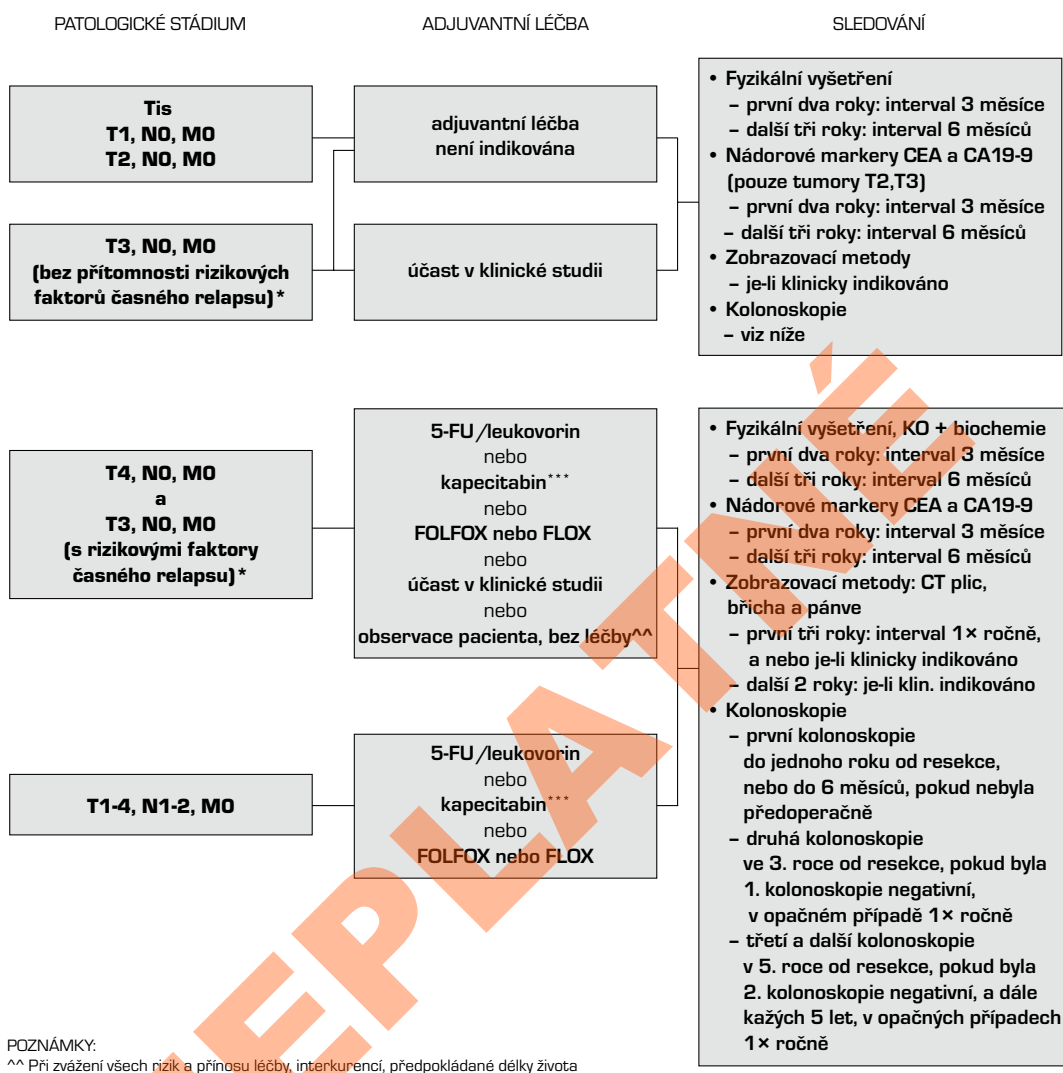
- chirurgie: široká excize s anastomózou
- adjuvantní chemoterapie: (6 měsíců)
 - kolon: pT3, N0, M0 – není indikována (sledování)
pT4, N0, M0 a pT3, N0, M0 high risk podskupina*: bolusový nebo kont. 5-FU+/-LV nebo kapecitabin nebo FOLFOX nebo FLOX
 - rektum: chemoterapie s bolusovým nebo kontinuálním 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 31. 7. 2010 rozhodnuto.

ADJUVANTNÍ SYSTÉMOVÁ LÉČBA KARCINOMU TLUSTÉHO STŘEVA (mimo rektum)



Vysvětlivky:

* High risk skupina: neznámé resekční okraje, obstrukce, perforace střeva nádorem, G3, předoperačně zvýšená hladina CEA, mucinózní složka, nedostatečný počet vyšetřených lymfatických uzlin (podmínkou pro přesný patologický staging je vyšetření nejméně 12 lymfatických uzlin). Lymfatická a/nebo vaskulární a/nebo perineuronální invaze.

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

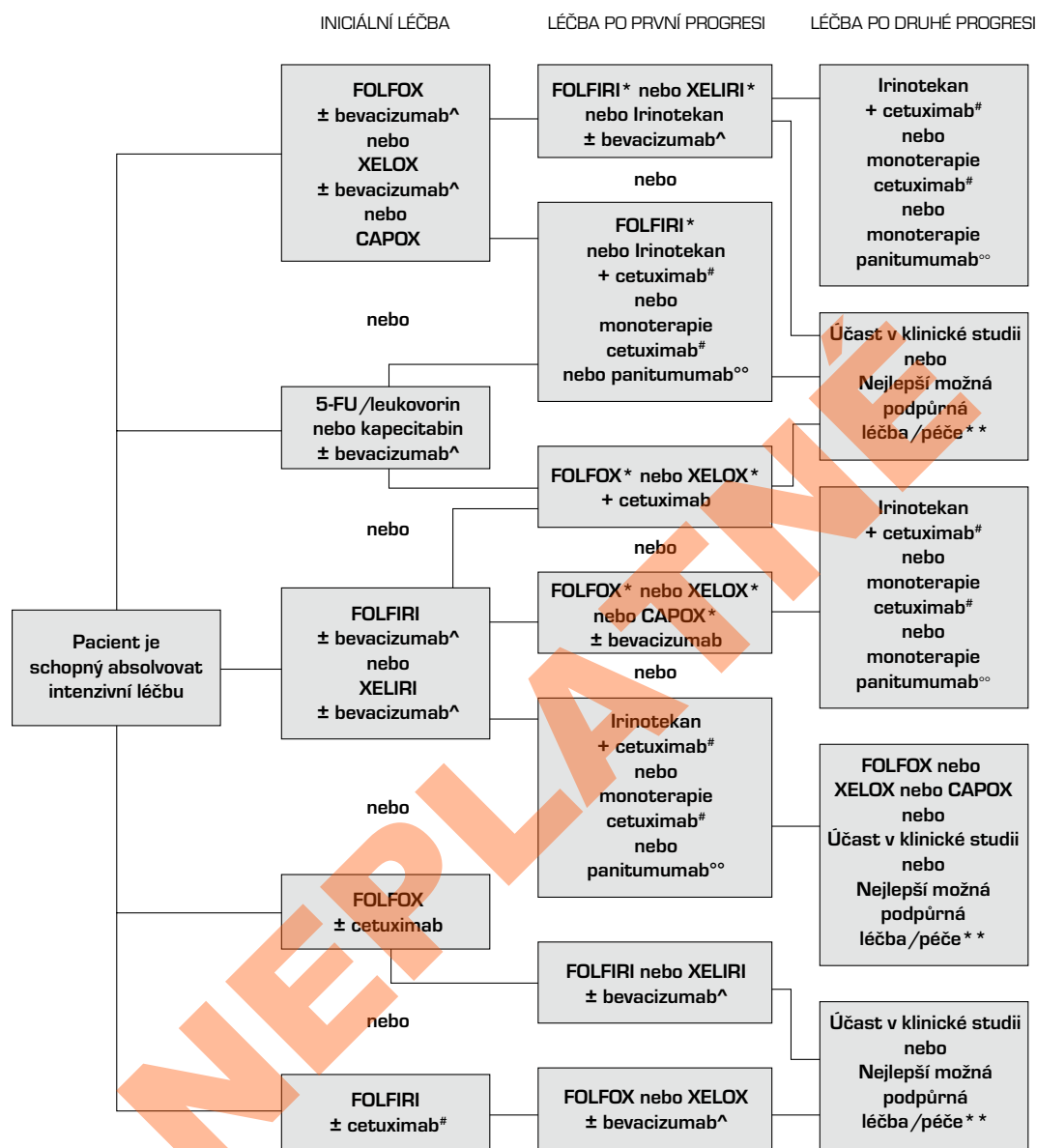
*** Předem plánovaná multivariátní Coxova analýza studie X-ACT prokázala superioritu kapecitabinu ve srovnání s bolusovým 5-FU LV při hodnocení přežití bez nemoci, stejně jako při hodnocení celkového přežití.

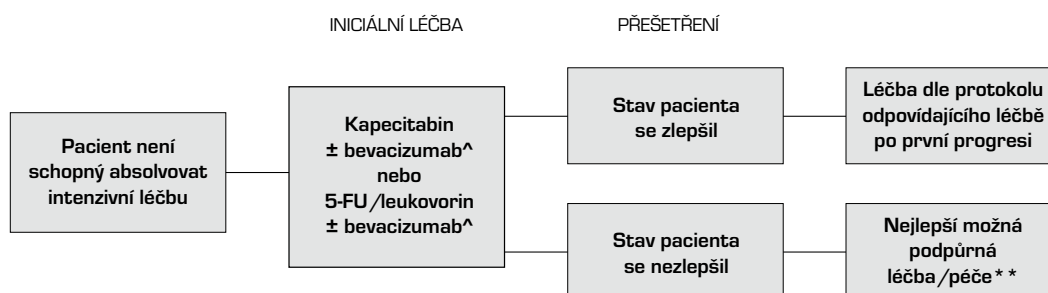
5.5 Stadium IV (jakékoliv T, jakékoli N, M1) + lokálně pokročilé inoperabilní onemocnění

5.5.1 Systémová paliativní chemoterapie:

• 1. linie

- monoterapie nebo kombinovaná léčba (viz schémata). Volba monoterapie nebo kombinované léčby závisí na komorbiditách, prognostických a prediktivních faktorech. Léčba podaná v 1. linii se hodnotí po 2–3 měsících léčby. Pokud je onemocnění po 3 cyklech léčby v kompletní remisi (CR), partiální remisi (PR) nebo stabilní (SD), pak je možné v ní dále pokračovat. Pokud je onemocnění v progresi (PD), pak další léčba tímto preparátem nebo touto kombinací není indikována.

PALIATIVNÍ SYSTÉMOVÁ LÉČBA KARCINOMU TLUSTÉHO STŘEVA**Pacient je schopený absolvovat intenzivní léčbu****POZNÁMKA:**[^] Kontraindikace k podání bevacizumabu jsou: alergie na bevacizumab, těhotenství.^{**} Při zvážení všech rizik a přínosu léčby, interkurencí, předpokládáné délky života.[#] Monoterapie cetuximabem připadá v úvahu u pacientů, kteří netolerují irinotekan.^{°°} Monoterapie panitumumabem je možná až po selhání chemoterapie na bázi fluoropyrimidinů, oxaliplatiny, irinotekanu.[□] Použití cetuximabu a panitumumabu je podmíněno pozitivitou EGFR a vyloučením mutací k-ras. Laboratorní prediktor pro léčbu bevacizumabem není.⁺ bevacizumab (nebyl-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, komorbiditu. V léčbě se pokračuje do progresu onemocnění.
- přehodnocení 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 odpovědi, 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.

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

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.

***Přípravek je v dané indikaci hrazen ze zdravotního pojištění.**

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 ze zdravotního pojištění v této indikaci bylo rozhodnuto k 1. 3. 2010.**

****O úhradě cetuximabu ze zdravotního pojištění v této indikaci nebylo k 31. 7. 2010 rozhodnuto.**

Bevacizumab

Je určen k terapii nemocných s metastazujícím karcinomem tlustého střeva nebo rekta v kombinaci s chemoterapeutickým režimem obsahujícím fluoropyrimidin v léčbě s kurativním i paliativním záměrem. Je tedy možné bevacizumab kombinovat jak s „šetrnými“ režimy (5FuLV, kapecitabin), tak s režimy s oxaliplatinou

či irinotekanem (FOLFOX, XELOX, FOLFIRI, XELIRI, aj.). Bevacizumab je registrován pro první i další linie léčby. Přínos léčby bevacizumabem byl prokázán v různých skupinách nemocných, včetně nemocných s mutací K-ras a starších nemocných nad 65 let. Pro využití léčebného potenciálu bevacizumabu je nutno podávat jej do progresu, tedy i v případě, že je léčba chemoterapií z jakéhokoli důvodu ukončena. Po třech měsících léčby je vhodné posoudit resekabilitu metastáz. Bezpečnostní okno před případnou operací je 4–8 týdnů, po operaci a v bezpečnostním odstupu 4–8 týdnů po zhojení ran je vhodné v léčbě bevacizumabem a chemoterapií pokračovat. U pacientů starších 70 let je třeba zvážit zvýšené riziko arteriálních embolií. Intaktní primární nádor není kontraindikací k léčbě bevacizumabem.

Cetuximab

Je indikován k léčbě pacientů s metastazujícím kolorektálním karcinomem exprimujícím receptor epidermálního růstového faktoru 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, 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 hořčíku a vápníku by měly být kontrolovány během léčby panitumumabem každé dva týdny a poté zkontrolovány 8 týdnů po ukončení léčby. Není vhodné indikovat panitumumab po selhání cetuximabu a naopak.

5.5.3 Léčba jaterních metastáz

5.5.3.1 Resekabilní jaterní metastázy

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

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

5.5.3.2 Primárně neresekabilní jaterní metastázy

- předoperační léčba:
 - neoadjuvantní chemoterapie: lze použít u hraničně resekabilních metastáz s cílem downstagingu a následné resekce metastáz (individuální posouzení). Restaging do 8–10 týdnů od zahájení.
- použitelná léčba:
 - chemoterapie na bázi oxaliplatinu nebo irinotekanu ± bevacizumab
 - chemoterapie na bázi 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

Možnosti radiologických onko-intervenčních metod jsou rozebrány v samostatné kapitole č. 33 na straně 151.

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 nebo cetuximabem.

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	2× denně p.o.	1.–14.	à 3 týdny
irinotekan	350	i.v. inf. 90 minut	1.	à 3 týdny
irinotekan	125	i.v. inf. 60 minut	1., 8., 15 a 22.	à 6 týdnů
irinotekan	250	i.v. inf. 90 min.	1.	à 2 týdny
5-FU (Lokich)	300	kontinuální i.v. inf.	po dobu 10 a více týdnů	
oxaliplatina	130	i.v. inf. 120 min.	1.	à 3 týdny

Kombinovaná léčba:

	dávka (mg/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
*bevacizumab	10 mg/kg	i.v. inf. 90 min. 2. dávka 60 min, dále 30 min.		à 2 týdny do progresu i při ukončení chemoterapie

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

cetuximab (v kombinaci s irinotekanem nebo oxaliplatinou, přednostně s irinotekanem)

cetuximab	úvodní dávka 400 následující 250	i.v. inf. 120 min, dále 60 min	à 1 týden do progresu
cetuximab ± irinotekan	500	i.v. inf. na 120 min.	à 2 týdny

panitumumab (v monoterapii)

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

	dávka (mg/m ²)	způsob podání	den podání	opakování cyklu
nad 1000 mg 90 min				
FU/FA (Mayo)				
5-fluorouracil (5-FU)	425	i.v. bolus	1.–5.	à 4 týdny
leukovorin (FA)	20	i.v. bolus	1.–5.	
FU/FA (DeGramont)				
leukovorin	200	i.v. inf. 120 min.	1., 2.	à 2 týdny
5-fluorouracil	400	i.v. bolus		
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	100	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.	
oxaliplatina	130	i.v. inf.	1.	à 3 týdny
XELIRI				
kapecitabin	1000	2x denně p.o.	1.–14.	
irinotekan	250	i.v. inf. 60 min.	1.	à 3 týdny

	dávka (mg/m ²)	způsob podání	den podání	opakování cyklu
mXELIRI				
kapecitabin	800	2× denně p.o.	1.–14.	
irinotekan	200	i.v. inf. 60 min.	1.	à 3 týdny
CAPOX				
oxaliplatina	70	i.v. inf. 120 min	1., 8.	
kapecitabin	1000	2× denně p.o.	1.–14.	à 3 týdny
FLOX				
5-fluorouracil	500	i.v.	týdně 6×	
leukovorin	500	i.v.	týdně 6×	
oxaliplatina	85	i.v.	týden 1, 3, 5,	à 8 týdnů, 3 cykly
<i>Ke zvážení u st. III a high risk skupiny st. II</i>				
*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 rektu v kombinaci s chemoterapeutickým režimem obsahujícím fluoropyrimidin.

Kontraindikace

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

Upozornění

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

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

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

Dávkování

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

Přípravek je v dané indikaci hrazen ze zdravotního pojištění.

5.6.2 Cetuximab v léčbě kolorektálního karcinomu

Indikace

Cetuximab je indikován k léčbě 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 oxaliplatiny 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

Většinou 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. Cetuximab lze také podávat samostatně nebo v kombinaci s irinotekanem v intervalu 2 týdnů.

Před zahájením první infuze musejí být pacienti premedikováni s použitím antihistaminik a kortikosteroidů. Tato premedikace je doporučena před zahájením všech následných infuzí.

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 ze zdravotního pojištění v první linii nebylo rozhodnuto k 31. 7. 2010.

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:

1. Hurwitz H, Fehrenbacher L, Novotny W et al. Bevacizumab plus irinotecan, fluorouracil, and leucovorin for metastatic colorectal cancer. *N Engl J Med* 2004;350(23):2335-2342.
2. Hurwitz H, Fehrenbacher L, Hainsworth JD, et al. Bevacizumab in Combination With Fluorouracil and Leucovorin: An Active Regimen for First-Line Metastatic Colorectal Cancer. *J Clin Oncol.* 2005;23(15):3502-3508.
3. Kabbinavar FF, Hambleton J, Mass RD, Hurwitz H, Bergsland E, Sarkar S. Combined Analysis of Efficacy: The Addition of Bevacizumab to Fluorouracil/Leucovorin Improves Survival for Patients With Metastatic Colorectal Cancer. *J Clin Oncol.*2005;23(16):3706-3712.
4. B. J. Giantonio BJ, Catalano PJ, Meropol NJ, Mitchell EP, Schwartz MA, Alberts SR, O'Dwyer PJ, Benson AB. High-dose bevacizumab in combination with FOLFOX4 improves survival in patients with previously treated advanced colorectal cancer: Results from the Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) study E3200. *Gastrointestinal Cancers Symposium.* 2005:Abstract 169a.
5. H. S. Hochster LW, L. Hart, R. K. Ramanathan, J. Hainsworth, G. Jirau-Lucca, A. Shpilsky, S. Griffing, R. Mass, D. Emanuel. Safety and efficacy of bevacizumab (Bev) when added to oxaliplatin/fluoropyrimidine (O/F) regimens as first-line treatment of metastatic colorectal cancer (mCRC): TREE 1 & 2 Studies. *Annual ASCO Meeting.* 2005;Abstract 3515.
6. Hedrick E, Hurwitz H, Sarkar S et al. Post-progression therapy (PPT) effect on survival in AVF2107, a phase III trial of bevacizumab in first-line treatment of metastatic colorectal cancer. *J Clin Oncol.* 2004 ASCO Annual Meeting Proceedings (Post-Meeting Edition). 2004;22(14S):3517.
7. NCCN Practise Guidelines in Oncology, v. 2:2006, www.nccn.org.
8. Twelves C. et al. *N Eng J Med* 2005;352:2696-704. Capecitabine as Adjuvant Treatment for Stage III Colon Cancer.
9. Hoff P M et al. *J Clin Oncol* 19, No 8 (April 15), 2001: pp 2282-2292. Comparison of Oral Capecitabine Versus Intravenous Fluorouracil Plus Leucovorin as First-Line Treatment in 605 Patients With Metastatic Colorectal cancer: Results of a Randomized Phase III Study.
10. Twelves C. et al. *European J of Cancer* 37 (2001) 597-604. Capecitabine (Xeloda) improves medical resource use compared with 5-Fluorouracil plus leucovorin in a phase III trial conducted in patients with advanced colorectal carcinoma.
11. Cassidy J. et al. *J Clin Oncol* 22: No 11 (June 1) 2004, 2084 -2091. XEROX (Capecitabine Plus Oxaliplatin): Aktive First Line Therapy for Patients With Metastatic Colorectal Cancer.
12. Twelves C, Wong A, Nowacki MP, et al. Capecitabine as adjuvant treatment for stage III colon cancer. *N Engl J Med* 2005;352(26):2696-704.
13. Andre T, Boni C, Mounedji-Boudiaf L, et al. Oxaliplatin, fluorouracil, and leucovorin as adjuvant treatment for colon cancer. *N Engl J Med* 2004;350:2343-51.
14. Saltz LB, Niedzwiecki D, Hollis D, et al. Irinotecan plus fluorouracil/leucovorin (IFL) versus fluorouracil/leucovorin alone (FL in stage III colon cancer (intergroup trial CALGB C89803). *J Clin Oncol* 2004;23:Abstract 3500.
15. Tyagi P, Grothey A. Commentary on a phase III trial of bevacizumab plus XELOX or FOLFOX4 for first-line treatment of metastatic colorectal cancer: the NO16966 trial. *Clin Colorectal Cancer.* 2006 Nov;6(4):261-4.
16. I. Kocakova, S. Spelda, I. Kocak, R. Demlova, M. Simickova, R. Vyzula, Phase III study of capecitabine plus irinotecan (XELIRI) in combination with bevacizumab as first-line therapy in metastatic colorectal cancer, ASCO, 2006, Proceeding book, poster 13540, page, full text www.asco.org.
17. Kocakova I, Lakomy R, Spelda S, Kocak I, Vyzula R: Capecitabine plus irinotecan in comb.
18. Gruenberger B et al; Bevacizumab, capecitabine, and oxaliplatin as neoadjuvant therapy for patients with potentially curable me-

- tastatic colorectal cancer; *Journal of clinical oncology* [0732-183X] yr:2008 vol:26 iss:11 pg:1830-5.
19. Giantonio BJ et al; Bevacizumab in Combination With Oxaliplatin, Fluorouracil, and Leucovorin (FOLFOX4) for Previously Treated Metastatic Colorectal Cancer: Results From the Eastern Cooperative Oncology Group Study E3200. *J Clin Oncol*, Vol 25, No 12 (April 20), 2007: pp. 1539-1544.
 20. VanCutsem E., Humblet H., Gelderblom J., et al. Cetuximab dose-escalation in patients with metastatic colorectal cancer with no or slight skin reactions on cetuximab standard dose treatment (EVEREST): Pharmacokinetic and efficacy data of a randomized study. 2007 Gastrointestinal Cancer Symposium, Abstract 237.
 21. Kuebler JP., Wieaud S. et al.: Oxaliplatin combined with weekly bolus fluorouracil and leukocorin as surgical adjuvant chemotherapy for stage II and III colon cancer: results from NSABP C-07. *J Clin Oncol*. 2007; 25: 2198-2204.
 22. Nordlinger B, Combination of surgery and chemotherapy and the role of targeted agents in the treatment of patients with colorectal liver metastases: recommendations from an expert panel; *Ann Oncol* 2009.

NEPLATNÉ

Vybrané klinické studie u metastatického kolorektálního karcinomu

Léčba metastatického kolorektálního karcinomu – 1. linie

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

Léčba metastatického kolorektálního karcinomu – 2. linie

režim	název studie	fáze	RR (%)			PFS (měsíce)			OS (měsíce)			četnost R0 resekcí pouze jaterní meta	četnost resekcí všichni	citace
			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					23
FOLFOX4 + bevacizumab	E3200	III	22,7			7,3			12,9					24
Aduvanční léčba kolorektálního karcinomu														
režim	název studie	fáze	DFS (%)			OS (%)								
			v 5 letech	v 5 letech	v 5 letech	v 5 letech	v 5 letech	v 5 letech						
Xeloda	X-ACT	III		60,8	71,4									

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

Literatura: 1. Twelves C et al. Eur J Cancer 2002;38(Suppl. 2):S15-S20. 2. Cassidy J et al, J Clin Oncol 2008, vol 26; No 12. 3. Punt J et al, ASCO 2007, abstr 4012. 4. Saltz LB et al, J Clin Oncol 26:2013 - 2019. 5. Reinacher - Schick et al, J Clin Oncol, (Meeting Abstract)26:4030. 6. Berry, et al, ASCO GI 2008; ASCO 2008 Berry et al, Abstract 4025. 7. Prausova et al, WCGC 2009, abstr. P - 0171. 8. Prausova et al, WCGC 2009, abstr. P - 0171. 9. Reinacher - Schick et al, J Clin Oncol, (Meeting Abstract)26:4030. 10. Ducreux et al, ASCO 2009; abstract 4086 Hecht et al; J Clin Oncol 27:672 - 680. 11. Berry, et al, ASCO GI 2008; ASCO 2008 Berry et al, Abstract 4025. 12. Prausova et al, WCGC 2009, abstr. P - 0171. 13. Hecht et al; J Clin Oncol 27:672 - 680. 14. Fuchs Ch et al, J Clin Oncol 2007; vol 25 4779-4786. 15. Ackland, et al, ASCO GI 2008. 16. Berry, et al, ASCO GI 2008; ASCO 2008 Berry et al, Abstract 4025. 17. Prausova et al, WCGC 2009, abstr. P - 0171. 18. Ducreux et al, ASCO 2009; abstract 4086. 19. Hurwitz H et al., N Engl J Med 2004; 350:2335-42; Hurwitz H et al., WCGC 2008. 20. Kabbani et al, J Clin Oncol 23:3706 - 3712. 22. Berry, et al, ASCO GI 2008; ASCO 2008 Berry et al, Abstract 4025. 23. Rothenberg et al. Ann Oncol 19:1720 - 1726. 24. Giantonio et al, J Clin Oncol 25: 1539 - 1544. 25. Twelves, ASCO GI 2008.

6. ZHOUBNÝ NOVOTVAR ŘITI A ŘITNÍHO KANÁLU (C21)

6.1 Kurativní chemoradioterapie

Stadia I, II, IIIA, IIIB

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

6.2 Paliativní chemoterapie

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

Příklady léčebných schémat

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

Literatura:

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

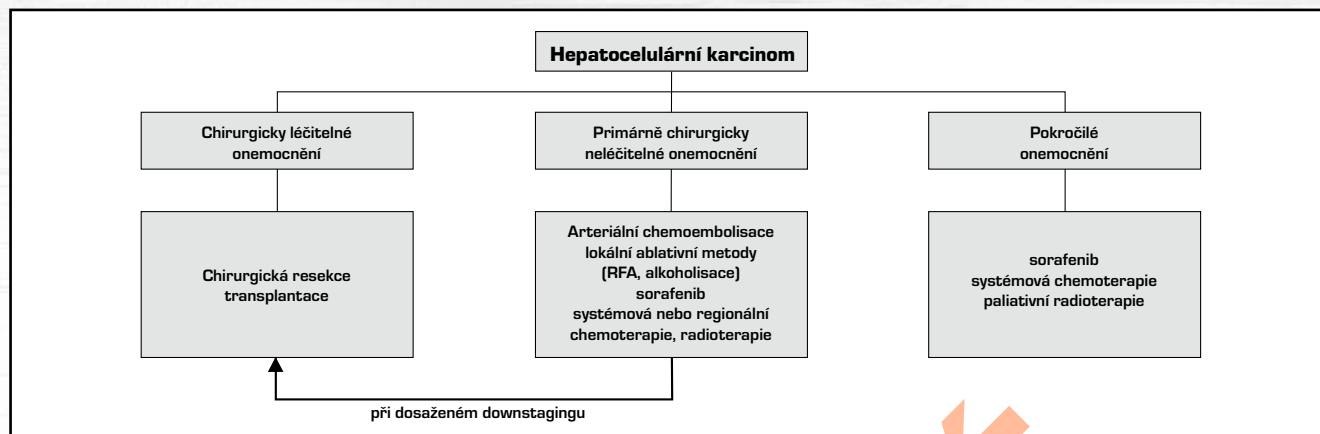
7. ZHOUBNÝ NOVOTVAR JATER A ŽLUČOVÝCH CEST (C22-24)

7.1 Hepatocelulární karcinom (HCC)

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

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

7.1.1 Léčebné schéma dle rozsahu onemocnění



Možnosti radiologických onko-intervenčních metod jsou rozebrány v samostatné kapitole č. 33 na straně 151.

Přehled randomizovaných klinických studií srovnávajících chemoembolizaci, embolizaci, biologickou a podpůrnou léčbu pokročilého HCC

Srovnání	Počet pacientů	% pacientů Child A/B/C	% BCLC A/B/C	% léčebné odpovědi CR/PR/SD	Přežití 1 rok %	Přežití 2 roky	Studie
Sorafenib Placebo	299 303	0/95/5 0/98/2	0/18/82 0/17/83	0/2/71 0/1/67	44 33		Sharp (Llovet a spol.)
TAE TACE BSC	37 40 35	100/0/0 100/0/0 100/0/0		RR 43% RR 35% RR 0%	75 82 63	50 63 27	(Llovet a spol.)
TACE TACE/DCB	108 93	82,5/17,5/0 82,8/17,2/0	27/73/0 26/74/0	22/21/8 27/24/12			Precision V (Lammer a spol.)
TACE TACE/DCB	26 45	42/42/16 49/24/26			31 58	12 48	(Dhansekarana a spol.)

Arteriální embolizace (TAE), chemoembolizace (TACE), chemoembolizace s nosiči (TACE/DCB), kompletní remise (CR), parciální remise (PR), stabilizace onemocnění (SD),

Poznámky:

1. Chemoembolizace vykazuje lepší výsledky než embolizace a jednoznačně lepší výsledky než BSC.
2. Klasická chemoembolizace se dominantně používá u pacientů s CHILD A, u pacientů s CHILD B je preferována šetrnější chemoembolizace s nosiči cytostatika např. DCB. Vzhledem k opakovaným chemoembolizacím a lepším výsledkům léčby je v současné době častější použití DCB i u CHILD A.

	dávka (mg/m ²)	způsob podání	den podání	opakování cyklu
doxorubicin	40–50		1.	à 3 týdny
FU/FA (Mayo)				
5-fluorouracil	425	i.v.	1.–5.	
leukovorin	20	i.v.	1.–5.	à 4 týdny

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

7.1.2 Biologická léčba

	dávka (mg/m ²)	způsob podání	den podání	opakování cyklu
sorafenib	400	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.

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 úhradě přípravku ze zdravotního pojištění v této indikaci nebylo rozhodnuto k 31. 7. 2010.**

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. ozařování	
nebo				
5-FU kont. inf.	225		každý ozařovací den	
adjuvantní chemoterapie po ukončení aktinoterapie				
leukovorin	25	i.v. bolus	1.–5.	
5-FU	425	i.v. bolus	1.–5.	à 4 týdny 6 cyklů
paliativní chemoterapie				
leukovorin	25	i.v. bolus	1.–5.	
5-FU	425	i.v. bolus	1.–5.	à 4 týdny
nebo				
leukovorin	200	2 hod. infuze	1.	
5-FU	400	i.v. bolus	1.	
5-FU	2400	46 hod. kont. inf.	1., 2.	à 2 týdny

Literatura:

1. Llovet JM., Ricci S, Mazzaferro V, et al. Sorafenib improves survival in advanced hepatocellular carcinoma (HCC): Results of a Phase III randomized placebo-controlled trial (SHARP trial). 2007 ASCO Annual Meeting Proceedings Part I. J Clin Onc 2007, Vol 25, No18S (June 20 Supplement), 2007: LBA 1.
2. 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. Lammer J., Malagami K., Vogl T., et al: Prospective randomized study of Doxorubicin-Eluting-Bead Embolization in the treatment of hepatocellular carcinoma: results of the PRECISION V study. Cardiovasc Intervent Radiol 2010, 33, 41-52
9. Dhanasekaran R., Kooby DA., Staley C. et al: Comparison of conventional transarterial chemoembolization (TACE) and chemoembolization with doxorubicin drug eluting bead (DEB) for unresectable hepatocellular carcinoma. J Surgical Oncol 2010, 101, 476-480.
10. Llovet JM., Real M.I., Montana X., et al: Arterial embolization or chemoembolization versus symptomatic treatment in patients with unresectable hepatocellular carcinoma : a randomized controlled trial. Lancet 2002, 359, 1734-1739.
11. Llovet J., Ricci S., Mazzaferro V., et al: Sorafenib in advaced hepatocellular carcinoma. N Engl J Med 2008, 359, 378-390.

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.	à 4 týdny , 6x
5-FU	425	i.v. bolus	1.–5.	à 4 týdny , 6x
gemcitabin	1000	i.v. 30 min.	1., 8., 15.	1x za 4 týdny, 6x
chemoradioterapie				
5-FU	400 mg celková dávka	i.v. bolus	1.–4. a 17.–20. den ozařování	
nebo				
5-FU	225	kont. inf.	každý ozařovací den	
paliativní chemoterapie 1. linie				
gemcitabin	1000	30 min infuze	1., 8., 15.	à 4 týdny do progresu
gemcitabin	1000	30 min infuze	1., 8., 15., 22.	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 induktory CYP3A4 (např. rifampicin, fenytoin, karbamazepin, barbituráty, přípravky obsahujícími třezalku tečkovanou) mohou snižovat účinnost erlotinibu, zatímco silné inhibitory CYP3A4 (např. azolové antifungální látky [ketokonazol, itraconazol, vorikonazol], inhibitory proteáz, erytromycin nebo klaritromycin) mohou navodit jeho zvýšenou toxicitu. Je třeba se vyvarovat současných léčebných látek tohoto typu. Retrospektivní analýza registrační studie PA.3 ukazuje, že pro nemocné s příznivým klinickým stavem při vstupu do studie (nízká intenzita bolesti, dobrá kvalita života a dobrá tělesná kondice) může být léčba erlotinibem více prospěšná. Pro prospěšnost léčby je většinou určujícím faktorem nízké skóre intenzity bolesti. Retrospektivní analýza také ukázala, že pacienti, u kterých se objevila vyrážka, měli delší dobu celkového přežití než nemocní bez projevů vyrážky. U nemocných, u kterých se během prvních 4–8 týdnů léčby neobjeví vyrážka, je nutno znovu zvážit léčbu přípravkem erlotinib.

Dávkování

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

O úhradě přípravku ze zdravotního pojištění v této indikaci nebylo k 31. 7. 2010 rozhodnuto.

Literatura:

1. Oettle H, Post S, Neuhaus P, et al.: Adjuvant chemotherapy with gemcitabine vs observation in patients undergoing curative-intent resection of pancreatic cancer: a randomized controlled trial. *JAMA* 297 (3): 267-77, 2007.
2. Neoptolemos JP, Stocken DD, Friess H, et al.: A randomized trial of chemoradiotherapy and chemotherapy after resection of pancreatic cancer. *N Engl J Med* 350 (12): 1200-10, 2004.
3. Burris HA 3rd, Moore MJ, Andersen J, et al.: Improvements in survival and clinical benefit with gemcitabine as first-line therapy for patients with advanced pancreatic cancer: a randomized trial. *J Clin Oncol* 15 (6): 2403-13, 1997.
4. Moore MJ, Goldstein D, Hamm J, et al.: Erlotinib plus gemcitabine compared to gemcitabine alone in patients with advanced pancreatic cancer. A phase III trial of the National Cancer Institute of Canada Clinical Trials Group [NCIC-CTG]. [Abstract] *J Clin Oncol* 23 (Suppl 16): A-1, 1s, 2005.

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:

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

9.1.1.1 Stadium Ia, b (N0!) – G 1

dispenzarizace bez adjuvantní chemoterapie

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

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

9.1.1.3 Stadium Ic, IIc G 3

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

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

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

Doporučená schémata

	dávka (mg/m ²)	den aplikace	opakování cyklu
paklitaxel	175	1.	
+ CBDCA (karboplatina)	AUC 5–6	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 5–6	2.	à 3 týdny

Standardní dávkování PAC a alternativní režimy

PAC

cisplatina	50–75–100	1.	
doxorubicin	35–50	1.	
CFA (cyklofosamid)	500–800	1.	à 24–28 dnů

	dávka (mg/m ²)	den aplikace	opakování cyklu
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 5–6	1.	
CFA	500–800	1.	à 21–24 dnů
P			
cisplatina	75–100	1.	à 3 týdny
CBDCA			
karboplatina	AUC 6,0–7,5	1.	à 3 týdny

9.1.2 Chemoterapie jako součást sekundární léčby

9.1.2.1 Relaps do 6 měsíců (od ukončení primární léčby)

V těchto případech jsou pacientky hodnoceny jako platina rezistentní a ve II. linii lze doporučit léčbu monoterapií.

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

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

9.1.2.3 Relaps – recidiva po 12 měsících od primární léčby

Chemoterapie má potenciál dosažení dlouhodobé remise a přináší prokazatelný efekt v prodloužení života ženy. Při rozhodování o typu chemoterapie je nutno zvažovat kvalitu života s ohledem na další toxicitu léčby. Kombinovaná chemoterapie založená na platinovém derivátu v této skupině dosahuje lepších výsledků než monoterapie.

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

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

Navrhovaná schémata pro relaps onemocnění

	dávka (mg/m ²)	den aplikace	opakování cyklu
paklitaxel	175	1.	
CBDCA (karboplatina)	AUC 5–6	1.	à 3 týdny
alternativní režimy			
paklitaxel	175	1.	
cisplatina	75	1.	à 3 týdny
GEM+DDP			
gemcitabin	500–1000	1., 8., 15.	
cisplatina	75	1.	à 4 týdny
DOCE+DDP			
docetaxel	50–100	1.	
cisplatina	75	1.	à 3 týdny
DDP+C			
cisplatina	75–100	1.	
CFA	500–800	1.	à 3 týdny
CBDCA+C			
CBDCA	5–6 AUC	1.	
CFA	500–800 mg/m ²	1.	à 3 týdny
Pegylovaný lipozomální doxorubicin			
Caelyx	30	1.	
*Yondelis (po PLD)	1,1	1.	à 3 týdny
režimy pro monoterapii			
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	5–6 AUC	1.	à 3 týdny
cisplatina	75	1.	à 3 týdny
peglylovaný 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).

***O úhradě přípravku ze zdravotního pojištění v této indikaci nebylo k 31. 7. 2010 rozhodnuto.**

9.2 Neepiteliální ovariální ZN

9.2.1 Chemoterapie jako součást primární léčby

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

9.2.1.1 Germinální ZN**Standardní adjuvantní terapie**

	dávka (mg/m ²)	den aplikace	opakování cyklu
BEP (cisplatina, etoposid, bleomycin)			
DDP	20	1.–5.	
etoposid	100	1.–5.	
bleomycin	30 mg	2., 9., 16. nebo 1., 8., 15.	à 3 týdny

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

9.3 Vybrané informace k biologické léčbě**9.3.1 Yondelis® (trabektedin)****Indikace**

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

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

Kontraindikace

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

Nežádoucí účinky

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

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

Anémie se vyskytla u 93 % pacientů léčených monoterapií a u 94 % pacientů léčených režimem s kombinací. **Poruchy jater a žlučových cest:** střední doba do dosažení vrcholových hodnot byla 5 dnů jak pro AST, tak pro ALT. Většina hodnot poklesla na 1. stupeň nebo se upravila do dne 14 či 15.

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

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

Dávkování

Pro léčbu sarkomu měkkých tkání je doporučená dávka 1,5 mg/m² plochy povrchu těla, podává se jako intravenózní infuze po dobu 24 hodin s třítydenním intervalem mezi cykly.

Yondelis se pro léčbu ovariálního karcinomu podává každé tři týdny jako 3hodinová infuze v dávce 1,1 mg/m² bezprostředně po PLD 30 mg/m². Pro minimalizaci rizika reakcí na infuzi PLD se úvodní dávka podává rychlostí nejvýše 1 mg/min. Pokud nebude pozorována žádná reakce na infuzi, následné infuze PLD mohou být podávány po dobu 1 hodiny. Důrazně se doporučuje podávání centrálním žilním katétre

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

O úhradě přípravku ze zdravotního pojištění v této indikaci nebylo k 31. 7. 2010 rozhodnuto.

Literatura:

1. Monk, B.J., et al: A randomised phase III study of trabectedin with pegylated liposomal doxorubicin (PLD) versus PLD in relapsed, recurrent ovarian cancer (OC), 33rd Congress of the European Society for Medical Oncology in Stockholm, Sept 2008, Abstract LBA4.

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)	40	1.	1× týdně

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

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

Ifosfamid se používá v různých dávkových a časových schématech, dose density režimy by měly být preferovány.

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

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

	dávka (mg/m ²)	den aplikace	opakování cyklu
DDP (cisplatina)	50	1.	à 3 týdny
paclitaxel	135	1.	à 3 týdny
DDP (cisplatina)	50	1.	
topotecan	0,75	1.–3.	à 3–4 týdny
DDP (cisplatina)	50–75	1.	à 3 týdny

Paclitaxel není dle SPC určen k léčbě nádorů děložního čípku (nutno se souhlasem RL)!

10.2 Chemoterapie jako součást primární léčby sarkomů

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

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

	dávka (mg/m ²)	den aplikace	opakování cyklu
Karcinosarkom			
DDP (cisplatina)	60–75	1.	à 3 týdny
ifosfamid	3–5	1.	à 4 týdny
Mesna	800	6 hod. a 12 hod. po IFO	
Sarkom			
doxorubicin	50	1.	
ifosfamid	5 g/m ²	24. hod.	à 3–4 týdny
mesna		kontinuálně	

Ifosfamid se používá v různých dávkových a časových schématech.

Literatura:

Monk BJ, Sill MW, McMeekin DS, et al. Phase III trial of four cisplatin-containing doublet combinations in stage IVB, recurrent, or persistent cervical carcinoma: A Gynecologic Oncology Group Study. *J Clin Oncol* 2009 0: JCO.2009.21.8909.

11. ZHOUBNÝ NOVOTVAR VULVY (C51)

11.1 Chemoterapie jako součást recidivy onemocnění

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

13. ZHOUBNÝ NOVOTVAR TĚLA DĚLOŽNÍHO (C54)

13.1. Chemoterapie jako součást primární léčby karcinomů

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

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

13.1.1 Karcinomy endometria stadia T3, N1

Pooperační chemoterapie v rámci komplexní léčby

cytostatikum	dávka (mg/m ²)	den aplikace	opakování cyklu
PAC			
cisplatina	75–100	1.	à 24–28 dnů
doxorubicin	35–50	1.	
CFA	500–800	1.	

Alternativně dvojkombinaci

cytostatikum	dávka (mg/m ²)	den aplikace	opakování cyklu
cisplatina	75–100	1.	à 24–28 dnů, 3–6 serií
doxorubicin	35–50	1.	
karboplatina	5–6 AUC	1.	à 21–24 dnů, 3–6 serií
paklitaxel	175	1.	

Poznámka: cisplatinu lze nahradit CBDCA v odpovídající dávce, při toxicitě, vyšším věku doporučeno redukovat na dvojkombinaci platinového derivátu a antracyklinu. O úhradu kombinace s paklitaxelem je nutné individuálně žádat.

13.2 Chemoterapie jako součást sekundární léčby

Chemoterapie u recidiv prodlužuje přežití.

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

cytostatikum	dávka (mg/m ²)	den aplikace	opakování cyklu
PAC			
cisplatina	75–100	1.	à 24–28 dnů 6–10 serií*
doxorubicin	35–50	1.	
CFA	500–800	1.	
PFC			
cisplatina	75–100	1.	à 24–28 dnů, 6–10 serií*
epirubicin	50–60	1.	
CFA	500–800	1.	

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.

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

13.3.2 Další sarkomy vycházející z ženských pohlavních orgánů

Leiomyosarkom těla děložního

- nejúčinnější monoterapie: doxorubicin
- doporučení pro kombinované režimy je stejné jako doporučení pro sarkomy měkkých tkání – viz příslušná kapitola

Endometriální stromální sarkomy

- low grade (ESS), minimální benefit chemoterapie, u SR pozitivních léčba hormonoterapií (megestrol acetát, medroxyprogesteron acetát)
- high grade, potom definovány jako nediferencované high grade sarkomy: doporučení pro léčbu je stejné jako doporučení pro sarkomy měkkých tkání – viz příslušná kapitola

cytostatikum	dávka (mg/m ²)	den aplikace	opakování cyklu
doxorubicin	70–75	1.	à 3 týdny
nebo režim ifosfamid/doxorubicin			

14. GESTAČNÍ TROFOBLASTICKÁ NEMOC (C58)

14.1 Chemoterapie jako součást léčby

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

14.1.1 Režimy nízkého rizika:

monoterapie – actinomycin, metotrexát

14.1.2 Režimy vysokého rizika:

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

EMA – MO (etoposid, metotrexát, actinomycin D, metotrexát, vinkristin)

EMA – PE (etoposid, metotrexát, actinomycin D, DDP, etoposid)

15. ZHOUBNÝ MELANOM KŮŽE (C43)

15.1 Adjuvantní léčba

V terapii melanomu se v adjuvantním podávání uplatňuje imunoterapie: 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

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

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

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

15.2 Neoadjuvantní léčba

Neoadjuvantní chemo či imunoterapie u melanomu není indikována.

15.3 Paliativní léčba

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

Příklady léčebných paliativních schémat

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

	dávka mg/m ²	den aplikace	opakování cyklu
Vysokodávkovaný dakarbazin (HD DTIC)			
DTIC	1200–1500	1.	à 4 týdny
DTIC	1000	1.	à 3 týdny
kombinace DBD			
DDP	25	1.–3.	
DTIC	200	1.–3.	
BCNU	150	1.	à 3 týdny

	dávka mg/m ²	den aplikace	opakování cyklu
kombinace BOLD			
BLM	15 mg/den	1., 4.	
VCR	1,5 mg/den	1., 5.	
CCNU	80	1.	
DTIC	200	1.–5.	à 4 týdny
INF/IL - 2/DDP/VBL/DTIC dle Leghy			
DDP	20	1.–4.	
VBL	1,5	1.–4.	
DTIC	800	1.	
INFalfa	5 MIU/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	2.–5.	
VBL	1,6	1.–5.	
DTIC	800	1.	
INF alfa	5 MIU/m ² s.c.	3x týdně, po dobu léčby	à 4 týdny
CVD			
DDP	20	1.–4.	
VBL	1,5	1.–4.	
DTIC	800	1.	à 3 týdny
*temozolomid			
temozolomid	150–200	1.–5.	à 4 týdny
fotemustin			
fotemustin	100	1., 8., 15.	4–5 týdnů interval bez terapie s následnou udržovací fází den 1., 22.

***O úhradě přípravku ze zdravotního pojištění v této indikaci nebylo k 31. 7. 2010 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 indikována mimo klinické studie.

16.2 Léčba generalizovaného onemocnění

16.2.1 Chirurgická léčba metastazujícího karcinomu ledviny

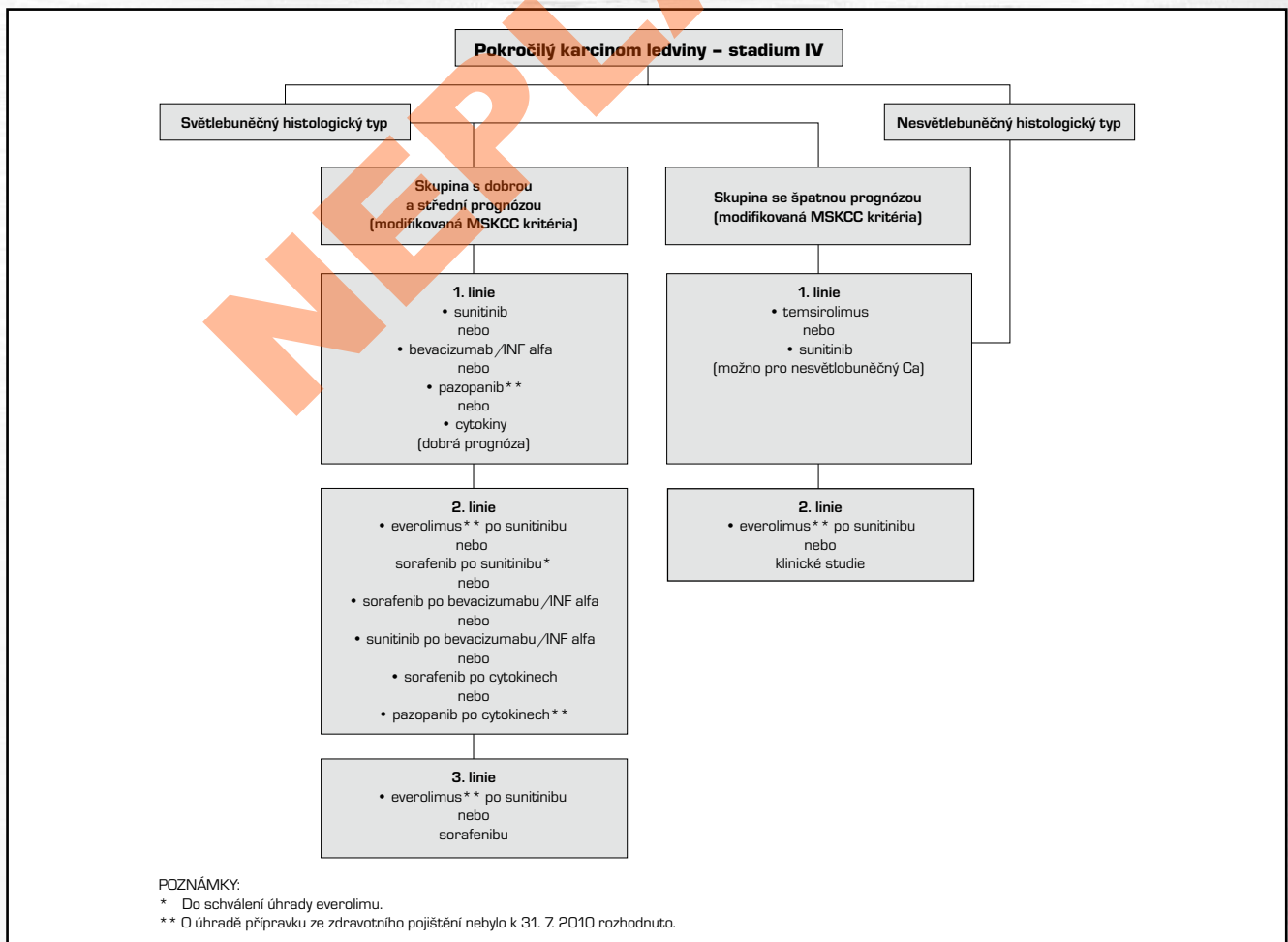
- paliativní nefrektomie je indikována v případě výskytu konzervativně neřešitelných lokálních příznaků, jako je například neztišitelné krvácení
- cytoredukční nefrektomii jako zahájení léčby indikujeme individuálně v závislosti na celkovém stavu pacienta a rozsahu onemocnění. Bylo prokázáno prodloužené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

16.2.2 Systémová léčba metastazujícího karcinomu ledviny

Modifikovaná MSKCC kritéria

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



16.2.3 Cílená léčba**16.2.3.1 Bevacizumab v kombinaci s interferonem alfa***

První linie léčby pokročilého či metastatického renálního karcinomu. Podává se 10 mg/kg tělesné hmotnosti po 14 dnech + interferon alfa 9MIU s.c. 3× týdně. Ve studii Avoren bylo zjištěno, že snížení iniciálních dávek interferonu alfa na 6, popřípadě 3 MIU s. c. 3× týdně v kombinaci s bevacizumabem během léčby nevedlo ke zhoršení efektivity kombinace, ale vedlo ke snížení výskytu nežádoucích účinků spojených s léčbou.

16.2.3.2 Aplikace inhibitorů tyrozinkináz: sunitinib 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 jsou oba multikinázové inhibitory, mají podobný mechanismus účinku a měly by být aplikovány v určených centrech. Sunitinib je též indikován v 1. linii léčby u pacientů s pokročilým karcinomem ledviny a s PS 0-1.

Sunitinib je podáván v dávce 50 mg/den, den 1–28 v 6 týdenním cyklu, sorafenib v dávce 400 mg, 2× denně, kontinuálně. Léčba do progresu nebo toxicity.

16.2.3.3 Temsirolimus v monoterapii

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

16.2.3.4 Everolimus v monoterapii

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

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

Vhodné zařazení do klinických studií ve všech liniích léčby.

16.2.4 Možnosti imunoterapie

Možnosti imunoterapie:

	dávka	den aplikace	opakování cyklu
1. INF alfa	5–10 MU j.	3× týdně	do progresu onemocnění nebo toxicity

16.3 Vybrané informace k cílené léčbě.**16.3.1 Bevacizumab v léčbě karcinomu ledviny****Indikace**

Bevacizumab je indikován v kombinaci s interferonem alfa k léčbě první linie nemocných s pokročilým a/nebo metastazujícím 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 až na 3 MIU třikrát týdně ve dvou krocích. Při redukci dávky interferonu alfa-2a došlo k výraznému zlepšení tolerance režimu, přičemž účinnost kombinace zůstala zachována. První dávka bevacizumabu by měla být podávána během 90 minut ve formě nitrožilní infuze. Jestliže je první infuze dobře snášena, druhá infuze může být podávána během 60 minut. Jestliže je dobře snášena infuze podávaná během 60 minut, všechny následující infuze mohou být podávány během 30 minut.

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, hypertenze a hypothyreóza.

Dávkování

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

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

16.3.3 Sorafenib v léčbě karcinomu ledviny

Indikace

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

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

Kontraindikace

Přecitlivělost nemocných na preparát.

Lékové interakce

Nepodávat s preparáty snižujícími aciditu, induktory metabolických enzymů.

Nežádoucí účinky

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

Dávkování

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

***O úhradě přípravku v 1. linii ze zdravotního pojištění nebylo k 31. 7. 2010 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.

Nežádoucí účinky

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

Dávkování

25 mg podaných intravenózně v 30–60 minutové infúzi, jednou za týden.

Léčba by měla pokračovat, dokud trvá klinicky příznivý účinek léčby nebo dokud se nedostaví nepřijatelné toxické účinky. Není třeba speciální úpravy dávkování u dosud zkoumaných populací (pohlaví, starší lidé).

Pacienti by měli být upozorněni, že léčba temsirolimem může být spojena se zvýšením hladiny glukózy v krvi a poruchami krevního obrazu.

16.3.5 Everolimus v léčbě karcinomu ledviny**Indikace**

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

Kontraindikace

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

Lékové interakce

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

Nežádoucí účinky

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

Dávkování

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

***O úhradě přípravku ze zdravotního pojištění nebylo k 31. 7. 2010 rozhodnuto.**

Literatura:

1. 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.
2. Melichar B, et al, *Ann Oncol*, 2008;9:1470–1476.
3. Melichar, *ESMO 09 abstr.* 7 123; Rini, et al. *JCO* 2009.

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)	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)	nízké a střední
Bvacizumab		CALGB 90206/III f	732 pac.	1. linie	Av+IFN vs IFN	25,5	13	8,4 vs 4,9 (IFN)	18,3 vs 17,4 (IFN)	nízké a střední
Temsirolimus	1 x T i.v inf	Hudes/ III. f	626 pac.	1. linie vysokoriziková	Tor vs IFN	9 + 32	5 + 10	5,5 vs 3,1 (IFN)	11 vs 7,3	jen vysoké
Sorafenib	2 x D p.o.	Escudier/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
	f II	63	2. linie po cytokinech	jednoramenná	40 + 27	-	8,7	16,4 měs
Sorafenib	TARGET/f III	903	2. linie po cytokinech	Nex vs plac	11 + 74	2 + 53 (plac)	5,5 vs 2,8 (plac)	17,8 vs 14,3 (plac)
Everolimus	RECORD-1/ f III	410	2. linie po biol léčbě	Eve zejména po Sut, Nex vs placebo	1 + 63	0 + 32	4,6 vs 1,8 (plac)	NR vs 8,8 (plac)

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

17.1.1

Základem léčby je transuretrální resekce (TUR).

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

Používaná cytostatika: mitomycin-C, epirubicin

17.1.2

Další postup, případně intravezikální léčba, závisí na riziku recidivy a 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 (TaG1, 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 Stadium 0is (TisN0M0)

Intravezikální instilace BCG vakcínou.

Schéma: indukční fáze: 6 instilací v týdenních intervalech

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

17.3 Stadium II a III

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

Možnosti neoadjuvantní a adjuvantní systémové léčby:

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

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

Používaná cytostatika:

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

Použité režimy:

MVAC, gemcitabin/DDP.

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

Záchovné režimy:

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

Kontraindikace: hydronefróza

Příklad režimu chemoradioterapie: DDP 100mg/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 a platině by měly být zvažovány pro první linii. V případě použití gemcitabinu a platiny v první linii se jejich účinnost hodnotí po 3 cyklech chemoterapie a pokračuje se s nimi, jen pokud nedošlo k PD.

Režimy 1. linie – indikovaná paliativní chemoterapie

	dávka (mg/m ²)	den aplikace	opakování cyklu
M-VAC			
metotrexát	30	1., 15., 22.	à 4–5 týdnů
vinblastin	3	1., 15., 22.	
doxorubicin	30	2.	
cisplatina	70	2.	

gemcitabin/cisplatina

gemcitabin	1000	1., 8., 15.	à 4 týdny
DDP	70	2.	

gemcitabin/cisplatina

gemcitabin	1200	1., 8., 15.	à 4 týdny
DDP	75	1.	

gemcitabin/karboplatina

gemcitabin	1000	1., 8.	za 4 hod. po aplikaci gemcitabinu, à 3 týdny
CBDCA	AUC 5–6		

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

Režimy 2. linie – paliativní chemoterapie dle individuálního přístupu

	dávka (mg/m ²)	den aplikace	opakování cyklu
gemcitabin monoterapie			
gemcitabin	1000–1200	1., 8., 15.	à 4 týdny

***paklitaxel/CBDCA**

paklitaxel	175	1. ve 3 hodinové infuzi	à 3–4 týdny
CBDCA	AUC 5–6	1.	

přesetření po 3 cyklech, pokud PD, pak ukončit

***paklitaxel/DDP**

paklitaxel	135	1. ve 3 hodinové infuzi	à 3 týdny
DDP	70	1.	

	dávka (mg/m ²)	den aplikace	opakování cyklu
CISCA			
cisplatina	60	2.	
CFA	400	1.	
doxorubicin	40	1.	à 3 týdny
MCV			
cisplatina	100	2.	
vinblastin	3	1., 8.	
metotrexát	30	1., 8.	à 3 týdny

***O úhradě přípravku ze zdravotního pojištění v této indikaci nebylo k 31. 7. 2010 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 < 1,5× N.
intermediární prognóza	Primárně ve varleti/retroperitoneu a bez viscerálních metastáz (kromě plicních) a následující hodnoty nádorových markerů - kterýkoliv z: AFP ≥ 1000 a ≤ 10,000 µg/ml nebo HCG ≥ 5000 IU/l a ≤ 50,000 IU/l nebo LDH ≥ 1,5× N a ≤ 10× N
nepříznivá prognóza	Primárně v mediastinu nebo viscerální metastázy jiné než plicní nebo následující hodnoty markerů jakékoliv z: AFP > 10,000 µg/ml nebo HCG > 50,000 IU/l (10,000 µg/ml) nebo LDH > 10× N

18.1 Seminomy

18.1.1 Stadium IA, IB

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

- Orchiektomie a adjuvantní radioterapie (RT) paraaortálních ± ipsilaterálních iliackých uzlin – 20–30 Gy.
- Orchiektomie a adjuvantní chemoterapie (CHT) – 1×–2× 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 ilických uzlin v dávce 25–30GY, ne CBDCA nebo sledování!

18.1.3 Stadium IIA

- a) orchiektomie a kurativní radioterapie paraaortálních + ipsilaterálních ilických 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 ilických 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 po CHT – pro snížení četnosti falešně pozitivních výsledků po chemoterapii)
 - PET scan negativní – sledování.
 - PET scan pozitivní – RPLND nebo metastazektomie nebo vícečetné biopsie a salvage chemoterapie (viz. níže neseminomy) nebo kurativní RT (radioterapie).
 - PET není k dispozici
 - residuum > 3 cm na CT – RPLND nebo metastazektomie nebo salvage chemoterapie nebo kurativní RT (cave až 25 % pacientů má v residuu viabilní nádorové bb. seminomu nebo složku nerozpoznaného neseminomu)
 - residuum ≤ 3 cm – možno sledování
- c) 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 nebo BSC

18.2 Neseminomy**18.2.1 Stadium IA, IB**

- a) adjuvantní CHT- 2×BEP, CHT má v Evropě přednost před primární nerve-sparing RPLND (kromě teratomů varlete).
- b) primární nerve-sparing RPLND (retroperitoneální 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 pacietny IA stadia.

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

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

18.2.2 Stadium IS

- Kurativní CHT – 3xBEP nebo 4xEP (při KI bleomycinu), po CHT při negativních TM – sledovat.

18.2.3 Stadium IIA a IIB

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

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

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

b) primární nerve-sparing RPLND

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

2) pozitivní TM (po OE)

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

- po CHT – viz. výše

18.2.4 Stadium IIC, IIIA,B,C

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

2) IIIB (intermediate risk) – 4xBEP nebo 4x VIP (při KI bleomycinu).

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

Dále dle efektu indukční chemoterapie:

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

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

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

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.

18.2.5 Indikace záchranné chemoterapie

- nárůst markerů po předchozí normalizaci
- stabilní elevace markerů a neresekabilní nádorové reziduum
- progres/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)

18.2.5.1 Konvenční chemoterapie 2. linie

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

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

Definice kurability: dosažení dlouhodobé kompletní remise po indukční chemoterapii.

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

18.2.5.2 Indikace high-dose chemoterapie (HD CHT)

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

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

Negativní prognostické faktory k indikaci HD CHT

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

U pacientů bez odpovědi na 1. a 2. řadu salvage chemoterapie je indikována paliativní léčba – chemoterapie, radioterapie a chirurgie.

Paliativní chemoterapie

- GEMOX × 6 s restagingem po 3. a 6. cyklu
- PAGE × 6 s restagingem po 3. a 6. cyklu

Kurativní chemoterapeutické režimy (1. a 2. linie)

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

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

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

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

režimy	dávka (mg/m ²)	způsob podání	den	opakování cyklu
Paklitaxel/gemcitabin				
paklitaxel	175	i.v.	1.	à 3 týdny
gemcitabin	1000	i.v.	1., 8.	
GEMOX				
gemcitabin	1000–1250	i.v.	1., 8.	à 3 týdny
oxaliplatina	130	i.v.	1.	
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, Bihle 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 Oncol* 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. 2010.
21. European Association of Urology (EAU), Guidelines on Testicular Cancer 2010.

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 – indikace při pozitivních resekcích okrajích

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

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

19.3.2 Léčba metastatického hormonálně refrakterního karcinomu prostaty

Hormonálně refrakterní karcinom je definován kontinuálním nárůstem PSA (tři následné vzestupy hodnot v intervalu minimálně 2 týdnů vždy alespoň o 10 % nebo 3 vzestupy > 50% nad nejnižší dosaženou hodnotu PSA) nebo zvětšení nádorové masy detekované pomocí zobrazovacích metod 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.

Režim II. linie není standardně definován.

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

Terapeutická schémata u lokálně pokročilého nebo generalizovaného hormonorezistentního karcinomu prostaty

	dávka	den aplikace	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

	dávka	den aplikace	opakování cyklu
nebo			
docetaxel	30 mg/m ²	týdně, celkem 5x	à 6 týdnů
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 komplexní. Volba léčebné strategie závisí na lokalizaci primárního nádoru, jeho histologickém typu, přítomnosti regionálních nebo vzdálených metastáz, celkovém stavu pacienta, včetně nutrice, na přítomnosti komorbidit, věku a preferencích pacienta. O způsobu léčby rozhoduje multidisciplinární tým složený z otorinolaryngologa – chirurga, radičního a klinického onkologa, radiologa a dalších odborníků. Před zahájením radioterapie nebo chemoradioterapie s adjuvantním i radikálním záměrem nutno zvážit zavedení perkutánní gastrostomie, případně tracheotomie. V průběhu léčby se doporučují pravidelné kontroly nutričního specialisty.

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

Indikace konkomitantní chemoradioterapie

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

Indikace indukční chemoterapie

- operabilní karcinomy hypofaryngu – vybrané případy, není standard, orgán zachovávající postup
- místně pokročilé karcinomy, inoperabilní – pouze pro vybrané případy

Indikace paliativní chemoterapie a laryngu

- recidivující/ metastatické nádory

Indikace biologické terapie

- kurativní – místně pokročilé karcinomy, vybrané případy
- paliativní – recidivující/metastatické nádory
- kurativní s radioterapií pro místně pokročilé karcinomy orofaryngu

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

20.1.1 Lokalizované karcinomy (časné stadium)

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

20.1.2 Lokálně pokročilé karcinomy.

20.1.2.1 Operabilní

- **standard:** chirurgická resekce + adjuvantní radioterapie
- případy vysokého rizika: chirurgická resekce + adjuvantní chemoradioterapie
- orgán zachovávající postup (larynx, hypofarynx) : chemoradioterapie
- orgán zachovávající postup: bioterapie + radioterapie ve vybraných případech, například kontraindikace pro cisplatinu
- indukční chemoterapie + (chemo)radioterapie, jako součást orgán zachovávajícího postupu u karcinomu hypofaryngu, není standard

20.1.2.2 Inoperabilní

- **standard:** chemoradioterapie
- pro vybrané případy (např. orofarynx HPV pozitivní) bioradioterapie
- pro vybrané případy: indukční chemoterapie + (chemo)radioterapie

Možné režimy chemoterapie

Konkomitantní chemoradioterapie (PS 0-1)	cisplatina 100 mg/m ² i.v. inf. den 1., 22., 43.
	– jednoznačně preferovaný režim
	cisplatina 30–50 mg/m ² i.v. inf. den 1, 1x týdně
	karboplatina 25 mg/m ² i.v. denně ve dnech RT
	* paklitaxel 100–175 mg/m ² i.v. inf./3hod, den 1., 22., 43.
	* paklitaxel 80 mg/m ² i.v. inf./1hod, den 1, 1x týdně
bioradioterapie	cetuximab v kombinaci s radioterapií (PS 0–1), úvodní dávka 400mg/m ² i.v. inf. 120 min. týden před zahájením RT, následně 250mg/m ² i.v. inf. 60 min.
indukční chemoterapie	TP(C)F
	* docetaxel 75mg/m ² i.v.den 1
	cisplatina 75 mg/m ² i.v.den 1
	5-fluorouracil kontinuálně 750 mg/m ² i.v.inf., den 1–5, à 3 týdny, 3 cykly

***O úhradě přípravku ze zdravotního pojištění v této indikaci nebylo k 31. 7. 2010 rozhodnuto.**

Doporučení:

- 1 Indikace konkomitantní chemoradioterapie: přítomnost hlavních negativních prognostických faktorů (R1, R2 resekce; ECE) nebo kombinace více vedlejších negativních prognostických faktorů dle zvážení multidisciplinární komise (pN2, pN3, perineurální, lymfatická, vaskulární invaze, pT3, pT4, N+ v regio IV a V,...)
- 2 Alterované frakcionační režimy: hyperfrakcionace 1,2 Gy na frakci dvakrát denně, celková dávka 81,6 Gy v sedmi týdnech; concomitant boost 72,0 Gy za 6 týdnů (30x 1,8 Gy velký objem, 1,5 Gy boost na tumor v posledních 12 frakcích ve druhé denní frakci).
- 3 Indikace indukční chemoterapie je kategorie 1 doporučení pouze u nádorů hypopharyngu. Rozsah eventuálního chirurgického výkonu indukční CHT odpovídá iničiální 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 $KI \leq 80\%$ 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 karcinomy

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

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

Paliativní chemoterapie

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

Jiné přípravky jsou používány jen výjimečně, event v klinických studiích. Chemoterapie je doporučována především u symptomatických a mladších nemocných. Kombinace cytostatické léčby (cisplatina nebo karboplatina + 5-FU) a cílené léčby (cetuximab) prokázala účinnost ve studii fáze III EXTREME (TTP 2,3M, OS 2,7M)

Možné režimy chemoterapie

kombinovaná léčba (PS 0 nebo 1)

režim	dávka (mg/m ²)	způsob podání	den	opakování cyklu
5-fluorouracil/cisplatina				
5-fluorouracil	1000 mg/m ²	i.v. kontin.	1.–4.	à 4 týdny
cisplatina	100 mg/m ²	i.v. inf.	1.	
5- fluorouracil/karboplatina				
5-fluorouracil	1000 mg/m ²	i.v. kontin.	1.–4.	à 4 týdny
karboplatina	AUC 5–6	i.v. inf.	1.	
cisplatina/*paklitaxel				
cisplatina	75 mg/m ²	i.v. inf.	1.	à 3–4 týdny
paklitaxel	175 mg/m ²	i.v. inf./3hod	1.	
karboplatina/*paklitaxel				
karboplatina	AUC 5–6	i.v. inf.	1.	à 3–4 týdny
paklitaxel	175 mg/m ²	i.v. inf./3hod	1.	
cisplatina/*docetaxel				
cisplatina	75 mg/m ²	i.v. inf.	1.	à 3–4 týdny
docetaxel	75 mg/m ²	i.v. inf./1hod	1.	
karboplatina/*docetaxel				
karboplatina	AUC 5–6	i.v. inf.	1.	à 3–4 týdny
docetaxel	75 mg/m ²	i.v. inf./1hod	1.	

monoterapie (PS 1 nebo 2)

režim	dávka (mg/m ²)	způsob podání	den	opakování cyklu
metotrexát (eskalace dávky o 10 mg/m ² po týdnu při dobré toleranci na 60 mg/m ²)	40–60 mg/m ²	i.v.	1× týdně	
*docetaxel (PS1)	40 mg/m ²	i.v. inf.	1× týdně	
cisplatina	100 mg/m ²	i.v. inf.	1.	à 4 týdny
karboplatina	AUC 6–7	i.v. inf.	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	100 mg/m ² i.v.			
nebo				
karboplatina	AUC 5 i.v.		1.	
5-fluorouracil	1000 mg/m ² /kont./24 hod.	inf.	1.–4.	à 3 týdny 6 cyklů

***O úhradě přípravku ze zdravotního pojištění v této indikaci nebylo k 31. 7. 2010 rozhodnuto.**

20.2 Léčebná strategie nádorů nosohltanu

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

20.2.1 Časné stádium

– kurativní radioterapie

20.2.2 Lokálně pokročilé nádory

– konkomitantní kurativní chemoradioterapie + adjuvantní chemoterapie

20.2.3 Lokálně recidivující a metastatické nádory

- paliativní chemoterapie
- chemoradioterapie, pokud již nebyla použita
- reiradiace
- záchranná chirurgie

Možné režimy chemoterapie

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

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

***O úhradě přípravku ze zdravotního pojištění v této indikaci nebylo k 31. 7. 2010 rozhodnuto.**

Literatura:

- 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.
- Bernier J, Dumege 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.
- 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.
- 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.
- 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.
- Bonner JA, Harari PM, Giralt J, et al. Radiotherapy plus cetuximab for squamous cell carcinoma of the head and neck. *N Engl J Med* 2006;354:567-78.
- 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.
- 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.
- Lefebvre JL. Larynx, hypopharynx, state of the art lecture. 2nd European Perspectives in Head and Neck Cancer. Prague, April 2009.
- 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.
- Hitt R, Grau JJ, Ponz-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.
- Rivera F, Garcia-Castano A, Vega Noelia et al. Cetuximab in metastatic or recurrent head and neck cancer: the EXTREME trial. *Expert Rev Anticancer Ther* 2009; 9 (10): 1421-1428.
- Saba NF, Khuri FR. Optimizing systemic therapy in squamous cell carcinoma of the head and neck with a focus on targeted agents. *Curr Opin Oncol* 2009; 21 : 232-237.
- Kies MS, Holsinger FC, Lee JJ, et al. Induction Chemotherapy and Cetuximab for Locally Advanced Squamous Cell Carcinoma of the Head and neck. *J Clin Oncol* 2010; 28 (1): 8-14.
- Bonner JA, Harari PM, Goral J, et al. Radiotherapy plus cetuximab for locoregionally advanced head and neck cancer: 5-year survival data from a phase 3 randomised trial, and relation between cetuximab-induced rash and survival. *The Lancet-Oncology* 2009; online Nov 7, 1470.
- Le Tourneau Ch, Michiels S, Gan HK, et al. Reporting of Time-to-Event End Points and Tracking of Failures in Randomized Trials of Radiotherapy With or Without Any Concomitant Anticancer Agent for Locally Advanced Head and Neck Cancer. *J of Clin Oncol* 2009; 27: (35): 5965-5971.
- Awada A, de Castro J. Head and neck cancer emerging strategies: advanced and new challenges. *Curr Opin Oncol* 2009; 21: 191-193
- Rischin D. Oropharyngeal Cancer, Human Papilloma Virus, and Clinical Trials. *J Clin Oncol*. 2010; 28 (1): 1-3.
- Mell LK, Digram JJ, Salama JK, et al. Predictors of Competing Mortality in Advanced Head and Neck Cancer. *J Clin Oncol* 2010 ; 28 (1): 15-20.
- Burri RJ, Lee NY. Concurrent Chemotherapy and Radiotherapy for Head and Neck Cancer. *Expert Rev Anticancer Ther*. 2009; 9 (3): 293-302.
- Psyrri A, Gouveris P, Vermorken JB. Human papillomavirus-related head and neck tumors: clinical and research implication. *Curr Opin Oncol* 2009; 21: 201-205.
- Haddad RI, Posner MR. Induction Chemotherapy in Head and Neck Cancer. *J Clin Oncol* 2009; 27 (23): 52-53.
- Savaraj N, Dinh V, Chua L, et al. Role of concurrent chemoradiotherapy in organ preservation for locally advanced head and neck cancer. *J Clin Oncol* 2009; 27 (May 20 Supplement), e 17044.
- NCCN Practice Guidelines in Oncology, Head and Neck Cancers. Jan. 2010.
- Choong N, Vokes E. Expanding Role of the Medical Oncologist in the Management of Head and Neck Cancer. *Ca* 2008; 58 : 1, 32-54.
- Bourhis J. A fresh perspective on locally advanced SCCN – risk adapted personalized therapy. European Conference on Head and Neck Oncology. Athens, March 2010.
- Rotnáglová E, Tachezy R, Kłozar J et al. Human papillomavirus and its relationship with tonsillar cancer. European Conference on Head and Neck Oncology, Athens March 2010, OP07.

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

Cetuximab se podává jednou týdně. První dávka cetuximabu je 400 mg/m^2 tělesného povrchu. Všechny následující týdenní dávky jsou každá 250 mg/m^2 . Při úvodní dávce je doporučená doba infuze 120 minut. Při následných týdenních dávkách je doporučená doba infuze 60 minut.

21. ZHOUBNÝ NOVOTVAR KOSTI (C40-41)

Léčba primárních kostních nádorů je vedena vždy na základě rozhodnutí multioborového týmu (ortoped, hrudní chirurg, příp. cévní, plastický chirurg, radiodiagnostik, intervenční radiolog, klinický/dětský onkolog, radiační onkolog, patolog) s dostatečnými zkušenostmi v léčbě těchto nádorů.

21.1 Konvenční osteosarkom

- neadjuvantní chemoterapie – vysokodávkovaný methotrexát, cisplatina, adriamycin
- adjuvantní chemoterapie – složení se volí dle histopatologické odezvy na neoadjuvantní chemoterapii – HD methotrexát, cisplatina, adriamycin, $\pm$ etoposid, $\pm$ ifosfamid s mesnou
- pacienti vyššího věku mohou profitovat z primárně chirurgického výkonu s následnou adjuvantní chemoterapií.

2. linie – individuální přístup dle předléčení, PS (ifosfamid/etoposid, cyclofosfamid/etoposid, cyclofosfamid/topotecan*, gemcitabin* nebo gemcitabin/docetaxel*, low dose etoposid, bisfosfonáty, aplikace samaria).

21.2 Maligní fibrózní histiocytom (kostního původu)

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

21.3 Chondrosarkom

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

21.4 Nádory skupiny Ewingova sarkomu

- 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 s následnou autoPBSC.

2. linie – individuální přístup (topotecan/cyklofosfamid*, irinotekan/temozolomid*, gemcitabin/docetaxel*, low dose etoposid, bisfosfonáty)

***O úhradě přípravku ze zdravotního pojištění v této indikaci nebylo k 31. 7. 2010 rozhodnuto, nutno žádat RL.**

Literatura:

1. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology, Bone Cancer, V. 3/2010.
2. Osteosarcoma: ESMO Clinical Recommendations for diagnosis, treatment and follow up, Annals of Oncology 20 /Suplement 4/, iv137-iv139, 2009.
3. Ewing's sarcoma of the bone: ESMO Clinical Recommendations for diagnosis, treatment and follow up, Annals of Oncology 20 /Suplement 4/, iv140-iv142, 2009.
4. G Bacci et al.: Primary high grade osteosarcoma: comparsion between preadolescent and older patients. Journal of Pediatr Hematol Oncology, 27, 129-134, 2005.
5. Carrle D, Bielack SS: Current strategie of chemotherapy in osteosarcoma. Int Ortop 2006, 30:445-451.
6. Whelan J, Seddon B, Perisoglou M.: Management of osteosarcoma, Curr Treat Options Oncol, 444-55, 2006.
7. G Bacci et al.: Local recurrence and local control of non-metastatic osteosarcoma of the extremities: a 27 year experience in a single institution, J Surg. Oncol, 118-23, 2007 Aug.
8. Lewis IJ at al.: Improvement in histologic response but not survival in osteosarcoma patiens treated with intensified chemotherapy: a randomized phase III trial of the European Osteosarcoma Intergroup. J Natl Cancer Ind 2007;99:112-128.
9. Gentet JC, Brunat-Mentigny M, Demaille MC, et al. Ifosfamid and etoposid in childhood osteosarcoma. A phase II study of the French Society of Pediatric Oncology. Eur J Cancer. 1997;33:232-237.
10. Berger M, Grignani G, Ferrari S, et al. Phase 2 trial of two courses of cyclofosfamid and etoposid for relapsed high-risk osteosarcoma patients. Cancer. 2009. 115:2980-2987.
11. Saylor RL, 3rd, Stine KC, Sullivan J, et al. Cyclofosfamid plus topotecan in children with reccurent or refractory solid tumors: a Pediatric Oncology Group phase II study. J Clin Oncol 2001. 19:3463-3469.
12. Navid F, Willert JR, MCCArville MB, et al. Combination of gemcitabin and docetaxel in the treatment of chidren and young adults with refractory bone sarcoma. Cancer. 2008. 113:419-425.
13. Merimsky O , Meller I, Flusser G et al. Gemcitabine in soft tissue or bone sarcoma resistant to standard chemotherapy: a phase II stud. Cancer Chemother Pharmacol. 2000. 45:177-181.
14. Anderson PM, Wiseman GA, Dispenzieri A, et al. High- dose samarium-153 ethylene diamine tetramethylene phosphonate: low toxicity of skeletal irradiation in patients with osteosarcoma and bone metastates. J Clin Oncol. 2002. 20:189-196.
15. Loeb DM, Garrett- Mayer E, Hobbs RF, et al. Dose finding study of Sm-EDTMP in patients with poor-prognosis osteosarcoma. Cancer. 2009. 115:2514-2522.
16. Staals EL, Bacchini P, Bertoni F. Dedifferentiated central chondrosarcoma. Cancer. 2006.106(12):2682-2691.
17. Grimer RJ, Gosheger G, Taminiau A at al. Dedifferentiated chondrosarcoma: prognostic factors and outcome from a European group. Eur J Cancer 2007, 43(14):2060-2065.
18. Cesari M, Bertoni F, Bacchini P, Mercuri M, Palmieri E, Ferrari S. Mesenchymal chondrosarcoma. An analysis of patiens treated at a single institution. Tumori. 2007;93(5), 423-427.
19. Gelderblom H, Hogendoorn PC, Dijkstra SD et al. The clinical approach towards chondrosarcoma. Oncologist. 2008, 13(3), 320-329
20. Dantonello TM, Int-Veen C, Leuschner I et al. Mesenchymal chondrosarcoma of soft tissues and bone in children, adolescents, and young adults: experience of the CWS and COSS study groups. Cancer 2008, 112(11), 2424-2431.
21. Berlin O, Rey A, Desfachelles AS et al. Impact of High-Dose Busulfan Plus Melfalan As Consolidation in Metastatic Ewing Tumours: A study by the Societe Francoise des Cancers de l'Enfant. J Clin Oncol 2006;24(24):3997-4002.
22. Juergens C, Weston C, Lewis I, et al. Safety assessment of intensive induction with vincristine, ifosfamide, doxorubicin, and etoposide(VIDE) in the treatment of Ewing tumours in the EURO-E.W.I.N.G 99 clinical trial. Pediatr Blood Cancer. 2006. 47:22-29.
23. Engelhardt M, Zeiser R, Ihorst G, Finke J, Miller Cl. High-dose chemotherapy and autologous peripheral blood stem cell transplantation in adult patiens with high-risk or advanced Ewing and soft tissue sarcoma. J Cancer Res Clin Oncol. 2007;133(1):1-11.
24. Pieper S at al.: Ewing's tumor over the age of 40: a retrospective analysis of 47 patients treated according to the International Clinical Trials EICESS 92 and EURO-E.W.I.N.G.99. Onkologie, 2008 Dec, 657-63.

25. Hunold A, Weddeling N, Paulussen M, Ranft A, Liebscher C, Jurgens H. Topotecan and cyclofosamid in patients with refractory or relapsed Ewing tumors. *Pediatr Blood Cancer*. 2006. 47:795-800.
26. Casey DA, Wexler LH, Merchant MS, et al. Irinotecan and temozolomid for Ewing sarcoma. The Memorial Sloan-Kettering experience. *Pediatr Blood Cancer*. 2009. 53:1029-1034.
27. Wagner LM, McAllister N, Goldsby RE, et al. Temozolomid and intravenous irinotecan for treatment of advanced Ewing sarcoma. *Pediatr Blood Cancer*. 2007. 48:132-139
28. EURO-E.W.I.N.G 99 treatment manual <http://euro-ewing.klinikum.uni-muenster.de> (last accessed 18 June 2008).

22. ZHOUBNÝ NOVOTVAR MĚKKÝCH TKÁNÍ (C48-49)

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

22.1 Stadium I-IIA

– bez adjuvantní chemoterapie

22.2 Stadium IIB-C, III

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

22.3 Stadium IV

– paliativní chemoterapie u inoperabilního a/nebo metastatického onemocnění možná

Nejčastěji používané kombinace cytostatik – 1. linie

	dávka	den aplikace	opakování cyklu
ADM			
adriamycin	60–75 mg/m ² bolus	1.	à 3 týdny

IFO			
ifosfamid	3 g/m ² /den	1. až 3. + mesna	à 3 týdny

ADM/IFO (neoadjuvance)

adriamycin	50–60 mg/m ² bolus	1.	
ifosfamid	5 g/m ² v infúzi	1. + mesna	à 3–4 týdny

*trabektedin	1,5 mg/m ²	v kont. 24 hod. infúzi cestou CVK	à 3 týdny
při kontraindikaci podání ADM+IFO (liposarkom, leiomyosarkom případně synoviosarkom)			

další linie: individuální přístup

liposarkom, leiomyosarkom, případně synoviosarkom

*trabektedin	1,5 mg/m ²	v kont. 24 hod. infúzi cestou CVK	à 3 týdny
low dose etoposid	35 mg/m ² /den	p.o., den 1.–21.	à 4 týdny

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

imatinib – relabující/metastatický dermatofibrosarkom protuberans s translokací t 17,22), imatinib 400 mg/ den kontinuálně do progresu onemocnění**

***O úhradě přípravku ze zdravotního pojištění v této indikaci nebylo k 31. 7. 2010 rozhodnuto, nutno žádat RL.**

**** off label**

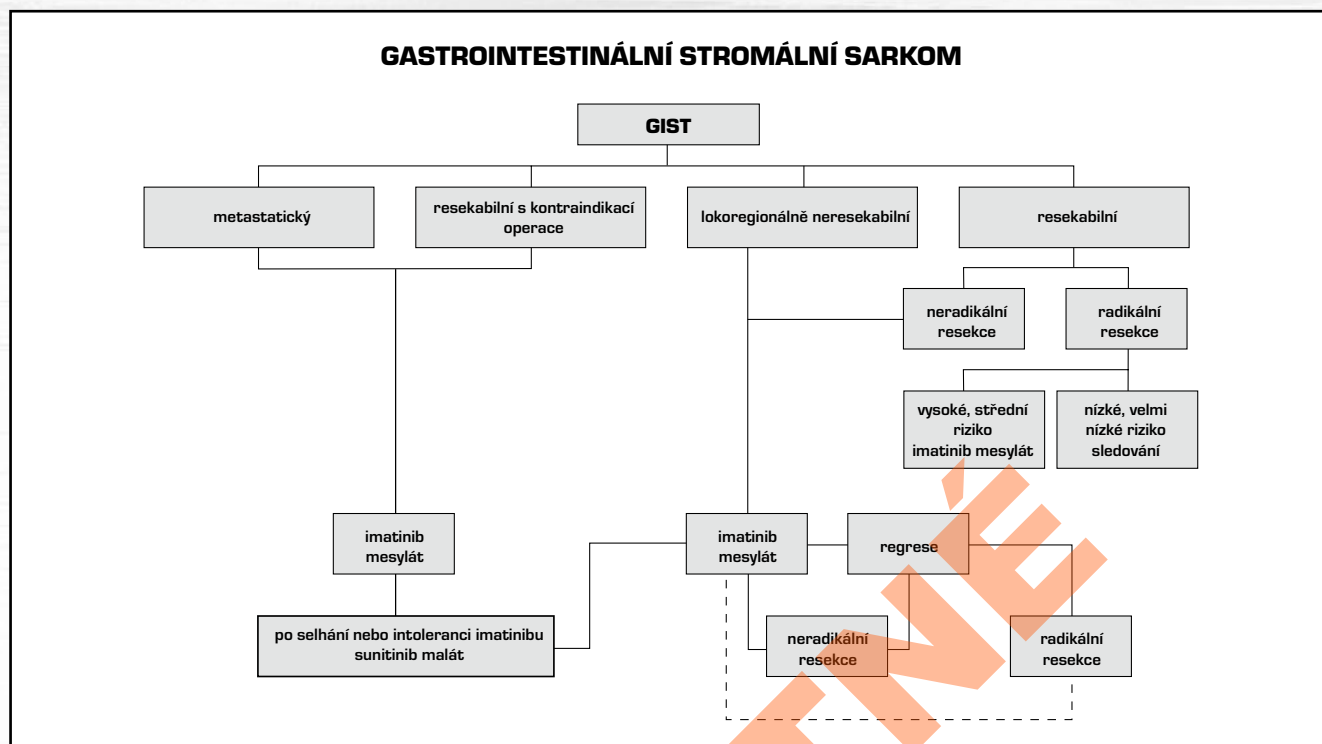
Literatura:

1. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology, STS, V. 2/2010.
2. Soft tissue sarcomas: ESMO Clinical Recommendations for diagnosis, treatment and follow-up. *Annals of Oncology* 20 /Supplement 4/, iv132-iv136, 2009.
3. Bramwell VH, Anderson D, Charette ML. Doxorubicin-based chemotherapy for the palliative treatment of adult patients with locally advanced or metastatic soft tissue sarcoma, *Cochrane Database Syst Rev.* 2003.
4. R. Kebudi : Oral etoposid for recurrent/progressive sarcomas of childhood. *Pediatr Blood Cancer*, 42, 320-324, 2004.
5. Lorigan P, Verweij J, Papai Z, et al. Phase III trial of two investigational schedules of ifosfamide compared with standard-dose doxorubicin in advanced or metastatic soft tissue sarcoma: a EORTC of Cancer Soft Tissue and Bone Sarcoma Group Study, *J Clin Oncol* 2007, 25:3144-3150.
6. Verma S, Younus J, Stys-Norman D, Haynes AE, Blackstein M. Ifosfamid-based combination chemotherapy in advanced soft-tissue sarcoma: a practice guideline. *Curr Oncol* 2007, 14(4):144-8.
7. Verma S, Younus J, Stys-Norman D, Haynes AE, Blackstein M. Meta-analysis of ifosfamid- based combination chemotherapy in advanced soft tissue sarcoma, *Cancer Treat Rev* 2008. 34(4):339-47.
8. Pervaiz N, Colterjohn N, Farrokhyar F et al. A systematic meta-analysis of randomized controlled trials of adjuvant chemotherapy for localized resectable soft-tissue sarcoma. *Cancer*. 2008. 113:573-581.
9. Grosso F, Jones RL, Demetri GD et al. Efficacy of trabectedin (ecteinascidin-743) in advanced pretreated myxoid liposarcomas: a retrospective study. *Lancet Oncol* 2007. 8:595-602.
10. Hensley ML, Maki R, Venkatraman E, et al. Gemcitabine and Docetaxel in patients With Unresectable Leiomyosarcoma. Results of a Phase II Trial : *J Clin Oncol* 2002. 20:2824-2831.
11. Bay JO, Ray-Coquard I, Fayette J, et al. Docetaxel and gemcitabine combination in 133 advanced soft-tissue sarcomas. A retrospective analysis. *International Journal of Cancer*. 2006. 119:706-711.
12. Penel N, Bui BN, Bay JO et al. Phase II trial of weekly paclitaxel for unresectable angiosarcoma: the ANGIOTAX Study. *J Clin Oncol* 2008. 26:5269-5274.
13. Schlemmer M, Reichardt P, Verweij J et al. Paclitaxel in patients with advanced angiosarcomas of soft tissue: a retrospective study of the EORTC soft tissue and bone sarcoma group. *Eur J Cancer*. 2008. 44(16):2433-2436.
14. Dufresne A, Penel N, Salas S, et al. Updated outcome with long-term follow-up of imatinib for the treatment of progressive or recurrent aggressive fibromatosis (desmoid tumor). A FNCLCC/French Sarcoma Group phase II trial. *ASCO* 2009, 27:10518.

22.4 Gastrointestinální stromální tumor (GIST)

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

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



I. Imatinib mesylát (IM) je indikován:

- k léčbě pacientů s nově diagnostikovaným lokálně pokročilým, inoperabilním a/nebo metastatickým maligním stromálním nádorem zažívacího traktu s pozitivním Kit (CD 117)
- po nekompletní resekci GIST u pacientů bez předchozí terapie IM
- po nekompletní resekci GIST(R2) po předchozí neoadjuvantní léčbě IM
- u pacientů s lokalizovaným GIST, kde je pro komorbidity vysoké riziko pooperační morbidity a mortality
- u pacientů po kompletní resekci GIST po předchozí efektivní neoadjuvantní terapii IM
- * k adjuvantní léčbě dospělých pacientů s významným rizikem recidivy po resekci Kit pozitivního GIST. Pacienti s nízkým a velmi nízkým rizikem by neměli léčbu podstoupit (tabulka str. 99)

II. Sunitinib malate je indikován:

- k léčbě pacientů s GIST po selhání léčby imatinibem pro neúčinnost
- k léčbě pacientů s GIST po selhání léčby imatinibem pro intoleranci

Doporučená léčebná schémata

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

22.5 Vybrané informace k biologické léčbě

22.5.1

Kontraindikace imatinibu

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

Vedlejší účinky

Obecně je imatinib velmi dobře snášen, výskyt udávaných závažných nežádoucích účinků 3. nebo 4. stupně (s výjimkou hematologických) je velmi nízký a pohybuje se řádově od desetin procenta po několik procent. Klinicky nejdůležitější jsou 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 progresu onemocnění. 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 resekci, 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

***O úhradě přípravku ze zdravotního pojištění v této indikaci nebylo k 31. 7. 2010 rozhodnuto.**

22.5.2 Sunitinib v léčbě GIST

Indikace

Gastrointestinální stromální tumor (GIST)

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

Kontraindikace

Přecitlivělost na sunitinib-malát.

Interakce

Nedoporučuje se současné podávání se silnými CYP3A4 induktory a inhibitory.

Vedlejší účinky

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

Dávkování

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

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

Literatura:

1. Demetri GD, von Mehren M, Blanke CD, et al. (2002): Efficacy and safety of imatinib mesylate (ST1571) in metastatic gastrointestinal stromal tumors. *N Engl J Med*, 347: 472-480.
2. Rankin C, Von Mehren M, Blanke C, et al. (2004): Dose effect of imatinib (IM) in patients (pts) with metastatic GIST - Phase III Sarcoma Group Study S0033. *J Clin Oncol (Meeting Abstracts)*. 22(14 Suppl): 9005.
3. Verweij J, van Oosterom A, Blay JY, et al. (2003): Imatinib mesylate (STI-571 Glivec, Gleevec) is an active agent for gastrointestinal stroma tumours, but does not yield responses in other soft-tissue sarcomas that are unselected for a molecular target. Results from an EORTC Soft Tissue and Bone Sarcoma Group phase II study. *Eur J 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.
10. Ronald P. DeMatteo, Karla V. Ballman, Cristina R. Antonescu, et. al. Adjuvant imatinib mesylate after resection of localised, primary gastrointestinal stroma tumor: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial, *Lancet* 2009, 373: 1058-1060.

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 progrese onemocnění
- ostatní režimy paliativní chemoterapie (viz níže)

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

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

23.2.1 Adjuvantní konkomitantní chemoradioterapie

- indikováno u glioblastoma multiforme
- indikace u AA a AO není podložena klinickými studiemi fáze III, dle NCCN kategorie 3
- temozolomid 75 mg/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
- temozolomid 150–200 mg/m² p.o. D 1.–5. (po pauze 28 dní od radioterapie), cyklus 28 dní, celkem 6–12 cyklů nebo do progresu 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 temozolomidu dle SPC: léčba dospělých pacientů s nově diagnostikovaným multiforním glioblastomem souběžně s radioterapií a následně jako monoterapie.

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

- 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

režim	dávka (mg/m ²)	způsob podání	den	opakování cyklu
temozolomid s konkomitantní RT a následnou aplikací temozolomidu (glioblastoma multiforme)				
temozolomid	75	p.o.	1.–42. (po celou dobu RT, včetně víkendů)	
			pauza 4 týdny, poté	
temozolomid	150–200	p.o.	1.–5.	à 4 týdny, 6–12 cyklů nebo do progresu onemocnění
temozolomid (po samostatné RT nebo operaci)				
temozolomid	150–200	p.o.	1.–5.	à 4 týdny 6–12 cyklů nebo do progresu onemocnění
Paliativní chemoterapeutické režimy				
PCV				
				à 6–8 týdnů
prokarbazin	60	p.o.	8.–21.	4–6 cyklů dle efektu a tolerance
CCNU – lomustin	110	p.o.	1.	
vinkristin	1,4 (max. 2 mg)	i.v.	8., 29.	
CCNU v monoterapii				
CCNU–lomustin	110	p.o.	1.	à 6–8 týdnů 4–6 cyklů dle efektu a tolerance
BCNU v monoterapii				
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				
				à 4 týdny
ifosfamid	750–1200	i.v.	1.–3.	4–6 cyklů dle efektu a tolerance
karboplatina	75	i.v.	1.–3.	
etoposid	75	i.v.	1.–3.	
EP				
				à 4 týdny
karboplatina	400	i.v.	1.	4–6 cyklů dle efektu a tolerance
etoposid	100	i.v.	1.–3.	
fotemustin v monoterapii				
fotemustin – nasycovací fáze	100	i.v.	1., 8., 15.	poté pauza 4–5 týdnů
fotemustin – udržovací fáze	100	i.v.	1., 22.	interval aplikace 21 dnů dle efektu a tolerance

23.3 Ependymomy

Možno zvážit paliativní chemoterapii na basi derivátů nitrosourey, platiny a etopozidu u pacientů s vyčerpanými možnostmi chirurgie a radioterapie. Adjuvantní chemoterapie není standardně indikována.

23.4 PNET tumory (meduloblastomy)

Adjuvantní chemoterapie 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				
vinkristin	1,5 (max. 2 mg)	i.v.	1., 8., 15., 22., 29., 36.	
konkomitantně s radioterapií				
pauza 21 dnů, potom				
cisplatina	68	i.v.	1.	à 6 týdnů
CCNU – lomustin	75	p.o.	1.	celkem 8 cyklů
vinkristin	1,5 (max. 2 mg)	i.v.	1., 8., 15.	
*temozolomid konkomitantně s RT				
s následnou HD chemoterapií a autologní transplantací PBSC				
temozolomid	90	p.o.	1–42 konkomitantně s RT včetně víkendů	
následně možno zvážit 4 cykly HD chemoterapie				
v režimu DDP/vinkristin/cyklofosamid s následnou transplantací PBSC				

23.5 Primární lymfomy CNS

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

*** O úhradě přípravku ze zdravotního pojištění v této indikaci nebylo k 31. 7. 2010 rozhodnuto, nutno žádat RL.**

Literatura:

- De Vita, V.T.Jr., Hellman S., et al., *Cancer: Principles and Practice of Oncology*, 7th. Ed., 2005, s. 1834.
- Chang, Ganz, Ravi D.Rao, et al., *Oncology-An Evidence-Based Approach - CNS Tumor*, str. 487-506.
- NCCN Guidelines for Treatment of CNS Cancers, 2010.
- Šlampa P., *konkomitantní radiochemoterapie solidních nádorů*, 1.vydání, Brno 2004.
- 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.
- 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.
- 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.
- 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

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](http://www.lymphoma.cz).

Péče o nemocné s lymfomy probíhá na řadě pracovišť, ale ve své komplexnosti je soustředěna do center intenzivní hematologické péče (CIHP) (seznam CIHP). 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 pozitivitu). Histologie by měla být ověřena druhým čtením na některém z referenčních hematopatologických pracovišť. U každého pacienta je zapotřebí určit klinické stádium a stanovit prognostické riziko (základními metodami je CT, trepanobiopsie, u vybraných jednotek PET).

24.1 Hodgkinův lymfom – C81

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

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

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

24.1.1 Principy léčby 1. linie

Počáteční stadia (stadium IA, IB, IIA, IIB, bez rizikových faktorů)

2x ABVD + radioterapie IF 20 Gy

Intermediární stadia (stadium IA, IB, IIA s RF, IIB jen s rizikovými faktory c nebo d)

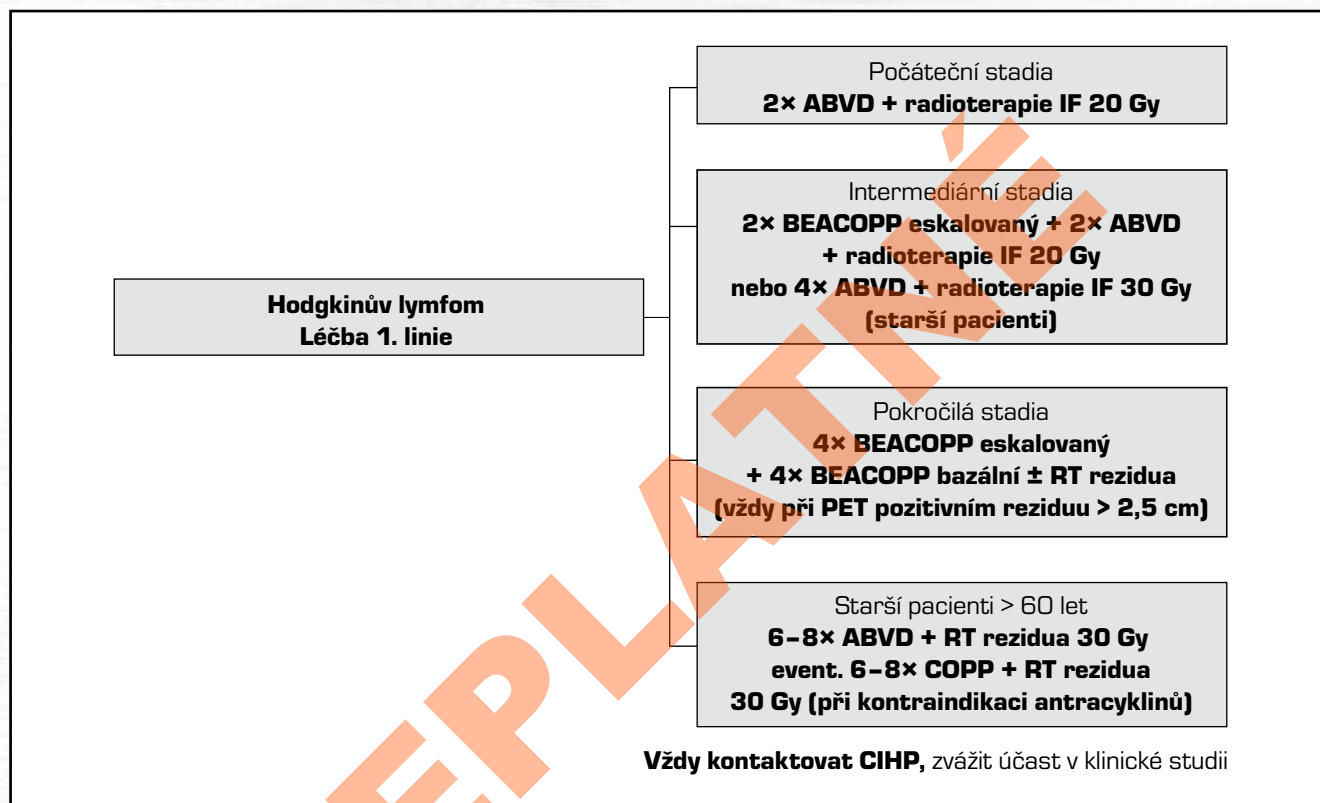
Mladší pacienti (do 60 let): 2x BEACOPP eskalovaný + 2x ABVD + radioterapie IF 20 Gy

Starší pacienti (nad 60 let): 4x ABVD + radioterapie IF 30 Gy

Pokročilá stadia (stadium III, IV a stadium IIB s RF a nebo b):

Mladší pacienti (do 60 let): 8 BEACOPP eskalovaný (event. 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 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
- 5 a více postižených oblastí uzlin
- Hb < 120 g/l

Počet rizikových faktorů:

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

GELF kritéria pro zahájení léčby

- B–příznaky
- cytopenie z útlaku kostní dřeně
- zjevná progres choroby
- bulky choroba
- splenomegalie
- lymfomem indukované výpotky
- poškození orgánu nebo systému lymfomem
- přání pacienta zahájit léčbu

24.2.2 Léčebný přístup k nově diagnostikovanému onemocnění

Pokročilé onemocnění s bezpříznakovým průběhem
 – bez indikace k léčbě dle GELF kritérií

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

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

radioterapie IF 30 Gy + 4 cykly rituximabu

Lokalizované či pokročilé onemocnění s přítomností GELF
 kritérií pro zahájení léčby

8 cyklů rituximabu + chemoterapie

U pacientů odpovídajících na léčbu (dosažení PR či CR) zvážit udržovací léčbu rituximabem – studie fáze III prokázala významnou prospěšnost takového postupu pro pacienta v prodloužení doby do progresu. V této indikaci však není rituximab v ČR dosud registrován (žádost byla podána).

U mladších pacientů s dosažením pouze parciální remise po imunochemoterapii zvážen pokračování léčby (radioimunoterapie, vysokodávkovaná léčba a autologní transplantace kmenových buněk).

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

V případě relapsu je velmi doporučena **histologická verifikace** z důvodu možnosti transformace do agresivnějšího typu lymfomu nebo jiný původ uzlinového syndromu

Možné přístupy:

- ibritumomab tiuxetan ⁹⁰Y
- 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 částečnou (PR) nebo kompletní (CR) léčebnou odpovědí je indikována následná udržovací léčba rituximabem (1 standardní dávka po 3 měsících) po dobu 2 let nebo do progresu onemocnění.

24.3 Difúzní ne Hodgkinův lymfom – C83

Určení rizika dle IPI (mezinárodní prognostický index) nebo aalPI (věkově upravený mezinárodní prognostický index pro pacienty do 60 let)

IPI		aalPI	
Mezinárodní prognostický index		věkově upravený (pod 60 let) Mezinárodní prognostický index	
věk nad 60 let		–	
Ann Arbor stádium III/IV		Ann Arbor stádium III/IV	
extranodální postižení 2 a více oblastí		–	
zvýšená hladina LDH		zvýšená hladina LDH	
špatný celkový stav (ECOG ≥ 2)		špatný celkový stav (ECOG ≥ 2)	
Riziko	IPI skóre	aalPI skóre	
nízké	0–1	0	
nižší střední	2	1	
vyšší střední	3	2	
vysoké	4–5	3	

24.3.1.1 Principy léčby 1. linie

Zvážit zařazení pacienta do klinických studií – kontaktovat CIHP.

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

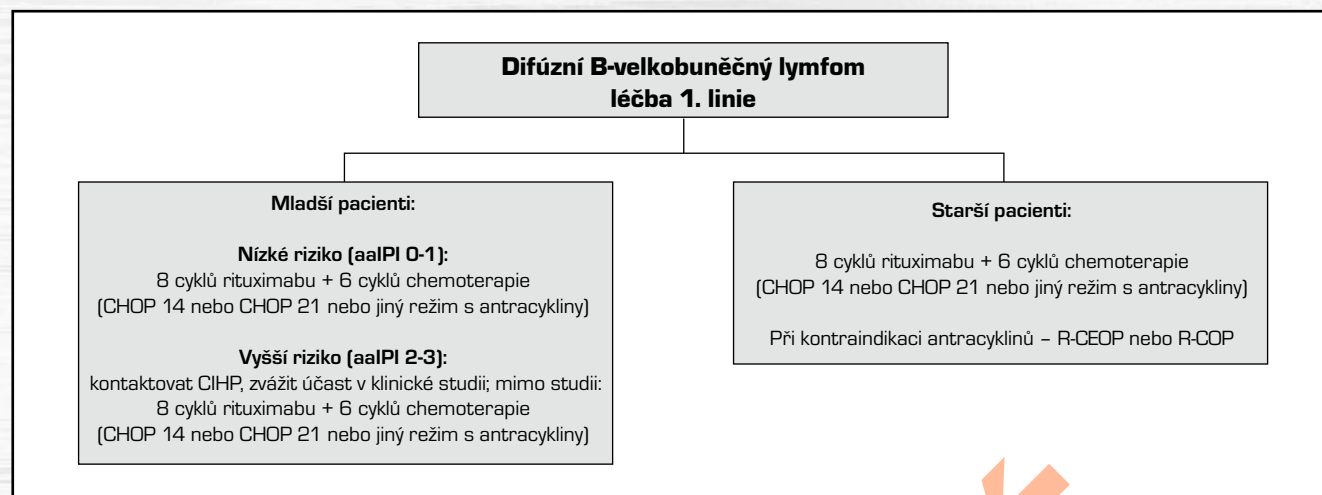
U mladších nemocných s vyšším rizikem (aalPI 2–3) je doporučeno zvážit intenzifikaci léčby.

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

- u pacientů s nízkým rizikem (aalPI 0–1) – 8 cyklů rituximabu + 6 cyklů chemoterapie CHOP nebo jiný podobný režim obsahující antracyklin.
- u pacientů s vyšším středním a vysokým rizikem (aalPI 2–3) vždy kontaktovat CIHP ohledně intenzifikace léčby a zařazení do klinické studie. Mimo studii je standardem 8 cyklů rituximabu + 6 cyklů chemoterapie CHOP 14 nebo CHOP 21 nebo jiný podobný režim obsahující antracyklin.
- v případě nedosažení CR s přítomností PET pozitivního rezidua zvážit léčbu II. linie s následnou ASCT ± radioterapií. Ve vybraných případech jen s lokální reziduální PET pozitivitou je možná i jen samotná RT.

Starší pacienti (nad 65 let)

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



24.3.1.2 Principy léčby relapsů

Nutno kontaktovat CIHP a zvážit zařazení pacienta do klinických studií.

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

24.3.2 Lymfom z pláštových buněk (MCL)

Pacienti mladší 65 let: pacienta nutno předat do péče CIHP
rituximab + chemoterapie s následnou vysokodávkovanou terapií a autologní 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 – kap.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 500 mg/m²)

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

24.3.6 B-lymfomy z buněk marginální zóny typu MALT

- chirurgický zákrok má pouze diagnostický význam (nikoliv kurativní)
- léčba je analogická s ostatními indolentními lymfomy (jako například FL)
- základem je chemoterapie, rituximab, event. radioterapie
- u *Helicobacter pylori* pozitivního MALT lymfomu žaludku nutná ATB eradikace *Helicobacter*, v časných případech je možné použít jen tuto ATB terapii

24.4 Periferní a kožní T-buněčné lymfomy – C 84**Systémové lymfomy:**

- Anaplastický velkobuněčný lymfom systémový
- 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 s antracyklinem (CHOP nebo CHOP-like režim), u mladších pacientů < 60 let zvážit přidání etoposidu a zkrácení intervalu na 14 dní (CHOEP 14)
- u mladších pacientů jako konsolidace léčby 1. linie vysokodávkovaná léčba s autologní transplantací krvetvorných buněk
- při selhání léčby (nedosažení kompletní remise) zvážit u mladších nemocných alogenní transplantaci
- alemtuzumab

24.4.2 Kožní T lymfomy

- Mycosis fungoides
- Sézaryho syndrom
- Kožní anaplastický velkobuněčný lymfom

24.4.2.1 Principy léčby mycosis fungoides**Stadium IA, IB, IIA – 1. linie léčby**

- PUVA
- UVB
- lokální kortikoidy

Stadium IA, IB, IIA – 2. linie léčby

- imiquimod
- PDT
- acitretin
- Re-PUVA
- bexaroten
- interferon alfa
- nízké dávkovaný metotrexát

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. nízké dávkovaný metotrexát, 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. nízké dávkovaný metotrexát, 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 – Sézaryho 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 indikován pro léčbu folikulárního lymfomu v 1. linii v kombinaci s chemoterapií (CVP, CHOP), pro léčbu CD20 pozitivního difúzního B-velkobuněčného lymfomu v kombinaci s chemoterapií (8xR-CHOP) nebo v kombinaci s chemoterapií (ICE, ESHAP) v relapsu difúzního B-velkobuněčného lymfomu, 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 k monoterapii folikulárního lymfomu v relapsu onemocnění.

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 pláštových buněk (MCL), lymfom z malých lymfocytů (SLL), Burkittův lymfom, MALT lymfomy, další CD20 pozitivní lymfomy a chronická B-lymfatická leukémie.

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

24.6.2 Alemtuzumab v léčbě maligního lymfomu

Alemtuzumab je určen k léčbě relapsů CLL (registrovaná indikace) a periferních T-lymfomů.

Podání u periferních T lymfomů je možné pouze v Centrech intenzivní hematologické péče (CIHP).

24.6.3 Ibritumomab tiuxetan s radioaktivním ⁹⁰Yttriem v léčbě maligního lymfomu

Ibritumomab tiuxetan s radioaktivním ⁹⁰Yttriem je určen k léčbě folikulárního B-nehodgkinova lymfomu při selhání předchozí léčby s rituximabem (relaps, nedostatečná odpověď) 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 hematologická 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.
vinkristin	1,4 (max. 2 mg)	i.v.	1.
prednison	40	p.o.	1.–5.
rituximab	375	i.v.	1.

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

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

G-CSF obligatorně

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

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

R-CHOEP 14 při podání bez rituximabu zůstávají ostatní léky beze změny, interval à 2 týdny Stejně jako R-CHOP 14 (včetně G-CSF) +			
etoposid	100	i.v.	1.–3.

FCR i.v., interval à 4 týdny

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

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

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

režim	dávka (mg/m ²)	způsob podání	den
R-FCM při podání bez rituximabu zůstávají ostatní léky beze změny, interval à 4 týdny			
fludarabin	25	i.v.	1.–3.
cyklofosfamid	200	i.v.	1.–3.
mitoxantron	8	i.v.	1.
rituximab	375	i.v.	1.

R-FND při podání bez rituximabu zůstávají ostatní léky beze změny, interval à 4 týdny			
fludarabin	25 (40)	i.v. (p.o.)	1.–3.
mitoxantron	10	i.v.	1.
dexamethason	20 mg fixní dávka	i.v.	1.–5.
rituximab	375	i.v.	1.

R-ICE při podání bez rituximabu zůstávají ostatní léky beze změny, interval à 3 týdny			
etoposid	100	i.v.	1–3.
ifosfamid	5000	i.v. 24 hod	2.
carboplatina	AUC=5 (max 800)	i.v.	2.
rituximab	375	i.v.	1.

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

G-CSF obligatorně

filgrastim 5 µg/kg od 6. dne chemoterapie do vzestupu leukocytů nad 4×10⁹/l

nebo

pegfilgrastim 6 mg 1 amp. s. c. 4. den jednorázově

R-DHAP při podání bez rituximabu zůstávají ostatní léky beze změny, interval à 3 týdny			
cisplatina	100	i.v. 24 hod	1.
cytarabine	2000	i.v.	2.
dexametazon	40	i.v.	1.–4.
rituximab	375	i.v.	1.

G-CSF obligatorně

filgrastim 5 µg/kg od 9. dne chemoterapie do vzestupu leukocytů nad 4×10⁹/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.
cisplatina	25	i.v.	1.–4.
cytosin-arabinosid	2000	i.v.	5.
methylprednisolon	500 mg fixní dávka	i.v.	1.–4.
rituximab	375	i.v.	1.

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. 6. den jednorázově s. c.			
ABVD, interval à 4 týdny			
doxorubicin	25	i.v.	1. a 15.
bleomycin	10	i.v.	1. a 15.
vinblastin	6	i.v.	1. a 15.
dacarbazin	375	i.v.	1. a 15.
BEACOPP bazální, interval à 3 týdny			
cyklofosfamid	650	i.v.	1.
doxorubicin	25	i.v.	1.
etoposid	100	i.v.	1.–3.
prokarbazin	100	p.o.	1.–7.
vinristin	1,4 (max. 2 mg)	i.v.	8.
bleomycin	10	i.v.	8.
prednison	40	p.o.	1.–14.
BEACOPP eskalovaný, interval à 3 týdny			
cyklofosfamid	1250	i.v.	1.
doxorubicin	35	i.v.	1.
etoposid	200	i.v.	1.–3.
prokarbazin	100	p.o.	1.–7.
vinristin	1,4 (max. 2 mg)	i.v.	8.
bleomycin	10	i.v.	8.
prednison	40	p.o.	1.–14.
G-CSF obligatorně			
filgrastim			
pacient do 75 kg: filgrastim 30 MU s.c. od 9. dne chemoterapie do vzestupu leukocytů nad 2×10 ⁹ /l			
pacienti nad 75 kg: filgrastim 48 MU s.c. od 9. dne chemoterapie do vzestupu leukocytů nad 2×10 ⁹ /l			
nebo			
pegfilgrastim 6 mg s. c. jednorázově 4. den cyklu. (další cyklus podat, až klesne počet leukocytů pod 15×10 ⁹ /l)			

Literatura:

1. McLaughlin P, Grillo-Lopez AJ, Link BK et al. Rituximab chimeric anti-CD20 monoclonal antibody therapy for relapsed indolent lymphoma: half of patients respond to a four-dose treatment program. *J Clin Oncol.* 1998;16:2825-2833.
2. Marcus R, Imrie K, Belch A et al. CVP chemotherapy plus rituximab compared with CVP as first-line treatment for advanced follicular lymphoma. *Blood.* 2005;105:1417-1423.
3. Hiddemann W, Kneba M, Dreyling M et al. Frontline therapy with rituximab added to the combination of cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine, and prednisone (CHOP) significantly improves the outcome for patients with advanced-stage follicular lymphoma compared with therapy with CHOP alone: results of a prospective randomized study of the German Low-Grade Lymphoma Study Group. *Blood.* 2005;106:3725-3732.
4. Foussard C, Mounier N, Van Hoof A et al. Update of the FL2000 randomized trial combining rituximab to CHVP-Interferon in follicular lymphoma (FL) patients (pts). *J Clin Oncol (Meeting Abstracts).* 2006;24:7508.
5. Herold M, Pasold R, Srock S et al. Results of a Prospective Randomised Open Label Phase III Study Comparing Rituximab Plus Mitoxantrone, Chlorambucil, Prednisolone Chemotherapy (R-MCP) Versus MCP Alone in Untreated Advanced Indolent Non-Hodgkin's Lymphoma (NHL) and Mantle-Cell-Lymphoma (MCL). *ASH Annual Meeting Abstracts.* 2004;104:584.

6. Van Oers MHJ, Klasa R, Marcus RE et al. Rituximab maintenance improves clinical outcome of relapsed/resistant follicular non-Hodgkin lymphoma in patients both with and without rituximab during induction: results of a prospective randomized phase 3 intergroup trial. *Blood*. 2006;108:3295-3301.
7. Coiffier B, Lepage E, Briere J et al. CHOP chemotherapy plus rituximab compared with CHOP alone in elderly patients with diffuse large-B-cell lymphoma. *N Engl J Med*. 2002;346:235-242.
8. Feugier P, Van Hoof A, Sebban C et al. Long-term results of the R-CHOP study in the treatment of elderly patients with diffuse large B-cell lymphoma: a study by the Groupe d'Etude des Lymphomes de l'Adulte. *J Clin Oncol*. 2005;23:4117-4126.
9. Sehn LH, Donaldson J, Chhanabhai M et al. Introduction of combined CHOP plus rituximab therapy dramatically improved outcome of diffuse large B-cell lymphoma in British Columbia. *J Clin Oncol*. 2005;23:5027-5033.
10. Michael Pfreundschuh, Lorenz Trümper, Anders Österborg, Ruth Pettengell, Marek Trnieny, 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.
17. Salles G. et al. Rituximab maintenance for 2 years in patients with untreated high tumour burden follicular lymphoma after response to immunochemotherapy. *J Clin Oncol* 28:7s, 2010 (suppl; abstr 8004).

25. NEUROENDOKRINNÍ NÁDORY

Neuroendokrinní nádory mohou vznikat v neuroendokrinních žlázách, jako je epifýza, přštítná 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 nálezn 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): S71-S80, , 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): S51-S59, 2007.
3. Arnold R., Rinke A. et al.: Placebo-controlled, double-blind, prospective, Randomized study on the effect of Octreotid LAR in the 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 ze zdravotního pojištění v této indikaci nebylo k 31. 7. 2010 rozhodnuto, nutno žádat RL.**

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

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

Typy nevolnosti a zvracení

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

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

Principy profylaxe a léčby nevolnosti a zvracení

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

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

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

Faktory nemocného ovlivňující riziko zvracení po protinádorové léčbě

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

Profylaxe zvracení po vysoce emetogenní chemoterapii

Lék	Profylaxe akutního zvracení	Profylaxe oddáleného zvracení
5-HT ₃ 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 2010 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	žádná profylaxe	léčbu začít při potížích
± H2 blokátor nebo inhibitor protonové pumpy		

Doplňující komentář

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

Zásady léčby anticipačního zvracení

- při již rozvinutém anticipačním zvracení má většina antiemetik, včetně 5-HT₃ antagonistů, minimální nebo žádný efekt

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

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

Lék	Dávka	Intervaly podání
metoklopramid	20–40 mg i.v.v rychlé infuzi	4 hod.
ondansetron	8 mg i.v.nebo 16 mg p.o. nebo 8–16 mg rozpustná tabl.	jednorázově
granisetron	1 mg i.v.nebo 2 mg p.o.	jednorázově
haloperidol	1–3 mg i.v.	4–6 hod.
thiethylperazin	6,5 mg čípek	4–6 hod.
dexametazon	12 mg i.v.	24 hod.
prometazin	12,5–25 mg i.v.	4 hod.
alprazolam	0,5–2,0 mg	4–6 hod.

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 dyspepii je na místě zvážit léčbu H₂ blokátorem nebo inhibítoem protonové pumpy

27. LÉČBA BISFOSFONÁTY U SOLIDNÍCH NÁDORŮ

Úvod

Bisfosfonáty (BF) jsou součástí komplexní paliativní léčby kostní nádorové choroby. Vedou k redukci komplikací nádorového postižení skeletu (tzv. skeletal related events – SRE). Z klinických studií III. fáze vyplývá, že BF jsou účinné v léčbě nádorové 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 redukuje potřebu analgetik. Výše popsané klinické účinky pacientům mohou přinést delší udržení mobility a funkční zdatnosti a zlepšení celkové kvality života. Vliv užívání bisfosfonátů na celkovou délku přežití je předmětem intenzivního výzkumu. Data svědčící pro vliv bisfosfonátů na prodloužení celkového přežití jsou zatím k dispozici pouze pro klodronát u metastatického nádoru prostaty.

K léčbě kostní nádorové choroby jsou v ČR registrovány: klodronát (KLO), pamidronát (PAM), ibandronát (IBA) a zoledronát (ZOL). Data o vlivu BF na prodloužení celkového přežití jsou dostupná pouze pro klodronát.

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% redukci relativního rizika SRE ve prospěch ZOL. Na základě publikovaných dat mají z léčby BF prospěch všechny pacientky s metastatickým postižením skeletu prokázaným na RTG bez ohledu na přítomnost symptomů. Pozitivní nález na scintigrafii 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 fáze III bylo u pacientů s karcinomem prostaty s metastázami do skeletu při podávání klodronátu v dávce 2080 mg p.o. denně současně s hormonální léčbou prokázáno ve srovnání s placebem významné prodloužení 5 letého přežití (30% vs.

21%).⁵ V jedné studii bylo při podávání ZOL ve srovnání s placebem prokázáno snížení rizika SRE o 11% (49% vs. 38%) a objevení prvního SRE se oddálilo o více než 5 měsíců.⁶ Na základě publikovaných dat se jako nejúčinnější u nádoru prostaty jeví ZOL.

Bronchogenní karcinom

V jediné publikované studii fáze III bylo u pacientů s metastatickým postižením skeletu podáváním ZOL sníženo relativní riziko SRE o 31%. Snížení rizika se týkalo především hyperkalcémie, u ostatních SRE se jednalo o oddálení jejich nástupu.⁷ Účinnost ostatních BF nebyla u pacientů s bronchogenním karcinomem testována.

Renální karcinom a ostatní solidní nádory

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

Aplikační forma

BF jsou k dispozici ve formě tablet k perorálnímu užití (KLO, IBA) a ampulí k intravenóznímu užití (KLO, PAM, IBA, ZOL). Při dlouhodobé léčbě nádorové kostní nemoci je klíčově důležitá compliance pacientů k léčbě. Při léčbě BF se jedná o cílovou skupinu pokročile onkologicky nemocných, kteří často trpí záživacími 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.⁹ 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 bisfosfonátů¹⁰

Bisfosfonát	Intravenózní infúzní podání	Perorální podání
klodronát	900 mg/4 h každé 3–4 týdny (používá se výjimečně)	1024–2400 mg/den (nejčastěji 1600 mg/den)
pamidronát	90 mg/2 h každé 3–4 týdny	p.o. forma není k dispozici
zoledronát	4 mg/15 min každé 3–4 týdny	p.o. forma není k dispozici
ibandronát	6 mg/1h každé 3–4 týdny	50 mg/den

Nežádoucí účinky BF

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

Renální toxicita

U perorálních BF klinicky významná renální toxicita nebyla popsána. Toxicita intravenózních BF závisí na druhu, dávce, rychlosti a frekvenci podání. Snížení dávky a zpomalení rychlosti aplikace snižuje akutní toxicitu, prodloužení intervalu mezi jednotlivými aplikacemi snižuje chronickou toxicitu.¹¹ U pacientek léčených IBA se významná renální toxicita nevyskytla.¹³ Tabulka č. 2 uvádí doporučenou redukci dávek nebo úpravu rychlosti aplikace BF při zhoršení renálních parametrů.

Tabulka č. 2

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

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

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

U ibandronátu je vhodná kontrola renálních funkcí na začátku léčby; průběžné kontroly před jednotlivými aplikacemi nejsou nutné.

Reakce akutní fáze

Souhrnné označení „reakce akutní fáze“ zahrnuje celou řadu symptomů podobných chřipce: subfebrilie až febrilie, leukocytóza, svalová a kostní bolest, pocit únavy a vyčerpání. Tato reakce se vyskytuje pouze po parenterálně podaných dusíkatých BF (PAM, ZOL, IBA), nejčastěji po aplikaci první dávky. Při opakovaném podání se vyskytuje výjimečně. Symptomy většinou odeznívají do 48 hod. a obvykle dobře reagují na nesteroidní antiflogistika. Frekvence tohoto syndromu je kolísavá, pohybuje se v rozmezí 20–30%.¹⁵

Nežádoucí účinky na GIT

Při perorálním podání BF se mohou vyskytnout pocity břišního diskomfortu, flatulence a průjemy, 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 klodronátem¹⁷ a v < 7% při léčbě ibandronátem¹⁸.

Osteonekróza čelisti

Osteonekróza čelisti jako komplikace léčby BF byla poprvé popsána v roce 2003. Incidence kolísá v závislosti na léčené populaci v rozmezí 1–10% (častější u mnohočetného myelomu než u ostatních solidních nádorů), na použitém BF (častější u ZOL než u PAM) a na délce užívání BF.¹⁹ Uvedená čísla je třeba interpretovat uvážlivě vzhledem k velmi rozdílnému počtu pacientů léčených jednotlivými preparáty. Osteonekrózu čelisti je třeba považovat za nežádoucí účinek celé skupiny BF s obsahem dusíku (PAM, ZOL, IBA) a u všech léčených pacientů je třeba dodržovat doporučená profylaktická opatření.²⁰

Tabulka č. 3

Nejčastější nežádoucí účinky BF jsou shrnuty v tabulce č. 3²¹

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 6 mg	i.v.	0	+	0	0	+
ibandronát 50 mg	p.o.	0	0	+	0	0
zoledronát 4 mg	i.v.	++	++	0	0	++
pamidronát 90 mg	i.v.	++	++	0	0	++

Zahájení a trvání léčby

Podání BF by mělo být u výše uvedených typů nádorů zahájeno **bezprostředně** po zjištění metastatického postižení skeletu na RTG nebo CT. Riziko nových SRE je prakticky **trvalé**, proto se doporučuje v léčbě pokračovat i při výskytu SRE. Optimální délka léčby není stanovena. Ve většině klinických studií byla léčba zkoumána po dobu 2 let. V individuálních případech je možné v léčbě pokračovat delší dobu. Rutinní vyšetřování markerů kostního metabolismu se pro hodnocení léčebné odpovědi **nedoporučuje**.²² Ukončit léčbu je třeba při výrazném zhoršení celkového stavu.

Současně se zahájením terapie BF je doporučováno zvážit **suplementaci** kalcia (1 g/d) a vitaminu 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 nefrotoxicke 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. Pavlakakis, N., Schmidt, R., Stocker, M. Bisphosphonates for breast cancer. *Cochrane Database Syst Rev* 2005; Jul 20; (3), 1-9.

4. Yuen, K.K., Shelley, M., Sze, W.M. et al. Bisphosphonates for advanced prostate cancer. *Cochrane Database Syst Rev* 2006; Oct 18; (4), 4-19.
5. Dearnaley, D.P., Mason, M.D., Parmar, M.K.B et al. Adjuvant therapy with oral sodium clodronate in locally advanced and metastatic prostate cancer: long term overall survival results from the MRC PRO4 and Pros5 randomised controlled trials. *Lancet Oncol* 2009;10: 872-876.
6. Saad, F., Gleason, D.M., Murray, R. et al. Long term efficacy of zoledronic acid for the prevention of skeletal complications in patients with metastatic hormone refractory prostate cancer. *J Natl Cancer Inst* 2004; 96: 879-882.
7. Rosen, L.S., Gordon, D., Tchekmedyian, S. et al. Long term efficacy and safety of zoledronic acid in the treatment of skeletal metastases in patients with NSCLC and other solid tumors: a randomised, phase III, double blind, placebo controlled trial. *Cancer* 2004; 100: 2613-2621.
8. Viz op.cit sub 6)
9. Op. cit. sub 2 str.1 obvykle by měla být dána přednost i.v.podání BF" („i.v.administration is most often preferable“).
10. Volně podle Body, J.J. Bisphosphonates for malignancy related bone disease: current status, future developments, *Support Care Cancer* 2006;14:408-418 a podle SPC jednotlivých preparátů.
11. Diel, I.J., Bergner, M.D., Grotz, K.A. Adverse effects of bisphosphonates: current issues. *J Support Oncol* 2007; 5: 475-482.
12. Chen, L., Nickolas, M., Markowitz, G., et al. Increased risk of renal impairment with zoledronic acid than with pamidronate: retrospective analysis in breast cancer patients. *J Clin Oncol* 2006; 24 (18S): 564.
13. Bell, R., Diel, I.J., Body, J.J. et al. Renal safety of ibandronate in patients with bone metastases from breast cancer: phase III trial results. *Eur J Cancer Suppl* 2004; 2: 132.
14. Volně podle Moos, R. Bisphosphonates treatment recommendations for oncologists, *The Oncologists* 2005; 100 (suppl 1): 19-24 a dále podle SPC jednotlivých preparátů.
15. Op. cit sub 1)
16. Bergstrom, B., Lichinitser, M., Body, J.J. Intravenous and oral Ibandronate safety and tolerability profiles: evidence from comparative phase III/III trials. *Bone* 2006; 38. Suppl 1.
17. Paterson, A.H, Powls, T. J., McCloskey, E. et al. Double blind controlled trial of oral clodronate in patients with bone metastases from Breast cancer. *J Clin Oncol* 1993; 11: 59-65.
18. Body, J.J., Diel, I.L. et al. Oral ibandronate reduces the risk of skeletal complications in Breast cancer patients with metastatic bone disease: results from two randomised, placebo controlled phase III studies. *Br J Cancer*; 90: 1133-1137.
19. Durie, B.M.G., Katz, M., Crowley, J. Osteonecrosis of the jaw and bisphosphonates. *N Eng J Med* 2005; 23: 8580-8587.
20. Viz např. op.cit sub 2).
21. Volně podle op.cit sub 10).
22. Viz např. op.cit. sub 2).

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 <i>Kohn JCO 2005</i>	Random. dvojité slepé, placebem kontrolovaná	Karcinom prsu s meta do kostí	zoledronát 4 mg vs placebo	228	Zol ↓ výskyt SRE v 1. roce o 39% [HR = 0,61; p = 0,027]	Zol ↓ o 20% (29,8% vs 49,6%; p = 0,003)	Zol NA vs 364 dní u plac.; p = 0,007	Zol ↓ SRE o 41%; [HR = 0,59; p = 0,027]	Zol ↓ BPI ve všech měřených obdobích p < 0,05
Srovnání kyseliny zoledronové a pamidronátu <i>Rosen LS, Cancer 2003 (studie 010)</i>	Studie f. III, random. dvojité slepé	Karcinom prsu, mnohočet. myelom	zoledronát 4 mg vs pamidronát 90 mg	1130	Zol ↓ celkový roční výskyt SRE o 25% p = 0,084	Zol celkově ↓ o 51% vs pam 47%; (SRE kromě hyperCa	Celkově podobně Zol 376 dní vs pam 356 dní, p = 0,151 Zol oddálil SRE u pacientek s karcinomem prsu a HR+: 415 dní vs 370 dní; p = 0,047	Zol oproti pam ↓ SRE: Celkem o 16%, p = 0,03 U pacientek s karcinomem prsu o 20%, p = 0,025 U pacientek s karcinomem prsu a HR+ o 30%, p = 0,009	NE
Kyselina zoledronová u metastatického hormon refrakterního karcinomu prostaty <i>Saad F, J Nat Cancer Institute 2004 (studie 039)</i>	Studie f. III, random. dvojité slepé	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 <i>Rosen LS, JCO 2003 (studie 011)</i>	Studie f. III, random. dvojité slepé	Ca plic (SCLC, NSCLC), ca ledvin, močového měchýře, št. žlázy, kolorekt. jícnu, žaludku, hlava/krk melanom, 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
Orální klodronát u metastatického karcinomu prostaty: vliv na celkové přežití. Analýza studie MRC PR05 (1994-1998) <i>Deamaley et al. Lancet Oncology 2009</i>	Studie f. III Randomizovaná, multicentrická, placebem kontrolovaná	Metastatický karcinom prostaty	Klodronát 2080 mg/den p.o. max. 3 roky Souběžně s hormonální léčbou	311	5-leté přežití OS: Klodronát: 30% Placebo: 21% (HR=0,77, p=0,032)				

28. INDIKACE NUTRIČNÍ PODPORY ONKOLOGICKY NEMOCNÝCH

Indikace k nutriční podpoře onkologických pacientů vycházejí z platných standardů ESPEN, publikovaných pro enterální výživu (EV) v roce 2006 a pro parenterální výživu (PV) v roce 2009 v monotematických číslech časopisu Clinical Nutrition (2006; 25:2 a 2009; 28:4).

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

Cíle nutriční podpory onkologicky nemocných

- léčba malnutrice
- profylaxe malnutrice u nemocných s vysokým rizikem podvýživy
- zvýšení protinádorového efektu onkologické léčby (dosáhnout zlepšení odpovědi na protinádorovou léčbu resp. vyššího podílu PR + CR)
 - nepřímo dodržením celé dávky protinádorové léčby bez odkladů
 - přímým vlivem (zvýšení citlivosti nádorové buňky na protinádorové léky)
- snížení nežádoucích účinků onkologické léčby
- zlepšení kvality života nemocných.

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

Stupňovitý systém nutriční podpory

Jednotlivé formy nutriční podpory vytvářejí **stupňovitý systém**, podobný analgetickému žebříčku při léčbě bolesti.

Tab.1. Stupňovitý systém nutriční podpory

Stupeň	Intervence	Zajištění
1	Léčba symptomů omezujících příjem stravy (léčba bolesti, deprese, zácpy, anorexie)	lékař-onkolog
2	Dietní rada (edukace pacienta, výživná strava)	nutriční terapeut (NT) částečně lékař-onkolog, tištěné materiály
3	Perorální nutriční suplementy (sipping)	lékař-držitel licence F016 (úhrada ZP) onkolog nebo NT (úhrada pacientem)
4	Umělá klinická výživa (enterální výživa, parenterální výživa)	lékař-nutriční specialista (úhrada ZP)

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

Údaje o nutričním stavu a nutriční podpoře by měly být viditelnou součástí onkologické dokumentace.

Ve složitějších vybraných případech může být přínosem vedení samostatného nutričního dekurzu, což může být optimálně zajištěno kontrolami v nutriční ambulanci, pokud je dostupná.

Standardní doporučení pro zahájení nutriční podpory

Protože při již rozvinuté nádorové kachexii je konvenční nutriční podpora málo účinná nebo neúčinná, je třeba u **vybraných nemocných** s rizikem podvýživy zdůraznit potřebu **včasné nutriční intervence**. Riziko podvýživy je u části nemocných zjistitelné hned na začátku nádorového onemocnění a u další části vzniká až v průběhu léčby a dalšího vývoje choroby.

Lékař-onkolog by měl léčbu vést se **znalostí nutričního rizika** konkrétního pacienta.

Vstupní nutriční riziko by mělo být zjišťováno současně s vyšetřováním rozsahu nádorového postižení, ještě před zahájením protinádorové léčby. Optimálním přístupem je rutinní používání jednoduchého nástroje (**nutriční rizikový screening**) u většiny onkologických pacientů, přinejmenším tam, kde je riziko podvýživy obecně vysoké (nádory GIT, pokročilé nádory, relabující nádory). Výsledek nutričního screeningu by měl být jednoduchým způsobem vyznačen na viditelném místě onkologické dokumentace.

Pokud má pacient vysoké nutriční riziko, je třeba usilovat o **maximálně účinnou podpůrnou léčbu** ke zmírnění všech obtíží, které mohou interferovat s příjmem stravy. Takto vedená podpůrná léčba by měla být důraznější než u nemocných, u nichž je riziko podvýživy malé (diferencovaný přístup).

Tab.2. Zásady účinné podpůrné léčby obtíží omezujících příjem stravy onkologického pacienta s rizikem podvýživy

účinná léčba chronické nádorové bolesti maximální antiemetická profylaxe při chemoterapii a radioterapii léčba chronické nevolnosti při nádorovém onemocnění léčba anorexie léčba xerostomie léčba zácpy léčba průjmu léčba deprese
--

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

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

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

Nutriční terapeutka je zcela nezastupitelná při využití speciálních nástrojů, jako jsou **zhodnocení záznamu stravy a sestavení individuálního jídelníčku**.

Tab.3. Zásady edukace onkologického pacienta o výživě při nádorovém onemocnění

pacient sám usiluje o udržení tělesné hmotnosti po celou dobu onkologické léčby
 doporučení pestré výživné stravy bohaté na energii, bílkoviny a vitamíny
 přizpůsobit konzistenci a složení stravy při dysfagii, průjmu, zácpě, anorexii nebo nevolnosti
 zrušení všech neúčelných dietních omezení, včetně alternativních dietních postupů
 potřeba zajištění optimálního komfortu k příjmu stravy
 vybavení pacienta tištěnými materiály a odkazy na elektronické zdroje informací
 edukace o možnostech a způsobu užívání nutričních doplňků
 zhodnocení 3-denního záznamu stravy ve vybraných případech
 sestavení individuálního jídelníčku ve vybraných případech
 kontrola efektu edukace při další návštěvě nemocného

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

Indikace k nutriční podpoře přípravy umělé klinické výživy

Umělá klinická výživa (sipping, enterální nebo parenterální výživa) je zahajována v případech, kdy podpůrná léčba symptomů omezujících příjem stravy a edukace pacienta o výživě nepostačují k udržení nutričního stavu.

Tab.4. Indikace k zahájení nutriční podpory při diagnóze nádoru, na počátku protinádorové léčby

PARAMETR	SOUČASNĚ PŘÍTOMNÉ PODMÍNKY
Významný úbytek tělesné hmotnosti	
> 5% za poslední 3 měsíce	pokračující úbytek hmotnosti
> 10% za poslední 3 měsíce	bez nárůstu hmotnosti v posledních 2 týdnech
Nízká tělesná hmotnost	
BMI < 20 kg/m ²	současně příjem stravy < 80%
BMI < 22 kg/m ² nad 65 roků	současně příjem stravy < 80%
Nedostatečný příjem stravy	
nízký příjem < 60% původního plného mn.	trvajících > 10 dnů / předpoklad trvání > 10 dnů
minimální příjem < 30%	trvajících > 5 dnů / předpoklad trvání > 5 dnů
Podporující faktory	
hladina albuminu < 35 g/l	pokud není způsobena významnou poruchou funkce jater nebo ztrátami albuminu močí
snížení fyzické výkonnosti (únava, tělesná slabost, pokles KI)	časově odpovídající době hubnutí nebo době sníženého příjmu stravy

U nemocných s vysokým vstupním rizikem podvýživy (nádory hlavy a krku s plánovanou konkomitantní chemo/radioterapií, nádory horního GIT s plánovanou velkou operací) je ve většině případů indikováno **profylaktické zajištění nutričního přístupu** (PEG, jejunostomie) již při zahájení léčby, protože je možno téměř jistě předpokládat, že dojde k nedostatečnému příjmu stravy.

Tab.5. Indikace k zahájení nutriční podpory v průběhu onkologické léčby

PARAMETR	SOUČASNĚ PŘÍTOMNÉ PODMÍNKY
Úbytek tělesné hmotnosti	
> 5% od zjištění nádorového onemocnění	
jakékoliv zhubnutí, vedoucí k poklesu BMI pod 20 kg/m ² (22 kg/m ² u nemocných nad 65 let)	
Nedostatečný příjem stravy	
nízký příjem < 60% původního plného mn.	trvajících >10 dnů / předpoklad trvání > 10 dnů
minimální příjem < 30%	trvajících > 5 dnů / předpoklad trvání > 5 dnů
Podporující faktory	
hladina albuminu < 35 g/l	pokud není způsobena významnou poruchou funkce jater nebo ztrátami albuminu močí
snížení fyzické výkonnosti (únava, tělesná slabost, pokles KI)	časově odpovídající době hubnutí nebo době sníženého příjmu stravy

Podle dostupných informací potřebuje nutriční podporu při protinádorové léčbě přibližně polovina onkologických pacientů; 40 % všech onkologických nemocných potřebuje sipping, 10% umělou výživu, sondovou enterální nebo parenterální.

Tab.6. Zásady nutriční podpory v období paliativní léčby

Individuální přístup
Pacient není v terminální fázi choroby (až na výjimečné případy)
Pacient souhlasí s navrhovanou nutriční podporou nebo si ji přeje
Cílem může být zmírnění úbytku tělesné hmotnosti a zmírnění ztráty výkonnosti

Formy nutriční podpory onkologických nemocných

Nutriční podpora v onkologii využívá všech přístupů, které jsou používány i v jiných oborech medicíny (sipping, nazogastrická sonda, nazojejunální sonda, perkutánní endoskopická gastrostomie-PEG, operační gastrostomie, výživová jejunostomie, parenterální výživa periferní nebo centrální).

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

Minimální standard nutriční péče v onkologii

- **nutriční rizikový screening** při zjištění diagnózy, přinejmenším u vyjmenovaných rizikových nádorů (nádory GIT, nádor plic, hematoonkologické choroby, všechny pokročilé nádory)
- **zjišťování a hodnocení úbytku hmotnosti** u všech onkologických pacientů
- **přesné vážení** nemocných a stanovení BMI při diagnóze a v průběhu léčby
- **monitorování hladiny albuminu** při krevních odběrech
- **orientační zjišťování příjmu stravy** (procentuální vyjádření v poměru k dřívějšímu plnému příjmu stravy v době stabilní hmotnosti, který přibližně odpovídal nutriční potřebě)
- **dokumentace** nutričních parametrů v rámci onkologické dokumentace (ve vybraných případech samostatný nutriční dekurz, v optimálním případě vedený v nutriční ambulanci)
- **indikace nutriční podpory** podle stupňovitého systému

- při dostupnosti **nutriční ambulance** může být nutriční podpora včetně edukace nemocného prováděna odborným personálem této ambulance.

Měřené výstupy nutriční podpory

- **příjem stravy** (desítky procent nebo čtvrtiny proti původnímu plnému příjmu stravy za den)
 - sipping není započítáván (je navíc, nad rámec stravy)
- **nutriční stav** podle antropometrie
 - tělesná hmotnost, měřená s přesností nejméně na 0,5 kg se zohledněním vlivu otoků
 - BMI
- **hladina albuminu** jako rutinně (povinně) sledovaný parametr
- **funkční stav**
 - subjektivní zhodnocení svalové výkonnosti a únavnosti
 - maximální síla stisku ruky, pokud je dostupná
- **Karnofsky index**

29. DOPORUČENÍ PRO LÉČBU HEMATOLOGICKÝCH TOXICIT

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

Úvod

Příčina anémie u onkologicky nemocných je multifaktoriální. Před zahájením léčby ESP je proto nutné spolehlivě vyloučit jiné příčiny anémie, tj. akutní nebo chronické krvácení, hemolýzu, deficit vitamínu B12, folátu nebo železa, špatný nutriční stav pacienta, nebo anémii při renální insuficienci. Ke správnému zhodnocení příčiny anémie doporučujeme provést následující laboratorní vyšetření: KO+diff + retikulocyty, hladina železa a jeho vazebná kapacita, hladiny ferritinu, transferinu, vitamínu B12, folátu, LDH, bilirubinu konjugovaného a nekonjugovaného, urey, kreatininu, clearance kreatininu, albuminu, celkové bílkoviny, dále Coombsův test a v neposlední řadě vyloučit krvácení.

Dle WHO se rozlišují čtyři stupně anémie:

- | | | |
|--------------------|----|------------|
| • mírná | Hb | 95–109 g/l |
| • střední | Hb | 80–94 g/l |
| • těžká | Hb | 65–79 g/l |
| • život ohrožující | Hb | < 65 g/l |

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 ≈ 10 000 IU 3× týdně [^]
Eprex®		450 IU/kg ≈ 30 000–40 000 IU 1× týdně ^{**}
epoetin beta	s.c.	150 IU/kg ≈ 10 000 IU 3× týdně [^]
NeoRecormon®		450 IU/kg ≈ 30 000 IU 1× týdně [^]
darbepoetin alfa	s.c.	6,75 µg/kg ≈ 500 µg à 3 týdny
Aranesp®		2,25 µg/kg ≈ 150 µg 1× týdně [^]

Poznámky:

* účinnost srovnatelnou s dávkováním 10 000 IU 3× týdně prokázala až dávka 600 IU/kg » 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 µg/kg ≈ 300 µg. Dále je nutné znovu vyšetřit stav zásobního železa v organismu, případně pátrat po jiné příčině selhání léčby. V případě nadměrné (> 20 g/l) léčebné odpovědi je možno dávku snížit o 25 %. Pokud došlo k vzestupu hladiny Hb nad 120 g/l ukončete aplikaci ESP a v průběhu léčby chemoterapií pravidelně sledujte hladinu Hb. Obnovte podávání ESP při poklesu Hb < 120 g/l. Zvolte dávku ESP o 25 % nižší, než byla podávána před přerušением léčby ESP.

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

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

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

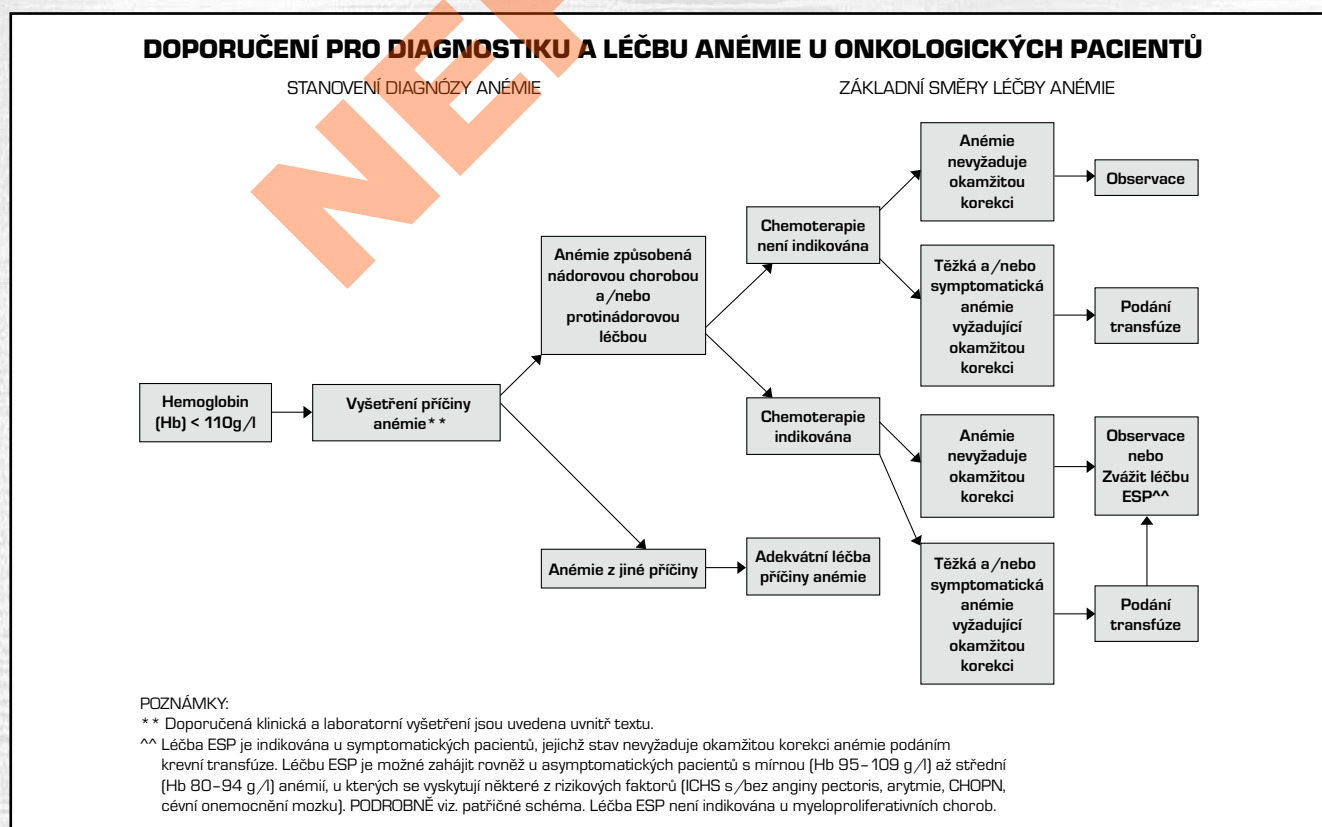
29.1.6 Bezpečnost podání

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, darbepoetin alfa). Tyto nové studie zahrnovaly onkologické pacienty, kteří a) nepodstupovali onkologickou léčbu nebo b) byli léčeni pouze radioterapií nebo c) byla cílová hladina (150–155 g/l) mimo registrované rozmezí (130 g/l) nebo d) se jednalo o dosud neregistrovaný ESP. Výsledkem zkoumání FDA je varování před používáním ESP mimo schválené indikace a cílovou hladinu Hb. Podávání ESP může být u onkologických pacientů se solidními nádory, kteří nejsou léčeni chemoterapií, spojeno se zvýšením morbidita a mortality. V souvislosti s terapií ESP je popisováno zvýšené riziko trombembolických příhod.

Literatura:

1. Bokemeyer C, Aapro MS, et al.: EORTC guidelines for use of erythropoietic proteins in anaemic patients with cancer: 2006 update. *Eur J Cancer*, 2007, 43, str. 258-270.
2. Practice Guidelines in Oncology - v.3.2007 Cancer- and Treatment-Related Anemia. www.nccn.org.
3. Bulíková A. Anémie z poruchy syntézy hemu. In: Penka M, Bulíková A, Matýšková J., et al. *Hematologie I - neonkologická hematologie*. Grada 2001, 1. vydání, 201 stran, str. 18-19.

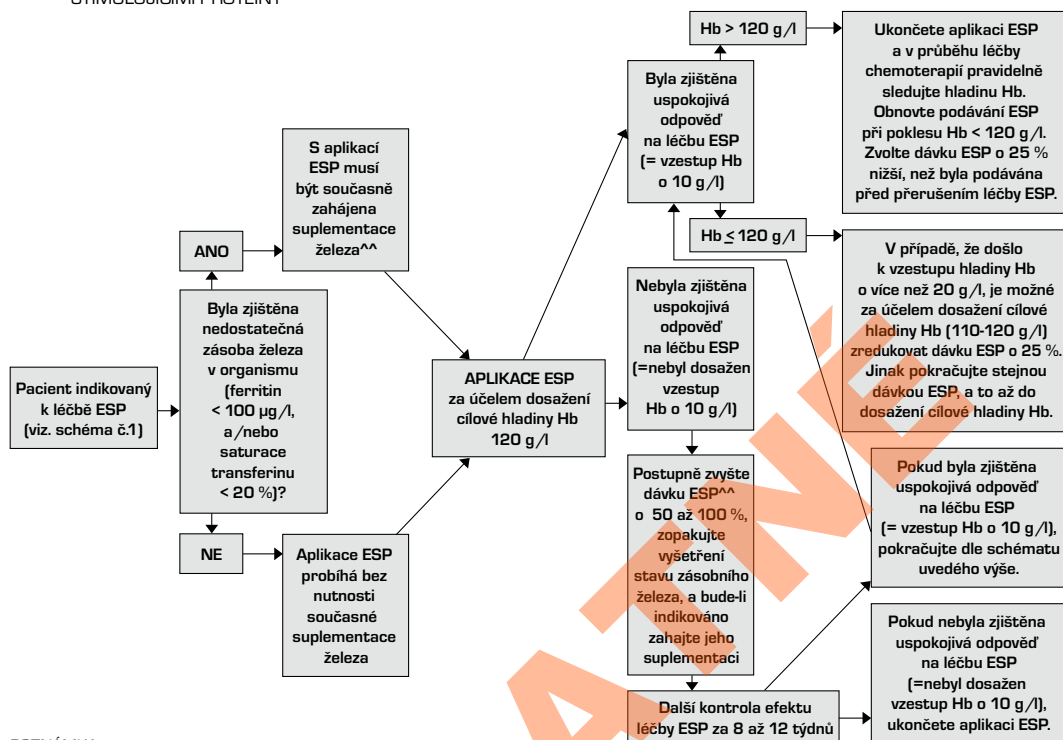


DOPORUČENÍ PRO LÉČBU ANÉMIE, ZPŮSOBENÉ NÁDOROVOU CHOROBOU A/NEBO CHEMOTERAPIÍ, ERYTROPOÉZU STIMULUJÍCÍMI PROTEINY (ESP)

ZAHÁJENÍ LÉČBY ERYTROPOÉZU
STIMULUJÍCÍMI PROTEINY

DÁVKOVÁNÍ ESP

KONTROLA EFEKTU LÉČBY



POZNÁMKA:

^^ Podrobnosti jsou uvedeny uvnitř textu

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. redukcí 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), používaly 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).

29.2.3 Sekundární profylaxe febrilní neutropenie

Proběhlá epizoda FN je samostatným rizikovým faktorem k výskytu dalších epizod FN v průběhu dané chemoterapie. S novou epizodou FN se zvyšuje i pravděpodobnost vzniku komplikací jejího průběhu, včetně dalšího prodloužení intervalů mezi jednotlivými aplikacemi chemoterapie a/nebo redukce intenzity dávky chemoterapie. Obecně platí doporučení použít G-CSF k sekundární profylaxi FN v případě kurativní léčby. 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.

29.2.4 Léčba febrilní neutropenie

Není doporučeno rutinní užívání G-CSF v léčbě nekomplikované FN. Randomizované studie prokázaly, že podání růstových faktorů myeloidní řady zkracuje délku trvání neutropenie, zvyšuje léčebnou odpověď na antibiotický režim a v některých studiích také zkracuje délku hospitalizace. Nesnižuje úmrtnost na FN a nezkracuje dobu podávání antibiotik. Z aplikace G-CSF v době vzniku nebo v průběhu FN má prospěch pouze skupina nemocných s přítomností závažných komplikací nebo s rizikovými faktory jejich rozvoje.

Jedná se o nemocné s:**1) FN komplikovanou:**

- multiorgánovým 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

29.2.5 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 147, v kapitole číslo 31.

29.2.6 Dávkování a způsob podání G-CSF

Filgrastim: 0,5 MU (5 µg)/kg/den. Z důvodů růstové stimulace myeloidních buněk by první dávka filgrastimu neměla být podána v rozmezí 24 hodin před a 24 hodin po cytotoxické chemoterapii. Filgrastim může být podáván denně, upřednostňována je aplikace podkožní injekcí. Denní podávání filgrastimu by mělo pokračovat až do doby, než byla překonána nejnižší očekávaná hranice množství (nadir) neutrofilů a než se jejich počet vrátil zpět do normálního rozmezí.

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

29.2.7 Nežádoucí účinky a kontraindikace použití G-CSF

Nejčastějším nežádoucím účinkem, který byl pozorován v souvislosti s podáváním doporučených dávek G-CSF byly bolesti pohybového systému mírné až střední intenzity. Tyto bolesti lze obvykle potlačit běžnými analgetiky. G-CSF nesmí být podávány pacientům se známou přecitlivělostí na účinnou nebo na kteroukoli pomocnou látku. Filgrastim nesmí být používán ke zvýšení dávky cytotoxické chemoterapie nad rámec ustanovených režimů dávkování. Filgrastim nesmí být podáván pacientům s těžkou vrozenou (kongenitální) neutropenií (Kostmanův syndrom).

29.2.8 Bezpečnost klinického použití G-CSF

Použití filgrastimu a pegfilgrastimu nebylo studováno u pacientů, kterým byla podávána chemoterapie s cytostatiky s pozdním myelosupresivním účinkem (např. nitrosurea, mitomycin C). Použití filgrastimu nebylo studováno u pacientů, kterým byly podávány 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.

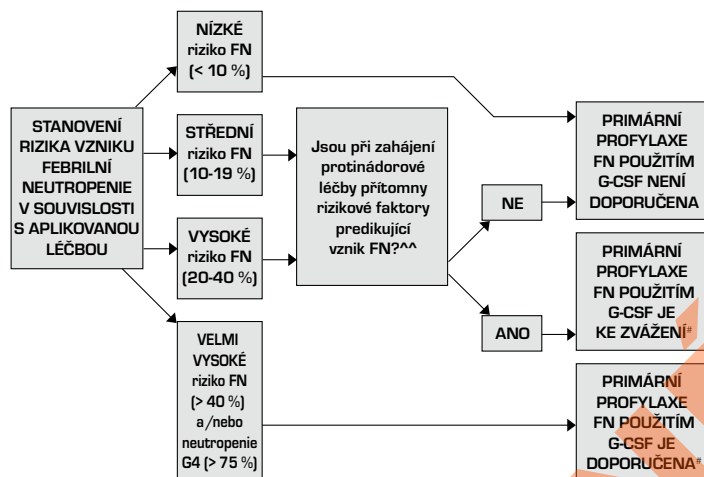
Samotný faktor stimulující kolonie granulocytů (G-CSF) může podporovat růst myeloidních buněk in vitro a podobné účinky lze pozorovat i u některých nemyeloidních buněk in vitro.

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/protokoly/neutropenie.pdf.
11. Projekt DIOS: Hodnocení zdravotních technologií (HTA) v onkologii - intenzita dávky chemoterapie. <http://dios.registry.cz>.
12. Doorduijn JK, Buijt I, van der Holt B, et al. Economic evaluation of prophylactic granulocyte colony stimulating factor during chemotherapy in elderly patients with aggressive non-Hodgkin's lymphoma. *Haematologica.* 2004 Sep;89(9):1109-17.
13. Vogel CL, Wojtukiewicz MZ, Carroll RR, 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:

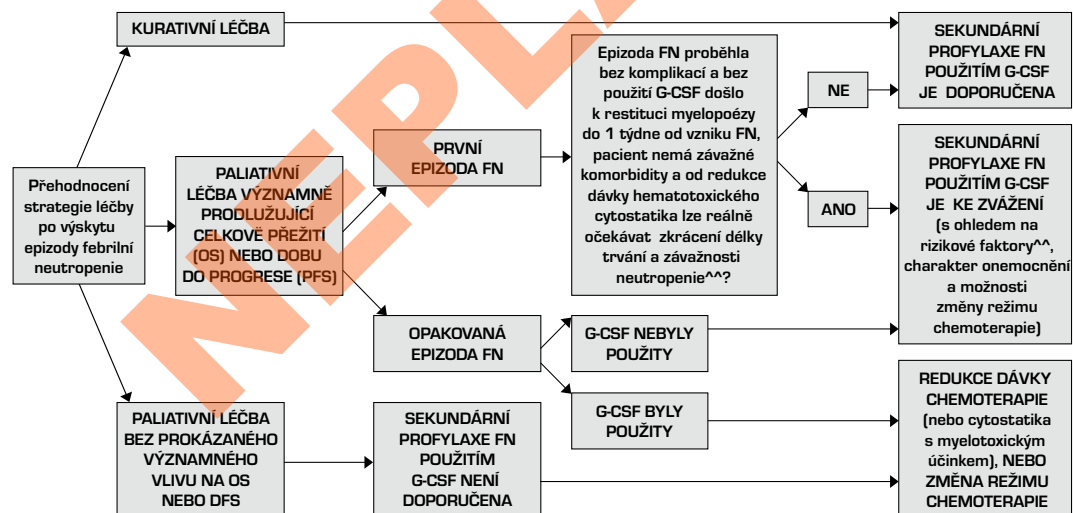
^^ Rizikové faktory vzniku febrilní neutropenie, případně rozvoje závažných komplikací jejího průběhu, které jsou determinovatelné před zahájením protinádorové léčby, jsou podrobně rozvedeny uvnitř textu.

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. FARMAKOTERAPIE NÁDOROVÉ BOLESTI

Úvod

Bolest představuje jeden z nejzávažnějších projevů nádorového onemocnění. Léčba bolesti je nedílnou součástí onkologické péče. Úleva od bolesti obvykle neznamená úplnou bezbolestnost, ale zmírnění bolesti na dobře snesitelnou míru. Cílem je, aby bolest pacienta neomezovala v jeho aktivitách a negativně neovlivňovala jeho prožívání.

Hodnocení bolesti

Má-li být léčba bolesti racionální, je nutné bolestivý stav správně zhodnotit. Základní hodnotící kritéria jsou:

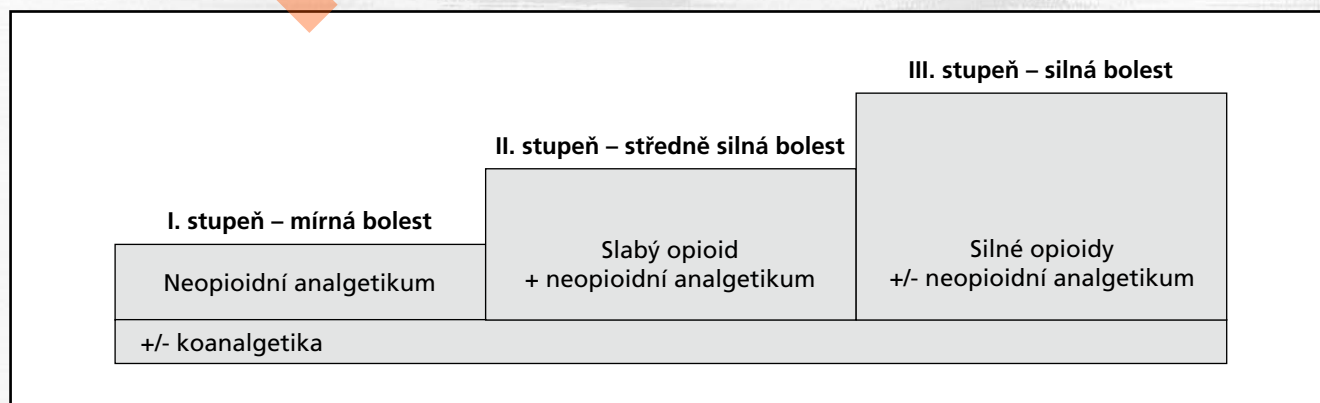
- příčina bolesti (je bolest vyvolána nádorem, protinádorovou léčbou, nemá souvislost s nádorem?)
- typ bolesti: somatická, viscerální, neuropatická, smíšená
- časový průběh bolesti: trvalá stabilní, trvalá s kolísavou intenzitou, intermitentní
- intenzita bolesti

Základním pilířem léčby nádorové bolesti je farmakoterapie

Obecná pravidla farmakologické léčby1

1. Při léčbě se řídíme především pacientovým údajem o intenzitě a charakteru bolesti.
2. Analgetika volíme podle intenzity bolesti. Schematicky tento přístup znázorňuje třístupňový analgetický „žebříček“ WHO (viz Schéma č.1).
3. V léčbě neuropatické a smíšené bolesti zahajujeme léčbu podáváním koanalgetik pro léčbu neuropatické bolesti (antikonvulziva, antidepresiva) a v případě nedostatečného efektu přidáváme analgetika (obvykle 2. nebo 3. stupně).
4. Při trvalé bolesti podáváme analgetika v pravidelných časových intervalech. Délka intervalu závisí na farmakokinetických vlastnostech jednotlivých léků a lékových forem.
5. K zajištění dostatečné kontroly bolesti při její kolísavé intenzitě je někdy třeba kombinovat lékové formy opioidů s dlouhým účinkem s lékovými formami s rychlým uvolňováním.
6. Dávku analgetik stanovujeme vždy individuálně podle analgetického účinku a nežádoucích účinků.
7. Pravidelně hodnotíme výskyt nežádoucích účinků. Výskyt nežádoucích účinků není důvodem k přerušení podávání analgetik, ale k léčbě a řešení těchto nežádoucích účinků.

Schéma č. 1: Analgetický žebříček WHO



Analgetika I. stupně žebříčku WHO

- jsou indikována v monoterapii k léčbě mírné a středně silné nocicepční somatické a viscerální bolesti, pro léčbu silné bolesti je třeba vždy kombinace s opioidy
- pokud po nasazení těchto léků v maximální dávce není během 1-2 dní dosaženo zmírnění bolesti na snesitelnou míru, je indikován přechod na analgetika II. nebo III. stupně žebříčku WHO
- zvyšování dávek neopioidních analgetik nad uvedenou maximální denní dávku obvykle nevede k posílení analgetického účinku, ale ke zvýšení rizika závažných nežádoucích účinků
- kombinace paracetamolu a metamizolu s nesteroidními antiflogistiky (NSA) zvyšuje analgetický účinek
- kombinace více nesteroidních antiflogistik není racionální a zvyšuje riziko nežádoucích účinků

Tabulka č.1: Přehled nejčastěji užívaných neopioidních analgetik

Látka	Aplikace	Nástup účinku	Obvyklá dávka (mg)	Max. denní dávka (mg)	Poznámka
Analgetika – antipyretika					
Paracetamol	p.o., p.r., i.v.	30 min	4x 500-1000	4x 1000	
Metamizol	p.o., i.v.	30 min	4x 500	6x 1000	Není vhodný k dlouhodobé léčbě – riziko závažné agranulocytózy
COX 2 neselektivní NSA					
Ibuprofen	p.o.	15-20 min	4x 400	4x 600	
Diclofenac	p.o., p.r., i.m., i.v.	30 min	3x 50	3x 50	
Naproxen	p.o.	2 h	2x 250	2x 500	
Indometacin	p.o., p.r.	60 min	2x 50	2x 100	
COX 2 preferenční NSA					
Nimesulid	p.o.	30-60 min	2x100	2x 100	Pacienti lépe snášeni než ostatní neselektivní NSA. Při dlouhodobém užívání je popisováno riziko závažná hepatotoxicita
Meloxicam	p.o., p.r.	90 min	1x15	1x 15	Pacienti lépe snášeni než ostatní neselektivní NSA. V ČR zatím registrován pouze pro léčbu revmatologické bolesti
COX 2 selektivní NSA					
Celecoxib	p.o.	45 min	2x 100	2x 200	Nižší riziko gastrotoxicity a krvácení než neselektivní NSA. V ČR zatím registrován pouze pro léčbu revmatologické bolesti
Etoricoxib	p.o.	30 min	1x60	1x 120	Nižší riziko gastrotoxicity a krvácení než neselektivní NSA. V ČR zatím registrován pouze pro léčbu bolesti při dnové artritidě, revmatoidní artritidě a osteoartróze
Parecoxib	i.v., i.m.	10 min	40 mg	80 mg	

Analgetika II. stupně žebříčku WHO („slabé“ opioidy)

- jsou indikována k léčbě středně silné a silné bolesti, výhodné je podání v kombinaci s neopioidními analgetiky a koanalgetiky
- pokud po nasazení těchto léků v maximální dávce (v kombinaci s neopioidními analgetiky) není do několika dnů dosaženo zmírnění bolesti na snesitelnou míru, je třeba zvážit přechod na analgetika III. stupně dle WHO (silné opioidy)
- v případě silné bolesti působené nádorem (např. kostní metastázy, prorůstání nádoru do měkkých tkání a nervových pletení) je obvykle indikováno podání silných opioidů (analgetika III. stupně dle WHO) bez předchozí léčby slabými opioidy

Tabulka č. 2: Přehled slabých opioidů

Látka	Aplikace	Nástup účinku	Obvyklá dávka (mg)	Max. denní dávka (mg)
Kodein	p.o.	30–60 min	4× 30	240 mg
Dihydrokodein	p.o.	2–3 h	2× 60	240 mg
Tramadol	p.o., p.r., i.v., i.m., s.c.	20–30 min	4× 50	400 mg

Analgetika III. stupně analgetického žebříčku WHO („silné“ opioidy)

- silné opioidy jsou základní lékovou skupinou pro léčbu silné nádorové bolesti
- silné opioidy jsou indikovány vždy, když se bolest nepodaří v přijatelně krátké době zmírnit slabšími analgetiky (tj. slabými opioidy a neopioidními analgetiky), a to bez ohledu na prognózu základního onemocnění
- dávku postupně zvyšujeme („titrujeme“) podle analgetického účinku a míry nežádoucích účinků, rychlost zvyšování dávky závisí na intenzitě bolesti a farmakologických vlastnostech léku. Obvyklé počáteční dávky u pacientů, kteří dosud nebyli léčeni silnými opioidy, uvádí tabulka č.3. Pokud při dané dávce není bolest dostatečně tlumena, zvýšíme dávku o 30–50 %
- k počátečnímu nalezení účinné dávky jsou výhodnější lékové formy s rychlým uvolňováním, při použití lékových forem s pomalým uvolňováním je třeba k posouzení účinnosti dané dávky a rozhodnutí o případném zvýšení vyčkat dosažení vyrovnané plazmatické hladiny (u retardovaného morfinu, hydromorfonu a oxycodonu 3 dny, u transdermálního fentanylu a buprenorfinu 5–7 dní)
- je výhodné kombinovat silné opioidy s neopioidními analgetiky a koanalgetiky
- není vhodné kombinovat v dlouhodobé pravidelné medikaci silné a slabé opioidy. Slabé opioidy (především tramadol) mohou být použity v léčbě průlomové bolesti u pacientů léčených silnými opioidy
- někdy je výhodné kombinovat lékové formy s pomalým uvolňováním (podávané pravidelně) a lékové formy s rychlým uvolňováním (podávané „dle potřeby“ v případě průlomových bolestí)
- je třeba pravidelně hodnotit a léčit případné nežádoucí účinky silných opioidů (zácpa, nevolnost, sedace)
- mezi pacienty existuje velká variabilita účinku (a nežádoucích účinků) jednotlivých opioidů. Při nevýhodném poměru analgezie a nežádoucích účinků, nebo vzniku tolerance na určitý opioid, je výhodné zkusit jiný opioid (tzv. „rotace opioidů“)
- při stanovení dávky nového opioidu vycházíme z tzv. ekvianalgetické dávky (dávky se stejným analgetickým účinkem) – viz tabulka č.4. Přepočet má orientační hodnotu a je nutno brát v úvahu individuální charakteristiky pacienta (např. věk, přidružená onemocnění, orgánové dysfunkce atd.). Podle toho je vhodné vypočtenou dávku ještě přizpůsobit. Vypočítanou dávku obvykle na začátku redukuje o 30–50 %.

Tabulka č. 3: Přehled silných opioidů

Látka	Aplikace	Nástup účinku	Trvání účinku	Obvyklá dávka (mg)	Max. denní dávka (mg)	Poznámka
Morfin s rychlým uvolňováním	p.o., p.r., s.c., i.m., i.v.	20–30 min	4–6 h	10 mg à 4 h	Není stanovena	Ekvianalgetické poměrné dávky: p.o.: p.r. = 1 : 1 p.o.: s.c. = 2–3 : 1 p.o.: i.v. = 3 : 1
Morfin s řízeným uvolňováním	p.o., p.r.	3–5 h	12 h	30 mg à 12 h	Není stanovena	
Fentanyl TTS	náplast	8–12 h	72 h	25 ug/h	Není stanovena	
Fentanyl citrát k transukózní aplikaci	Tablety k bukalní aplikaci, spray k nasální aplikaci	5–15min	3–4h	Individuální 200–400ug	Není stanovena	Specifické lékové formy k léčbě průlomové bolesti, nasální spray je v ČR již registrován
Oxycodon s řízeným uvolňováním	p.o., p.r.	1–3 h	8–12 h	10 mg à 12 h	Není stanovena	
Buprenorfin s rychlým uvolňováním	sublingv.	0,5–1 h	6 h	0,2 mg à 6 h	0,4 mg à 6 h	V ČR v současné době registrován pouze k substituční léčbě drogově závislých
Buprenorfin TDS	náplast	10–12 h	72–84 h	35 ug/h	140 ug/h	U většiny pacientů lze náplast měnit po 84 hodinách, tedy pravidelně 2× týdně
Hydromorfon s řízeným uvolňováním	p.o.	3–5 h	12 h	4–6 mg à 12 h	Není stanovena	U preparátu Jurnista je délka účinku 24 hod. Lze podávat v jedné denní dávce

Silné opioidy, které nejsou vhodné k léčbě chronické nádorové bolesti, nebo s jejich užitím v této indikaci nejsou dostatečné zkušenosti

Pethidin
Piritramid
Sufentanil
Remifentanil

Tabulka č. 4: Ekvianalgetické dávky opioidů

Tabulka porovnává ekvianalgetické denní dávky opioidů. Celkovou denní dávku je třeba přepočítat na jednotlivou dávku s ohledem na lékovou formu a její poločas účinku. (např. 60 mg morfinu/24h kontinuálně s.c. odpovídá 24 mg hydromorfonu/24h. Tuto dávku lze podat jako Palladone 12 mg 2x denně, nebo Jurnista 24 mg 1x denně)

Morfin ¹ s.c. (i.m., i.v.) d	10	20	30	40	50	60	80	100	200
Morfin p.o. mg	20–30	40–60	90	120	150	180	240	300	600
Fentanyl TTS µg/hod	12	25		50		75	100	125	250
Oxykodon mg p.o.	20 (15)	40 (30)	60 (45)	80 (60)	100 (75)	120 (90)	160 (120)	200 (150)	400 (300)
Buprenorfin TDS µg/h	17,5	35	52,5	70	87,5	105	140		
Hydromorfon mg p.o.	4	8	12	16	20	24	32	40	80
Petidin mg i.m.	100 (75)								
Piritramid mg i.m.	15	30	45						

1) u morfinu při převodu z parenterálního na perorálního podání vycházíme z poměru 1:3, tj. 10 mg morfinu s.c. odpovídá 20–30 mg morfinu p.o. s rychlým uvolňováním

Léčba průlomové bolesti

Jako průlomovou bolest označujeme krátkodobé epizody silné bolesti u pacientů, kteří se léčí pro chronickou bolest a ta je většinu dne dobře zmírněna zavedenou analgetickou medikací. Průlomová bolest se vyskytuje u 40–60 % pacientů s chronickou nádorovou bolestí. Základním požadavkem na vhodný lék k léčbě průlomové bolesti (tzv. „záchranný lék“) je rychlý nástup a krátké trvání účinku, dostatečný analgetický účinek a příznivý profil nežádoucích účinků.

Podle charakteru a trvání bolesti volíme jednu z následujících strategií:

1. Zvýšení dávky základní analgetické medikace.
2. Podání záchranné dávky neopioidního analgetika. Je nutné používat neretardované lékové formy. Při častém užívání záchranných dávek hrozí nebezpečí překročení nejvyšší bezpečné denní dávky.
3. Podání záchranné dávky opioidů. Velikost jednotlivé záchranné dávky je individuální, obvykle ale v rozmezí 5–15 % celkové denní dávky. U velmi krátkých epizod průlomové bolesti (v délce několika sekund až několika minut nejsou perorální a parenterální dávky tramadolu a morfinu účinné). Jejich účinek nastupuje až po odeznění epizody bolesti. Významným přínosem bude uvedení na trh fentanylu k transukosní aplikaci, které očekáváme v roce 2010 (viz Tab.č.3 Přehled opioidů).

Pomocná analgetika (koanalgetika)

Jako pomocná analgetika označujeme lékové skupiny, které se podávají současně s analgetiky v léčbě určitých specifických bolestivých stavů. Podle toho bývají dělena na koanalgetika k léčbě:

- kostní bolesti
- neuropatické bolesti
- viscerální bolesti (při maligní střevní obstrukci)
- centrální neuropatické bolesti a bolesti při intrakraniální hypertenzi

Kostní nádorová bolest

Jedná se obvykle o převážně nocicepční somatickou bolest. Někdy je přítomná neuropatická složka. Při léčbě užíváme kombinaci opioidních a neopiodních analgetik. Při vyjádřené neuropatické složce přidáváme antikonvulziva nebo antidepresiva (viz tab. č. 5). Analgetický efekt bisfosfonátů (viz tabulka č. 5) byl prokázán u kostního postižení při nádoru prsu, prostaty, plic, ledvin a mnohočetného myelomu. U pacientů s bolestmi při rozsáhlém metastatickém postižením skeletu bývají analgeticky účinné kortikoidy (např. prednisolon 20-40 mg, dexametazon 4-8 mg).

Viscerální bolest

Při léčbě viscerální bolesti používáme kromě analgetik také spasmolytika (viz tab. č. 5). V případě bolesti z distenze pouzdra jater nebo sleziny bývají účinné kortikoidy.

Neuropatická bolest

Maligní neuropatická bolest bývá dělena na bolest vyvolanou útlakem nervových struktur a poškozením nervových struktur. Přechod mezi oběma typy je plynulý. U bolestí vyvolaných kompresí nervových struktur (např. akutní fáze maligní míšní komprese, útlak nervových pletení tumorozní expanzí v páni) obvykle zahajujeme léčbu kombinací analgetik a kortikoidů. Při nedostatečném efektu přidáváme koanalgetika ze skupiny antikonvulziv a antidepresiv. U bolesti vyvolané poškozením nervových struktur (např. infiltrace brachiálního plexu Pancoastovým tumorem, interkostobrachialní neuralgie po mastektomii a bolestivé neuropatie po chemoterapii) zahajujeme léčbu antikonvulzivy a/nebo antidepresivy a v případě nedostatečného účinku přidáváme analgetika (nejčastěji opioidní).

Bolest při nitrolební hypertenzi

Farmakologická léčba spočívá v antiedematozní terapii (manitol, kortikoidy) a aplikaci analgetik.

Tab. č. 5: Nejčastěji používaná koanalgetika

Typ bolesti	Koanalgetika	Obvyklá denní dávka v mg
Neuropatická bolest	Gabapentin	900–1800
	Pregabalin	150–600
	Carbamazepin	600–1600
	Fenytoin	300–500
	Amitriptylin	25–75
	Clomipramin	25–75
Centrální bolesti, intrakraniální hypertenze, viscerální bolesti	Dexametazon	8–36
Bolesti kostních metastáz	Clodronát	1600 mg p.o.
	Pamidronát	60–90 mg/ 3–4týdny
	Zoledronát	4 mg/3–4 týdny i.v.
	Ibandronát	6 mg/3–4 týdny i.v.
Viscerální bolesti	Butylscopolamin	60–120

Předpoklady úspěšné léčby onkologické bolesti

- správné zhodnocení bolestivého stavu (podle intenzity, charakteru, časového průběhu)
- využití farmakologických a nefarmakologických postupů v léčbě
- pravidelné sledování analgetického účinku, nežádoucích účinků a řešení těchto nežádoucích účinků
- zasazení léčby bolesti do komplexního plánu onkologické léčby s optimálním využitím postupů protinádorové léčby
- podpůrná komunikace a psychologická podpora, která zohledňuje v jaké fázi nemoci se pacient nachází a jak se na svou situaci adaptoval
- včasné odeslání nemocného na specializované pracoviště léčby bolesti v případě nedostatečné odpovědi na analgetickou léčbu

Literatura:

1. Metodické pokyny pro farmakoterapii chronické nádorové bolesti. Kolektiv autorů. Bolest 12, 2009, Suplementum2, s.21-27
2. National Comprehensive Cancer Network (NCCN): Practice guidelines in oncology –v.1.2009. Cancer pain, September 2009, 50s.

31. DOPORUČENÍ PRO LÉČBU KOŽNÍCH ZMĚN V DŮSLEDKU TERAPIE INHIBITORY EGFR (PRO ROK 2010)

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

- Kožní změny v důsledku protinádorové léčby na podkladě blokády EGFR patří k nejčastějším nežádoucím účinkům. Objevují se většinou již během prvních týdnů léčby. Projevy tzv. kožní toxicity u inhibitorů EGFR zahrnují především akneiformní exantém papulopustulózního typu. Dále pak suchost kůže (xeróza), tvorbu fisur a ragád, paronychia, poruchy růstu vlasů, pruritus, pozánětlivé hyperpigmentace, teleangiektazie a slizniční změny.

Pro nežádoucí kožní změny vyvolané inhibitory EGFR se používá také název **PRIDE syndrom** (z angl. **P**apulopustules and/or **p**aronychia, **R**egulatory abnormalities of hair growth, **I**tching, **D**ryness caused by **E**pidermal growth **f**actor inhibitors).

U většiny pacientů s těmito kožními nežádoucími účinky není nutné do anti-EGFR léčby zasahovat a ke zvládnutí kožních změn stačí vhodná lokální, popřípadě celková léčba.

U závažnějších nálezů lze dočasně redukovat dávku EGFR inhibitoru, vysazení je nutné jen u nejzávažnějších reakcí.

Preventivní opatření:

- nevhodné je používání běžných sprchových gelů, alkoholových roztoků a dalších přípravků, které vysušují kůži
- k promazání kůže pravidelně používat krémy, mastné krémy, masti (tzv. emolienca), např. Infadolan, Bepanthen, Vitella, obsah 2–5 % močoviny v přípravku je výhodou – široký sortiment je dostupný v lékárnách,
- na podrážděnou kůži aplikovat hojivé antibakteriální krémy (volně prodejné v lékárnách – např. Dermali-bour, Cicabio krém, Cicaplast krém, Cicalfate krém a další)
- nutná je důsledná ochrana před UV zářením partií vystavených slunci (fotoprotekce), vyhovují přípravky s SPF 50+, vhodné jsou přípravky s minerálními filtry nebo s lipozómy (volně prodejné v lékárnách)

A. Akneiformní exantém (podle klasifikace NCI-CTC verze 4):**Stupeň 1 (papuly a/nebo pustuly) - rozsah postižení <10 % BSA**

- dodržování preventivní opatření
- léčbu zahájit okamžitě při výskytu prvních kožních projevů (viz stadium 2)

Stupeň 2 (papuly a/nebo pustuly) – rozsah postižení mezi 10–30 % BSA – aplikace zevních léčiv 1–2x denně na postižené lokality:

- lékem volby je lokální metronidazol 2x denně (např. Rozex®, Rosalox®), přípravek je vázán na odbornost dermatovenerologa
- lokální antibiotika (clindamycin – Dalacin T eml, erytromycin – Eryfluid sol., Aknemycin 2000 ung, kombinace erytromycinu a zinku – Zineryt lot.),
- benzoylperoxid (Eclaran gel 5%, Akneroxid 5% gel) – je možné zkusit opatrně v tenké vrstvě na suchou kůži na hrudník, ne na obličej. Pozor – přípravek dráždí!
- topické kortikosteroidy lze zvážit krátkodobě na úvod léčby (Locoid crm., Elocrm., Afloderm crm.)

Stupeň 3 (papuly a/nebo pustuly) – rozsah postižení ≥ 30 % BSA – kombinace lokální léčby (viz stadium 2) a léčby celkové ve spolupráci s dermatologem:

- celkově tetracyklinová antibiotika dlouhodobě (Doxybene, Deoxymykoin 100 - 200 mg denně)
- při superinfekci *Staphylococcus aureus* protistafylokoková antibiotika (peniciliny, cefalosporiny)
- při neúspěchu této terapie snížení dávky EGFR inhibitoru

Stupeň 4 (generalizovaná exfoliativní bulózní nebo ulcerózní dermatitida, často se sekundární infekcí)

- přerušení léčby EGFR inhibitoru po nezbytně dlouhou dobu
- celkově tetracykliny ve vyšších dávkách (např. Doxybene 200 mg denně)
- při superinfekci *Staphylococcus aureus* protistafylokoková antibiotika
- v lokální léčbě kombinovat se vzdušnými obklady s antiseptickými roztoky např. Cyteal 3x denně po dobu 15 minut
- systémové kortikosteroidy (metylprednisolon v krátkém pulzu), dávku a dobu trvání přizpůsobit aktuálnímu klinickému obrazu

B. Ekzém, suchá kůže

- mastné krémy, masti, koupelové oleje (široký sortiment je volně prodejný v lékárně, přednost mají přípravky bez parfemace a konzervačních látek) opakovaně několikrát denně
- mírně až středně účinné kortikosteroidy (např. Locoid mast, Elocrm., Afloderm crm.) po dobu 1 týdne 1x denně na noc

C. Fisury, ragády

- do ragád lokální antibiotika (např. Framykoin®, Fucidin ung., Bactroban ung.) 2x denně
- masti s 5–10% ureou (např. Kerasal ung.)
- masti s 2% kyselinou salicylovou
- borargentová mast (2% boritá kyselina + 1% argentum nitricum)
- přípravky pro vlhké hojení ran (např. hydrokoloidní krytí)

D. Paronychia – při neúspěchu konzultace dermatovenerologa

- preventivní opatření (např. volné boty),
- antiseptické roztoky k obkladům či koupeli (hypermangan, povidonum iodatum, Cytéal), antiseptické masti (např. Betadine ung.)

- kortikosteroidní krémy, masti pod okluzivní obvaz, vhodné přípravky s obsahem antibiotika (např. Fucidin H crm., Belogent ung.)
- celkově antibiotika v běžných dávkách a běžné době podání podle citlivosti

E. Pruritus (svědění) kůže

- celkové podání antihistaminika v běžných dávkách (cetirizin, loratadin, hydroxyzin)
- lokálně aplikované slabé kortikosteroidy (např. Hydrocortison ung.) 1× denně na noc max. 10 dnů
- pravidelné promazávání kůže mastnými krémy, mastmi

Přípravky uvedené v závorkách jsou pouze příklady léčby. Na trhu existují další stejně kvalitní přípravky, které je možné s efektem použít.

Dermatoonkologická sekce při České onkologické společnosti ČLS JEP.

32. 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 aromatázy

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

Nepodkročitelné minimum:

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

Doporučená vyšetření:

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

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

Nepodkročitelné minimum:

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

Doporučená vyšetření:

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

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

Nepodkročitelné minimum:

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

Doporučená vyšetření:

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

Vysvětlivky:

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

* S účinností od 1. 4. 2008 byla 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

33. RADIOLOGICKÉ ONKO-INTERVENČNÍ METODY

Intervenční radiologické metody

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

Vaskulární onkologické intervenční postupy

Tyto metody využívají možnosti aplikovat cytostatikum a další látky cíleně do nádorového ložiska cestou přírodní tepny. Do vlastní nádorové tkáně můžeme aplikovat cíleně čisté cytostatikum. Tím dosáhneme mnohonásobně vyšší lokální koncentraci cytostatika. Cytostatikum můžeme podat navázané na embolizační materiál nebo smíchané s embolizačním materiálem. V takovémto případě vlastně ucpeme v nádoru cévy a dochází tak k ischemii nádoru. Cíleně ale můžeme podat i vlastní embolizační materiál bez cytostatika a to buď kvůli dosažení ischemie v nádoru nebo tehdy, když je nádor zdrojem krvácení (typickým příkladem jsou gynekologické tumory, tumory rekta a ledvin).

Perkutánní ablační techniky

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

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

Nevaskulární intervenční metody

Perkutánní drenáž (PTD)

Maligní žloutenka může být podmíněna řadou příčin, které lze rozdělit na primární nádory žlučových cest a nádorové procesy, které sekundárně stenózu žlučovodu vyvolávají. Např. tumory slinivky břišní, žlučníku a jater.

- V případě dilatace žlučovodu provázené klinickým a laboratorním nálezem, lze těmto nemocným nabídnout perkutánní drenáž (PTD). Metoda je výhodná především u nemocných s vysokou stenózou žlučových cest. Na provedenou PTD drenáž můžeme navázat biopsií ze žlučových cest. Histologická verifikace stenózy je nezbytně nutná pro naplánování další léčby především v případech, kdy chirurgický resekční výkon není možný. Pomocí endoskopických klíštěk můžeme odebrat perkutánní cestou vzorek tkáně ze stěny stenotického úseku žlučovodu. Po histologické verifikaci etiologie stenózy navážeme na zavedení PTD se zavedením kovového samoexpandibilního stentu.
- Výkon můžeme nabídnout i pacientům s restenózou ve stentu. Krátkodobé výsledky obou indikací jsou velmi dobré.
- Po zavedení stentu plánujeme těmto nemocným ve všech případech provedení brachyterapie (BRT), v některých případech i zevní radioterapii. Brachyterapie je především indikována u nemocných s cholangio-celulárním karcinomem (CCC).
- Intraluminální radiofrekvenční termoablace (RFA) umožní řešit především restenózy. Její význam při primární termoablacii stenózy před zavedením stentu není zatím jasný.

U pacientů s primárními a sekundárními nádory jater zvažujeme další intervenční metody:

Nemocným s maligním ložiskovým procesem v játrech můžeme nabídnout řadu onkointervenčních postupů. Patří sem především různé formy radiofrekvenční termoablace (RFA), chemoembolizace (TACE) a regionální chemoterapie (TACI). Tyto metody se v poslední době u nemocných s velkým tumorem (nádorem větším než 5 cm) kombinují.

- K TACE, využíváme buď superselektivní aplikaci suspenze Lipiodolu a cytostatika nebo selektivní či superselektivní podání Drug Eluting Beads (DC Bead)
- Indikace k TACE zvažujeme u nemocných s metastázami nádorů pankreatu zejména endokrinními, s cholangiocelulárním karcinomem (CCC), hepatocelulárním karcinomem (HCC) a maligními nádory žlučníku.

V případě onemocnění s metastázami v játrech musíme postupovat individuálně. I těmto pacientům můžeme nabídnout některou z onkointervenčních metod. Většina údajů v literatuře je publikovaná u pacientů s metastázami kolorektálního karcinomu, s hypervaskulárními metastázami hormonálních tumorů a karcinoidu.

- U pacientů s metastázami kolorektálního karcinomu je na prvním místě **zvažovaná RFA**. Hlavní indikací jsou hypervaskularizované metastázy. U větších metastáz lze nemocným nabídnout kombinovanou léčbu – TACE + RFA.
- Pokud provádíme chemoembolizaci, je u těchto nemocných spíše než Lipiodol indikované podání DCB. Na částice je možné navázat vhodné cytostatikum (doxorubicin, irinotekan). Výkon pak můžeme provádět i neselektivně do pravé či levé větve jaterní tepny.
- U nemocných s mnohočetnými, optimálně drobnými metastázami **do jater**, můžeme nabídnout regionální chemoterapii. Principem regionální chemoterapie je podání velkého množství cytostatika do jater přímo jaterní tepnou. Snažíme se tak dosáhnout v játrech co nejvyšší možnou koncentraci léku. Typ a množství cytostatika volíme podle různých protokolů. Léky můžeme podávat do jaterní tepny angiografickou cévkou či port-katétrem. Cévkou, stejně jako port-katétr, zavádíme Seldingerovou technikou (angiograficky v lokální anestézii) do arteria hepatica propria nebo do arteria hepatica communis.

Závěrem lze shrnout, že RFA a regionální chemoterapie jsou dnes u nemocných s metastázami do jater (neplatí to ale obecně pro všechny druhy metastatických tumorů) standardní metody léčby. Pozice TACE je stále nejasná a stejně jako kombinace těchto postupů by měla být prováděná zatím pouze v rámci studií a nejedná se zatím o standardní léčbu.

Maligní stenóza jícnu

Nemocným s maligní stenózou jícnu může intervenční radiolog zavést expandibilní stent a vyřešit tak jejich polykací potíže.

- Stent může být jak krytý, tak nekrytý, kovový i plastový. Při volbě stentu a rozhodování o indikaci výkonu musíme brát v úvahu:
 - Etiologii stenózy (histologickou verifikaci)
 - Prognózu nemocného (jedná se o krátkodobé trvalé řešení – řádově měsíce, dlouhodobé trvalé řešení – řádově rok i více, dočasné řešení – cílem je překlenout přechodné období a pak nabídnout nemocnému chirurgický výkon)
 - Přítomnost píštěle resp. riziko vzniku píštěle
 - Délku postižení
 - Tuhost stenózy
- Obecně panuje v literatuře shoda, že zavedení samoexpandibilního stentu má méně komplikací, než použití Herringovy protézy nebo by-passové chirurgické výkony (23, 24). Na druhé straně je třeba stále brát v úvahu, že nemocným lze nabídnout provedení gastrostomie nebo jejunostomie. I tyto výkony může provádět intervenční radiolog speciálními sety pod CT, skiaskopickou či UZ kontrolou. Po zavedení stentu je nemocného nutné sledovat, hlídat průchodnost stentu stejně jako eventuální hyperplazii sliznice, vznik píštělí či prorůstání tumoru.

Závěrem lze shrnout, že zavedení stentu nemocným s maligní stenózou jícnu stejně jako provedení gastrostomie je dnes standardní výkon, který je nutno nabízet na všech pracovištích, kde jsou tito pacienti léčeni. Je třeba počítat s tím, že ne každý z těchto nemocných může mít stejný typ stentu.

Tumory ledvin a plic

Radiologie hraje významnou roli v diagnostice a léčbě tumorů ledvin. Využít můžeme RFA, která má kurativní potencionál. U velkých nádorů ledvin můžeme nabídnout chemoembolizaci a to jako paliativní výkon. Embolizace je indikovaná v případech, kdy velký tumor ledviny krvácí. Samozřejmě lze nabídnout i kombinaci TACE a RFA.

- RFA dokáže zcela zlikvidovat tumor ledviny. Dochází přitom k minimálnímu poškození zdravé tkáně ledviny a pelvokalicheálního systému. Je ale nutné použít větší elektrodu, platí pravidlo 2 cm tumor = 3 cm elektroda. RFA je dnes především v USA spolu s perkutánní kryoterapií a mikrovlnami metodou první volby u nemocných s malým tumorem ledviny. RFA má jednoznačně kurativní potencionál u nádorů ledvin do 3,7, hranice je ale 5 cm. Výkon se provádí jak perkutánně, tak peroperačně. Při použití multipolární elektrody dosáhneme větší rozsah nekrózy. K nejčastějším komplikacím výkonu patří hematurie, poškození pánvičky a bolest. V souboru 200 nemocných nebyly pozorované žádné závažné komplikace, kompletní ablace bylo dosaženo v jednom sezení u 87 % nemocných, při opakování RFA u 93 % pacientů. Pokud byla velikost tumoru do 3,7 cm, pak bylo dosaženo kompletní ablace u 100 % nemocných, u tumorů 3,7–8,8 cm u 67 % nemocných. Doba sledování byla v průměru 53 týdnů.
- Chemoembolizace či prostá embolizace ledviny je dnes již historická metoda. Úspěch výkonu nezáleží na velikosti tumoru a TACE lze nabídnout i nemocným s velkým nádorem. Zásadní komplikací metody je velká bolest, která výkon provází. V podstatě se používá v 95 % Lipiodol a cytostatiku, výjimečně alkohol. Výkon je považovaný za paliativní a v literatuře byly opakovaně publikované údaje, že tento výkon prodlužuje život nemocných.

U nemocných s nádorem plic je vedle diagnosticky a stagingu těchto procesů možné nabídnout perkutánní RFA. RFA je jednak metoda, která slouží ke zmenšení objemu tumoru, jednak alternativa chirurgické léčby u selektovaných pacientů s ložiskem 3 cm velkým nebo menším. Indikovaní jsou především pacienti s dalšími komorbiditami, plicní nedostatečností, metastázami (velký počet ložisek limituje RFA) a bolestí. K hlavním komplikacím výkonu, které se vyskytují až u 76 % nemocných jsou v 10 % komplikace závažné (vyžadující další léčbu), např. pneumothorax, výpotek, ARDS, subkutánní emfyzém, obstrukční pneumonii, absces, krvácení, teplota, kašel, hemoptýza, bolest, myalgie. Mortalita dosahuje 0,2 %, morbidita 1,7 %.

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

Literatura:

1. Válek VA.: Percutaneous treatment of malignant stenoses of the biliary tract. *Cas. Lek. Cesk.*, 2002; 141: s. 388–392.
2. Nelsen KM., Kastan DJ., Shetty PC., et al.: Utilization Pattern and Efficacy of Nonsurgical Techniques to Establish Drainage for High Biliary Obstruction. *J. Vasc. Intervent. Radiol.*, 1996, 7, s. 751–756.
3. Soehendra N.: Common Areas of Interest Between Interventional Biliary Radiology and Endoscopy. *AJR*, 1995, 164, s. 547–551.
4. Golfieri R., Giampalma E., Muzzi C., et al.: Unresectable hilar cholangiocarcinoma: combined percutaneous and radiotherapeutic treatment. *Radiol Med.*, 2001; 101: 495–502.
5. Eschelman DJ., Shapiro MJ., Bonn J., et al.: Malignant biliary duct obstruction: long-term experience with Gianturco stents and combined-modality radiation therapy. *Radiology*. 1996; 200: 717–724.
6. Válek V., Kysela P., Kala Z., Kiss I., Tomášek J., Petera J.: Brachytherapy and percutaneous stenting in the treatment of cholangiocarcinoma: a prospective randomised study. *Eur. J. Radiol.*, 2007; 62: s. 175–179.
7. Tanaka N., Yamakado K., Nakatsuka A. et al.: Arterial chemoinfusion therapy through an implanted port system for patients with unresectable intrahepatic cholangiocarcinoma-initial experience. *Eur. J. Radiol.*, 2002; 41: 42–48.
8. Burger I., Hong K., Schulick R., et al.: Transcatheter arterial chemoembolization in unresectable cholangiocarcinoma: initial experience in a single institution. *J. Vasc. Interv. Radiol.*, 2005; 16: 353–361.

9. Chan SY., Poon RT., Ng KK., et al: Long-term survival after intraluminal brachytherapy for inoperable hilar cholangiocarcinoma: a case report. *World. J. Gastroenterol.*, 2005; 11: 3161–3164.
10. Becker G., Momm F., Schwacha H., et al: Klatzkin tumor treated by inter-disciplinary therapies including stereotactic radiotherapy: a case report. *World. J. Gastroenterol.*, 2005; 11: 4923–4926.
11. Kiss I., Marková J., Tomášek J., et al: Naše zkušenosti s intraarteriálním lokoregionální chemoterapií metastatického kolorektálního karcinomu do jater. *Vnitř. Lék.*, 2001, 47, s. 829–833.
12. Černá M., Köcher M., Švébišová H., et al: Dvouleté zkušenosti s chemoembolizací inoperabilních maligních tumorů jater. *Čes. Radiologie*, 2002, 56, s. 151–157.
13. Gates J., Hartnell GG., Stuart KE., et al: Chemoembolization of hepatic neoplasms: safety, complications, and when to worry. *RadioGraphics*, 1999, 19, p. 399–414.
14. Válek VA., Boudný J: Intervenční metody v léčbě maligních procesů jater. *Čas. Lék. Čes.*, 2002, 141, s. 471–478.
15. Gillams AR, Lees WR.: Five-year survival in 309 patients with colorectal liver metastases treated with radiofrequency ablation. *Eur. Radiol.*, 2009;19: 1206–1213.
16. Llovet JM, Burroughs A, Bruix J.: Hepatocellular carcinoma. *Lancet*, 2003; 362: 1907–1917.
17. Matsui O: Interventional oncology: new options for interstitial treatments and intravascular approaches : Superselective TACE using iodized oil for HCC: rationale, technique and outcome. *J. Hepatobiliary Pancreat. Surg.*, 2009; 3: [Epub ahead of print].
18. Lammer J., Malagari K., Vogl T., et al: Prospective Randomized Study of Doxorubicin-Eluting-Bead Embolization in the Treatment of Hepatocellular Carcinoma: Results of the PRECISION V Study. *Cardiovasc. Intervent. Radiol.*, 2009; 12: [Epub ahead of print].
19. Laspas F., Sotiropoulou E: Computed tomography-guided radiofrequency ablation of hepatocellular carcinoma: treatment efficacy and complications. *J. Gastrointestin. Liver Dis.*, 2009; 18: 323–328.
20. Huang X., Lü B., Meng LN: A meta-analysis of radiofrequency ablation for early hepatocellular carcinoma. *Zhonghua Nei Ke Za Zhi.*, 2008;47: 217–220.
21. Yamakado K., Nakatsuka A., Takaki H., et al: Early-stage hepatocellular carcinoma: radiofrequency ablation combined with chemoembolization versus hepatectomy. *Radiology*, 2008; 247: 260–266.
22. Bruix J., Sherman M., Llovet JM., et al: Clinical management of hepatocellular carcinoma. Conclusions of the Barcelona-2000 EASL conference. European Association for the Study of the Liver. *J. Hepatol.*, 2001; 35: 421–430.
23. Černá M., Köcher M., Dlouhý M., et al: FerX Ella esophageal covered stent. *Acta Univ. Palacki Olomuc Fac. Med.*, 2000;143:79–80.
24. Válek V, Hrobař P, Mrázová J, et al: Metal stents in patients with malignant and benign esophageal stenoses. *Rozhl. Chir.*, 1997; 76: 319–324.
25. Zagoria RJ., Traver MA., Werle DM., et al: Oncologic efficacy of CT-guided percutaneous radiofrequency ablation of renal cell carcinomas. *Am. J. Roentgenol.*, 2007; 189: 429–436.
26. Clark TW., Malkowicz B., Stavropoulos SW., et al: Radiofrequency ablation of small renal cell carcinomas using multitined expandable electrodes: preliminary experience. *J. Vasc. Interv. Radiol.*, 2006; 17: 513–519.
27. Neeman Z., Sarin S., Coleman J., et al.: Radiofrequency ablation for tumor-related massive hematuria. *J. Vasc. Interv. Radiol.*, 2005;16: 417–421.
28. Ahrar K., Matin S., Wood CG., et al: Percutaneous radiofrequency ablation of renal tumors: technique, complications, and outcomes. *J. Vasc. Interv. Radiol.*, 2005; 16: 679–688.
29. Zagoria RJ., Hawkins AD., Clark PE., et al: Percutaneous CT-guided radiofrequency ablation of renal neoplasms: factors influencing success. *Am. J. Roentgenol.*, 2004; 183: 201–207.
30. Onishi T., Oishi Y., Suzuki Y., Asano K.: Prognostic evaluation of transcatheter arterial embolization for unresectable renal cell carcinoma with distant metastasis. *BJU Int.*, 2001; 87: 312–315.
31. Lee JM., Jin GY., Goldberg SN.: et al: Percutaneous radiofrequency ablation for inoperable non-small cell lung cancer and metastases: preliminary report. *Radiology*, 2004; 230: 125–134.

34. SCREENINGOVÝ PROGRAM V ČR

Cílem screeningových programů je zvýšení časnosti zachytu zhoubných nádorů a přednádorových stavů, zvýšení podílu časných stadií malignit na úkor pokročilých stadií nádorových onemocnění, což povede k poklesu úmrtnosti na tato onemocnění.

Mamární screening: jedná se o organizované, kontinuální a vyhodnocované úsilí o časný záchyt zhoubných nádorů prsu u populace žen, které nepociťují žádné přímé známky přítomnosti karcinomu prsu.

- screening je prováděn z důvodů radiační ochrany a zabezpečení optimální kvality pouze ve screeningových centrech
- screening je hrazen z prostředků veřejného zdravotního pojištění včetně případných doplňujících vyšetření pouze z indikace praktického lékaře nebo registrujícího gynekologa
- pro nerizikovou ženskou populaci od věku 45 let ve dvouletých intervalech

Pro ženy s velmi vysokým rizikem vzniku zhoubného nádoru prsu existují speciální dispenzární programy. Pro ně je interval mezi jednotlivými vyšetřeními stanoven individuálně na základě míry rizika a dle věkové skupiny.

Ženy s vysokým rizikem vzniku zhoubného nádoru prsu:

- ženy se zárodečnou mutací genů spojených s vysokým rizikem vzniku karcinomu prsu (s mutací v genu BRCA1, BRCA 2, p53, dědičné syndromy způsobené mutací jiného genu-Peutz-Jeghersův sy, Cowdenův sy, Lynchův syndrom).
- ženy bez prokázané zárodečné mutace, u nichž je vzhledem k rodinné a osobní anamnéze empirické riziko vzniku karcinomu prsu vyšší jak 20% (riziko stanovuje zpravidla genetik)
- ženy s histologickým nálezem atypické duktální a lobulární hyperplazie
- ženy po radioterapii na oblast hrudníku, kterou prodělaly před 18. rokem věku

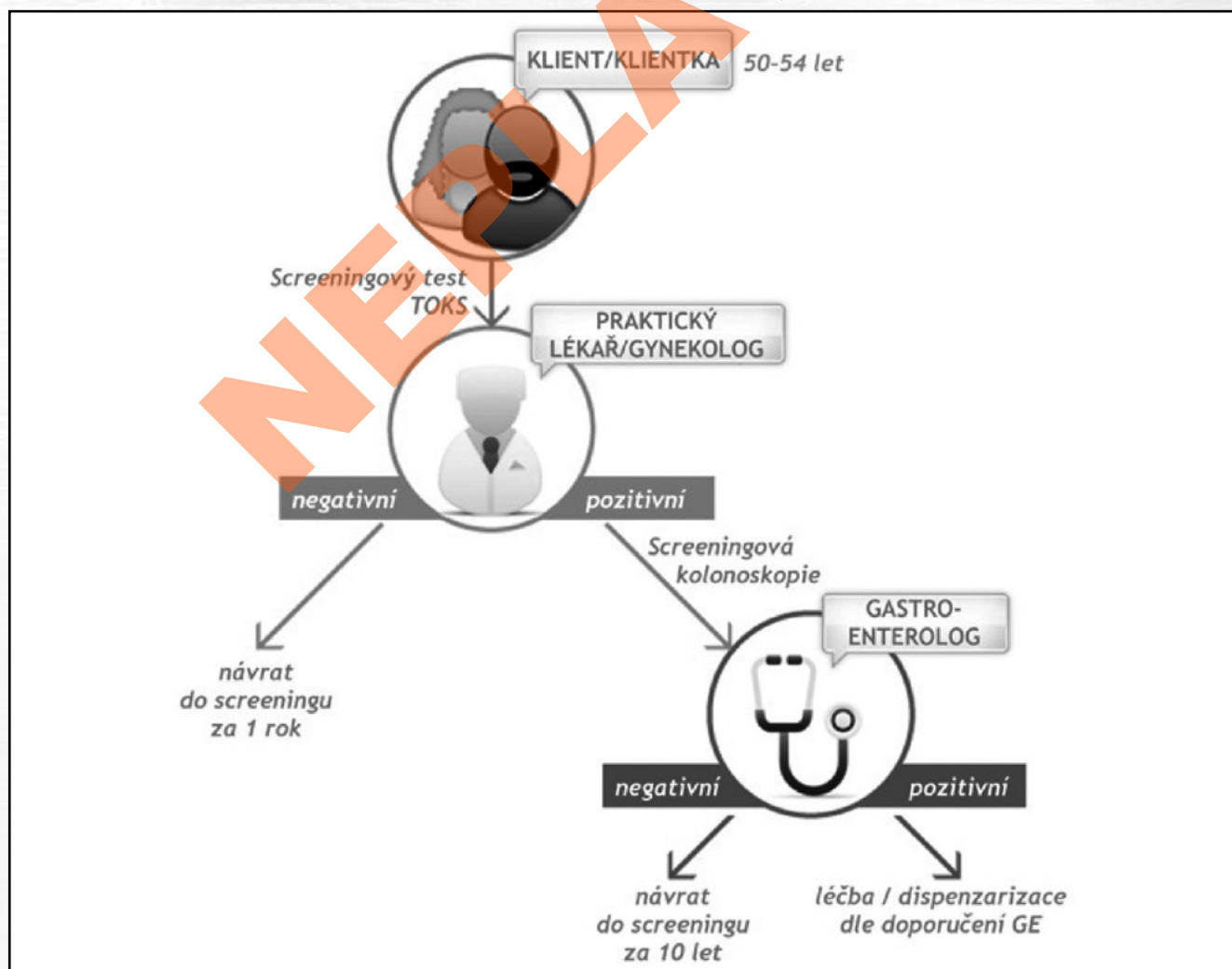
Screening kolorektálního karcinomu

Jedinci zahrnutí do screeningového programu nesmí splňovat kriteria osoby s vysokým rizikem vzniku kolorektálního karcinomu – s pozitivní rodinnou či osobní anamnézou pro vznik kolorektálního karcinomu.

Screeningový test TOKS lze získat u praktického lékaře či gynekologa.

Program je rozdělen do dvou kategorií.

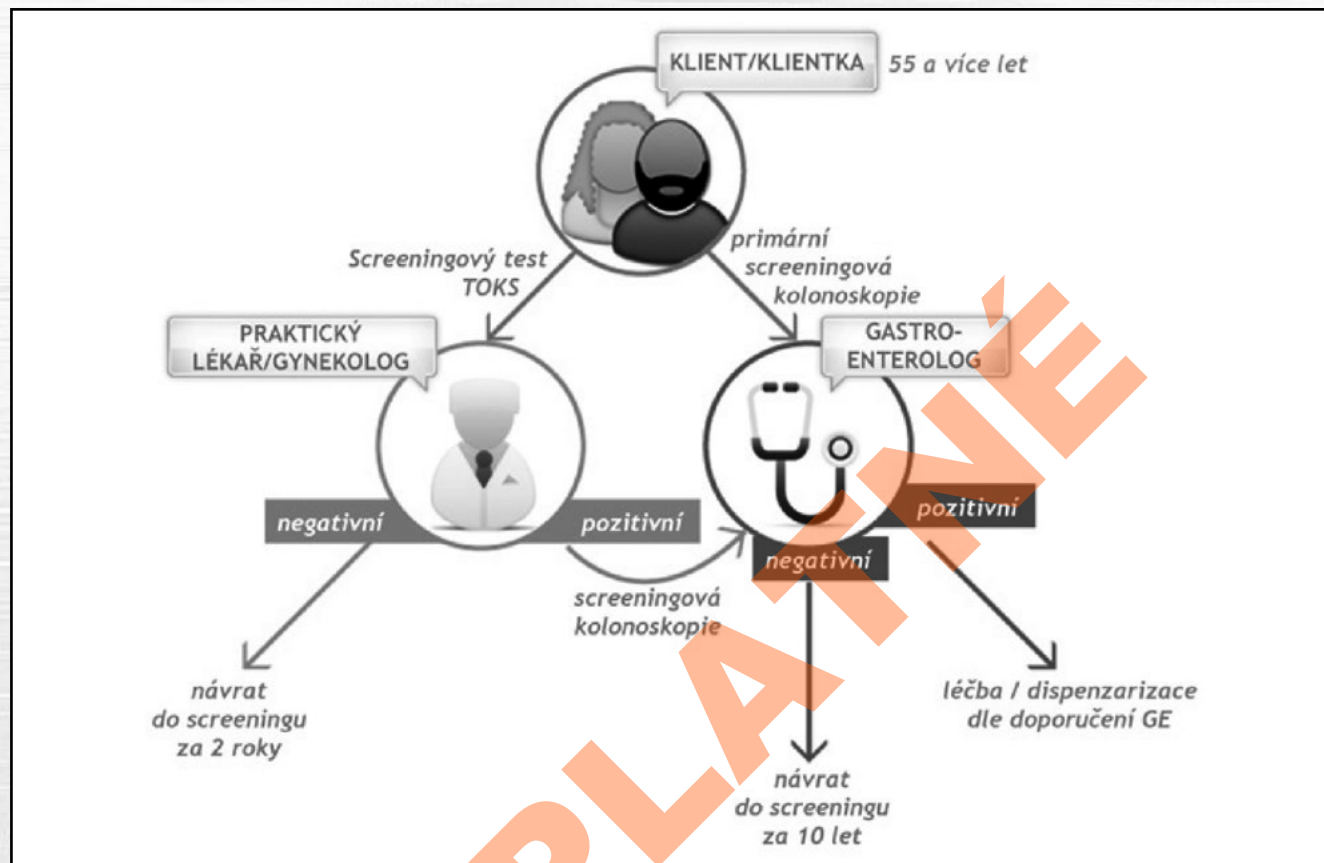
A. Asymptomatictí jedinci ve věku 50-54 let:



B. Asymptomatictí jedinci ve věku 55 let a starší:

V tomto případě jsou 2 možnosti postupu screeningu:

1. Opakovaný TOKS
2. Primární screeningová kolonoskopie jako alternativní metoda

**Screening karcinomu hrdla děložního**

Screeningem je míněno organizované, kontinuální a vyhodnocované úsilí o časný záchyt zhoubného nádoru děložního hrdla a jeho předstupňů prováděním preventivních cytologických vyšetření v celé populaci dospělých žen, které nepocítují žádné přímé známky přítomnosti nádorového onemocnění, se zvláštním zřetelem k těm, jež **nenavštěvují** pravidelně nebo vůbec ambulanci gynekologa.

Záměrem screeningu je **nabídnout** ženám v České republice kvalifikovaná preventivní (screeningové) vyšetření děložního hrdla v **laboratořích** splňujících kriteria moderní diagnostiky.

Cílem screeningu je zvýšit časnost záchytu zhoubných nádorů děložního hrdla a přednádorových stavů a tím snížit úmrtnost na rakovinu děložního hrdla v České republice.

Na preventivní vyšetření karcinomu děložního hrdla v referenční laboratoři má právo každá dospělá žena. Screeningovým vyšetřením se rozumí cytologické vyšetření navazující na preventivní prohlídku u registrujícího gynekologa, které je hrazeno z prostředků veřejného zdravotního pojištění ženám 1x za rok.

Ženy ve věku 25-60 let, které 2 roky nebyly v rámci gynekologické prevence vyšetřeny, obdrží od zdravotní pojišťovny, u které jsou ze zákona pojištěny, oznámení s doporučením gynekologického vyšetření. Nedostaví-li se, bude jim uvedena výzva zasílána každý následující rok.

Úhrada screeningu je prováděna cytologické laboratoři, která byla schválena Komisí Ministerstva zdravotnictví pro screening karcinomu děložního hrdla (dále komise).

Literatura: stránky ministerstva zdravotnictví

Pro mamární screening: věstník č.4/2010

Pro screening kolorektálního karcinomu: www.kolorektum.cz

Pro screening karcinomu hrdla děložního: věstník č. 9/2005

35. DIGITÁLNÍ KNIHOVNA CHEMOTERAPEUTICKÝCH REŽIMŮ – VERZE II

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

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

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

Základní struktura chemoterapeutických režimů je v knihovně ukládána tak, aby bylo možné definice využívat přímo v počítačových aplikacích. Každý přidávaný režim je nejprve dokoňponován 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/new> (verze II). Digitalizovány jsou režimy publikované v oficiální publikaci České onkologické společnosti a celá knihovna je pravidelně aktualizovaná. Další režimy jsou vkládány centrálně na základě podnětu garanta pro danou onkologickou diagnózu. Knihovna probíhá neustálou aktualizací a zpřesňováním, nyní obsahuje přes 200 chemoterapeutických režimů. V posledním roce byla rozšířena především o režimy tzv. biologické léčby, kterých neustále přibývá. Jednak se do praxe dostávají nové molekuly a jednak se nové preparáty aplikují v kombinaci s klasickými cytostatiky.

Výzva ke spolupráci

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

Poděkování

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

Literatura:

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

36. 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. Koncepte 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 postupně dosahování racionální dohody o plánování nákladů. Data již nejsou připravována pouze pro nákladnou farmakoterapii, je budována informační základna i pro ostatní modalitu 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. Abrahamová, 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.

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 progrese 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 progrese 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 evidováno 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 progres 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 většiny 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 modalit 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

NEPLATNÉ

NEPLATNÉ